

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Скворцова Наталия Валерьевна

**КОМОРБИДНОСТЬ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.21 – гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Ивановна Поспелова

Новосибирск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 КОМОРБИДНОСТЬ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1 Множественная миелома, современные представления	18
1.2 Поражение внутренних органов	22
1.2.1 Поражение сердечно-сосудистой системы	22
1.2.2 Поражение почек	31
1.2.3 Поражение органов желудочно-кишечного тракта	34
1.2.4 Поражение бронхолегочной системы	36
1.3 Факторы неблагоприятного прогноза	39
1.4 Свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов при множественной миеломе	40
1.5 Цитокины при множественной миеломе	43
1.6 Лечение	48
1.6.1 Современная стратегия лечения больных	48
1.6.2 Особенности лечения пожилых и ослабленных пациентов	50
1.7 Коморбидность, общие понятия, классификация.	54
1.7.1 Значение коморбидности в онкологии	58
1.8 Значение коморбидности при множественной миеломе	62
1.8.1 Распространенность и прогностическое значение коморбидности ...	62
1.8.2 Влияние коморбидности на выживаемость, эффективность и переносимость терапии	67
1.9 Индексы коморбидности	71
1.9.1 Индексы коморбидности при множественной миеломе	79
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	84
2.1 Клиническая характеристика больных и распределение их по группам	

исследования, дизайн исследования.	84
2.2 Методы исследования	97
2.2.1 Лабораторные методы	98
2.2.2 Инструментальные методы.	103
2.3 Оценка коморбидности	105
2.4 Статистический анализ	109
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ КОМОРБИДНОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ	112
3.1 Частота и структура сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности CIRS-G, в зависимости от возраста	112
3.2 Частота и структура сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности M. Charlson (CCI), в зависимости от возраста.	135
3.3 Частота и структура сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности MCI, в зависимости от возраста	140
3.4 Оценка прогностической значимости сопутствующих заболеваний	143
3.5 Влияния коморбидности на эффективность и безопасность противоопухолевой терапии первой линии.	151
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ	170
4.1 Концентрация отдельных цитокинов в сыворотке крови больных в дебюте заболевания	170
4.2 Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных в зависимости от группы риска индекса коморбидности MCI.	176
4.3 Прогностическое значение отдельных цитокинов	178
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЁГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ	182
5.1 Результаты исследования свободных лёгких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) в сыворотке крови.	182

5.2 Прогностическое значение сывороточных свободных лёгких цепей иммуноглобулинов	185
5.3 Анализ общей выживаемости больных в зависимости от концентрации сывороточных СЛЦ- κ , СЛЦ- λ и значения соотношения κ/λ СЛЦ	190
ГЛАВА 6 МОДЕЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (М-МСИ)	195
6.1 Аддитивная модель модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСИ)	195
6.2 Сравнительная оценка информативности индексов М-МСИ и МСИ	201
6.3 Сравнительная оценка прогностической значимости индексов М-МСИ и МСИ	204
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	208
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	244
ВЫВОДЫ	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	256
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	260
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	284
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Кумулятивный индекс коморбидности, гериатрический вариант (CIRS-G)	290
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Характеристика и порядок исследования индекса коморбидности M. Charlson (CCI)	313
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Характеристика и порядок исследования индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ)	316

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Множественная миелома (ММ) – неизлечимое злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или в моче и остеолитическими поражениями костей [16; 186]. Средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет 70 лет, причем у 37 % больных заболевание диагностируется в возрасте ≥ 75 лет [182]. Прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга и факторов, связанных с организмом больного (коморбидность) [107].

В терапии ММ за последние 15–20 лет достигнуты значительные успехи, связанные с внедрением в клиническую практику новых лекарственных препаратов (ингибиторов внутриклеточных протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, моноклональных антител), что привело к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов с 36 % в 2003 до 52 % в 2015 году [25; 179]. Однако наиболее существенное увеличение ОВ регистрируется преимущественно у пациентов в возрасте моложе 50 лет (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45 % до 57 %) и у больных в возрасте от 50 до 59 лет (с 39 % до 48 % соответственно). Значительно менее выраженное увеличение ОВ отмечается у пациентов пожилого (с 31 % до 36 %) и старческого возраста (с 27 % до 29 % соответственно) [179; 182]. Дальнейшее увеличение показателей выживаемости у пожилых и ослабленных больных ММ ограничено ввиду наличия сопутствующей патологии (коморбидности), которая отягощает течение ММ, препятствует проведению адекватной химиотерапии, увеличивает риск её осложнений и частоту госпитализаций, а также повышает риск ранней летальности и смертности от всех причин, независимо от других факторов риска [7; 41; 107; 132; 191; 196]. Ключевым вопросом для эффективного ведения таких пациентов является персонализированный выбор оптимального режима терапии, учитывающего

коморбидность и молекулярно-биологические параметры опухоли, с целью минимизации ее осложнений, улучшения общей выживаемости и качества жизни больных [78; 81; 106; 107; 162; 191].

Наиболее оптимальными инструментами оценки коморбидности, позволяющими распределить больных на группы с разной интенсивностью терапевтического воздействия, являются индексы коморбидности, которые определяют значимость и вес отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их влиянием на ключевые события (смертность, выживаемость, токсичность и эффективность терапии) [78]. Однако наиболее известные и часто используемые в исследованиях индексы коморбидности: CIRS, CIRS-G, NCT-CI, KFI, CGA, CCI, – трудоемки и избыточны, что затрудняет их применение в условиях реальной клинической практики. К тому же, ни один из них не является специфичным для ММ [43].

Наряду с этим, специфичные для ММ индексы MCI, R-MCI, GA IMWG валидированы и апробированы только на основе зарубежных одноцентровых клинических исследований, с исключением наиболее ослабленных пациентов (Frail), что снижает возможность применения их результатов к общей популяции больных ММ, которая обычно старше и более соматически уязвима, чем типичная когорта пациентов клинических исследований, что обуславливает актуальность оценки их эффективности и прогностической значимости в реальной клинической практике [43; 78; 105].

В отличие от клинических исследований, которые проводятся в искусственных, жестко контролируемых условиях, исследования в реальной клинической практике позволяют более объективно оценить частоту встречаемости и структуру коморбидности, ее влияние на общую выживаемость, эффективность и безопасность стандартных методов лечения, а также, что немаловажно, выявить неудовлетворенные медицинские потребности пациентов [78].

Появление новых лекарственных препаратов в последние 10–15 лет привело к нивелированию значения отдельных прогностических факторов, разработанных еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их

прогностическая значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является чрезвычайно актуальным [164].

В последние годы все больше внимания уделяется прогностической роли при ММ сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ). По данным ряда исследователей, концентрация вовлеченных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ , а также измененное соотношение κ/λ СЛЦ коррелируют с параметрами, отражающими объем опухолевой массы (высокой концентрацией креатинина, β 2-микроглобулина, М-градиента, инфильтрацией КМ плазматическими клетками и III стадией по ISS), и являются независимыми предикторами снижения общей выживаемости наряду с β 2-микроглобулином и стадиями ISS как у пациентов, лечившихся традиционными химиопрепаратами, так и у получавших новые лекарственные агенты [1; 35; 164; 169]. Поэтому определение СЛЦ в сыворотке крови больных ММ может быть использовано для оценки прогноза выживаемости, а также для выявления больных с высоким риском прогрессирования, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

Таким образом, необходимость создания инструмента персонифицированной стратификации пациентов с ММ на группы риска с включением коморбидности и биомаркеров, отражающих молекулярно-биологические параметры опухоли, позволяющего предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики, явилась основанием для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Данные о частоте встречаемости коморбидности и ее влиянии на результаты терапии и прогноз ММ немногочисленны и получены, в большинстве случаев, на основании ретроспективных исследований. Установлено, что сопутствующие заболевания в целом являются независимыми предикторами смертности от всех

причин, особенно у пациентов с ММ, являющихся претендентами на ТГСК. В единичных работах показана роль коморбидности в уменьшении общей и бессобытийной выживаемости, снижении эффективности и увеличении токсичности лечения у пациентов с ММ [7; 29; 41; 83; 107; 162; 190; 191]. Однако в литературе недостаточно освещены вопросы о равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений ХТ. Не определено, какой из индексов коморбидности является наиболее оптимальным у больных ММ. До настоящего времени не разработана универсальная прогностическая система стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска, позволяющая распределить больных в различные терапевтические группы с целью повышения эффективности и безопасности их лечения. Основные исследования по изучению коморбидности при ММ выполнены в Европе и Соединенных Штатах в рамках клинических исследований [43; 81; 106; 190; 191]. Между тем, наибольшую прогностическую ценность для доказательства влияния факторов риска имеют проспективные исследования. В Российской популяции частоту встречаемости и прогностическую значимость коморбидности у пациентов с ММ в проспективных исследованиях не изучали.

Цель исследования

На основе комплексного анализа клинических, биохимических, молекулярно-биологических данных выявить информативные биомаркеры прогнозирования исхода, модифицировать существующие индексы коморбидности для персонифицированной терапии множественной миеломы в реальной клинической практике.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и структуру сопутствующих заболеваний при множественной миеломе в зависимости от возраста и определить их влияние на общую выживаемость, эффективность и переносимость терапии первой линии.

2. Исследовать значение известных индексов коморбидности (кумулятивный индекс коморбидности (гериатрическая версия) (CIRS-G), индекс коморбидности М. Charlson (CCI), индекс коморбидности множественной миеломы (MCI), оценивающих число и тяжесть сопутствующих заболеваний, в прогнозировании выживаемости, эффективности и переносимости индукционной терапии у больных множественной миеломой в реальной клинической практике.

3. Определить значение свободных сывороточных легких цепей иммуноглобулинов k и λ (СЛЦ- k и СЛЦ- λ) в прогнозировании исхода множественной миеломы.

4. Оценить прогностическое значение биомаркеров – отдельных цитокинов и ростовых факторов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IL-10, TNF- α , IF- γ , GM-CSF, VEGF), у больных множественной миеломой.

5. Доказать прогностическую значимость модели модифицированного индекса коморбидности (М-MCI) для персонифицированной терапии при множественной миеломе.

Научная новизна

Впервые в реальной клинической практике (в проспективном исследовании) изучена частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста и доказана их негативная роль в уменьшении выживаемости больных. Показано, что наиболее важными предикторами снижения общей выживаемости больных ММ, вне зависимости от возраста, являются нарушения ритма и проводимости (персистирующая и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), АВ-блокады), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью, абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²), ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции, хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 4 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²), а также хроническая сердечная недостаточность $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН).

Впервые в России в реальной клинической практике (в проспективном исследовании) проведено сравнительное исследование известных индексов коморбидности (гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G), индекса коморбидности M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) и определена их значимость в предсказании прогноза у пациентов с ММ. Доказано, что наибольшее значение в прогнозировании выживаемости, эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов с множественной миеломой имеет индекс коморбидности множественной миеломы (MCI). Установлено, что у пациентов, отнесенных к группе высокого риска MCI, вне зависимости от возраста, отмечалась меньшая частота и глубина ответа на терапию первой линии, большая частота развития гематологических и негематологических нежелательных явлений ХТ, в том числе ≥ 3 степени и отмены терапии, большая частота госпитализаций и смертности, не связанной с прогрессированием ММ, а также меньшая ОВ и выживаемость без прогрессирования по сравнению с пациентами, отнесенными к группе стандартного риска MCI.

На основе комплексного анализа клинико-биохимических и молекулярно-биологических факторов риска выявлено, что наиболее информативными маркерами для прогнозирования неблагоприятного исхода ММ являются высокая концентрация сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k ≥ 702 мг/л, СЛЦ- λ $\geq 493,2$ мг/л, а также их соотношение k/ λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), провоспалительных цитокинов (IL-6 $\geq 19,6$ пг/мл и IL-18 $\geq 512,5$ пг/мл) и ростового фактора (VEGF ≥ 452 пг/мл), концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л, соматический статус по шкале Карновского ≤ 70 %, II-III стадии по классификации ISS и активность ЛДГ > 450 МЕ/л.

Впервые на основе добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли (соотношение k/ λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), модифицирован индекс коморбидности множественной миеломы (MCI) для оценки риска неблагоприятного исхода у больных ММ на этапе первичной

диагностики заболевания в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик болезни. Доказано, что распределение пациентов на группы риска, согласно предлагаемой шкале (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-MCI), позволяет наиболее оптимально выбрать персонифицированные терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход. Предлагаемая шкала (М-MCI) превосходит по эффективности наиболее информативный при множественной миеломе индекс коморбидности множественной миеломы (MCI).

Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенном исследовании научно доказана роль сопутствующих заболеваний в уменьшении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и эффективности терапии первой линии, а также увеличении частоты осложнений ХТ у больных ММ.

Определена значимость индексов коморбидности M. Charlson (CCI) и MCI в предсказании исхода у пациентов с ММ. Доказано наибольшее значение индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) для количественной оценки сопутствующей патологии у пациентов с ММ. Распределение больных в группы риска индекса MCI позволит наиболее оптимально, независимо от возраста, выбрать персонифицированные, адаптированные к риску терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения лечения. У пациентов с ММ высокой группы риска, согласно индекса MCI (2-3 балла), оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз используемых лекарственных препаратов во избежание излишней токсичности. Пациентам группы стандартного риска по MCI (0–1 балл) показана стандартная терапия полными дозами по программам, соответствующим возрастной группе.

Доказано значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k и СЛЦ-λ), отдельных цитокинов и ростовых факторов в прогнозировании неблагоприятного исхода у больных ММ. Определены

пороговые значения данных биомаркеров для распределения пациентов с ММ в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Биомаркеры: СЛЦ-к ≥ 702 мг/л, СЛЦ-λ $\geq 493,2$ мг/л, их соотношение к/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 и провоспалительные цитокины IL-6 ($\geq 19,6$ пг/мл) и IL-18 ($\geq$ выше 512,5 пг/мл), а также ростовой фактор VEGF (≥ 452 пг/мл), – могут быть использованы для определения группы неблагоприятного прогноза у больных ММ как самостоятельные и независимые факторы.

На основании проведенного многофакторного регрессионного анализа предложена многофакторная шкала (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы – М-МСІ) для оценки риска неблагоприятного исхода больных ММ, включающая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции, а также соотношение к/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , которая по эффективности превосходит прототип (индекс МСІ) и может быть использована для стратификации больных ММ в терапевтические группы для индивидуализации терапии и увеличения ее безопасности.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой проведения настоящего исследования явились данные результатов клинических исследований отечественных и зарубежных ученых в области изучения факторов неблагоприятного прогноза и коморбидности при множественной миеломе. Для решения поставленных задач было проведено клиническое, антропометрическое, инструментальное, лабораторное и молекулярно-биологическое обследование 369 пациентов гематологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2». Применение современных методов обследования больных и использование информативных

методик статистического анализа позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. В реальной клинической практике при множественной миеломе на этапе первичной диагностики опухолевого процесса отмечается высокая частота сопутствующих заболеваний и степень их тяжести по мере увеличения возраста больных.

2. Наличие коморбидной патологии достоверно уменьшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой, снижает эффективность и переносимость противоопухолевой терапии.

3. Среди коморбидной патологии и изучаемых факторов неблагоприятного прогноза предикторами снижения общей выживаемости больных множественной миеломой являются: нарушения ритма и проводимости, ХСН, ХОБЛ, ХБП, хронический идиопатический панкреатит, абдоминальное ожирение, соматический статус по шкале Карновского, стадии по ISS, группа риска индекса MCI и CCI, концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов и $\beta 2$ -микроглобулина, активность ЛДГ.

4. Наибольшее значение для оценки коморбидности у больных множественной миеломой, вне зависимости от возраста, имеет индекс коморбидности MCI, с доказанной его высокой способностью прогнозировать показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

5. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-18, фактора роста VEGF, сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов СЛЦ-k и СЛЦ- λ имеет прогностическое значение и ассоциируется с уменьшением общей выживаемости при множественной миеломе.

6. Модифицированный индекс коморбидности (M-MCI) имеет большую, по сравнению с MCI, значимость для прогнозирования общей выживаемости и персонифицированной терапии при множественной миеломе.

Степень достоверности

Для изучения частоты встречаемости и структуры сопутствующих заболеваний, прогностической значимости изучаемых индексов коморбидности (CIRS-G, CCI, MCI), биомаркеров (сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (κ-СЛЦ, λ-СЛЦ), цитокинов и ростовых факторов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IL-10, TNF-α, IFN-γ, GM-CSF, VEGF) в Городском гематологическом центре ГБУЗ НСО ГKB № 2 г. Новосибирска в течение 2012–2017 гг. было обследовано 369 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Объем выборки, необходимой для решения поставленных задач, был рассчитан по формуле М. Bland [62]:

$$n = (15,4 \times p \times (1 - p)) / W^2,$$

где n – требуемый размер выборки,

p – ожидаемая частота результата,

W – ширина 95 % доверительного интервала.

Предполагаемая частота коморбидной патологии у пациентов с множественной миеломой в целом по группе (мужчины и женщины старше 65 лет) варьирует от 39,3 % до 40,3 % [190; 191].

Основная переменная исхода = наличие или отсутствие коморбидной патологии

Предполагаемая частота нарушений = 40,3 % (0,40)

Требуемая ширина 95 % доверительного интервала = 10 % (т.е. +/-5 % или от 38,3 % до 42,3 %)

Подставляя в формулу значения, получаем:

$$n = 15,4 \times 0,40 \times (1 - 0,40) / 0,1^2 = 369$$

Таким образом, размер выборки 369 человек является достаточным для выполнения задач исследования и отвечает требованиям современных нормативов статистического анализа к надежности и достоверности получаемых

результатов. Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определялась соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, репрезентативным объемом клинических наблюдений, количеством выполненных лабораторных и инструментальных исследований. Первичная документация и материалы статистического анализа проверены и признаны достоверными (протокол № 4 от 10.06.2019).

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и представлены на 24-м конгрессе Европейской ассоциации гематологов (ЕНА) (Амстердам, Нидерланды, 2019), 23-м конгрессе Европейской ассоциации гематологов (ЕНА) (Стокгольм, Швеция, 2018), 19-м конгрессе Европейской ассоциации гематологов (ЕНА) (Милан, Италия, 2014), 18-м конгрессе Европейской ассоциации гематологов (ЕНА) (Стокгольм, Швеция, 2013), 2-м Евразийском гематологическом форуме «Фундаментальные и прикладные исследования в гематологии» (Новосибирск, 2013), 3-м Евразийском форуме «Диагностика и терапия онкогематологических заболеваний» (Новосибирск, 2014), 2-м конгрессе гематологов России (Москва 2014), 3-м конгрессе гематологов России (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины» (Киров, 2015), на Всероссийском гематологическом форуме с Международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования в гематологии» (Новосибирск, 2016), 2-м Всероссийском форуме «Фундаментальные и прикладные исследования в гематологии» (Новосибирск, 2018), Экспертном совете по множественной миеломе (Москва, 2018), Экспертном совете по множественной миеломе (Сочи, 2015).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» и «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом учебно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу гематологического отделения и гематологического кабинета Городского гематологического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и гематологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Основные положения работы используются в учебном процессе со студентами и врачами на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 научные работы, в том числе 14 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 7 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах и состоит из введения, 6 глав результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы содержит 201 литературный источник, из которых 159 в зарубежных изданиях. Доля публикаций 2016–2020 года составляет 50 %. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 27 таблиц и 27 рисунков.

Личный вклад автора

Анализ литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация исследования, сбор первичного материала, его анализ, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором. Работа выполнена в Новосибирском государственном медицинском университете, на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Т. И. Пospelова). Набор больных, включенных в исследование, осуществлялся в отделении гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (главный врач д-р мед. наук, проф. Л. А. Шпагина, зав. отделением канд. мед. наук И. Н. Нечунаева). Статистический анализ полученных результатов выполнен совместно с профессором кафедры математических и естественнонаучных дисциплин Новосибирского технологического института (филиала) РГУ им. А. Косыгина, д-ром техн. наук В. А. Заевым. Определение концентрации цитокинов и ростовых факторов выполняли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. лабораторией д-р биол. наук, проф. А. И. Аутеншлюс). Определение концентрации сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ), а также β 2-микроглобулина и всего биохимического спектра проводили на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» в лаборатории молекулярной и цитогенетической диагностики (врач-лаборант С. А. Таирова).

ГЛАВА 1 КОМОРБИДНОСТЬ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Множественная миелома, современные представления

В соответствии с классификацией ВОЗ, множественная миелома относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям [186].

Множественная миелома – наиболее часто встречающееся злокачественное заболевание системы крови, которое составляет 13–15 % всех гемобластозов и 1 % от всех злокачественных новообразований [16].

Ежегодная заболеваемость ММ неуклонно растет и во всем мире составляет 1,5 случая на 100 000 мужчин и 1,3 случая на 100 000 женщин [60; 127]. Максимальна заболеваемость ММ отмечается в индустриальных районах Европы (от 5,3 до 6,5 случая на 100 000 человек), Северной Америки (среди афроамериканцев этот показатель составляет от 6,7 до 10,2, а среди представителей белой расы от 3,2 до 4,7 случая на 100 000 населения в год), Австралии и Новой Зеландии [101; 155]. В Восточной Азии (Японии) этот показатель, напротив, значительно ниже и не превышает 1,2 случая на 100 тыс. населения в год [201]. К другим странам с низкой заболеваемостью ММ относятся Южная Корея (1,4) [109], Китай (1,3) [72] и Тайвань (1,8 случая на 100 тыс. населения в год) [160].

По данным официальной статистики, на 2017 г. в целом по России заболеваемость множественной миеломой составила 2,78 случая на 100 000 населения. При этом наибольшей она была у пациентов старшей возрастной группы от 60 до 75 лет (7,96 и 12,05 случая на 100 000 населения в год) [11].

Средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет около 70 лет [179]. Только 37 % пациентов с впервые выявленным заболеванием имеют возраст менее 65 лет, у 26 % миелома диагностируется в возрасте 65–74 года, а у 37 % – в возрасте ≥ 75 лет. Кроме того, число пожилых пациентов с

ММ со временем, вероятно, будет расти ввиду увеличения их выживаемости на фоне применения в терапии новых лекарственных агентов и удлинения продолжительности жизни населения в целом [144].

Этиология множественной миеломы до конца не установлена, заболевание отличается вариабельностью клинических проявлений, форм и вариантов течения, что создает трудности в выборе тактики лечения. К известным возможным факторам риска, инициирующим развитие множественной миеломы, относят: пожилой возраст (наиболее часто болеют люди 65 лет и старше), пол (мужчины болеют чаще женщин), расовая принадлежность (в два раза чаще ММ выявляется у афроамериканцев), воздействие ионизирующей радиации и химических агентов (для небольшого числа заболевших), хроническое воспаление и неадекватный иммунный ответ при антигенной стимуляции, а также врожденная предрасположенность (наблюдались семейные случаи множественной миеломы) [28; 108; 119].

В исследованиях последних лет также доказана роль ожирения в увеличении риска развития множественной миеломы и моноклональных гаммапатий. Так, было показано, что увеличение индекса массы тела на 5 увеличивало риск развития множественной миеломы на 11 % [28]. Результаты исследований, изучающих связь инфекции с развитием множественной миеломы, носят противоречивый характер. Однако известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией или аутоиммунными заболеваниями частота развития моноклональных гаммапатий и множественной миеломы выше, чем в целом в популяции [28].

Клиническая картина множественной миеломы отличается большим разнообразием клинических и лабораторных симптомов, которые зависят от величины опухолевой массы и активности заболевания [2; 3; 32; 33].

У пациентов с развернутой картиной симптоматической миеломы в большинстве случаев выявляют признаки поражения орагнов-мишеней (CRAB – симптомы: Calcium (повышенный уровень кальция ($> 2,75$ ммоль/л), Renal failure (почечная недостаточность: уровень креатинина сыворотки крови $>$

173 мкмоль/л), Anemia (анемия: уровень гемоглобина < 100 г/л), Bone lesions (поражение костей: остеолитические очаги или остеопороз с компрессионными переломами по данным КТ или МРТ), моноклональный парапротеин (М-градиент) в сыворотке крови и плазмоклеточную инфильтрацию костного мозга (≥ 10 %) [16; 33; 124].

Наиболее частыми симптомами ММ, обусловленными пролиферацией опухолевых плазмочитов, являются боли и остеодеструктивные изменения, а также патологические переломы в плоских костях, которые встречаются почти у 70 % больных. В основе остеолитического процесса при ММ лежит пролиферация опухолевых плазмочитов, которые синтезируют остеокластактивирующий фактор (IL1 β , IL-6 и TNF α), повышающий активность остеокластов и нарушающий процесс ремоделирования кости, приводя к появлению остеопороза и литических очагов. При этом восстановление кости остеобластами отстает и не может компенсировать потерю костной массы, развивается гиперкальциемия, гиперфосфатемия, увеличение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови [3; 32; 33].

В свою очередь, гиперкальциемия, встречающаяся у 10–30 % пациентов с ММ, может приводить к ухудшению концентрационной функции канальцев почек в результате чего увеличивается экскреция натрия и потеря воды, приводя к снижению объема внеклеточной жидкости. Клиническими проявлениями гиперкальциемии является тошнота, рвота, потеря аппетита, полиурия, гипотония, общая и мышечная слабость, укорочение интервала QT на ЭКГ и возникновение аритмий [3; 33].

Достаточно частыми симптомами ММ на этапе первичной диагностики являются утомляемость и слабость, которые могут быть следствием наличия анемии, почечной недостаточности и рецидивирующих инфекционных осложнений. Нормохромная нормоцитарная анемия регистрируется у 60–70 % больных с впервые диагностированной множественной миеломой. Основными патогенетическими механизмами развития анемического синдрома при ММ являются сужение плацдарма нормального кроветворения в костном мозге за счет

опухолевой инфильтрации плазматическими клетками, снижения числа клеток-предшественников эритроидного ряда, ослабления реактивности эритроидных элементов на пролиферативные сигналы, уменьшения продолжительности жизни эритроцитов под воздействием цитокинов, вырабатываемых опухолевым клоном (IL-6, IL1 β , TNF α , IFN γ), а также подавление выработки эндогенного эритропоэтина и нарушение утилизации железа [3; 33].

Среди основных симптомов, обусловленных парапротеинемией, важную проностическую роль для больных ММ играет миеломная нефропатия, которая характеризуется протеинурией, постепенным снижением почечной функции с развитием острой или хронической почечной недостаточности. В развитии почечной недостаточности при ММ участвуют множество факторов, среди которых основными являются протеинурия Бенс-Джонса, гиперкальциемия, гиперурикемия, дегидратация, а также гемодинамические нарушения, связанные с анемией и повышенной вязкостью крови. Свободные сывороточные легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса) фильтруются в почечных клубочках с последующей обратной реабсорбцией и катаболизмом в канальцах. Длительный процесс реабсорбции патологического белка приводит к дистрофии эпителия канальцев, развитию склероза и рубцовой деформации анатомических структур почечной ткани. С другой стороны, внутриканальцевое образование цилиндров, возникающее при протеинурии переполнения, характерной для миеломной почки, приводит к обструкции канальцев и последующему развитию нефроза и почечной недостаточности [3; 17; 33; 34; 125].

Другим частым симптомом ММ, обусловленным высоким содержанием в сыворотке крови парапротеина, является синдром повышенной вязкости или гипервискозный синдром. Клиническими проявлениями данного синдрома являются повышенная кровоточивость слизистых, неврологические и общемозговые нарушения в виде головных болей, головокружения, сонливости, снижения слуха, парестезий, диплопии, нарушения периферического кровотока, синдрома Рейно и сердечной недостаточности [3; 33].

Еще одним серьезным проявлением синдрома белковой патологии является развитие функционального дефекта иммунной системы, характеризующегося снижением синтеза нормальных иммуноглобулинов всех классов (IgG, IgA, IgM) на фоне парапротеинемии с развитием иммунодефицита и предрасположенностью больных к инфекционным осложнениям, усугубляющим течение опухолевого процесса и ухудшающим их прогноз [33].

В настоящее время, наряду с традиционно значимыми в развитии ММ нарушениями кроветворной и иммунной системы, важная роль отводится патологии внутренних органов (сердечно-сосудистой, бронхолегочной и мочевыделительной систем, а также желудочно-кишечного тракта), которая обычно развивается на фоне прогрессирования болезни и является результатом воздействия парапротеинемии, пула опухолевых плазматических клеток и цитостатических препаратов на жизненно важные органы и системы организма с развитием их функциональной, а затем и структурной недостаточности, что оказывает существенное влияние на клиническую картину заболевания и может приводить к неблагоприятному исходу [3; 33].

1.2 Поражение внутренних органов

1.2.1 Поражение сердечно-сосудистой системы

Известно, что множественная миелома – заболевание пожилого возраста. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 70 лет. Следовательно, многие из этих пациентов на момент первичной диагностики опухолевого процесса имеют факторы сердечно-сосудистого риска или сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, частота которых достоверно увеличивается с возрастом [39; 66; 132].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в США, из 22 076 больных с впервые диагностированной ММ у 63 % пациентов в анамнезе регистрировались сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы,

среди которых наиболее частыми были АГ (36 %), ИБС (14 %), аритмия (14 %) и ХСН (8 %). Более чем у 70 % пациентов с ММ сердечно-сосудистые осложнения развивались во время лечения (у 72 % больных с впервые диагностированной ММ и у 71 % пациентов с рецидивирующей ММ), причем наиболее частым осложнением терапии являлась аритмия, которая регистрировалась у 24 % больных с впервые диагностированной и у 29 % пациентов с рецидивирующей ММ [132]. Объединенные данные из шести Европейских рандомизированных исследований также показали, что у 69 % пациентов с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса были зарегистрированы сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [176].

Немаловажное значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ММ играют факторы риска, связанные с самим опухолевым процессом [66; 132]. Известно, что течение ММ ассоциируется с клиническими проявлениями, называемыми CRAB-симптомами (повышенный уровень кальция (C), почечная недостаточность (R), анемия (A) и поражения костей (B), некоторые из которых могут увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [124]. Так, наличие почечной недостаточности повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в два-четыре раза по сравнению с популяционным за счет развития гиперволемии, азотемии и метаболических изменений [102]. Гиперкальциемия в некоторых случаях обуславливает гипотонию, укорочение интервала QT и возникновение аритмий, а анемия может приводить к развитию кардиомиопатии, аритмий и тяжелой сердечной недостаточности [132].

У 10–15 % больных ММ причиной развития сердечно-сосудистых осложнений является амилоидоз. Плазматические клетки, являющиеся субстратом опухоли при ММ, секретируют в кровоток большое количество иммуноглобулинов или их фрагментов (легкие цепи иммуноглобулинов (AL), которые могут накапливаться в органах, включая сердце, печень и почки. Накопление амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов (AL) у 12–15 % пациентов с ММ приводит к развитию клинически манифестного амилоидоза, при котором в 50 % случаев происходит поражение сердца, а у 30 % пациентов с ММ

имеет место субклиническое отложение амилоида [193]. Инфильтрация сердца амилоидом приводит к утолщению его стенок, нарушению сократительной функции миокарда, изменению проводимости и коронарного кровотока, что, в конечном счете, приводит к развитию рестриктивной кардиомиопатии и систолической дисфункции. В некоторых случаях, отложение депозитов амилоида в эндокарде приводит к развитию недостаточности клапанного аппарата и тяжелой застойной сердечной недостаточности. Известно, что кроме механических повреждений, фибриллы амилоида могут индуцировать развитие оксидативного стресса, изменять образование интерстициального матрикса и ремоделирование миокарда путем нарушения баланса между матричными металлопротеиназами и их ингибиторами, что также приводит к снижению сократительной способности миокарда и развитию застойной сердечной недостаточности [132; 193].

Кроме секреции амилоидогенных легких цепей, в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ММ немаловажную роль играют и другие механизмы, напрямую связанные с течением опухолевого процесса. При более подробном рассмотрении механизмов развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ММ показано, что они вытекают, прежде всего, из реологических и коагуляционных расстройств, возникающих на фоне синдрома белковой патологии (парапротеинемии и гиперпротеинемии). В результате обволакивания тромбоцитов и эритроцитов парапротеином нарушается их функция, ослабляется деформируемость и усиливается агрегация, что ведет к увеличению вязкости крови и замедлению кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающиеся в результате этого гипоксия и гипоксемия, приводит к некробиозу кардиомиоцитов и дистрофическим изменениям миокарда, способствуя снижению его сократимости и развитию сердечной недостаточности [3; 33]. ХСН, протекающая с явлениями гипоксии, приводит, в свою очередь, к активации иммунной системы и появлению воспалительной реакции с индукцией синтеза противовоспалительных цитокинов

(TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и др.), определяющих в дальнейшем эволюцию дисфункции левого желудочка [39; 132; 170].

Наряду с этими факторами, в патогенезе ХСН при ММ важным звеном считается активация нейрогормональных систем организма (РААС и симпатoadреналовой) с повышенным образованием ангиотензина II и ренина. В дальнейшем, в результате вазоконстрикции происходит ремоделирование и гипертрофия миокарда с развитием ишемии и дефицита энергии, на фоне чего усиливается апоптоз и некроз миокардиоцитов. Аналогичные изменения наблюдаются в гладкой мускулатуре периферических сосудов. Таким образом, структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка, задержка натрия, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, которое повышает постнагрузку на левый желудочек, нейрогуморальная и цитокиновая активация – формируют «замкнутый круг» патогенеза хронической сердечной недостаточности [3; 24; 39].

Безусловно, немаловажное значение в увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений имеет использование в схемах лечения больных ММ цитостатических препаратов, обладающих кардиотоксичностью. Известно, что кардиотоксическим эффектом, который может выражаться бессимптомными изменениями на ЭКГ, а также развитием токсической кардиомиопатии с явлениями тяжелой сердечной недостаточности, рефрактерной к лечению, обладает довольно большая группа химиотерапевтических препаратов, используемых при лечении ММ. Кроме того, в течение своего заболевания пациенты с ММ обычно подвергаются нескольким методам терапии, каждый из которых может увеличить риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений [66; 98; 123; 145].

До недавнего времени, одним из широко используемых в лечении пациентов с ММ противоопухолевых препаратов был доксорубицин, относящийся к группе антрациклиновых антибиотиков. В настоящее время доксорубицин остается одним из основных препаратов, используемых в составе протоколов первой линии (PAD, CAD) у пациентов с ММ в возрасте ≤ 65 лет [132;

139]. Ключевыми факторами риска, способствующими развитию кардиологических осложнений при применении антрациклинов считаются: суммарная доза препарата ($450\text{--}550\text{ мг/м}^2$), общая доза, введенная за курс химиотерапии, скорость и порядок введения препаратов, возраст старше 65 лет, женский пол, предшествующая терапия антрациклинами, а также наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и гипокалиемия с гипوماгнемией [53; 166; 197]. Точные механизмы, с помощью которых антрациклины вызывают повреждение сердца, до конца не изучены, однако широко распространено мнение, что ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2-beta. Ингибирование топоизомеразы 2-beta антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда. Кроме того, факторами возникновения доксорубициновой кардиотоксичности также являются активация транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл (p53), и снижение экспрессии разобщающих протеинов 2 и 3, которые регулируют продукцию активных форм кислорода митохондриями, что, в конечном итоге, приводит к гибели кардиомиоцита и развитию дилатационной или рестриктивной кардиомиопатии [66; 139].

Глюкокортикостероидные гормоны – дексаметазон и преднизолон широко применяются во всех схемах терапии ММ. Известно, что использование кортикостероидов напрямую не связано с серьезной сердечно-сосудистой токсичностью, но длительное использование данных препаратов связано с задержкой жидкости и развитием сахарного диабета 2 типа, а также артериальной гипертензии, которые, в свою очередь, являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [66; 135; 136]. Так, в исследовании 3 фазы, изучавшем эффективность и безопасность леналидомида в сочетании с двумя различными дозами дексаметазона у пациентов с впервые диагностированной ММ, частота возникновения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии 3-й степени и выше была значительно больше у пациентов, получавших леналидомид с высокими дозами дексаметазона, по сравнению с теми, кто получал

леналидомид с низкими дозами дексаметазона (26 % и 12 % соответственно) [132].

Алкилирующие лекарственные агенты для лечения ММ применяются достаточно давно. Мелфалан и бендамустин в настоящее время одобрены в качестве терапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся претендентами на аутологичную трансплантацию [66; 138; 139; 193]. Известно, что применение высоких доз мелфалана в качестве режима кондиционирования перед аутологичной ТСКК в некоторых случаях приводила к предсердной и наджелудочковой аритмии [66; 132]. Терапия бендамустином в клинических исследованиях ассоциировалась с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмии [138]. Циклофосфамид в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном используется в первой линии как у пациентов, являющихся претендентами на ТСКК, так и у больных, не являющихся кандидатами для высокодозной химиотерапии. Кардиотоксичность циклофосфамида в клинических исследованиях выражалась в развитии тяжелой, иногда фатальной, застойной сердечной недостаточности, риск которой увеличивался при повышении дозы препарата, а также при наличии таких факторов риска как пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы [66; 132; 177].

Достигнутые в последние 20 лет успехи в лечении ММ связаны с введением в клиническую практику новых лекарственных агентов (ингибиторы внутриклеточных протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), противоопухолевые иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид, помалидомид), моноклональные антитела (даратумумаб), ингибиторы гистондеацетилазы (панобиностат) и ингибиторы полимеризации тубулина), обладающих иным, по сравнению с цитостатиками, механизмом противоопухолевого действия, что способствовало значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и ожидаемой продолжительности жизни больных. Однако с другой стороны, новые классы лекарственных агентов привели

к увеличению сердечно-сосудистых нежелательных явлений, которые ранее у данных пациентов наблюдались достаточно редко [132].

Так, согласно данным завершившихся в течение последних лет клинических исследований, лечение ингибиторами внутриклеточных протеасом может потенциально увеличить риск сердечных осложнений. Считается, что ключевым механизмом кардиотоксичности ингибиторов внутриклеточных протеасом является блокада убиквитин-протеасомного пути деградации белка, что приводит к внутриклеточному накоплению агрегированных белков, обладающих цитотоксичностью не только по отношению к миеломным клеткам, но и к кардиомиоцитам [95; 132]. Сердце является метаболически активным органом. Скорость его метаболизма в покое в два раза выше, чем у печени, в связи с чем кардиомиоциты также чувствительны к ингибированию протеасом, наряду с опухолевыми клетками. Нарушение гомеостаза белка при блокировании внутриклеточных протеасом приводит к гибели кардиомиоцитов с возможным развитием сердечной недостаточности, причем степень выраженности повреждения миокарда коррелирует с уровнем ингибирования протеасом [87; 126; 132]. Согласно данным литературы, наиболее часто нежелательные сердечно-сосудистые явления были связаны с применением ингибиторов внутриклеточных протеасом нового поколения – карфилзомиба [55; 56; 126; 132; 140; 153]. По данным международного исследования 3 фазы FOCUS, частота сердечной недостаточности 3-й степени и выше у пациентов, получавших схемы на основе карфилзомиба, составила 2–4,3 % по сравнению с 0–7,5 % у пациентов, получавших бортезомиб [66; 132; 161]. В исследовании ENDEAVOR, в котором проводилось непосредственное сравнение карфилзомиба и дексаметазона с бортезомибом и дексаметазоном, частота сердечной недостаточности 3-й степени и выше составляла 2,8 % и 0,7 % соответственно [66; 132]. В объединенном анализе исследований 3 фазы у пациентов, получавших схемы на основе карфилзомиба, была отмечена большая (3–15 %) частота развития артериальной гипертензии (АГ) 3 или 4 степени по сравнению с пациентами, получавшими схемы с бортезомибом (0–4 %) [66; 67; 68; 113]. Схожие результаты были

получены в исследовании ENDEAVOR, где частота АГ 3-й степени и выше составила 15 % в группе пациентов, получавших карфилзомиб и 3 % в группе бортезомиба [66; 68]. Согласно данным консенсуса Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы от 2017 года факторами риска развития кардиологических нежелательных явлений (НЯ) на фоне применения карфилзобима являются возраст пациентов 75 лет и старше, курение, наличие сердечной недостаточности (с или без снижения ФВ ЛЖ), диабета, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, заболеваний периферических сосудов, клапанных пороков сердца, кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная или рестриктивная), неконтролируемой аритмии или предшествующей терапии антрациклинами в анамнезе. Вполне вероятно, что эти факторы риска могут также увеличить риск сердечных нежелательных явлений у пациентов, получающих другие схемы лечения ММ [161].

Противоопухолевые иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид, помалидомид) широко используются при лечении пациентов с впервые диагностированной и рефрактерной/рецидивирующей ММ [145: 161]. Применение данных лекарственных агентов у пациентов с ММ, особенно в сочетании с кортикостероидами и химиопрепаратами, по результатам ряда исследований, достоверно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в виде венозной тромбоэмболии (ВТЭ), сердечной недостаточности и аритмии [66; 69; 95; 132; 153; 161]. Точные механизмы, лежащие в основе, индуцированной иммуномодуляторами кардиотоксичности и тромбоэмболии, полностью не изучены. По мнению ряда исследователей, противоопухолевые иммуномодуляторы могут изменять равновесие между прокоагулянтными и антикоагулянтными белками на поверхности эндотелиальных клеток. Еще одним механизмом, способствующим развитию сердечно-сосудистых нежелательных явлений, предположительно является ингибирование ангиогенеза, связь которого с развитием гипертензии и застойной сердечной недостаточности зарегистрирована при применении других агентов, ингибирующих ангиогенез,

таких как сорафениб и бевацизумаб [87; 95]. Другими дополнительными факторами риска развития тромботических осложнений на фоне применения противоопухолевых иммуномодуляторов являются: пожилой возраст, высокий индекс массы тела, наличие наследственной тромбофилии, катетеризация центральной вены или постановка кардиостимулятора, предшествующий тромбоз вен, недавний эпизод хирургического вмешательства или госпитализации, наличие злокачественного новообразования или неврологического заболевания [154; 175].

Моноклональные антитела вошли в арсенал лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ сравнительно недавно. Наиболее изученным и эффективным препаратом данной группы является Даратумумаб – анти-CD38 моноклональное антитело, одобренное в Европе и России в качестве монотерапии или в комбинации с леналидомидом или бортезомибом, а также дексаметазоном для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ. Известно, что CD38 является многофункциональным белком, который обладает ферментативными свойствами в дополнение к рецептор-опосредованной адгезии и сигнальной активности [66; 132; 161]. Помимо миеломных клеток, CD38 также экспрессируется на поверхности многих других клеток, включая эритроциты и кардиомиоциты, что может явиться потенциальным механизмом кардиотоксичности данного препарата [66; 89; 145]. Согласно объединенному анализу трех открытых клинических исследований, лечение даратумумабом ассоциировалось с развитием АГ 3 степени у 5 % пациентов, получавших даратумумаб в монорежиме, и у 6,6 % пациентов, получавших даратумумаб в комбинации с бортезомибом и низкими дозами дексаметазона по сравнению с 0,8 % больных в группе, получавших только бортезомиб и дексаметазон в низких дозах в исследовании 3 фазы CASTOR [66; 126; 154]. С другой стороны, в исследовании ELOQUENT2 АГ 3 или 4 степени отмечалась у 1,3 % пациентов, получавших элутузумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, по сравнению с 2,2 % пациентов, получавших только леналидомид и дексаметазон [66; 94].

В связи с выше перечисленным, оценка сердечно-сосудистого риска и контроль сердечно-сосудистых осложнений должно стать неотъемлемой частью рутинного ведения пациентов с ММ.

1.2.2 Поражение почек

Поражение почек является наиболее частой висцеральной патологией при ММ и одной из основных причин сокращения продолжительности жизни больных [125; 194]. По данным литературы, до 50 % пациентов с впервые диагностированной ММ имеют в дебюте заболевания проявления почечной недостаточности (уровень сывороточного креатинина > 115 мкмоль/л), причем у 20 % больных регистрируются признаки тяжелой почечной недостаточности (сывороточный креатинин > 220 мкмоль/л), а 10 % больных нуждаются в гемодиализе [34; 194]. С другой стороны, у 25–50 % пациентов с ММ почечная недостаточность может развиваться с течением времени на фоне прогрессирования опухолевого процесса или сопутствующих заболеваний [34; 194]. В связи с выше перечисленным, ММ является одним из наиболее частых новообразований, вызывающих терминальную стадию почечной недостаточности (ТПН), и первым злокачественным опухолевым процессом, при котором проводится гемодиализ [93; 194].

Наиболее частой формой патологии почек, ассоциированной с ММ (90 % случаев), является цилиндровая нефропатия (cast-nephropathy) в основе которой лежит образование цилиндров, состоящих из моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) и белка Тамма-Хорсфалла или уромодулина с последующей обструкцией ими канальцев и толстой части восходящей петли Генле [3; 34]. Избыток СЛЦ, отфильтрованный через клубочек в проксимальные канальцы нефрона, связывается с мультилигандными рецепторами, мегалином и кубулином, что приводит к их эндоцитозу эндосомально-лизосомальным путем в клетки проксимальных канальцев. Эндоцитоз СЛЦ в клетках проксимальных канальцев активирует ядерный фактор (NF)- κ B и митоген-активируемые протеинкиназы, приводящие к индукции

провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α) и белка-1 хемоаттрактанта моноцитов, которые приводят к интерстициальному фиброзу в результате продуцирования металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста- β [34; 194]. Причем степень интерстициального фиброза коррелирует с возможностью восстановления почечной функции, в связи с чем цилиндровая миеломная нефропатия является потенциально обратимой, по сравнению с поражением почек на фоне других заболеваний, при раннем начале терапии. В ситуации, когда концентрация СЛЦ превышает способности эндоцитоза клеток проксимальных канальцев, СЛЦ попадают в дистальные канальцы, в которых они связываются с доменом на гликопротеине Тамма-Хорсфалла, приводя к обструкции, уменьшению клубочковой фильтрации и интерстициального кровотока и обуславливая развитие разрыва канальца и интерстициального нефрита [34; 194]. Клиническая картина миеломной нефропатии характеризуется упорной протеинурией и постепенно развивающейся почечной недостаточностью. У половины пациентов отмечается снижение СКФ и минутного диуреза. У большинства пациентов отмечаются изменения в осадке мочи в виде лейкоцитурии, микрогематурии и цилиндрурии. У некоторых больных заболевание впервые проявляется острым почечным повреждением (ОПП) с развитием олигурии, которое часто ассоциировано со значительной дегидратацией и массивными отложениями цилиндров как в дистальных, так и в проксимальных канальцах почек [34]. Почечная недостаточность и особенно диализная зависимость являются независимым неблагоприятным прогностическим фактором для выживаемости больных ММ в связи с низким уровнем почечного ответа на проводимую противоопухолевую терапию [93; 194]. Пациенты с ММ, находящиеся на гемодиализе, имеют более высокий риск смерти (HR – 2,77 (95 % доверительный интервал, 2,65–2,9) по сравнению с пациентами, находящимися на гемодиализе по другим причинам, что обуславливает снижение их выживаемости до 0,91 года по сравнению с 4,46 годами по данным реестра Европейской ассоциации нефрологов и Европейской ассоциации диализа и трансплантации. Наиболее частыми причинами смерти у диализ-зависимых

пациентов с ММ являются злокачественные новообразования (36,1 %), сердечно-сосудистые (17,2 %) и инфекционные осложнения (14,7 %) [93; 194]. Согласно результатам исследования Kleber с соавторами, снижение СКФ ниже 30 мл/мин., возраст более 59 лет и увеличение уровня β 2-микроглобулина оказывали значительное влияние на снижение ОВ у пациентов с ММ. Медиана ОВ при отсутствии указанных факторов составляла – 71 месяц, при наличии 1 фактора риска – 48 месяцев, а двух факторов риска – 24 месяца соответственно [163]. У пациентов с ММ, остававшихся зависимыми от гемодиализа на фоне проведения химиотерапии, медиана ОВ составляет 3,5 месяца, по сравнению с данными клинических исследований, согласно которым медиана ОВ больных с ММ, получающих стандартную терапию новыми лекарственными агентами, оставляет на данный момент более 5 лет [93; 194]. По данным Rajkumar с соавторами, двухлетняя смертность от всех причин у больных ММ с почечной недостаточностью была также выше, чем у пациентов с ММ без поражения почек (58 % по сравнению с 31 % соответственно ($p < 0,01$)) [167].

Таким образом, у большинства пациентов с ММ уже в дебюте заболевания наблюдаются значительные изменения функциональной способности почек, проявляющиеся снижением СКФ, метаболическими изменениями, снижением детоксикационной функции организма, что, наряду с пожилым возрастом и наличием сопутствующей патологии, может являться независимым фактором риска, обуславливающим неблагоприятный прогноз у данной группы больных. Учитывая выше перечисленное, ММ с почечной недостаточностью следует рассматривать как неотложное медицинское состояние, при котором первым шагом является установление этиологии почечной недостаточности, так как в отличие от хронической болезни почек, развивающейся на фоне сопутствующих заболеваний (неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз), почечная недостаточность на фоне миеломной нефропатии может быть обратимой при соответствующем адекватном лечении основного заболевания и восстановление почечной функции с уходом от диализной

зависимости может происходить у половины пациентов, обуславливая их преимущество в выживаемости.

1.2.3 Поражение органов желудочно-кишечного тракта

Данные о поражении органов желудочно-кишечного тракта при ММ немногочисленны [3; 14; 34]. Специфическое поражение желудка и особенно кишечника при ММ наблюдается очень редко. Однако достаточно часто у пациентов с ММ наблюдаются дисбиотические изменения в составе микробной флоры кишечника и нарушение целостности его покровного эпителия, которые могут возникать на фоне депрессии местного иммунитета и гипогаммаглобулинемии, а также за счет влияния цитостатической терапии. Установлено, что у больных с ММ исходно, или после проведения химиотерапии, наблюдается достоверное снижение концентрации sIgA в содержимом двенадцатиперстной кишки, что обусловлено дистрофическими изменениями эпителия слизистой оболочки кишки, возникающими в результате воздействия цитостатических препаратов на энтероциты. Возникающие изменения приводят к нарушению целостности защитных барьеров желудочно-кишечного тракта и способствуют присоединению инфекционных осложнений, источником которых может являться эндогенная флора кишечника [3; 14]. Стандартные протоколы химиотерапии, включающие такие цитостатические препараты как доксорубицин, циклофосфан и винкристин, способствуют изменению слизистой оболочки на всем протяжении желудочно-кишечного тракта [3; 14]. Известно, что цитостатические препараты оказывают прямое цитотоксическое действие на быстропролиферирующие клетки покровного эпителия кишечника, вызывая их гибель и нарушая регенерацию слизистой ЖКТ. Поражение слизистой толстого кишечника приводит к нарушению создания градиента концентрации ионов натрия, калия и воды, в результате чего не происходит адекватного всасывания жидкости, поступающей из тонкого кишечника, что способствует развитию диарейного синдрома. Так, согласно данным литературы, инфекционные

поражения ЖКТ в целом при гемобластозах составляют 4–6 % всех инфекций, а летальность при развитии данных осложнений колеблется от 10 % до 90 % [14; 71].

Гастроинтестинальная токсичность в виде запора, диареи, тошноты и рвоты также является частым побочным эффектом терапии новыми лекарственными агентами, такими как леналидомид, талидомид и бортезомиб [14; 167].

Кроме того, у пациентов с ММ, помимо цитостатических препаратов и новых лекарственных агентов, дополнительными причинами, приводящими к развитию гастроинтестинальных осложнений, являются: коморбидность, применяемые лекарственные препараты по поводу сопутствующих заболеваний и симптомов ММ (например, применение НВПС с целью купирования болевого синдрома), а также индивидуальные особенности организма больного [3; 14; 137]. Так, факторами, предрасполагающими к развитию запора, являются наличие среди сопутствующих заболеваний СД, АГ, гипотиреоза, периферической полинейропатии, сдавления опухолью спинного мозга, использование в терапии дексаметазона, антацидов, препаратов железа и опиоидов, малое употребление жидкости, диета с низким содержанием клетчатки, обездвиженность, а также возраст старше 65 лет [14; 54]. Факторами, повышающими риск развития диарейного синдрома, являются: наличие среди сопутствующих заболеваний синдрома раздраженного кишечника, хронического колита или дивертикулита, применение антибиотиков, антацидов, диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, пропанолаола и антидепрессантов, а также возраст старше 65 лет [14; 167]. Факторами риска появления тошноты являются: женский пол, возраст моложе 50 лет, употребление опиоидов, дигиталиса, пилокарпина, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков и препаратов железа, множественные сопутствующие заболевания со снижением функции органов у пожилых пациентов, желудочно-кишечные инфекции и наличие метастазов опухоли в головной мозг [14; 167].

Нередко при ММ наблюдается поражение печени и селезенки, которое обусловлено, во-первых, плазмоклеточной инфильтрацией, а во-вторых,

токсическим повреждением печеночной паренхимы цитостатическими препаратами с формированием хронического гепатита. Уже в начале заболевания у 13–15 % больных ММ выявляется умеренное увеличение размеров селезенки, что относится к прогностически неблагоприятным факторам [3]. При длительном течении болезни спленомегалия регистрируется у 15–30 % больных, у 17–50 % пациентов обнаруживается гепатомегалия [3]. Степень выраженности гепатоспленомегалии зависит от тяжести и длительности заболевания и объясняется, в первую очередь, опухолевой инфильтрацией органов, что подтверждается корреляционной взаимосвязью с количеством опухолевых клеток в миелограмме больных и результатами гистологического исследования этих органов. [3; 167]. Дополнительным фактором, усугубляющим патологический процесс в печени и селезенке и ведущим к фиброзированию их паренхимы, является токсическое воздействие цитостатических препаратов с развитием токсического гепатита [3].

Таким образом, высокая предрасположенность пациентов с ММ к развитию гастро-интестинальных осложнений, наличие сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта обуславливают необходимость мониторинга, назначения симптоматической посиндромной сопроводительной терапии и эффективного лечения развившихся осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта с целью улучшения приверженности пациента к лечению, снижения риска психологических нарушений, таких как тревожность и депрессия, и улучшения качества жизни пациентов и лиц, обеспечивающих уход за ними [3; 14; 137].

1.2.4 Поражение бронхолегочной системы

Поражения бронхолегочной системы у больных ММ достаточно хорошо изучены. Повышенная предрасположенность данных пациентов к возникновению инфекционных осложнений респираторного тракта объясняется наличием стойкого вторичного иммунодефицита, нейтропении, проводимой

цитостатической терапией, а также сопровождающими ММ специфическими бронхолегочными проявлениями – лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрацией, парапротеинозом и амилоидозом легких, локализацией миеломных узлов в ребрах, интерстициальной ткани легких и бронхов [3; 14; 20; 34; 185]. В большинстве случаев, у пациентов с ММ уже в дебюте заболевания при проведении стандартной обзорной рентгенографии регистрируются интерстициальные изменения в легких в виде усиления сосудистого рисунка, пневмосклероза и эмфиземы, которые возникают за счет застоя крови в мелких сосудах, в связи с повышенной вязкостью плазмы и замедлением кровотока в системе легочных капилляров, и развития пневмосклероза [14; 185].

С другой стороны, достаточно частыми рентгенологическими проявлениями осложнений ММ со стороны легких являются наличие деструкций и опухолей, исходящих из ребер, которые вызывают сдавление локальных зон легочной ткани и создают эффект опухоли легких. У четверти больных ММ, особенно в период прогрессирования заболевания, регистрируются инфильтративные изменения легких воспалительного характера (пневмонии), которые могут провоцироваться деформацией грудной клетки и почечной недостаточностью [14; 20; 185]. Так, у 40 % пациентов с ММ течение миеломной нефропатии и почечной недостаточности может сопровождаться нефрогенным отеком легких I, II и III степеней, а также накоплением жидкости в плевральных полостях, которая может быть проявлением специфического плеврита, на фоне инфильтрации плевры опухолевыми плазматическими клетками, инфекционного плеврита, как осложнение пневмонии, или транссудата (плеврального проявления почечной недостаточности) [3; 14; 20].

Согласно данным В. В. Войцеховского с соавторами, у 50 % больных ММ с более двухлетним анамнезом опухолевого процесса и без сопутствующей патологии бронхолегочной системы при исследовании функции внешнего дыхания регистрируются умеренные нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному и смешанному типам, а также незначительное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха 1 (ОФВ1), что указывает

на потерю легкими эластичности и развитие рестриктивного типа дыхательной недостаточности (ДН) [14; 20]. Данные изменения объясняются формированием белковых внутрисосудистых стазов на фоне парапротеинемии и повышенной вязкости плазмы, которые приводят к заполнению части альвеол парапротеином, с последующим их выключением из вентиляции и лизису эластичного каркаса легких с развитием эмфиземы [14]. Помимо выше описанных причин развитию рестриктивного типа дыхательной недостаточности у пациентов с ММ может также способствовать специфическая плазмоклеточная инфильтрация легких [20].

Еще одной немаловажной причиной увеличения респираторных инфекционных осложнений у больных ММ является нарушение сократительной способности диафрагмы на фоне выраженного остеодеструктивного процесса в грудной клетке, а также ее миеломатозного поражения, проводящее к снижению вентиляционной функции лёгких. У половины больных ММ гипоксемия вследствие нарушения экскурсии грудной клетки и диафрагмы, тяжелое течение воспалительных и специфических парапротеинемических и уремических процессов в легких, нарушение реологии крови в сосудах, дисфункция эндотелия, дистрофия миокарда и ацидоз при наличии ХПН способствуют развитию легочной гипертензии [7; 14; 20].

Таким образом, описанные выше клинико-морфологические и функциональные изменения бронхолегочной системы, наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом, способствуют возникновению респираторных инфекций при ММ, их тяжелому и затяжному течению, что обуславливает снижение эффективности лечения и ухудшение прогноза заболевания [7]. В связи с чем, до начала ХТ у пациентов с ММ целесообразна комплексная оценка состояния дыхательной системы (МСКТ органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания) для наиболее раннего выявления неблагоприятного коморбидного фона и профилактики инфекционных осложнений.

1.3 Факторы неблагоприятного прогноза

Множественная миелома – это гетерогенное заболевание, естественное течение которого может быть как доброкачественным, с медленным нарастанием симптомов заболевания в течение многих лет, что наблюдается примерно у 15 % пациентов, так и быстро прогрессирующим, с продолжительностью жизни менее 2 лет – у 20 % больных [112; 123; 124]. Эта гетерогенность является результатом широко распространенной молекулярной и генетической вариабельности ММ, которая влияет на течение заболевания, эффективность терапии и ее отдаленные результаты [61; 86; 146]. Таким образом, прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга и факторов, связанных с организмом больного. С другой стороны, учитывая, что основная доля больных ММ – люди пожилого возраста, стратификация пациентов на группы риска, позволяющие предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску, стратегию терапии, является весьма актуальной.

В настоящее время распределение пациентов с ММ на группы риска осуществляется на основе различных факторов, роль которых в прогнозировании выживаемости и достижении ответа на терапию доказана многочисленными клиническими исследованиями [75; 106; 114; 146; 148; 158; 171]. Среди них существуют прогностические факторы, связанные с массой опухоли: концентрация β 2-микроглобулина [124], степень плазматизации костного мозга [167], концентрация гемоглобина, кальция и наличие растворимых рецепторов к IL-6; факторы, связанные с биологией опухоли, такие как цитогенетические аномалии [111; 137; 200], индекс метки плазматических клеток [61], уровень СРБ и активность ЛДГ; факторы микроокружения опухоли, такие как плотность микрососудов в КМ, уровень растворимого syndecan-1 и CD16 в сыворотке крови [3]; факторы, связанные с пациентом, такие как возраст [78], наличие почечной недостаточности [194], концентрация альбумина [16; 167] и соматический статус пациента по шкале ECOG [61] или Карновского [171]; и, наконец, факторы,

связанные с лечением, такие как достижение полного или очень хорошего частичного ответа, возможность проведения и эффективность тандемной ауто-ТГСК [84; 85].

Чаще всего продолжительность жизни больных ММ зависит от сочетания или взаимодействия нескольких факторов прогноза, отражающих индивидуальные свойства опухолевого клона, количество опухолевых клеток и особенности организма больного. До настоящего времени, основными системами, применяемыми для прогнозирования и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ, являлись классификация Durie-Salmon, которая была заменена на международную систему стадирования и ее пересмотренный вариант (ISS и rISS), а также шкалы, оценивающие общее физическое состояние больного, такие как шкала Карновского (KPS) и ECOG, которые базировались на сочетании важных при ММ прогностических факторов (концентрация β 2-микроглобулина, альбумина, гемоглобина, кальция и других) [3; 16]. Однако появление новых лекарственных препаратов в последние 10–15 лет привело к нивелированию значения отдельных факторов, входящих в данные прогностические системы, которые были разработаны еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является чрезвычайно актуальным [49; 106; 137; 167; 171].

1.4 Свободные легкие цепи иммуноглобулинов при множественной миеломе

В исследованиях последних лет ведется дискуссия о диагностической и прогностической роли сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (сывороточные СЛЦ) при ММ [1; 35; 141; 149; 164]. Известно, что парапротеин, секретируемый плазматическими клетками при ММ, может быть представлен молекулой интактного иммуноглобулина и/или свободными легкими цепями (СЛЦ), среди которых выделяют два типа - κ - и λ -СЛЦ. Нормальные и опухолевые

плазматические клетки продуцируют до 40 % больше легких цепей, чем тяжелых, для формирования нормальной структуры молекулы интактного иммуноглобулина в процессе их синтеза. Не вошедшие в состав молекулы иммуноглобулина свободные легкие цепи попадают в кровь и в последующем фильтруются почками, где они метаболизируются в проксимальных канальцах. Циркулирующие в крови СЛЦ формируют гомодимеры, известные как белок Бенс-Джонса – маркер множественной миеломы Бенс-Джонса [1; 34; 35]. Известно, что СЛЦ продуцируются при всех типах множественной миеломы и в большинстве случаев несекретирующей ММ, что послужило основанием для поиска методов определения их концентрации в сыворотке крови [199].

В результате в начале 2000 г. появился иммунотурбидиметрический метод, позволяющий определять концентрацию СЛЦ в сыворотке крови. Данный метод основан на использовании моноклональных антител, высокоспецифичных к СЛЦ, что достигается взаимодействием антител с эпитопами легких цепей, непосредственно взаимодействующих с тяжелыми цепями при построении интактного иммуноглобулина. Эти эпитопы скрыты в молекуле иммуноглобулина, тогда как в молекуле СЛЦ доступны для иммунохимической реакции, что позволяет проводить детекцию СЛЦ с высокой точностью в образцах с широким диапазоном концентраций. Следует также отметить, что определение концентрации СЛЦ в сыворотке крови напрямую отражает их секрецию плазматическими клетками и не зависит от сохранности почечной функции [1; 35].

Диагностическая и прогностическая значимость определения СЛЦ и их соотношения была продемонстрирована в ряде клинических исследований отечественных и зарубежных авторов. Так, Garcia de Veas Silva и соавторы исследовали концентрацию СЛЦ каппа и лямбда и их соотношения в сыворотке крови у 180 пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших лечение в университетской клинике Вирхена Макарена (Севилья, Испания). Авторы показали, что 98 % пациентов с ММ на момент постановки диагноза имели аномальное соотношение СЛЦ, что указывает на высокую диагностическую

чувствительность исследования сывороточных свободных легких цепей и их соотношения. Значения СЛЦ-k и СЛЦ-λ выше медианных, полученных в целом по группе, и соотношение k/λ СЛЦ > 47 в данном исследовании коррелировали с параметрами, отражающими объем опухолевой массы: высокой концентрацией креатинина, β2-микроглобулина, М-градиента, степенью инфильтрации КМ плазматическими клетками ($> 20 \%$), наличием литических поражений костей и III стадией по ISS. При проведении многофакторного анализа измененное соотношение k/λ СЛЦ показало независимое прогностическое значение в отношении снижения ОВ больных ММ наряду с β2-микроглобулином и стадиями ISS, что подтверждает прогностическую ценность исследования СЛЦ-k и СЛЦ-λ и соотношения k/λ СЛЦ при ММ [164]. Схожие результаты были получены ранее в исследованиях van Rhee F. и Sthaneshwar P. с соавторами [164]. Кроме того, значение соотношения k/λ СЛЦ < 47 было связано с более длительной ОВ как у пациентов, получавших традиционные химиопрепараты (медиана ОВ – 72 и 44 месяца, для пациентов с соотношением k/λ СЛЦ < 47 и > 47 соответственно, $p < 0,001$), так и новые лекарственные агенты (медиана ОВ – 82 и 49 месяцев соответственно, $p < 0,001$). Эти результаты согласуются с данными Y. Хи и соавторов, где высокое отношение k/λ СЛЦ было связано с более короткой медианой ОВ, независимо от лечения, включающего новые или традиционные препараты [100]. В ряде других зарубежных исследований была выявлена взаимосвязь высокой концентрации вовлеченных СЛЦ и соотношения k/λ СЛЦ с наличием цитогенетических нарушений у пациентов с ММ. Так, S. Kumar с соавторами продемонстрировали связь высокой концентрации вовлеченных СЛЦ и аномального соотношения k/λ СЛЦ с наличием транслокаций тяжелых цепей Ig и плохим прогнозом. При этом, обнаружение t (14; 16) характеризовалось наибольшей концентрацией вовлеченных СЛЦ и аномальным соотношением k/λ СЛЦ [164]. В исследовании D. W. Jekarl и соавторов высокое значение соотношения k/λ СЛЦ также было связано с наличием аномального кариотипа со сложными мутациями и значительной плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга [164].

Kyrtsonis M. C. и соавторы впервые установили, что измененное соотношение легких цепей в дебюте ММ ассоциировалось с плохим прогнозом, худшей ОВ, более коротким временем до начала последующей терапии (5-летняя ОВ в данном исследовании, независимо от стадии ISS, составила 82 % и 30 % для пациентов с соотношением к/λ СЛЦ меньше или больше медианного значения) [164]. Аналогичные результаты были получены в исследовании клиники Мейо, где аномальное соотношение к/λ СЛЦ на этапе первичной диагностики ММ также оказалось независимым фактором прогноза. В данном исследовании пациенты с соотношением к/λ СЛЦ $< 0,03$ или > 32 характеризовались худшим прогнозом и меньшей ОВ по сравнению с пациентами с соотношением к/λ СЛЦ в пределах нормы (Me ОВ составила 30 и 48 месяцев соответственно) [164]. Iwama K-I. и соавторы в исследовании, проведенном на популяции из 126 пациентов с ММ, показали благоприятное влияние нормализации соотношения к/λ СЛЦ на увеличение общей и беспрогрессивной выживаемости, причем положительный эффект нормализации отношения к/λ СЛЦ на ОВ наблюдался среди групп с разным терапевтическим ответом согласно классификации IMWG (ЧР, ОХЧР, ПР) [149]. Аналогичные данные были получены в исследовании Moustafa с соавторами, согласно которым нормализация отношения к/λ СЛЦ обеспечивала более благоприятный прогноз, независимо от степени ответа, у пациентов, не достигших ПР [195].

Таким образом, определение СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза выживаемости, а также для выявления больных с высоким риском прогрессирования, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

1.5 Цитокины при множественной миеломе

В исследованиях последних лет доказано, что в процессе развития любых злокачественных новообразований происходит изменение взаимодействия

опухолевых клеток и иммунной системы, которое сопровождается нарушениями в системе цитокинов и проявляется дисбалансом продукции и регуляции этих биологически активных веществ, что оказывает влияние на течение опухолевой прогрессии [115].

Известно, что при ММ нарушения иммунной системы также играют важную роль в процессе созревания и дифференцировки опухолевого клона. Миеломные клетки, взаимодействуя с костномозговым микроокружением, стимулируют паракринную или аутокринную секрецию определенных цитокинов и ростовых факторов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-3, IL-8, IL-18, TNF- α , VEGF, M-CSF и GM-CSF), которые способствуют усилению пролиферации плазматических клеток и клеток-предшественников опухолевого клона, увеличивают клеточную адгезию и приводят к активации ангионеогенеза или остеокластогенеза [88; 115; 192]. Другая группа цитокинов (IFN γ , IFN α , IL-4, IL-2) ингибирует рост миеломных клеток [115].

Рядом исследований показана корреляция концентрации отдельного спектра цитокинов с агрессивностью течения заболевания, метастатическим потенциалом, риском развития рецидивов и продолжительностью жизни больных ММ [115].

Одним из основных цитокинов, стимулирующих пролиферацию опухолевых плазматических клеток при ММ, является IL-6. Известно, что IL-6 является плеiotропным цитокином, участвующим в контроле острых иммунных реакций, гемопоэза, воспаления и имеет контекстно-зависимую про- и противовоспалительную активность с различными сигнальными путями. Во время системного воспаления IL-6 генерируется моноцитами, эндотелиальными клетками, макрофагами и фибробластами в ответ на разнообразные стимулы (TNF- α , IL-1 и IL-17), опосредуя рост и активацию Т-клеток, дифференцировку В-клеток и контроль реакции острой фазы [115; 200].

При множественной миеломе IL-6 функционирует в качестве главного стимулятора роста миеломных клеток и клеток-предшественников опухолевого клона за счет подавления FAS-индуцированного апоптоза, путем ингибирования JNK/SAPK. Помимо этого, он также является основным фактором развития

осложнений у пациентов с ММ. Известно, что увеличение концентрации IL-6 ассоциируется с поражением почек на фоне миеломной нефропатии, тромбоцитозом, анемией, резорбцией костной ткани, протромботическими состояниями и плохим прогнозом заболевания [115; 120; 172].

Клеточный источник IL-6 у пациентов с ММ долгое время оставался неясным и исходно он был идентифицирован как аутокринный фактор, генерируемый злокачественными плазматическими клетками. Более поздние исследования показали, что IL-6 является паракринным фактором, синтезируемым преимущественно клетками миелоидного компартмента костного мозга. Matthes et al. подтвердили, что IL-6, увеличивая пул миелоидных клеток, способствует выработке другого важного фактора роста для клеток миеломы – индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL), способствуя прогрессированию заболевания [120].

Еще одним из ключевых цитокинов в патогенезе ММ является IL-1 β , который синтезируется миеломными клетками и играет ведущую роль в процессах межклеточного взаимодействия, стимулируя продукцию молекул межклеточной, эндотелиально-лейкоцитарной и васкулярно-клеточной адгезий, а также активируя продукцию IL-6 [52; 115; 172]. Повышенная продукция IL-1 β влияет на диссеминацию опухолевых клеток при ММ. Интерлейкин-1 β может стимулировать пролиферацию опухолевых плазматических клеток без участия других ростовых факторов, а также индуцировать IL-6-зависимую пролиферацию плазматических клеток [46; 115].

Известно, что TNF α также играет важную роль во взаимодействии между опухолевыми миеломными клетками и клетками стромы костного мозга. При активации данного цитокина происходит увеличение синтеза молекул адгезии на миеломных (LFA-1, VLA-4) и стромальных клетках (ICAM-1, VCAM-1), что приводит к усилению адгезии миеломных клеток к строме и увеличению секреции IL-6 костномозговым микроокружением [115].

В то время как некоторые исследования показали, что высокие концентрации TNF- α снижают ангиогенез в опухолевых тканях, другие

исследования подтвердили, что TNF- α может действовать как эндогенный фактор роста опухоли и продемонстрировали сильную связь между TNF- α и гематологическими и негематологическими злокачественными новообразованиями [115; 184]. Согласно данным Kawano et al. при MM TNF- α участвует в продукции злокачественных плазматических клеток, стимулируя экспрессию элементов выживания, которые, как известно, определяют устойчивость к апоптотическим импульсам [115; 187]. Косвенным подтверждением участия TNF- α в опухолевой прогрессии и развитии лекарственной резистентности при MM являются результаты исследования Geng et al., которые показали, что подавление выработки TNF- α клетками микроокружения костного мозга на фоне терапии талидомидом приводило к улучшению общего ответа на лечение и увеличению общей выживаемости больных [47; 115; 130].

Еще одним провоспалительным цитокином, играющим важную роль в патогенезе MM, является IL-18, который принадлежит к семейству цитокинов IL-1, способствует ангиогенезу, иммунной модуляции и метаболизму костной ткани [115]. IL-18 может вызывать реакции Th1 и Th2 в зависимости от цитокиновой среды. Так, в синергизме с IL-12 он вызывает продукцию IFN γ , тогда как без IL-12 активирует секрецию IL-13 и IL-4 [90]. В исследовании Li et al. у пациентов с MM IL-18 в синергизме с IL-6 увеличивал секрецию ангиогенных цитокинов (VEGF), способствуя прогрессированию опухолевого процесса и уменьшению выживаемости больных MM [115].

Согласно данным Росси с соавторами, опухолевые клетки при MM также продуцируют сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и фактор роста гепатоцитов (HGF), которые стимулируют рост миеломных клеток и запускают продукцию IL-6 [21; 30].

Наиболее мощными ингибиторами роста плазматических клеток *in vitro* является IFN γ и IL-4 [115]. Так, IFN γ продуцируется несколькими клеточными популяциями врожденной и адаптивной иммунной системы. Его секреция регулируется цитокинами, вырабатываемыми антиген-презентирующими

клетками, главным образом, IL-18 и IL-12. В свою очередь, IL-4, IL-10 и TGF- β отрицательно контролируют секрецию IFN γ [115]. У пациентов с ММ в костном мозге регистрируются высокие концентрации цитокинов, индуцируемых IFN γ . Например, концентрация хемокина IP-10, который контролирует миграцию плазматических клеток в костный мозг и синтезируется нормальными плазматическими клетками, плазмобластами и опухолевыми плазматическими клетками в ответ на стимуляцию IFN γ , была статистически значимо выше в клеточной среде костного мозга у пациентов с ММ, по сравнению с контрольной группой, и коррелировала со стадией ММ [115].

Значение таких цитокинов, как IL-1RA и IL-10 при ММ в литературных источниках описывается неоднозначно. Так, IL-1RA, являясь противовоспалительным цитокином и продуцируясь в ответ на стимуляцию провоспалительными агентами IL-1 β и IFN β , нейтрализует активность IL-1, опосредуя тем самым снижение секреции IL-6 и уменьшение пролиферативной активности миеломных клеток. В исследовании Goh et al. у больных тлеющей миеломой с риском трансформации в симптоматическую ММ терапия ингибиторами IL-1 снижала рост опухоли и концентрацию СРБ, способствуя увеличению выживаемости без прогрессирования [46].

IL-10, являясь самым мощным противовоспалительным цитокином, также может ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов и снижать экспрессию МНС I класса опухолевыми клетками, за счет чего повышается их чувствительность к цитотоксическому влиянию натуральных киллеров и замедляется рост опухолевого клона [115; 121; 122]. Однако в синергизме с ангиогенными (VEGF) и пролиферативными факторами (BAFF и IL-6) IL-10, благодаря своим иммуносупрессивным свойствам, помогает опухоли избежать иммунного надзора, что обуславливает неблагоприятный прогноз ММ [115; 121].

В исследовании Minciullo et al. повышенные концентрации IL-10 в сыворотке крови коррелировали с поздней стадией ММ, что указывает на участие данного цитокина в пролиферативной активности опухолевых плазматических клеток [115]. В работе Wang et al. у больных ММ с концентрацией IL-10 ниже

порогового значения (при пороговом значении – 169,69 пг/мл) общий уровень ответа на ХТ первой линии составил 79,2 % по сравнению с пациентами, у которых концентрация IL-10 была выше порогового уровня (53,3 %). Кроме того, пациенты из группы с концентрацией IL-10 ниже порогового значения характеризовались более высоким значением показателя выживаемости по сравнению с пациентами из группы с высокой концентрацией ИЛ-10 (3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у них составила – 69,3 % против 13,3 %; 3-летняя частота ОВ – 93,6 % против 51,9 % соответственно). Многофакторный анализ подтвердил, что высокие концентрации IL-10 в сыворотке на момент первичной диагностики ММ были неблагоприятным фактором для ВБП и ОВ [115].

Таким образом, развитие и рост опухолевого клона при ММ регулируются множеством цитокинов как стимулирующих, так и ингибирующих опухолевую пролиферацию. Учитывая данный факт, можно предположить, что изучение концентрации цитокинов и ростовых факторов, влияющих на пролиферативную активность злокачественных клеток и оказывающих остеокластактивирующее воздействие, в сыворотке крови больных ММ в дебюте заболевания позволит установить новые иммунологические факторы, определяющие течение и прогноз данного заболевания.

1.6 Лечение

1.6.1 Современная стратегия лечения больных

В течение последних двух десятилетий подходы к терапии ММ претерпели значительные изменения. Если в начале 1980-х годов ММ характеризовалась неизбежным, несмотря на терапию, прогрессирующим течением и снижением качества жизни, с медианой выживаемости около 2 лет, то в настоящее время пациенты могут рассчитывать на достижение полной ремиссии со значением 5-летней ОВ – 50 %, а 20 % больных имеют шанс прожить более 10 лет [179; 182].

Это стало возможным благодаря успехам в изучении патофизиологии ММ, которые позволили лучше понять биологию этой опухоли и стали основой для создания новых лекарственных агентов.

В последнее десятилетие в клиническую практику вошли такие классы лекарственных препаратов, как ингибиторы внутриклеточных протеасом (бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб), иммуномодулирующие агенты (талидомид, леналидомид, помалидомид) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), которые обладают совершенно иным механизмом действия, отличным от цитостатических препаратов, что изменило подходы к лечению данного тяжелого заболевания. Включение в схемы терапии ММ новых лекарственных препаратов, а также использование высокодозных методов лечения с последующим применением трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) позволило не только повысить общую выживаемость (ОВ) больных ММ во всех возрастных группах, но и обеспечить достижение продолжительного полного ответа [16; 113; 155].

В настоящее время тактика ведения пациентов с ММ определяется возрастом и наличием сопутствующей патологии. Для лечения первичных больных ММ моложе 65 лет без серьезной соматической патологии используют высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВДХТ с ауто-ТГСК [16].

И если у молодых пациентов с ММ в последние годы в терапии достигнут значительный прогресс (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45 % до 57 %), то лечение пожилых или ослабленных, отягощенных коморбидной патологией пациентов до сих пор остается затруднительным (5-летняя ОВ увеличилась у них только с 27 % до 29 %) ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам ХТ, что приводит к снижению переносимости и сокращению доз лекарственных препаратов, обуславливая ухудшение результатов лечения и

прогноз у данной группы больных [179; 182].

Между тем, согласно данным литературы, средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет около 70 лет. Только 37 % пациентов с впервые выявленным заболеванием имеют возраст менее 65 лет, у 26 % – миелома диагностируется в возрасте 65–74 лет, а у 37 % – в возрасте ≥ 75 лет. Кроме того, число пожилых пациентов с ММ со временем, вероятно, будет расти ввиду увеличения их выживаемости на фоне применения в терапии новых агентов и удлинения продолжительности жизни населения в целом [161; 179; 182].

1.6.2 Особенности лечения пожилых и ослабленных больных

Сложность выбора терапевтических подходов у пожилых или ослабленных больных ММ возникает отчасти из-за неоднородности старения и определяется несколькими факторами [106; 107; 171]. По мнению ряда авторов, ухудшение выживаемости пожилых людей может быть связано с различиями в прогностических факторах, отражающих биологию ММ. Так, в исследовании Ludwig с соавторами, в котором участвовало более 10 000 пациентов с ММ, у пожилых пациентов (старше 50 лет) чаще регистрировались III стадия заболевания по Durie-Salmon, низкая концентрация альбумина и гемоглобина, высокая концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, СРБ и креатинина, а также неудовлетворительное состояние работоспособности по шкале ECOG. Медиана общей выживаемости у пожилых пациентов была значительно ниже, чем у больных более молодой когорты (3,7 года против 5,2 соответственно ($p < 0,001$)) [161]. В работе Avet-Loiseau и соавторов при исследовании хромосомных нарушений с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* у пациентов с ММ были отмечены различия в их распространенности в зависимости от возраста. Так, *del* (13q) и *t* (4;14) встречались реже с увеличением возраста, в то время как частота встречаемости *del* 17p от возраста не зависела [73].

Другим фактором, осложняющим выбор терапии у пожилых пациентов, является недостаточность данных об эффективности и токсичности отдельных

химиотерапевтических режимов, используемых у данной группы больных, что ограничивает возможность принятия обоснованных терапевтических решений в отношении этих пациентов. Известно, что пожилые и ослабленные больные зачастую исключаются из числа участников клинических исследований из-за наличия сопутствующих заболеваний, изменений в лабораторных анализах и физической ослабленности, в связи с чем клиницисты полагаются на данные рандомизированных контролируемых исследований, основанных на более молодых пациентах без сопутствующей патологии, что препятствует применению результатов клинических испытаний к общей популяции больных ММ, которая обычно старше и более уязвима, чем типичная когорта пациентов клинических исследований [78; 133].

Кроме того, цели лечения пожилых людей могут отличаться от целей у молодых. Пожилые люди, сталкивающиеся с серьезным заболеванием, с большей вероятностью отдадут предпочтение контролю над симптомами, поддержанию независимости и сохранению когнитивной функции, чем продолжительности жизни. Функциональное состояние и качество жизни особенно важны для пожилых людей, которые могут страдать от токсичности терапии. Поэтому участие в клинических исследованиях, конечными точками которых являются показатели ответа на терапию и выживаемость без прогрессирования, может быть проблематичным для пожилых больных [78; 143]. Так, в рандомизированном исследовании, изучавшем комбинацию талидомида и высоких доз дексаметазона (TD) в сравнении с мелфаланом и преднизолоном (MP), частота ответа была выше в группе получавших TD, но ОБ была выше в группе пациентов, получавших MP из-за высокого уровня смертности в результате токсичности в группе TD [99]. Точно также, леналидомид с высокой дозой дексаметазона давал более высокие показатели ответа, но более низкую ОБ, чем леналидомид с низкой дозой дексаметазона из-за большей токсичности [99]. Тем не менее, в другом исследовании, в котором были достигнуты более высокие показатели ответа без чрезмерной токсичности, глубина ответа действительно коррелировала с выживаемостью без прогрессии и ОБ [133]. Кроме того, у пожилых людей,

получавших MPR-R, MPR или MP, лучший ответ на терапию коррелировал с улучшением качества жизни, связанного со здоровьем (HRQOL) [99].

Известно, что пожилые пациенты с ММ особенно подвержены нежелательным явлениям (НЯ), возникающим при применении комбинаций из нескольких лекарственных препаратов, которые могут привести к снижению дозы или вообще к прекращению терапии. Процесс старения человека связан с постепенным прогрессирующим снижением физиологического резерва организма. Происходящие с возрастом изменения в составе тела (уменьшение мышечной массы, увеличение жира, снижение уровня внутриклеточной воды), а также клинически значимое возрастное снижение функции почек, желудка, печени, кровообращения, костного мозга и сердечно-сосудистой системы могут влиять на метаболизм и объем распределения лекарственных препаратов [132]. Все эти факторы изменяют фармакокинетику и фармакодинамику химиопрепаратов, снижая их клиническую эффективность и потенциально увеличивая токсичность, что приводит к редуцированию доз лекарственных препаратов или прекращению терапии, ухудшает результаты лечения и уменьшает выживаемость пожилых и коморбидных пациентов с опухолевыми процессами [80]. Так, по результатам мета-анализа данных 1 435 пожилых пациентов с ММ (≥ 65 лет) из 4 европейских исследований III фазы, изучавших эффективность и безопасность комбинаций талидомида и бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (MP) (GISMM-2001 MP/MPT; HOVON 49: MP/MPT; GEM05MAS:VMP/VTP; GIMEMA MM0305: VMP/VMPT-VT), пожилой возраст (≥ 75 лет) (ОШ – 1,44, ДИ 95 %: 1,20–1,72; $p < 0,001$), почечная недостаточность (ОШ – 2,02, ДИ 95 %: 1,51–2,70; $p < 0,001$), возникновение тяжелых (3–4 степени) кардиологических расстройств, инфекции, желудочно-кишечных расстройств (ОШ – 2,53, 95 % ДИ: 1,75–3,64; $p < 0,001$) и прекращение приема химиопрепаратов (ОШ 1,67, 95 % ДИ: 1,12–2,51; $p = 0,01$) при проведении многофакторного анализа оказались предикторами более короткой ОВ больных. Увеличение агрессивности лечения в виде комбинации бортезомиб-талидомид также усиливало негативное влияние терапии на исход.

Так, у пациентов 75 лет и старше терапия VMP увеличивала риск смерти в 1,62 раза, по сравнению с больными, получавшими только МР или МРТ, в то время как у пациентов, получавших комбинации VTP/VMPT, риск смерти увеличивался в 3,02 раза и развивался в первые шесть месяцев после появления осложнений или прекращения приема препаратов из-за осложнений [106].

По результатам другого мета-анализа данных 1 682 пациентов, включенных в 6 рандомизированных исследований, сравнивающих МР с МРТ, а также в исследовании VISTA, сравнивающего МР с VMP, и в исследовании MM015, сравнивающего МР с МР плюс леналидомид с поддержкой или без поддержки леналидомидом, выживаемость и переносимость химиотерапии также была хуже у пациентов в возрасте 75 лет и старше [103; 106]. Комбинация МР плюс талидомид (МРТ) показала значительное преимущество в увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ, по сравнению с МР. Однако при этом частота возникновения любых негематологических нежелательных явлений (НЯ) 3–4 степени (венозные тромбозы и периферическая полинейропатия) на фоне данной терапии составила приблизительно 50 %, а частота прекращения приема талидомида из-за НЯ варьировала от 33 % до 45 %, причем более высокая частота была отмечена у пациентов в возрасте 75 лет и старше [147]. Комбинация МР плюс бортезомиб (VMP) также показала преимущество в увеличении ВБП и ОВ по сравнению с МР. Однако у пациентов в возрасте 75 лет и старше эффективность VMP была менее очевидной: 3-летняя ОВ оказалась меньше по сравнению с пациентами в возрасте до 75 лет (55 % против 74 %), частота встречаемости НЯ 3–4 степени составила 91 %, а частота прекращения приема бортезомиба из-за НЯ – 34 % соответственно [147].

Согласно обновленным данным исследований VISTA, GIMEMA MM 0305 за счет изменения режима назначения бортезомиба с двукратного в неделю на однократный, а также за счет изменения пути введения с внутривенного на подкожный удалось снизить частоту периферической нейтропатии III–IV степени с 28 % до 5 % при применении режима VMP и до 8 % при проведении режима VMPT, без снижения эффективности терапии [134]. Однако, несмотря на

улучшение эффективности и переносимости противоопухолевой терапии с течением времени, увеличение показателей ОВ по-прежнему ограничено у пожилых больных, что подтверждается результатами исследований эффективности терапии первой линии у пациентов с ММ в возрасте > 65 или > 70 лет в США [85; 112; 128; 134]. Так, согласно исследованиям Kumar и соавторов, пожилой возраст продолжает быть негативным прогностическим фактором выживаемости, несмотря на проведение терапии на основе новых лекарственных агентов и некоторое снижение относительного риска смертности, связанного с пожилым возрастом [85]. Sharma M. с соавторами, используя данные реестра пациентов с ММ, получающих аутологичную ТГСК после индукционной терапии на основе новых лекарственных агентов, показали, что, хотя выживаемость без прогрессии после терапии первой линии не зависела от возраста, пострецидивная выживаемость была значительно хуже у пожилых пациентов [152]. Данные результаты, наряду с сохраняющейся разницей показателей ОВ по возрасту, могут указывать на необходимость изучения персонализированных стратегий лечения, которые оптимизируют выбор терапии, в зависимости от соматического статуса и коморбидности, в дополнение к хронологическому возрасту, в стареющей популяции пациентов с ММ [128].

1.7 Коморбидность: общие понятия и классификация

В последние 20 лет накоплено немало убедительных данных о том, что тяжесть течения заболеваний и частоту осложнений терапии у пациентов с онкологическим процессом определяет не столько возраст, сколько другие, ассоциированные с возрастом факторы – функциональный статус, гериатрические синдромы (астения, инвалидность, когнитивные нарушения, депрессия и полипрагмазия) и коморбидность [17; 128].

Под астенизацией (ослабленностью) – понимается наличие 3 и более основных признаков: слабости, потери массы тела, низкой физической активности, плохой выносливости и медленной походки [128].

Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) – включает физические и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены и решении бытовых задач [128].

Под коморбидностью чаще всего подразумевается сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой [12]. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента ассоциируется со снижением качества жизни, психологическим дистрессом, длительной госпитализацией, увеличением частоты осложнений терапии и высокой смертностью, а также высокой стоимостью медицинского обслуживания, обуславливает сложность диагностики, лечения, реабилитации, профилактики и прогноза основных видов патологии, что обуславливает необходимость оценки коморбидности при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения, а также мультидисциплинарного подхода в её курации, с целью увеличения выживаемости и качества жизни таких пациентов [17; 77; 128]. Вместе с тем индивидуальный подход к больному (персонализация лечения), который является приоритетным направлением современной медицины, диктует необходимость глубокого понимания генеза основного и сопутствующих заболеваний, их комплексной диагностики и рационального лечения, а также причинной и патогенетической связи.

В клинической практике наряду с «коморбидностью» часто используются термины «мультиморбидность», «полиморбидность или «полипатология», при этом нет согласованного мнения относительно их определения [38]. Нередко данные термины используются как синонимы «коморбидности», однако некоторые исследователи все же указывают на определенные отличия между ними. Так, при наличии у пациента нескольких заболеваний, которые находятся в причинно-следственной связи (т.е. существует основное заболевание, которое в той или иной мере ответственно за возникновение дополнительного), рекомендуется использовать термин «коморбидность». А если же заболевания, одновременно присутствующие у пациента, не связаны между собой (т.е. нельзя выделить основное и дополнительное заболевание с этиопатогенетической точки

зрения), то в таком случае следует использовать термин «полиморбидность» (синоним «мультиморбидность»). Таким образом, «полиморбидность» – более широкое понятие нежели «коморбидность» [13; 17; 37; 38].

Однако чаще всего данные понятия используются как синонимы [37; 38]. Кроме того, огромное множество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов, выявили многочисленные причинно-следственные взаимосвязи между самыми различными, даже, казалось бы, никак не связанными заболеваниями, что также стирает условные различия между этими терминами [38].

По мнению ряда авторов, наиболее точно суть сосуществования болезней отражает термин «синтропия» [17]. Понятие синтропии («взаимной склонности, «притяжения» двух и более болезней у одного человека) впервые было предложено немецкими патологами М. Пфаундером и Л. Зехтом еще до появления термина «коморбидность». Синтропия – вид полипатологии, при котором болезни как бы «тянутся» друг к другу, стремятся соединиться или готовят условия одна для другой. В основе синтропий, или закономерно частых сочетаний определенных болезней, удастся выявить общность этиологических факторов или патогенетических механизмов. Несмотря на это, во многих работах ставится знак равенства между «синтропией» и «коморбидностью» [17; 38; 40]

Столь же дискуссионными являются и вопросы классификации коморбидности. В современной литературе наиболее часто выделяют три вида коморбидности: транссиндромальная, транснозологическая и хронологическая. Первые два варианта описывают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последний требует их временного совпадения или временной последовательности. Данная классификация позволяет понять, что коморбидность может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, что иногда обусловлено сходством их клинических проявлений, которое не всегда позволяет точно дифференцировать нозологии [12].

В то же время, Н. С. Kraemer и М. van den Akker в 1998 году выделили и

другие виды коморбидности (причинная, осложненная, ятрогенная, неуточнённая и случайная), при которых единые патогенетические взаимосвязи совместно протекающих заболеваний не всегда являются очевидными, что указывает на отсутствие единого подхода к проблеме коморбидности и полиморбидности. Так, причинная коморбидность характеризуется параллельным поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым патогенетическим механизмом. Осложнённая коморбидность бывает результатом основного заболевания и проявляется через некоторое время в виде поражения органов-мишеней. Ятрогенная коморбидность развивается при вынужденном негативном воздействии врача на пациента при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры. Неуточнённая коморбидность подразумевает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, однако требует проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста. В то время как «случайная» коморбидность предполагает сочетание несвязанных заболеваний у одного больного. Однако алогичность данных комбинаций в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций [4; 12]

Основные причины развития коморбидных заболеваний можно разделить на две группы: внутренние и внешние. К внутренним причинам относится генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях. Среди внешних причин основными являются: состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, единый антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [13].

Кроме того, современные представления указывают на то, что кроме специфических, причинных факторов риска развития отдельных заболеваний имеются также общие, которые могут приводить к развитию полипатии (коморбидности), иначе говоря, факторы риска коморбидности [97]. Согласно данным литературы, такими факторами риска могут быть хорошо известные

традиционные (АГ, ожирение, гипергликемия, дислипидемия), поведенческие факторы (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активности, неправильное питание), низкий социально-экономический статус, а также низкий уровень образования, большая часть которых является модифицируемыми. Причем наибольшее число ассоциаций между болезнями и модифицируемыми факторами риска демонстрируют поведенческие факторы риска и ожирение, что позволяет сделать заключение о том, что коморбидность – является проблемой не только стареющего населения, но может быть прежде всего результатом поведения индивидуума (больного, пациента), формируясь в любом возрасте [12]. У пожилых людей полиморбидность, в значительной степени, обусловлена соматическими заболеваниями, у молодых людей и лиц из менее обеспеченных районов полиморбидность часто обусловлена сочетанием патологических физических и психических состояний (особенно депрессии) [37].

Данные о распространенности коморбидности значительно варьируют и существенно зависят от параметров выборки, но в целом отмечается увеличение частоты коморбидности с возрастом, особенно у женщин. Так, количество сосуществующих заболеваний у молодых в среднем составляет 2,8, у людей старшего возраста – 6,8. Частота встречаемости феномена коморбидности составляет 69 % у больных в возрасте 18–44 лет, достигает 93 % у пациентов 45–64 лет и 98 % у лиц старше 65 лет [17].

1.7.1 Значение коморбидности в онкологии

Несмотря на отсутствие единого подхода к терминологии, большинство исследователей подтверждает, что важнейшую роль в формировании коморбидности играют универсальные патофизиологические механизмы и развивающиеся общепатологические процессы (хроническое воспаление, дистрофия, нарушения крово- и лимфообращения и др.) [17].

Так, например, отмечена определенная сопряженность между ХСН и онкологическими заболеваниями. Установлено, что риск развития

онкологических заболеваний у пациентов с ХСН на 68 % выше, чем у лиц без недостаточности кровообращения. Причины такой сопряженности могут быть связаны, с одной стороны, с более тщательным обследованием этой категории больных, с другой – с канцерогенным эффектом кардиотропных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, блокаторов кальциевых каналов), общностью факторов риска (хроническая гипоксия тканей, системная воспалительная реакция как важнейшее звено патогенеза ХСН). Наблюдаемое сосуществование актуально также в силу сходства многих клинических проявлений ХСН и онкологических заболеваний (появление отеков, одышки, плеврального выпота, цианоза, анемии). Коморбидность в данном случае обуславливает не только дифференциально-диагностические трудности, но и ставит вопрос о возможности существования причинно-следственной связи этих заболеваний. Кроме того, в настоящее время хорошо известно, что ХСН характеризуется гиперактивацией иммунной системы, проявляющейся в повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов не только в миокарде левого желудочка, но и системном кровотоке, а также высоким уровнем образования свободных радикалов кислорода и азота, способных оказывать генотоксический эффект [17].

Финальные стадии ХБП также ассоциируются с повышенной частотой развития рака различных локализаций, что может объясняться ослаблением иммунной системы при хронической инфекции и нарушением репарации ДНК [17].

Сходные патогенетические механизмы (хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, свободнорадикальное повреждение ДНК и др.) лежат в основе сосуществования ожирения и целого ряда злокачественных заболеваний. Избыточным весом у европейцев обусловлены 3,2 % случаев рака у мужчин и 8,6 % – у женщин. У больных раком желудка избыточная масса тела (предожирение и ожирение I–III степени) была отмечена у 61,5 % больных [17].

Коморбидность в онкологии имеет также большое клиническое значение. Изучение причин смерти по результатам патологоанатомических заключений

показывает, что лишь в одном случае из пяти она ограничивается одной причиной, число причин может достигать 16 и в среднем составляет 2,68. Даже при наличии злокачественных новообразований сосуществование другой хронической неинфекционной патологии не исключает их взаимоотягощающего влияния. Коморбидность накладывает своеобразный отпечаток на всю «траекторию» опухолевого процесса: от формирования предрасположенности к нему до установления диагноза, лечения и реабилитации [17].

Так, сопутствующие заболевания при раке различной локализации могут влиять на выбор лечения, определяя низкую толерантность к химиотерапии, оказывать влияние на задержку диагностики основного заболевания. Определяющее прогностическое значение может иметь характер сопутствующей патологии и биологический, а не паспортный возраст пациента [17].

Исследования коморбидности при раке желудка у больных с наличием и отсутствием висцеральных признаков системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани показали высокую частоту ассоциированности рака желудка с гастритическим и язвенным анамнезом у больных (68,2 %), хронической патологией гепато-панкреато-дуоденальной зоны (67,3 %), в частности желчнокаменной болезнью (20,0 %), хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (52,7 %), полинеоплазиями (15,4 %), у женщин – с заболеваниями (65,0 %), относящимися к клиническим маркерам гиперэстрогемии (пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, дисфункции яичников, мастопатии) [17].

По данным Williams и соавторов, более двух третей пациентов с различными типами онкологических заболеваний в возрасте старше 65 лет имеют на момент диагностики опухолевого процесса два или более сопутствующих заболеваний и почти у 25 % больных регистрируется четыре или более коморбидных состояний. Более половины всех пожилых больных с онкологическим процессом имеют, по крайней мере, одну сопутствующую патологию, которая может негативно повлиять на его лечение [77; 78; 189].

Результаты нескольких когортных исследований с включением 17 712 и

6 325 пожилых пациентов, получавших терапию по поводу различных вариантов солидных опухолей, включая рак молочной железы, легких, толстого кишечника, простаты и яичников показали, что большое количество сопутствующих заболеваний значительно влияет на результаты ОВ этих больных, независимо от стадии опухолевого процесса [78]. Это наблюдение подтверждается в ряде исследований, в которых наличие у пациентов сопутствующих заболеваний также было связано с высоким риском ранней смертности [80]. В исследовании Taylor с соавторами, включающем 196 больных раком гортани, показано, что ОВ пациентов с различными стадиями онкологического процесса отличается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. На первой стадии опухолевого процесса ОВ при наличии коморбидности составляет 17 %, а при её отсутствии – 83 %, на второй – 14 % и 76 %, на третьей – 28 % и 66 %, а на четвёртой ОВ составляет – 0 % и 50 % соответственно. В целом ОВ коморбидных больных злокачественными опухолями гортани была на 59 % ниже ОВ больных без коморбидности [78].

Кроме того, пациенты с онкологическим процессом и сопутствующими заболеваниями имеют повышенный риск возникновения выраженной токсичности и госпитализации из-за токсичности, связанной с химиотерапией [78]. Так, в исследовании по оценке токсичности химиотерапии у пожилых пациентов, проходящих адъювантную химиотерапию при раке молочной железы, риск токсичности зависел в большей степени от наличия сопутствующей патологии, чем от возраста пациентов. В исследовании, оценивающем количество госпитализаций, связанных с токсичностью химиотерапии, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний увеличивало риск госпитализаций почти в 10 раз и было самым сильным предиктором госпитализации [78]. Кроме того, пациенты с сопутствующими заболеваниями с меньшей вероятностью имели возможность завершить протокол химиотерапии по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии [189].

Таким образом коморбидные болезни в онкологии – скорее правило, чем исключение, их частота растет с возрастом и они разнородны по этиопатогенезу.

Коморбидные заболевания усиливают бремя состояния больного, ухудшают прогноз, приводят к полипрагмазии, увеличивают расходы на лечение. Кроме того, коморбидные заболевания нацеливают врача, ученого на холистический (персонифицированный), а не на болезнь-ориентированный подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу хронических не инфекционных заболеваний человека в рамках системной биологии и медицины [40].

1.8 Значение коморбидности при множественной миеломе

1.8.1 Распространенность и прогностическое значение коморбидности

В литературе последних лет появляется все больше свидетельств того, что коморбидность играет важную роль в исходе пациентов с ММ [54; 58; 104; 106; 107; 160; 162; 174; 188; 190; 191]. Считается, что сопутствующие заболевания часто встречаются у пациентов с ММ, так как данное заболевание диагностируется преимущественно у пожилых людей, средний возраст которых на момент постановки диагноза составляет 69 лет [160]. Распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ММ на момент первичной диагностики заболевания по данным ряда авторов варьирует от 40,9 % до 52 % и имеет различия в зависимости от возраста и гендерной принадлежности [81; 106; 107; 190; 191].

В исследовании М. Mohammadi с соавторами примерно у 50 % пожилых пациентов с недавно диагностированной ММ на момент постановки диагноза было зарегистрировано как минимум одно сопутствующее заболевание [190]. По данным А. Palumbo и В. Опес с соавторами, два или более сопутствующих заболевания отмечались у 35 % мужчин и 45 % женщин с впервые диагностированной ММ в возрасте 60–69 лет, причем частота сопутствующей патологии возрастала до 53 % и 70 % соответственно у пациентов старше 80 лет, что согласуется с данным литературы об увеличении распространенности и количества сопутствующих заболеваний с возрастом [81; 156].

Согласно результатам Датского популяционного исследования, изучавшего распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ММ на момент первичной диагностики заболевания по сравнению с общей популяцией больных без ММ, коморбидность, при поступлении в когорту, была зарегистрирована у 40,9 %. Распространенность коморбидности была выше у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми и у больных мужского пола (42,3 %) по сравнению с пациентами женского пола (39,3 %) ($p = 0,04$). Так, три или более сопутствующих заболевания регистрировалось у 15,9 % пациентов > 65 лет по сравнению с 6,1 % у больных ≤ 65 лет ($p < 0,0001$). Это же исследование показало, что пациенты с ММ имели более высокую частоту сопутствующей патологии по сравнению с общей популяцией больных без ММ [191]. Результаты, полученные в этой работе, согласуются с данными исследований пациентов с солидными опухолями, у которых частота сопутствующей патологии при постановке диагноза определенных видов рака (рак легкого, коло-ректальный рак) была также выше, чем в общей популяции пациентов без онкологического заболевания [78].

Наиболее распространенными группами сопутствующих заболеваний у пациентов с ММ являются сердечно-сосудистые заболевания (от 11–27,4 %), почечная недостаточность (6–22 %), не гемопозитические формы рака (10,2–13 %), бронхолегочные (6,7–18 %), эндокринные (6,5–11 %) и цереброваскулярные заболевания (4,5 %–7,3 %) [76; 81; 160; 190; 191]. Так, согласно данным М. Chari с соавторами, сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой коморбидной патологией у больных ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса, причем, их распространенность у пациентов с ММ значительно выше, чем в популяции больными, не страдающих данным опухолевым процессом. К моменту рецидива ММ, доля пациентов с данными заболеваниями увеличивается более чем в 2 раза, что говорит о неблагоприятном влиянии проводимой противоопухолевой терапии на риск развития патологии сердечно-сосудистой системы у данной группы больных [116; 188; 190].

Среди отдельных заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с

ММ наиболее частыми являются артериальная гипертензия, которая по данным ряда авторов регистрируется у 38–54 % больных, ишемическая болезнь сердца – у 4–11 %, а также сердечная недостаточность – у 5,8–6,7 % пациентов, соответственно [76; 116; 188]. Кроме того, у пациентов с ММ достаточно часто наблюдается совместное течение сердечно-сосудистых заболеваний с патологией других систем. Так, сочетание АГ и почечной недостаточности у пациентов с впервые диагностированной ММ, по данным Р. Nari и А. Chari с соавторами, регистрировалось в 12,6 % и 13,1 % случаев, а АГ и застойной сердечной недостаточности – в 1,4 % случаев соответственно [116; 188].

Сопутствующие заболевания независимо или в совокупности с хорошо известным при ММ факторами риска увеличивают риск смерти и влияют на прогноз пациентов, определяя выбор лечения и приводя к более частому снижению дозы химиопрепаратов [54; 76; 107; 196]. По данным Н. Gregersen и М. Kleber с соавторами, больные ММ с зарегистрированной сопутствующей патологией имеют более высокий риск смертности от всех причин по сравнению с больными без сопутствующей патологии независимо от возраста, пола и стадии ISS (ОШ – 1,6 (1,5–1,8) [191; 196]. В исследовании А. Larossa с соавторами пожилые пациенты с ММ, отнесенные к категории «ослабленных» согласно шкалы гериатрической оценки (CGA) (по возрасту, сопутствующим заболеваниям и зависимости в повседневной деятельности), характеризовались более высоким уровнем не гематологических нежелательных явлений и прекращения терапии, а также в три раза большим риском смертности по сравнению с таковыми у «пригодных» пациентов (ОШ – 2,9; $p < 0,001$) [128].

Между тем, известно, что не все сопутствующие заболевания могут влиять на исход пациентов с ММ [58; 81; 191]. По данным ряда исследований, наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ являются почечная недостаточность, сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания [76; 104; 106; 107; 116; 165; 188; 194].

Почечная недостаточность (ранее существовавшая или связанная с ММ) была определена в качестве важного фактора, влияющего на исход больных ММ в

исследованиях М. Kleber и других авторов [34; 76; 183; 188; 194]. В мета-анализе исследовании 1 500 пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших лечение в рамках клинических исследований, почечная недостаточность предсказала больший риск возникновения негематологических нежелательных явлений (НЯ), в свою очередь, развившиеся НЯ и прекращение приема лекарственных препаратов были связаны с более высоким риском смерти в первые 6 месяцев после начала лечения [54]. В исследовании М. Dimopoulos с соавторами почечная недостаточность являлась негативным прогностическим фактором снижения выживаемости пациентов с ММ, а также фактором риска развития гипертонии во время лечения, при ее отсутствии на момент начала терапии, или трансформации в злокачественную гипертонию, при наличии исходной АГ на момент первичной диагностики опухолевого процесса [116; 183].

Заболевания легких показали свое негативное прогностическое значение у пациентов с ММ в нескольких исследованиях, где было отмечено, что поражение легких влияет на ОВ и ВБП, а также ассоциируется с увеличением инфекционных осложнений при проведении стандартной ХТ и трансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток. Так, у больных ММ с обструктивными формами заболеваний легких общая выживаемость была значительно хуже (медиана ОВ – 32,8 месяца) по сравнению с пациентами, у которых наблюдались рестриктивные нарушения (медиана ОВ – 52,5 месяца) или нормальной функцией легких (медиана ОВ не достигнута, 3-летняя выживаемость – 76 % ($p = 0,013$)) [7; 76; 165; 185; 190; 191]. М. Kleber et al. на основе данных о прогностическом значении почечной недостаточности и заболеваний легких, а также статуса работоспособности Карновского, разработали индекс сопутствующей патологии Фрайбург и показали различие в значении общей выживаемости среди 466 пациентов с множественной миеломой (средний возраст 62 года) в зависимости от наличия или отсутствия комбинации этих факторов [196].

Независимое негативное влияние сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности на исход пациентов с рецидивирующей ММ было

показано в исследовании Р. Nari с соавторами, в котором наличие данных патологических процессов являлось предиктором снижения ОВ пациентов при первом рецидиве. Причем риск смерти увеличивался на 75 % среди больных ММ, имеющих только сердечно-сосудистые заболевания и почти удваивался среди пациентов, у которых регистрировалось сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности [188]. В исследовании М. Mohammadi с соавторами наличие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, а также деменции, хронических заболеваний легких или почек также являлось наиболее значимым предиктором снижения ОВ от всех причин у пациентов с впервые диагностированной ММ [190]. Схожие данные были получены в исследовании D. Sarfati с соавторами, которое включало более 4 500 пациентов с впервые диагностированной ММ пожилого возраста (средний возраст 72 года), согласно которым наиболее важными предикторами увеличения смертности от всех причин были заболевания почек и легких, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, а также деменция и психические расстройства [65]. В нескольких исследованиях на группах пациентов разного возраста было показано, что коморбидность у пациентов с ММ является независимым фактором ранней летальности [91; 92; 174]. Так, в исследовании Р. Hsu et al. пожилой возраст, наличие почечной недостаточности и заболевания легких у пациентов с ММ являлись независимыми факторами риска ранней летальности через 2 месяца от начала терапии. Основными предикторами для ранней летальности через 6 месяцев и 12 месяцев оказались пожилой возраст, почечная недостаточность и заболевания печени, а также почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания и инфицированность вирусом гепатита С [174].

1.8.2 Влияние коморбидности на выживаемость, эффективность и переносимость терапии

Снижение выживаемости у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний чаще всего объясняется отсутствием возможности проведения

оптимального варианта терапии, увеличением токсичности стандартных курсов ХТ за счет лекарственных взаимодействий или ухудшения течения хронических заболеваний. Также, пожилой возраст и наличие некоторых сопутствующих заболеваний зачастую являются критерием исключения из протоколов клинических исследований, что уменьшает терапевтические возможности для данного контингента больных [57]. Так, наличие патологии сердечно-сосудистой системы является относительным противопоказанием для проведения терапии антрациклиновыми антибиотиками или карфилзомибом, ввиду их высокой кардиотоксичности, которая может привести к декомпенсации имеющегося кардиологического заболевания или тромботическому осложнению [56; 68; 94; 113; 166]. Наличие анемии может спровоцировать развитие инфаркта миокарда у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, а использование в схемах терапии глюкокортикостероидных гормонов, нестероидных противовоспалительных препаратов с целью купирования болевого синдрома зачастую приводит к обострению или возникновению гастроинтестинальной патологии (язвенная болезнь 12 ПК или желудка), декомпенсации или развитию сахарного диабета, появлению неврологических расстройств [132]. Наличие почечной недостаточности сопровождается увеличением токсичности стандартных курсов терапии и может предрасполагать к развитию побочных эффектов лечения [125; 194]. Кроме того, у части пациентов летальный исход наступает из-за декомпенсации сопутствующей патологии и не имеет отношения к течению ММ [174].

В последние годы, внедрение в клиническую практику новых лекарственных агентов и модификация доз и путей введения некоторых лекарственных препаратов, значительно улучшили переносимость, результаты терапии и выживаемость пожилых пациентов с ММ [65; 128; 129; 144; 156]. Между тем, в ряде исследований сообщается о негативном влиянии коморбидности на результаты терапии у пациентов с ММ. В доступной литературе эти данные немногочисленны [7; 29; 41; 81; 83; 107]. Так, в исследовании В. Онес с соавторами, проведенном на 66 пациентах с впервые

дигностированной ММ, частота ответа на проводимую терапию первой линии имела статистически значимое различие в зависимости от групп риска индексов коморбидности M. Charlson (CCI) и индекса сопутствующей патологии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HCT-SCI). У пациентов, отнесенных к группе высокого риска согласно индексам CCI и HCT-SCI, частота объективного ответа на терапию (полная ремиссия (ПР), очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) и частичная ремиссия (ЧР) были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами групп стандартного риска ($p = 0,042$ и $p = 0,03$ соответственно) [81].

В исследовании Е. Романовой, проведенном в условиях реальной клинической практики с участием 159 пациентов с впервые диагностированной ММ, у больных с низким уровнем коморбидности по шкале CIRS (0–18 баллов) доля пациентов, ответивших на терапию I линии (ПР, ОХЧР, ЧР), была статистически значимо выше, чем у пациентов со средним уровнем коморбидности (CIRS = 19–36 баллов) (63 % по сравнению с 23,5 % соответственно, $p = 0,0001$). В свою очередь, риск отсутствия ответа на индукционную терапию был в 10 раз выше у пациентов со средним уровнем коморбидности по CIRS, по сравнению с больными, имеющими низкий уровень сопутствующей патологии ($RR-10,56$; $\chi^2 = 28$; $p = 0,0001$) [29].

В исследовании Y. P. Zhong с соавторами у 628 пациентов с впервые диагностированной ММ анализировалось прогностическое значение шкалы гериатрической оценки (CGA) в предсказании клинических исходов и токсичности химиотерапии. Было показано, что риск развития гематологических нежелательных явлений 3-й и более степени не отличался в зависимости от групп риска согласно шкалы CGA (ОШ – 0,99 (95 % ДИ 0,54–1,47, $p = 0,100$) в группе промежуточного риска и ОШ – 1,16 (95 % ДИ 0,70–1,93, $p = 0,558$) в группе ослабленных пациентов), в то время как риск развития негематологических НЯ 3-й или более степени был статистически значимо выше в группе ослабленных пациентов по сравнению с больными промежуточной и низкой групп риска (ОШ – 1,79 (95 % ДИ 1,11–2,90, $p = 0,018$). Следует также отметить,

что частота прекращения приема лекарственных препаратов по любой причине, кроме прогрессирования и смерти, а также риск отмены лекарственных препаратов были также выше у ослабленных больных и пациентов из группы промежуточного риска (частота прекращения приема лекарственных препаратов зарегистрирована у 34,9 % – ослабленных больных и у 22 % и 19,7 % пациентов промежуточной и низкой группы риска соответственно; риск отмены препарата (у ослабленных пациентов ОШ – 3,41, (95 % ДИ 0,78–14,99), $p < 0,105$ и ОШ – 1,16, (95 % ДИ 0,16–8,26), $p = 0,882$ – у пациентов промежуточной группы риска) [107].

Таким образом, возраст, сопутствующие заболевания в сочетании с ослабленностью имеют значительное влияние на эффективность и переносимость химиотерапии у пациентов с ММ, что требует тщательного внимания к выбору терапевтических средств, дозы и терапии сопровождения у данной группы больных, с целью обеспечения оптимальных результатов лечения.

С другой стороны, стандартная сопроводительная терапия, направленная на улучшение качества жизни и профилактику нежелательных явлений, у пожилых пациентов с ММ может создать или усугубить полипрагмазию, приводя к усилению токсичности лечения [143]. Так, применение бисфосфонатов с целью предотвращения скелетных осложнений, требует коррекции их дозы при наличии почечной недостаточности, которая подтверждается снижением скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, MDRD или СКД-ЕРІ. Однако уравнения для оценки скорости клубочковой фильтрации недостаточно хорошо валидированы у пациентов пожилого и старческого возраста, что может привести к недооценке степени почечной дисфункции и усилить токсичность применяемого лечения [143].

Использование ингибиторов протеасом во многих случаях требует назначения противовирусных препаратов с целью профилактики герпетической инфекции, иммуномодулирующие агенты обуславливают необходимость профилактики венозной тромботически осложнений, а кортикостероиды требуют профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и, в

некоторых случаях, медикаментозной коррекции гипергликемии у пациентов с диабетом. В некоторых ситуациях бывает оправдана антибактериальная и противогрибковая терапия, противорвотные и антигистаминные препараты. Использование опиоидных анальгетиков для снятия боли зачастую сопровождается добавлением слабительных средств для устранения запоров. Развитие цитопении может потребовать применения факторов роста. В конечном счете, пожилым людям с ММ может потребоваться множество лекарственных препаратов помимо цитостатической терапии, что может усилить ее токсичность и снизить приверженность пожилых пациентов к лечению, а также значительно увеличить стоимость лечения [143].

Влияние коморбидности на эффективность и токсичность химиотерапии ранее была показана Е. А. Никитиным у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Полученные результаты легли в основу Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, согласно которым у пациентов с низким уровнем коморбидности необходимо стремиться к достижению оптимального результата лечения (ПР). При наличии высокого уровня коморбидности, целью лечения может быть достижение контроля над заболеванием, а при выраженной дисфункции внутренних органов – проводится только паллиативная терапия [31; 32].

Накопленные за последние годы данные о большей уязвимости пожилых пациентов к токсичности терапии привело к созданию рекомендаций по коррекции дозы лекарственных препаратов и у пожилых больных ММ [16; 32; 156]. Европейская группа по изучению ММ (EMN) в 2011 году разработала алгоритм снижения доз лекарственных препаратов для больных ММ старше 75 лет или более молодых, с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, в зависимости от выявления трех групп факторов риска. Согласно данному алгоритму факторами модификации доз лекарственных препаратов являются: возраст старше 75 лет, физическая ослабленность (необходимость помощи в повседневных делах, в уходе за собой или выполнении домашних обязанностей), а также наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой,

бронхолегочной системы, печени и почек. В зависимости от сочетания выше описанных факторов выделяют терапевтические группы с разной интенсивностью лечения: «go-go» (нет факторов риска – уровень модификации дозы: 0), «moderate go» (наличие хотя бы 1 фактора риска – уровень редукции дозы: -1), «slow go» (1 фактор риска и негематологический побочный эффект III-IV степени – уровень модификации дозы: -2). Пациентам без факторов риска рекомендуется назначать лечение в полных дозах [16; 32; 156].

Таким образом, интеграция гериатрических принципов, понимание риска токсичности терапии, выбор терапии на основе этого ожидаемого риска, управление токсичностью имеют решающее значение у пожилых людей с ММ для достижения баланса между увеличением продолжительности жизни и сохранением ее качества.

1.9 Индексы коморбидности

Доказанное негативное влияние коморбидности на прогноз и переносимость терапии у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями обуславливает необходимость оценки сопутствующих заболеваний и их степени тяжести, физической ослабленности и неспособности к самообслуживанию у всех пациентов не только в клинических исследованиях, но и в условиях реальной клинической практики с целью выбора наиболее оптимального режима и дозы лекарственных препаратов для минимизации риска ее токсичности и улучшения выживаемости и качества жизни больных [65; 78; 106; 162].

Учитывая, что не все сопутствующие заболевания влияют на выживаемость – на протяжении последних десятилетий зарубежными исследователями делались многочисленные попытки количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов коморбидной патологии, которые привели к созданию индексов коморбидности [17].

В настоящее время золотого стандарта для измерения сопутствующей

патологии у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями не существует [12]. В обзоре методов, используемых для измерения коморбидности в популяциях пациентов с онкологическими заболеваниями, представлено более 20 подходов, варьирующих от простого подсчета отдельных сопутствующих заболеваний до взвешенных показателей, называемых индексами коморбидности [178]. Из них шесть индексов основаны на тщательно разработанном списке определенных диагнозов: Charlson Index, BOD index, Hallstrom Index, Incalzi Index, Liu Index, Shwartz Index. Три индекса отражают «ранжированное» влияние коморбидных состояний на конкретные органы и системы: CIRS и CIRS-G, ICED, Kaplan Index. Два индекса позволяют оценить коморбидные состояния на основе 3–4 шкал с разными категориями: Cornoni-Huntley Index и Hurwitz Index. Некоторые методы предполагают калькуляцию числа сочетанных патологий, например, DUSOI. Существуют также шкалы GIC (Geriatric Index of Comorbidity), FCI (Functional Comorbidity Index), TIBI (Total Illness Burden Index) и ряд шкал, позволяющих пациентам субъективно оценивать собственную коморбидность. Однако ни один из них не может считаться эталонным и универсальным [22].

Подход в виде измерения распространенности отдельных сопутствующих заболеваний или суммирования их количества является наиболее простым методом оценки коморбидности. Этот метод использовался при разработке ряда показателей коморбидности при нескольких различных типах онкологических заболеваний с переменным количеством включенных заболеваний, в диапазоне от 7 до 102 [178]. Отличительной особенностью и недостатком этого метода является то, что включение или исключение сопутствующих заболеваний в данные показатели коморбидности основывалось на клинических суждениях, литературе в данной области, эмпирическом анализе или их комбинации. Таким образом, эти показатели объединяют все сопутствующие заболевания, включенные в их состав, в единую невзвешенную меру коморбидности, подразумевая, что все они одинаково важны для прогноза [78].

В отличие от вышеописанного метода, взвешенные индексы коморбидности

определяют значимость и вес отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их относительным влиянием на ключевые события и результаты (смертность, выживаемость, токсичность и эффективность терапии) [78]. Наиболее часто цитируемым взвешенным индексом коморбидности в литературе и первым примером такого подхода был индекс сопутствующей патологии М. Чарльсон (Charlson comorbidity index (CCI)) [81; 82]. CCI был разработан Мэри Чарльсон и ее коллегами в 1987 году для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных. М. Чарльсон с соавторами проанализировали смертность пациентов в течение одного года в зависимости от наличия различных сопутствующих заболеваний. В результате анализа был создан список из 19 сопутствующих заболеваний, взвешенных от 1 до 6 баллов, в соответствии с их относительным риском смерти. При расчете этого индекса суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т. д.), общая оценка рассчитывается (от 0 до 40 баллов). Именно возраст является единственным неустраняемым предиктором частоты коморбидной отягощенности. Поэтому главным отличием индекса Charlson считается возможность оценки возраста пациента и определения летальности, которая при отсутствии коморбидности составляет 12 %, при 1–2 баллах – 26 %, при 3–4 баллах – 52 %, а при сумме более 5 баллов – 85 %. Помимо выживаемости CCI коррелирует с частотой послеоперационных осложнений и продолжительностью госпитализации [81; 82]. Хотя CCI является широко используемым инструментом для оценки сопутствующей патологии и прогнозирования смертности при злокачественных новообразованиях, этот индекс сопутствующей патологии является сложным и трудным для применения. Кроме того, не существует доказанного порогового значения CCI, которое делит пациентов на группы низкого или высокого риска. В результате исследователи, использующие данный индекс коморбидности, вынуждены определять свои собственные пороговые значения, что уменьшает сопоставимость получаемых результатов [12; 76]. Недостатком данной методики также является то, что при

расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих болезней, а также отсутствует ряд прогностически важных заболеваний, которые могут иметь значение при разработке новых методов лечения пожилых пациентов, такие как полинейропатия, почечная недостаточность и другие. Кроме того, прогноз таких заболеваний как СПИД изменился с восьмидесятых годов, и некоторые сопутствующие заболевания редко выявляются у пациентов с ММ, например, деменция [81].

Данные о взаимосвязи CCI с выживаемостью больных онкогематологическими заболеваниями ограничены. Так, в исследованиях R. Wang и H. Kantarjian с соавторами было показано, что ОБ у пациентов с впервые диагностированным МДС и ОМЛ уменьшалась с увеличением балла согласно индекса CCI [110]. В исследовании J. Vila с соавторами, анализировавших влияние CCI и значения шкалы повседневной инструментальной активности (Instrumental Activities of Daily Living (IADL) на течение и прогноз ММ, было показано, что высокое значение индекса CCI и низкий показатель IADL коррелировали с III стадией по ISS ($R = 0,359$, $p < 0,007$). Вероятность неблагоприятных событий была также на 70 % выше у пациентов со значением индекса $CCI \geq 2$ баллов (ОШ – 1,72) и на 22 % – при $IADL < 3$ (ОШ – 2,25) соответственно. В то время как пациенты с индексом CCI от 0 до 1 и $IADL > 3$ характеризовались значительно большей ОБ (ОБ; log rank, 6,538; $p < 0,011$ и log rank, 6,62; $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с пациентами, у которых индекс CCI был ≥ 5 (ОБ; log rank, 4,209; $p < 0,040$) [162]. Результаты исследования M. Offidani с соавторами, которое было проведено с участием 266 пациентов с впервые диагностированной ММ, показали, что значение индекса CCI оказалось независимым фактором снижения ОБ, наряду со статусом работоспособности по ECOG [58].

Другим широко используемым подходом к измерению коморбидности является оценка влияния сопутствующих заболеваний на функцию органов или систем организма [82; 178].

Первым примером такого метода оценки был кумулятивный индекс

коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS). Метод измерения коморбидности – система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), разработанная в 1968 г. В. S. Linn, которая позволяет оценить количество и тяжесть хронических заболеваний. В 1991 г. М. D. Miller опубликовал модифицированную шкалу CIRS для пожилых пациентов – CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), которая широко исследовалась в онкологической практике, с включением основных состояний, а также конкретных заболеваний, характерных для пожилых людей, [10; 82]. 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. Баллы можно суммировать как общий балл, как общее количество участвующих категорий, как средний балл или как число заболеваний 3 или 4 степени [10; 178]. Считается, что, если сумма баллов по всем подразделам превышает 6, больной имеет существенный уровень коморбидности и не подходит для интенсивной терапии. Данные по системе CIRS-G, учитывающей возраст и специфику болезней пожилого возраста указывают на худший прогноз исхода заболеваний при максимальных суммарных баллах, коррелирует с беспрогрессивной и общей выживаемостью больных. В отличие от других шкал, ориентированных на определенное заболевание, она предлагает другой подход, основанный на интегральном целостном подходе к пациенту. Кроме того, оценка каждой системы организма осуществляется без специфических диагнозов, что разительно отличает ее от других шкал оценки полиморбидности [10; 82].

В работе Е. В. Романовой у больных со средним уровнем коморбидности (CIRS = 19–36 баллов) доля пациентов, ответивших на терапию I линии (ПР, ОХЧР, ЧР), была статистически значимо ниже, чем у пациентов с низким уровнем коморбидности по шкале CIRS (0–18 баллов) (23,5 % по сравнению с 63 %

соответственно, $p = 0,0001$). Риск отсутствия ответа на индукционную терапию был также в 10 раз выше у пациентов со средним уровнем коморбидности по CIRS, по сравнению с больными, имеющими низкий уровень сопутствующей патологии ($RR=10,56$; $\chi^2=28$; $p = 0,0001$) [29]. Основным недостатком индекса CIRS-G является его относительная сложность CIRS-G, избыточность, а также недостаточная валидация порогового значения балла, разделяющего пациентов на прогностические группы, приводят к тому, что она редко используется вне клинических исследований.

Индекс Каплана-Файнштейна (KFI) также группирует сопутствующие заболевания в 12 категорий, каждая из которых имеет степень тяжести от 0 до 3 баллов. При этом вывод о суммарной коморбидности делается на основе наиболее декомпенсированной системы органов [82; 178]. Хотя KFI изначально был разработан в группе из 188 мужчин с сахарным диабетом, для изучения влияния сопутствующих заболеваний на 5-летнюю ОВ больных и вероятность развития сосудистых осложнений, он впоследствии использовался в ряде исследований, связанных с онкологическими заболеваниями, где он статистически значимо коррелировал со смертностью [82]. Однако недостатком этого способа оценки коморбидности является обобщенность нозологий и отсутствие в шкале большого количества болезней, что уменьшает объективность и результативность этого метода.

Более объективную картину дают различные гериатрические индексы, такие как шкалы комплексной (CGA) и гематологической (GAH) гериатрической оценки [106].

Шкала комплексной гериатрической оценки (CGA) – это глобальная оценка здоровья пожилых людей, включающая такие инструменты как: индекс активности ежедневной жизни (ADL), индекс инструментальной активности ежедневной жизни Лоутона (IADL) и индекс сопутствующей патологии Чарльсон (CCI). И если CCI оценивает сопутствующие соматические заболевания, то шкалы ADL и IADL оценивают деятельность пациента с позиции возможности самообслуживания (включая зависимость в повседневной деятельности и

падения), функции познания, полипрагмазию, степень социальной поддержки, а также наличие депрессии и/или психологических расстройств [106]. В исследованиях у пациентов с солидными новообразованиями CGA предсказывала токсичность химиотерапии и ОВ пациентов [157; 159]. У больных ММ эффективность инструментов гериатрической оценки была также показана в ряде исследований [51; 104; 106; 107]. Так, в исследовании А. Ларосса с соавторами у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста, отнесенных к категории «слабых» согласно шкале CGA (по возрасту, сопутствующим заболеваниям и зависимости в повседневной деятельности), был отмечен более высокий уровень негематологических нежелательных явлений и прекращения терапии, а вероятность их смерти была почти в три раза выше, чем у пациентов того же возраста, которые были отнесены по шкале CGA к категории «пригодных» (ОШ = 2,9; $p < 0,001$) [51]. Результаты мета-анализа, изучавшего прогностическую ценность GA и ADL у пожилых пациентов с ММ, также показали, что у больных с $ADL \leq 4$ и классифицированных как «слабые» согласно шкалы гериатрической оценки (GA) наблюдалось достоверное увеличение риска смертности (ОШ = 1,576 (ДИ 95 %, 1,051–2,102), $p = 0,006$ и ОШ = 2,169 (95 % ДИ, 1,002–2,336), $p = 0,002$) [104]. Таким образом, комплексная гериатрическая оценка (CGA) может предсказать токсичность терапии ММ и помочь клиницистам в разработке индивидуального подхода к терапии, с целью оптимизации контроля над заболеванием и минимизации риска осложнений проводимого лечения ММ [106].

Однако наиболее известные индексы коморбидности: CIRS, CIRS-G, HCT-CI, KFI, CGA, CCI – трудоемки и избыточны, что затрудняет их применение в условиях реальной клинической практики. К тому же, ни один из них не является специфичным для ММ [43].

Между тем, результаты клинических исследований при других заболеваниях подтвердили, что адаптированные оценки (такие как Международный прогностический индекс (IPI) для диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, Международный прогностический индекс (MIPI) для лимфомы из клеток зоны мантии и Международный прогностический индекс

(FLIPI) для фолликулярной лимфомы) являются более объективными, так как включают в себя наиболее ценные для каждой нозологической формы прогностические факторы [82].

В исследованиях последних лет было показано, что некоторые сопутствующие заболевания являются более распространенными и прогностически значимыми при определенных опухолевых процессах, что послужило основанием для создания индексов коморбидности, используемых при отдельных типах онкологических заболеваний [78]. Например, индекс сопутствующей патологии головы и шеи Вашингтонского университета (WUHNCI) был разработан для использования у пациентов с раком головы и шеи и включает семь сопутствующих состояний, которые были в значительной степени связаны с выживаемостью у этих больных [78]. Аналогичным образом был разработан специфический индекс сопутствующей патологии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HCT-CI) – для оценки прогностического влияния сопутствующих заболеваний на переносимость терапии и ОВ пациентов после трансплантации [82]. По данным исследования М. Pasquini с соавторами, в котором приняли участие 11 652 пациента, перенесших ауто-ТГСК по поводу злокачественных заболеваний, включая множественную миелому (49 %) и лимфому (41 %), HCT-CI выявил сопутствующие заболевания у 49 % пациентов (заболевания бронхолегочной системы – у 21 %, психиатрические диагнозы – у 11 % и инсулинозависимый сахарный диабет – у 8 % пациентов соответственно). 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 значительно коррелировали со смертностью, связанной с лечением и ОВ. Кумулятивная частота 3-летней смертности, 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 адаптированных индексов коморбидности [79; 82].

1.9.1 Индексы коморбидности при множественной миеломе

До настоящего времени основными системами, применяемыми для прогнозирования и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ, являлись классификация Durie-Salmon, которая была заменена на международную систему стадирования и ее пересмотренный вариант (ISS и rISS), а также шкалы, оценивающие общее физическое состояние больного, такие как шкала Карновского (KPS) и ECOG, которые не включают сопутствующие заболевания для оценки групп риска [133; 156; 171]. Между тем, в работах последних лет было показано, что оценка коморбидности улучшает прогностические возможности известных шкал в предсказании неблагоприятного исхода и осложнений терапии ММ, что послужило основанием для Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG), Европейского общества по миеломе (EMN) и других международных научных организаций (IFM, HOVON, DSMM, GMMG) рекомендовать включение оценки физического состояния и сопутствующих заболеваний в прогностические модели для принятия терапевтических решений у больных ММ [76; 96; 133; 134; 196].

Желание создать объективный инструмент оценки коморбидности, специфичный для пациентов с ММ, позволяющий предсказать их продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии, привело к появлению нескольких оценочных шкал, включающих сопутствующие заболевания, наиболее прогностически значимые для данного опухолевого процесса [76; 105; 196].

Так, Kleber et al. в 2011 году показали, что нарушение функции почек и легких средней и тяжелой степени тяжести, а также соматический статус по шкале Карновского (KPS) являются многовариантными факторами риска у пациентов с ММ, влияющими на переносимость ХТ и выживаемость больных, что послужило основанием для объединения данных переменных в аддитивный

начальный индекс коморбидности множественной миеломы (Myeloma Comorbidity Index (MCI) или индекс коморбидности Фрейбург (Freiburg comorbidity index (FCI), который позволил четко распределить пациентов в группы риска со статистически значимо различающимися показателями выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Так, у больных ММ с низким баллом, согласно индекса коморбидности MCI (0-1 балл), ОВ составила 118 месяцев по сравнению с 25 месяцами у пациентов со значением MCI = 2–3 балла [76].

Дальнейшая проверка и валидация индекса MCI в 2013 году, проведенная той же командой исследователей с участием 466 пациентов с ММ, еще раз подтвердила его прогностическое значение в отношении ОВ и ВБП больных ММ, а также показала статистически значимое усиление прогностической способности MCI при его слиянии с системой ISS [196].

В сравнительных исследованиях Kim et al., В. Onec [81; 83] и Kleber et al. [196] была доказана статистически значимо лучшая способность MCI стратифицировать пациентов с впервые диагностированной и рецидивирующей или рефрактерной ММ на группы риска по сравнению с другими наиболее часто используемыми индексами CCI (М. Charlson), HCT-CI (индекс трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), Каплана-Файнштейна (KF) и Сатариано (SI), что подтвердило преимущество индекса MCI в оценке соматической отягощенности больных ММ.

В последующих исследованиях Engelhardt et al. было показано, что добавление к начальному индексу коморбидности множественной миеломы (MCI) таких переменных, как возраст и цитогенетические маркеры улучшает прогностическое значение данной оценочной шкалы в предсказании ОВ, что послужило основанием для ее оптимизации и создания пересмотренного индекса коморбидности множественной миеломы (revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI)) [43]. Прогностическая значимость R-MCI в дальнейшем была подтверждена в большом проспективном когортном исследовании (801 пациент с впервые диагностированной ММ), которое показало взаимосвязь

многовариантных факторов, входящих в состав индекса R-MCI, с наиболее часто выявляемыми при ММ сопутствующими состояниями (слабость, инвалидность, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, поражение легких) и неблагоприятными факторами (продвинутые стадии ММ, измененные лабораторные показатели, снижение функции органов и физической активности), и доказало способность данной шкалы распределять пациентов с ММ на 3 прогностические группы (здоровые, промежуточные и слабые), с четко различающимися значениями ВБП и ОВ [43].

Последующий сравнительный анализ прогностических возможностей R-MCI с другими, не специфичными для ММ индексами коморбидности (CCI, HCT-CI, KFI), показал лучшую способность R-MCI стратифицировать пациентов с ММ на группы риска с существенно различающимися показателями ОВ. Немаловажным позитивным моментом является наличие R-MCI в виде приложений на основе веб-сайта, которые позволяют быстро выполнять его расчет (www.myelomacomorbidityindex.org), экономя время врача и минимизируя риск субъективной оценки прогноза [43].

В 2015 году немецкими исследователями медицинского центра онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга университета (г. Фрейбург) для оценки функционального статуса пациентов с ММ была предложена новая шкала гериатрической оценки международной рабочей группы по миеломе (GA IMWG score), которая сочетает в себе оценку возраста, шкал активности повседневной жизни (ADL), инструментальной активности повседневной жизни (IADL) и индекса коморбидности M. Charlson (CCI). В объединенном анализе, включавшем 869 впервые диагностированных пациентов с ММ, оценка GA IMWG достоверно определила сохранных, промежуточных и слабых пациентов в различные терапевтические группы и предсказала риск смертности. Однако данный способ оценки коморбидности, включающий комплексную оценку сопутствующей патологии, слабости и инвалидности, отнимает много времени и менее применим вне центров со специализированными онко-гериатрическими отделениями, что обуславливает необходимость поиска более кратких, экономящих время, шкал

оценки физического состояния пациентов с ММ [105].

Таким образом, несмотря на доказанную высокую прогностическую эффективность, практически все известные сейчас индексы коморбидности, специфичные для ММ, протестированы и валидированы только на основе зарубежных одноцентровых клинических исследований, с исключением наиболее ослабленных пациентов (Frail), что снижает возможность применения их результатов к общей популяции больных ММ, которая обычно старше и более соматически уязвима, чем типичная когорта пациентов клинических исследований, что обуславливает актуальность оценки их эффективности и прогностической значимости в реальной клинической практике.

Резюме. Множественная миелома на сегодняшний день, несмотря на достигнутый прогресс в понимании её биологии, появление чувствительных методов обследования, доступность современных комбинаций лекарственных препаратов, остаётся неизлечимым злокачественным заболеванием, требующим постоянного лечения. Эффективный терапевтический контроль над заболеванием у пациентов с ММ, средний возраст которых на момент первичной диагностики опухолевого процесса составляет 70 лет, ограничен наличием сопутствующей патологии (коморбидности) различных органов и систем, которая отягощает течение ММ, препятствует проведению адекватной химиотерапии, увеличивает риск её осложнений и частоту госпитализаций, а также повышает риск ранней летальности и смертности, что обуславливает необходимость её оценки при выборе схемы индукционной терапии. Однако данные о частоте встречаемости коморбидности и её влиянии на результаты терапии и прогноз ММ немногочисленны, противоречивы и получены, в большинстве случаев, на основании ретроспективных исследований. В Российской популяции частоту встречаемости и прогностическую значимость коморбидности у пациентов с ММ в проспективных исследованиях не изучали. Поэтому существует ряд вопросов, которые требуют дальнейшего изучения и осмысления. В частности, в литературе недостаточно освещены вопросы о равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту

осложнений ХТ. Не определено, какой из методов оценки коморбидности (индекс коморбидности) является наиболее оптимальным у больных ММ. До настоящего времени не разработана надежная и универсальная прогностическая шкала стратификации пациентов с ММ на группы высокого и низкого риска, которая бы учитывала коморбидность, наряду с биологическими характеристиками опухоли, позволяющая распределить больных в различные терапевтические группы с целью персонификации лечения.

Таким образом, необходимость создания инструмента персонифицированной стратификации пациентов с ММ на группы риска с включением коморбидности и молекулярно-биологических параметров опухоли, позволяющего предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии, явилось основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных и распределение их по группам, дизайн исследования

Работа выполнена в соответствии с требованиями биомедицинской этики, на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 26.11.2013).

Диссертация выполнена в соответствии с планом учебно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Дизайн диссертации представляет из себя одномоментное открытое проспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование, в которое было включено 369 пациентов (134 мужчины и 235 женщин) с впервые диагностированной симптоматической ММ, госпитализировавшихся с января 2012 по декабрь 2017 г. в специализированное гематологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области городской клинической больницы № 2.

Для решения поставленных задач включенные в исследование пациенты были разделены на три возрастные группы согласно классификации ВОЗ: 1 группа – пациенты молодого и среднего возраста (32–59 лет) ($n = 105$); 2 группа – пациенты пожилого возраста (60–74 года) ($n = 186$); 3 группа – пациенты старческого возраста (75 лет и старше) ($n = 78$). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1.

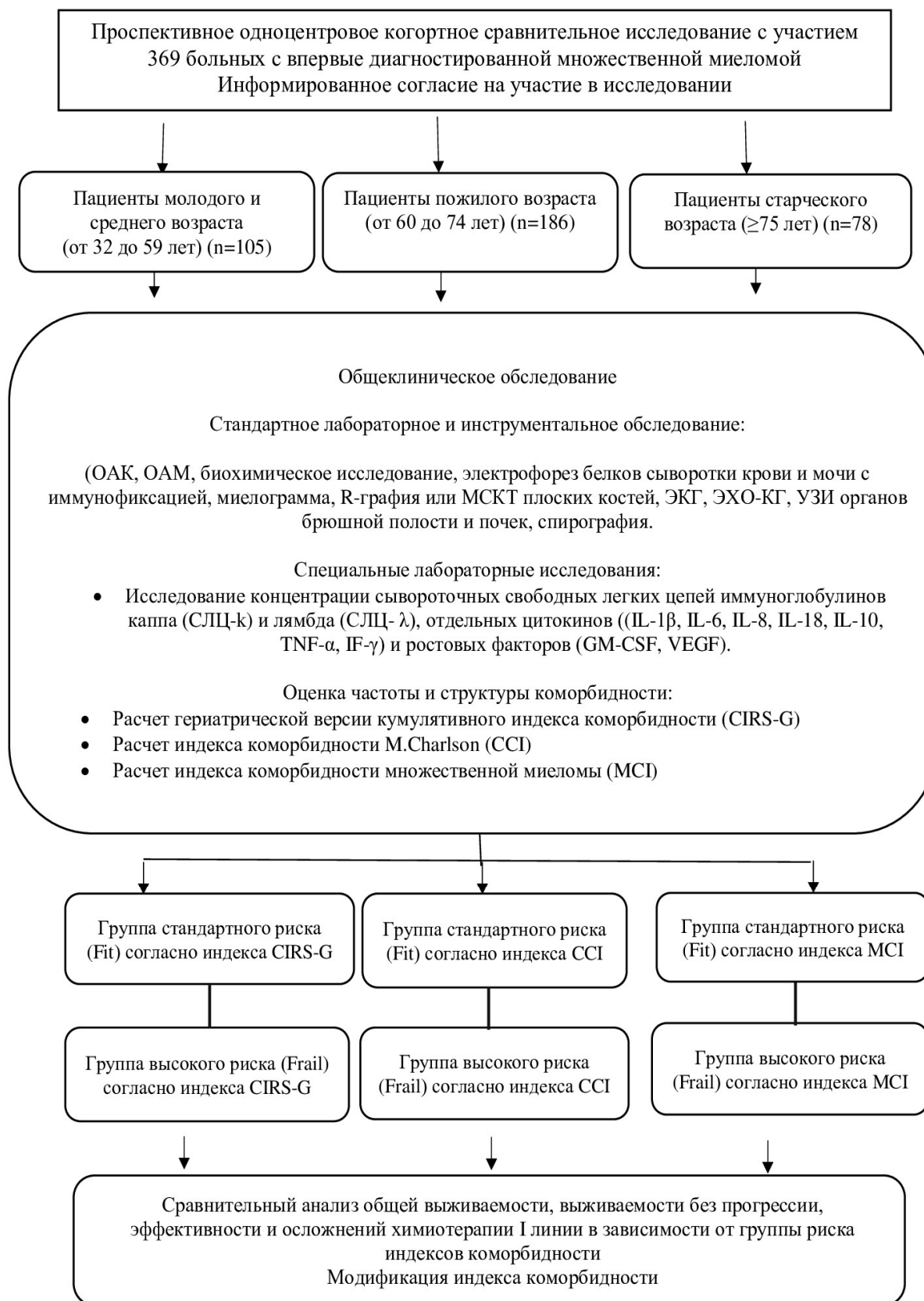


Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

- пациенты с впервые установленным диагнозом множественная миелома, соответствующим критериям IMWG, 2014 [124];
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет;
- подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- отсутствие подписанного информированного согласия больного на участие в исследовании;
- возраст пациентов менее 18 лет и более 85 лет;
- другие, кроме ММ, состояния, сопровождающиеся парапротеинемией (макроглобулинемия Вальденстрема, первичный AL-амилоидоз, вторичные моноклональные гаммапатии, моноклональные гаммапатии неутонченного генеза);
- инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 месяцев;
- другое онкологическое заболевание (солидной природы), давностью менее 1 года;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания;
- неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.

Диагноз ММ выставлялся на основании критериев международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group, 2014) [124]. Достоверным диагноз считался при наличии следующих диагностических критериев:

- 1) более 10 % плазматических клеток в костном мозге и/или наличие плазмцитомы, доказанной биопсией.
- 2) один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией:

- гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл, превышающий верхнюю границу нормальных значений; или выше 2,75 ммоль/л, или выше 11 мг/дл);

- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 40 мл/мин или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л, или более 2 мг/дл);

- анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);

- поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) скелета: при плазмоклеточной инфильтрации костного мозга менее 10 % должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).

3) один или более маркер опухолевой активности:

- более 60 % плазматических клеток в костном мозге;

- соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки более 100;

- более 1 фокального очага вовлечения костного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ): каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.

Стадия MM определялась согласно классификации Durie-Salmon (1975 год) [16] и ISS (International Staging System for multiple myeloma), базирующейся на сочетании таких прогностически важных показателей, как сывороточный β 2-микроглобулин и сывороточный альбумин. I стадия по ISS характеризуется уровнем β 2-микроглобулина сыворотки $< 3,5$ мг/л и уровнем альбумина $\geq 3,5$ мг/л, II стадия – β 2-микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л и альбумина $< 3,5$ мг/л или β 2-микроглобулин сыворотки $3,5\text{--}5,5$ мг/л, III стадия – β 2-микроглобулин сыворотки $> 5,5$ мг/л [16].

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.

Иммунологический вариант заболевания определяли на основании электрофореза белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией, а в отдельных случаях, по результатам исследования концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и Freelite теста.

В группу контроля, для сравнения таких показателей как концентрация цитокинов и ростовых факторов, а также свободных сывороточных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ), было включено 56 условно здоровых лиц, не имеющих опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу основной группе (34 (60,7 %) женщины и 22 (39,3 %) мужчины), медиана возраста составила 62 года [41; 68].

Для оценки общего соматического состояния всем больным ММ на момент первичной диагностики опухолевого процесса проводилась оценка соматического статуса по шкале Карновского, которая определяет общий статус в процентах – от 100 % при полной (нормальной) активности до 0 % (смертельный исход) с градациями в 10 %, а также согласно шкале ECOG в баллах от 0 (нормальная активность) до 4 (больной не в состоянии обслуживать себя, прикован к постели) (таблицы 2.1.1 и 2.1.2) [<https://medsoftpro.ru/kalkulatory/ecog-scale.html>].

Таблица 2.1.1 – Оценка общего состояния больного при помощи шкалы EGOG

Оценка	Критерии
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 баллов по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 баллов по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 баллов по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 баллов по шкале Карновского)

Продолжение таблицы 2.1.1

Оценка	Критерии
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 баллов по шкале Карновского)

Таблица 2.1.2 – Шкала оценки общего состояния больного с использованием индекса Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	10 баллов	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания
	0 баллов	Смерть

Клиническая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование, в зависимости от возраста приведена в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3 – Клиническая характеристика больных множественной миеломой в зависимости от возраста (n = 369)

Показатели	Вся группа больных ММ n = 369	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (28,46) Абс. (%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (50,4) Абс. (%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (21,14) Абс. (%)	Уровень статистичес- кой значимости различия исследуемых групп, p
Медиана возраста (лет)	67 [32; 82]	52 [32; 59]	65 [60; 74]	77 [75; 82]	0,016
Пол: мужчины женщины	134 (36,3) 235 (63,7)	54 (51,4) 51 (48,6)	65 (34,9) 121 (65,1)	15 (19,2) 63 (80,8)	p < 0,01 ^{2,3} p < 0,01 ^{2,3}
Стадия по Durie-Salmon:					не применимо
IA	7 (1,9)	0	7 (3,8)	0	p = 0,095
IIA	107 (28,9)	39 (37,1)	49 (26,3)	19 (24,3)	p = 0,033
IIIA	158 (42,8)	39 (37,1)	79 (42,5)	40 (51,3)	p = 0,748
IIIB	97 (26,4)	27 (25,8)	51 (27,4)	19 (24,4)	
Иммунологический вариант ММ:					
IgG	239 (64,8)	63 (60)	135 (72,6)	41 (52,6)	p = 0,074
IgA	51 (13,8)	14 (13,3)	21 (11,3)	16 (20,5)	p = 0,183
Бенс-Джонса - с секрецией СЛЦ каппа	41 (11,1)	11 (10,5)	18 (9,7)	12 (15,4)	p = 0,286
- с секрецией СЛЦ лямбда	16 (4,4)	3 (2,9)	5 (2,7)	8 (10,3)	p < 0,01 ^{3,4}
Нет секреции	22 (5,9)	14 (13,3)	7 (3,7)	1 (1,2)	p < 0,01 ^{2,3}
Стадия по ISS:					
I	121 (32,8)	39 (37,1)	64 (34,4)	18 (23,1)	p = 0,031
II	118 (31,9)	34 (32,4)	63 (33,9)	21 (26,9)	p = 0,350
III	130 (35,3)	32 (30,5)	59 (31,7)	39 (50)	p = 0,004 ^{3,4}

Продолжение таблицы 2.1.3

Показатели	Вся группа больных ММ n = 369	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (28,46) Абс. (%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (50,4) Абс. (%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (21,14) Абс. (%)	Уровень статистичес- кой значимости различия исследуемых групп, p
Соматический статус по шкале Карновского (%): > 70 ≤ 70	136 (36,9) 233 (63,1)	62 (59,1) 43 (40,9)	57 (30,7) 129 (69,3)	17 (21,8) 61 (78,2)	p < 0,01 ^{2,3} p < 0,001 ^{2,3}
Группа соматического статуса по шкале ECOG 0–1 2 3	102 (27,6) 221 (59,9) 46 (12,5)	51 (48,6) 48 (45,7) 6 (5,7)	41 (22) 128 (68,8) 17 (9,2)	10 (12,8) 45 (57,7) 23 (29,5)	p < 0,001 ^{2,3} p = 0,002 ² p < 0,001 ^{3,4}
СКФ (СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м ²) Среднее значение СКФ ≥ 60 >30 < 60 < 30	50,8 [23,8; 86,3] 171 (46,3) 109 (29,5) 89 (24,2)	56,4 [35,4; 84,1] 58 (55,2) 28 (26,7) 19 (18,1)	50,8 [32,7; 68,4] 93 (50) 52 (27,9) 41 (22)	43,7 [22,91; 62,7] 20 (25,6) 29 (37,2) 29 (37,2)	0,035 p < 0,001 ^{3,4} p = 0,095 p = 0,001 ³
Нб < 100 Нб ≥ 100	167 (45,3) 202 (54,7)	36 (34,3) 69 (65,7)	80 (43) 106 (57)	51 (65,4) 27 (34,6)	p < 0,001 ^{3,4} p < 0,001 ³
Плазмоциты, % < 60 ≥ 60	322 (87,3) 47 (12,7)	91 (86,7) 14 (13,3)	165 (88,7) 21 (11,3)	66 (84,6) 12 (15,4)	p = 0,693 p = 0,401
Мягкотканые плазмоцитомы Есть Нет	112 (30,4) 257 (69,6)	28 (26,7) 77 (73,3)	48 (25,8) 138 (74,2)	36 (46,2) 42 (53,8)	p = 0,002 ^{3,4} p = 0,004 ^{3,4}
Кальций > 2,7 ммоль/л	95 (25,8)	28 (26,7)	45 (24,2)	22 (28,2)	p = 0,520
β2-микроглобулин > 3,5 мг/л	150 (40,7)	28 (26,7)	74 (39,8)	48 (61,5)	p < 0,01 ^{3,4}

Окончание таблицы 2.1.3

Показатели	Вся группа больных ММ n = 369	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (28,46) Абс. (%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (50,4) Абс. (%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (21,14) Абс. (%)	Уровень статистичес- кой значимости различия исследуемых групп, p
Соматический статус по шкале Карновского (%):					
> 70	136 (36,9)	62 (59,1)	57 (30,7)	17 (21,8)	p < 0,01 ^{2,3}
≤ 70	233 (63,1)	43 (40,9)	129 (69,3)	61 (78,2)	p < 0,001 ^{2,3}
Примечания: n – число пациентов в группе; СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ISS – International Staging System for multiple myeloma. Различия между группами статистически значимы на уровне p < 0,01.					

Медиана возраста исследуемых больных ММ в целом по группе составила 67 лет (32 – 82), преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (в 71 % случаев), женского пола (63,7 %). У большинства больных была диагностирована IIIA и IIIB стадии ММ согласно классификации Durie-Salmon (69,2 % больных), II и III стадии по классификации ISS (67,2 % больных соответственно). Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировалась множественная миелома IgG (в 64,8 % случаев) и вариант ММ Бенс-Джонса с изолированной секрецией свободных легких цепей иммуноглобулинов (у 15,5 % больных), у 22 (5,9 %) пациентов моноклональной секреции по данным капиллярного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксации обнаружено не было (см. таблицу 2.1.3).

У большинства обследованных отмечался неудовлетворительный общий соматический статус по шкале ECOG и Карновского (ECOG ≥ 2 баллов – у 267 человек (72,4 %); статус по шкале Карновского ≤ 70 % – у 233 (63,1 %) больных соответственно) (см. таблицу 2.1.3).

Среди известных факторов неблагоприятного прогноза более чем у трети больных ММ в целом по группе определялись признаки почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – у 53,7 % пациентов), анемия (у 45,3 %), высокая концентрация $\beta 2$ -микроглобулина (у 40,7 %), снижение концентрации альбумина (у 30,4 %), увеличение активности ЛДГ (у 29,8 %), плазмоклеточная инфильтрация КМ > 60 % (у 12,7 %) и наличие мягкотканной плазмоцитомы (у 30,4 % больных) (см. таблицу 2.1.3).

Пациенты с ММ различных возрастных групп статистически значимо не различались по стадиям заболевания согласно классификации Durie-Salmon, степени плазмоклеточной инфильтрации костного мозга и концентрации кальция (таблица 2.1.3). Однако следует отметить, что среди больных пожилого и особенно старческого возраста статистически значимо более часто, по сравнению с группой пациентов молодого/среднего возраста, регистрировались неудовлетворительный соматический статус по шкале Карновского и ECOG (значение ECOG 3 балла – у 29,5 % и 9,2 % больных старческого и пожилого возраста против 5,7 % пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,001$); значение шкалы Карновского ≤ 70 % – у 78,2 % и 69,3 % пациентов старческого и пожилого возраста против 40,9 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,001$), наличие мягкотканых плазмочитом (у 46,2 % пациентов старческого возраста против 25,8 % и 26,7 % больных пожилого и молодого/среднего возраста, $p = 0,002$), анемия (у 65,4 % и 43 % пациентов старческого и пожилого возраста против 34,3 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,001$), III стадия ММ согласно классификации ISS (у 50 % больных старческого возраста против 31,7 % и 30,5 % пациентов пожилого и молодого/среднего возраста, $p = 0,004$), высокая концентрация $\beta 2$ -микроглобулина (у 61,5 % больных старческого возраста против 39,8 % и 26,7 % пациентов пожилого и молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) и повышенная активность ЛДГ (у 37,2 % и 32,3 % пациентов старческого и пожилого возраста против 20 % больных молодого/среднего возраста, $p = 0,008$), а также более низкая концентрация альбумина (у 39,7 % и 32,8 % пациентов старческого и пожилого возраста против 19,1 % больных молодого/среднего

возраста, $p = 0,002$), что говорит о более агрессивном характере течения заболевания у данной группы больных (см. таблицу 2.1.3).

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартные курсы химиотерапии первой линии на основе бортезомиба в составе протоколов PAD (бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ внутривенно или п/к в 1, 4, 8, 11-й дни цикла, доксорубицин в дозе 9 мг/м^2 внутривенно в 1–4 дни цикла и дексаметазон 40 мг внутривенно в 1–4 и в 8–11 дни первого цикла, со 2-го цикла в 1–4 дни цикла), VD (бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла) или VCD (бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, в сочетании с циклофосфамидом 500 мг внутривенно в 1, 8 и 15-й дни цикла) у пациентов моложе 65 лет и в составе комбинации VMP (1–4 циклы включали бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28-й и 32-й дни и мелфалан 9 мг/м^2 + преднизолон 60 мг/м^2 1–4-й дни; 5–9 циклы бортезомиб назначался по $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в 1, 8, 22-й и 29-й дни и мелфалан 9 мг/м^2 + преднизолон 60 мг/м^2 1–4-й дни), VCD (бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11-й и 12-й дни, в сочетании с циклофосфамидом 500 мг внутривенно в 1, 8-й и 15-й дни цикла) или VD (бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни плюс дексаметазон по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла) у пациентов с ММ старше 65 лет, согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ [16]. С марта 2013 года бортезомиб в составе стандартных комбинированных схем ХТ первой линии (PAD, VCD, VMP, VD) назначался подкожно в виде альтернативного способа введения препарата у пациентов с высоким риском развития или прогрессирования периферической полинейропатии (ПН) и других побочных эффектов.

Оценка ответа проводилась после окончания 6 курсов индукционной ХТ с использованием унифицированных критериев международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2006) [16], согласно которым выделяли полную

ремиссию (ПР), строгую полную ремиссию (сПР), очень хорошую частичную ремиссию (охЧР), частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию заболевания (СЗ) и прогрессирование заболевания (ПЗ) (таблица 2.1.4).

Пациентам, достигшим оптимального ответа на индукционную терапию (ПР, сПР, ОХЧР, ЧР), проводилась поддерживающая терапия бортезомибом с дексаметазоном в течение 2-3 лет.

Таблица 2.1.4 – Критерии оценки ответа на терапию международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2006)

Ответ	Критерии оценки ответа
Полная ремиссия (ПР)	$\leq 5\%$ плазматических клеток с нормальной морфологией в костном мозге, отсутствует моноклональный иммуноглобулин в сыворотке и/или моче в течение 6 недель, нет увеличения или появления новых очагов лизиса в костях, нет признаков плазмоцитомы.
Почти полная ремиссия (пПР),	Все критерии, характерные для ПР, но М-протеин в сыворотке или моче выявляется с помощью метода иммунофиксации.
Строгая полная ремиссия (сПР)	ПР + нормальное соотношение свободных легких цепей (FCL 0,26–1,65) и отсутствие плазматических клеток в костном мозге, подтвержденное с помощью иммуногистохимического исследования или 2–4 цветной проточной цитометрией.
Очень хорошая частичная ремиссия (охЧР)	Снижение парапротеина в сыворотке более чем на 90 % + в суточной моче < 100 мг.
Частичная ремиссия (ЧР)	Снижение сывороточного иммуноглобулина $\geq 50\%$ и в суточной моче $\geq 90\%$ или < 200 мг/сут. Если эти показатели невозможно измерить, то снижение соотношения FCL $\geq 50\%$, если это невозможно, то снижение плазматических клеток в костном мозге $\geq 50\%$, тогда как исходно их было более 30 %. Дополнительно: уменьшение размеров мягкотканых плазмоцитом $\geq 50\%$

Продолжение таблицы 2.1.4

Ответ	Критерии оценки ответа
Минимальный ответ (МО по ЕВМТ)	Снижение парапротеина в сыворотке на 25–49 % и М-протеина в суточной моче на 50–89 %, но его количество все еще > 200 мг/сут. Дополнительно: уменьшение мягкотканной плазмоцитомы на 25–49 % (если она выявлялась исходно). Нет увеличения размер и количества литических повреждений в костях (появление компрессионных переломов не исключает ответ).
Стабилизация заболевания (СЗ)	Нет выше представленных критериев ответа и нет прогрессирования.
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Увеличение уровня моноклонального иммуноглобулина > 25 % в сыворотке (> 5 г/л), в моче (> 200 мг/сут), > 25 % плазматических клеток, усугубление гиперкальциемии (> 11,5 мг/дл или 2,8 ммоль/л, либо 6,3 мг/дл или 1,5 ммоль/л в ионизированной форме), необъяснимое какими-либо другими причинами. У больного без возможности измерить М-протеин в сыворотке и моче: абсолютное увеличение свободных легких цепей > 10 мг/дл. У больного без возможности измерить М-протеин в сыворотке и моче и свободные легкие цепи: абсолютное количество плазматических клеток > 10 %.

Пациенты с ММ, прошедшие в качестве этапа терапии первой линии ВДХТ с ауто-ТГСКК, в данное исследование не включались в связи с малочисленным составом группы (менее 10 %).

Полную ремиссию диагностировали у больных ММ, у которых в пунктате костного мозга число плазматических клеток нормальной морфологии было менее 5 %, моноклональный иммуноглобулин и легкие цепи в моче не обнаруживались. Для уточнения полноты полной ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло верифицировать у больных ПР при

отрицательном результате теста либо ремиссию, близкую к полной (пПР) при положительном результате. Строгая полная ремиссия (сПР) определяется у больных с ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофенотипического методов анализа.

Очень хорошую частичную ремиссию (охЧР) определяют, когда М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90 % и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90 % и более.

При частичной ремиссии (ЧР) в сыворотке уровень М-градиента должен уменьшиться на 50 % и более, а в моче на 90 % и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сут. Размеры костных и внекостных плазмоцитом должны уменьшиться на 50 % и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 50 %.

Оценка токсичности ХТ проводилась с использованием критериев Национального института рака США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC), версия 5.0 [150]

2.2 Методы исследования

Общеклинические исследования: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, определение массы тела, роста, объема талии, расчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД, частоты сердечных сокращений, оценка общего соматического состояния согласно шкале Карновского и ECOG.

Лабораторные методы: клинический анализ крови и мочи, миелограмма или трепанобиопсия, общий белок, альбумин, билирубин, Алт, Аст, щелочная фосфатаза, ЛДГ, СРБ, фибриноген, кальций, калий, натрий, мочевины, креатинин,

β 2-микроглобулин, мочевая кислота, глюкоза венозной крови, железо сыворотки, СКФ, липидограмма, интерлейкины и ростовые факторы, свободные сывороточные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ) каппа и лямбда, М-градиент, белок в суточной моче.

Инструментальные методы: рентгенологическое или МСКТ-исследование плоских костей, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, малого таза, МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости, эндоскопические методы исследования (ЭФГДС), электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО–КГ), суточное мониторирование ЭКГ, спирография.

2.2.1 Лабораторные методы

Забор венозной крови осуществлялся натощак в утренние часы в стационарных условиях.

Клинический анализ крови

Развернутый клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе ВС-5300 согласно инструкции производителя.

Концентрация и тип парапротеина (М-градиент)

Концентрацию и тип парапротеина в сыворотке крови и моче исследовали стандартизованными протоколами с помощью аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза с иммунофиксацией на аппарате Minicar («Sebia», Франция), разрешенной для клинического использования.

Морфологическое исследование костного мозга

Морфологическое исследование клеток костного мозга осуществлялось методом стерильной пункции с подсчетом миелограммы и определением процента плазматических клеток с последующей иммуноцитохимической верификацией опухоли при помощи стандартной панели антител к кластерам дифференцировки гемопоэтических клеток (при необходимости). По показаниям проводилась трепанобиопсия.

Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе BeckmanCoulter AU480 по рекомендованным производителем протоколам. Проводилось определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, глюкозы, СРБ, фибриногена, кальция, калия, натрия, мочевины, креатинина (с вычислением расчетной скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI), мочевой кислоты, железа сыворотки, активности Алт, Аст, щелочной фосфатазы, ЛДГ, липидного профиля (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса атерогенности).

Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХС, ХС ЛПВП и ТГ. ХС ЛПНП (ммоль/л) рассчитывался по формуле Фривальда.

$$\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ} / 2,2),$$

где ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ОХС – общий холестерин;

ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

ТГ – триглицериды.

Для определения общего холестерина, триглицеридов использовались наборы «Новохол» и «Триглицериды-Ново» соответственно («Вектор-Бест», Россия). Для определения холестерина ЛПВП использовались наборы «ЛВПХолестерин-Ново».

Исследование скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с помощью универсального электронного калькулятора [48; https://www.msdmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-ru.htm].

Исследование фибриногена

Фибриноген в плазме крови определялся клоттинговым методом по Клауссу. Норма фибриногена составляет 2,0–4,0 г/л. Гиперфибриногенемия верифицировалась при увеличении уровня фибриногена более 4 г/л.

Исследование С-реактивного белка

Для определения СРБ использовался набор для определения С-реактивного белка в реакции агглютинации латекса («Эколаб», Россия).

Референтные значения биохимических показателей представлены в таблице 2.2.1.1.

Таблица 2.2.1.1 – Референтные значения биохимических показателей

Показатель	Норма
Билирубин общий, ммоль/л	< до 20,5
Билирубин прямой, ммоль/л	< до 5,1
Общий белок, г/л	65–85
Альбумин, г/л	35–50
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3
Креатинин, мкмоль/л	40,0–115,0
Тошачковая гликемия, ммоль/л	3,3–5,5
СРБ, мг/л	0–5,0
Фибриноген, г/л	2–4
Алт, Ед/л	М до 40,0; Ж до 31,0
Аст, Ед/л	М до 38,0; Ж до 31,0
ЛДГ МЕ/л	195,0–450,0
Щелочная фосфатаза Ед/л	70–270
Калий, ммоль/л	3,5–5,5
Натрий, ммоль/л	135
Кальций, ммоль/л	2,15–2,60
Мочевая кислота, мкмоль/л	М: 202,3–416,5; Ж: 142,8–339,2
Общий холестерин, ммоль/л	3,1–5,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	До 3,0
Триглицериды, ммоль/л	0,15–1,71
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ²	> 90
Железо сыворотки, мкмоль/л	М 11–26; Ж 6,6–26

Определение концентрации цитокинов и ростовых факторов

Объектом исследования была венозная кровь, которую забирали у больных утром с 8 до 9 часов при поступлении в стационар, до начала цитостатической терапии, из локтевой вены, в пробирку с гепарином, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут. Свежевыделенная сыворотка крови распределялась по аликвотам (500 мкл), замораживалась, хранилась в низкотемпературном холодильнике (-70°C) и размораживалась непосредственно перед определением. Чтобы избежать каких-либо артефактов из-за замерзания-оттаивания, для каждого анализа использовали одну аликвоту. Концентрацию IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-8, IL-6, IL-18, IL-10, TNF α и IFN γ , VEGF, GM-CSF в сыворотке крови определялся методом «сэндвич» варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для этой цели использовали тест-системы IL-1 β -ИФА-Бест, IL-1RA-ИФА-Бест, IL-2-ИФА-Бест, IL-8-ИФА-Бест, IL-6-ИФА-Бест, IL-18-ИФА-Бест, IL-10-ИФА-Бест, TNF α -ИФА-Бест, IFN γ -ИФА-Бест, VEGF-ИФА-Бест, GM-CSF-ИФА-Бест, разработанные в ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск). Один тип антител иммобилизуется на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к независимому эпитопу молекулы искомого интерлейкина находится в наборе для исследования в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом является конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. После инкубаций и промывок в ячейки вносили конъюгат пероксидазы со стрептавидином, вновь инкубировали, промывали, вносили субстрат и измеряли активность связанной пероксидазы с использованием автоматического вертикального спектрофотометра для микропланшетов «Multiscan MCC 340». Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови выражалось в пг/мл. Чувствительность метода при определении IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-8, IL-6, IL-18, IL-10, TNF α и IFN γ , VEGF, GM-CSF составила 20 пг/мл. Для количественной оценки результатов твердофазного ИФА цитокинов проводили построение графиков зависимости

оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и сравниваемых с ним исследуемых образцов.

Для оценки концентрации цитокинов и ростовых факторов ориентиром были данные клинической проверки концентраций, соответствующих IL крови, взятых у здоровых лиц юго-восточного региона Западной Сибири в возрасте от 45 до 60 лет и представленные в инструкциях к наборам для ИФА. Средняя концентрация IL-1 β составила 1,6 (0–11) пг/мл, IL-6 – 2 (0–10) пг/мл, IL-8 – 2 (0–10) пг/мл, IL-18 – 364 (104–360) пг/мл, TNF α – 0,5 (0–6) пг/мл, IFN γ – 2 (0–10) пг/мл, VEGF – 127 (10–246) пг/мл, GM-CSF – 0,4 (0–4) пг/мл, IL-1RA – 520 (50–1000) пг/мл, IL-10 – 5 (0–31) пг/мл. Значения выше средней величины считали повышенными.

Определение концентрации сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов и β 2-микроглобулина

Определение в сыворотке крови свободных легких цепей (СЛЦ) (СЛЦ-к и СЛЦ- λ) (мг/л), а также β 2-микроглобулина (мг/л) проводилось с помощью иммунотурбидиметрического методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 наборами реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa («Binding Site», Великобритания), Beta-2-Microglobulin Kit (Dako). Сыворотка крови для исследования забиралась до начала специфической противоопухолевой терапии. Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-к составил (3,3–19,4 мг/л), для СЛЦ- λ (5,71–26,3 мг/л), для β 2-микроглобулина (1,16–2,24 мг/л). После определения концентрации СЛЦ оценивали клональность по соотношению концентрации свободных каппа и лямбда цепей (нормальный диапазон 0,26–1,65). Клональными изменениями концентраций СЛЦ считали значения к/ λ -отношения СЛЦ, выходящие за пределы нормальных (0,26–1,65). При наличии клона к-продуцентов к/ λ -отношение было более 1,65, при λ -клоне к/ λ -отношение было менее 0,26. Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами для каждого типа цепей.

Для дальнейшего анализа выживаемости в зависимости от уровня

соотношения свободных к/л СЛЦ, пациенты были распределены на две группы в соответствии с пороговыми значениями соотношения свободных к/л СЛЦ, за которые были приняты верхний и нижний квартили соотношения свободных к/л СЛЦ в группе больных множественной миеломой.

2.2.2 Инструментальные методы

Измерение артериального давления (АД) (всем пациентам)

Измерение АД проводилось по стандартной методике Н. С. Короткова на плечевой артерии. Оценивались средние показатели АД после трех измерений с интервалом 2–3 мин.

Электрокардиографическое исследование (всем пациентам)

Для исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилось электрокардиография по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе (Megacart (Simens-Elema AB, Германия).

Эхокардиографическое исследование (всем пациентам)

УЗИ сердца проводилось при использовании основных режимов эхокардиографии (в М, Вдоплеровском режиме), с помощью ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР) в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Оценивались морфометрические параметры (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем), кинез, сократительная способность миокарда, наличие жидкости в полости перикарда. Для оценки глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ определялась фракция выброса по Simpson.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (по показаниям – нарушение ритма или проводимости).

Запись ЭКГ в течение 24 часов проводилась на аппарате фирмы Siemens. ЭКГ записывалась по двум каналам с последующей обработкой записи с анализом средней, максимальной и минимальной ЧСС за сутки, преходящие нарушения

ритма (общее количество желудочковых экстрасистол, количество пароксизмов желудочковой тахикардии и их продолжительность, общее количество наджелудочковых экстрасистол, количество пароксизмов суправентрикулярной тахикардии и их продолжительность), присутствие эпизодов ишемической депрессии или элевации сегмента ST и их продолжительность.

Рентгенологическое исследование (всем пациентам)

Для определения распространенности остеодеструктивного синдрома всем пациентам проводилось рентгенологическое или МСКТ-исследование плоских костей в низкодозовом режиме (череп, таз, грудная клетка, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей, шейный, грудной, пояснично-крестцовый отделы позвоночника). Для оценки состояния бронхолегочной системы проводились обзорная рентгенография или, по показаниям, МСКТ-органов грудной клетки.

Спирография (по показаниям и пациентам с наличием сопутствующего диагноза ХОБЛ)

По показаниям (у пациентов с наличием сопутствующего диагноза ХОБЛ) проводилось исследование объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) методом спирографии, с целью оценки степени тяжести бронхиальной обструкции по GOLD, 2017. Показатель $\text{ОФВ}_1 \geq 80 \%$ расценивался как легкая, $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$ – как средняя, а $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$ – как тяжелая степень тяжести бронхиальной обструкции. Методика выполнения спирографии соответствовала международным стандартам и Федеральным клиническим рекомендациям, спирограф MicroLabCareFusion, США.

Ультразвуковое исследование (всем пациентам)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек для определения состояния внутренних органов проводилось всем пациентам, включенным в исследование, по показаниям – МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта по показаниям проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС).

2.3 Оценка коморбидности

Оценка коморбидности осуществлялась на этапе первичной диагностики множественной миеломы, до начала противоопухолевой терапии. Информацию о сопутствующих заболеваниях получали путем ретроспективного анализа амбулаторных карт, историй болезни и выписок из первичной медицинской документации, а также проспективно на основании анализа лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в период постановки диагноза ММ. При необходимости уточнения диагноза сопутствующего заболевания и его степени тяжести проводился осмотр профильного специалиста, в соответствии с рекомендациями которого осуществлялось обследование, наблюдение и лечение больных с сопутствующими заболеваниями в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: для АГ – ESH/ESC 2013, для ХОБЛ – GOLD 2013, 2017, для ХСН – ОССН-РКО-РНМОТ 2013, 2017, для ИБС – ESC 2013, для сахарного диабета 2 типа – EAS/EASD 2014, для хронического панкреатита, НЕЖГП, ЖКБ, ГЭРБ – рекомендации РГА 2016, для ХБП – РКО 2014. Для характеристики ХСН использовали классификацию Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН, 2002), национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН 2010 г.

Для оценки влияния возраста на частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, анализируемые пациенты были разделены на три возрастные группы согласно классификации ВОЗ: I – пациенты молодого и среднего возраста (32–59 лет) (n = 105 человек), II – пациенты пожилого возраста (60–74 года) (n = 186 человек) и III – пациенты старческого возраста (75 лет и старше) (n = 78 человек).

Для объективной оценки сопутствующей патологии использовались известные индексы коморбидности (гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G), индекс M. Charlson (CCI) и индекс коморбидности множественной миеломы (MCI).

Гериатрический кумулятивный индекс коморбидности (CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score) в нашем исследовании был выбран основным, в связи с его

полнотой, дающей возможность оценивать количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ (состав CIRS-G см. приложение А) [10; Онлайн-калькулятор на русском языке доступен по ссылке <http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/CIRS-G2.html>].

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 из которых дополнительно оценивается степень тяжести нарушения функции по пятибалльной шкале (от 0 до 4 баллов). «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.

CIRS-G оценивает степень коморбидности по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56, хорошо коррелирует со смертностью, частотой госпитализаций и их продолжительностью, и исчерпывающим образом отражает разнообразие коморбидности у пациентов с ММ. Считается, что значение индекса $CIRS-G \leq 6$ баллов соответствует низкому, а $CIRS-G > 6$ баллов – высокому уровню коморбидности. Помимо этого, CIRS-G допускает оценку любых заболеваний, в том числе не упомянутых в нем, так как предлагает простую и понятную шкалу для их классификации.

Основным недостатком индекса CIRS-G являться его избыточность, а также отсутствие валидации порога 6 баллов, разделяющего пациентов на

прогностические группы, что усложняет его использование в реальной клинической практике. Так, наряду с заболеваниями, которые достоверно осложняют переносимость ХТ и течение основного заболевания, в него включены патологические процессы, не влияющие на прогноз.

Индекс коморбидности М. Чарлсон (Charlson Comorbidity Index (CCI) был выбран нами в качестве контроля как многократно проверенный в разных клинических исследованиях и наиболее часто используемый инструмент оценки сопутствующей патологии, охватывающий широкий и разнообразный спектр соматических заболеваний, имеющих доказанное значение в прогнозировании выживаемости больных (состав индекса М. Чарлсон (CCI) (см. приложение Б) [12; 83].

Индекс представляет собой балльную систему (от 0 до 40) оценки возраста, наличия определенных (19) сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, цереброваскулярная болезнь (не включая гемиплегию), деменция, ХОБЛ, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь, цирроз печени без портальной гипертензии, хронический гепатит, диабет (без осложнений), диабет с поражением органов мишеней, гемиплегия, почечная недостаточность, опухоль без метастазов, лейкоз, цирроз печени с портальной гипертензией +/- кровотечение из варикозных вен, опухоль с метастазами, ВИЧ-инфекция) и используется для прогнозирования риска смерти в течение года у больных с отягощенным коморбидным фоном, которая при отсутствии коморбидности составляет 12 %, при 1–2 баллах – 26 %, при 3–4 баллах – 52 %, а при сумме более 5 баллов – 85 %. Помимо выживаемости CCI коррелирует с частотой послеоперационных осложнений и продолжительностью госпитализации.

При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т. е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Значение индекса Чарлсон = 0–1 балл – соответствует низкому, 2–3 балла – среднему и ≥ 4 баллов – высокому уровню коморбидности.

Хотя CCI является широко используемым инструментом для оценки сопутствующей патологии и прогнозирования смертности при злокачественных новообразованиях, этот индекс коморбидности является сложным и трудным для применения в реальной клинической практике. Кроме того, не существует доказанного порогового значения CCI, которое делит пациентов на группы низкого или высокого риска. Недостатком данной методики также является то, что при расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих болезней, а также отсутствует ряд прогностически важных заболеваний, которые могут иметь значение при разработке новых методов лечения пожилых пациентов, такие как полинейропатия, почечная недостаточность и другие.

Индекс коморбидности множественной миеломы (Myeloma Comorbidity Index (MCI) был выбран как специфичный для ММ, включающий в себя три показателя, доказавших свое значение в прогнозировании выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с множественной миеломой в рамках клинических исследований (почечная недостаточность, определяемая расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), неудовлетворительное общее состояние по шкале Карновского ($KPS \leq 70$), ХОБЛ со средней ($50 \% \leq ОФВ_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq ОФВ_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции). При расчете индекса MCI каждая из его переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска индекса коморбидности MCI. Таким образом, 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 (состав индекса MCI см. приложение В) [76; 83].

Несмотря на малое количество показателей, включенное в состав данного индекса, он показал высокий уровень чувствительности в разделении пациентов с ММ на группы риска для предсказания выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зарубежных исследованиях, что послужило основанием для его применения в нашей работе.

Оценивалось влияние сопутствующей патологии и других факторов неблагоприятного прогноза ММ (возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG и Карновского, стадии по ISS, концентрация сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов, процентное содержание плазматических клеток в костном мозге, концентрация сывороточного креатинина (мкмоль/л), значение СКФ (мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI), активность ЛДГ, концентрация β 2-микроглобулина, наличие экстрамедуллярных мягкотканых плазмочитом) на общую выживаемость пациентов с ММ.

Проводилась оценка значимости используемых индексов коморбидности CIRS-G, CCI и MCI в предсказании общей выживаемости, переносимости и эффективности противоопухолевой терапии, частоты госпитализаций и отмены терапии или летальности, не связанной с прогрессированием ММ. Для оценки прогностической значимости, согласно медианному значению баллов изучаемых индексов коморбидности, пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного (стандартный риск/Fit) и неблагоприятного (высокий риск/Frail) прогнозов.

2.4 Статистический анализ

Для статистического анализа использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics (версия 16.0). Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Дескриптивный анализ числовых характеристик признаков при нормальном распределении представлен как $(M \pm \sigma)$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. При ненормальном распределении показателя полученные результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха $Me (Q1; Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ – 25 %, $Q3$ – 75 %. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n , %). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента при наличии двух групп;

при наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод Mann – Whitley для двух групп, в случае более двух групп применялся непараметрический критерий Kruskal – Wallis. Для сравнения качественных признаков применялся метод Пирсона (χ^2), если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений не менее 5, или точный двусторонний критерий Фишера, если не выполнялись условия применения критерия χ^2 . Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$ – при сравнении двух групп и $p < 0,01$ – при сравнении трех и более групп. Для вычисления порогового значения концентрации цитокинов, а также СЛЦ-k и СЛЦ- λ с помощью которых определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогнозов, использовали метод построения ROC-кривых. За классифицирующий вариант приняли медиану общей выживаемости (ОВ) во всей группе пациентов с ММ. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut-off} = \max (Se + Sp)$. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность-специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равняется 1. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Общую выживаемость рассчитывали по методу Kaplan – Meier, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение), с графическим построением кривых выживаемости. Под медианой общей выживаемости понимали период времени, который переживает половина пациентов с определенным диагнозом. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определяли, как время от первоначального диагноза до даты прогрессирования, рецидива или смерти, с графическим построением кривых выживаемости. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия (log-rank test), различия считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ

прогностической значимости отдельных клинических и лабораторных признаков проводили в отношении показателей ОВ с помощью метода регрессии Кокса с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 АНАЛИЗ КОМОРБИДНОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

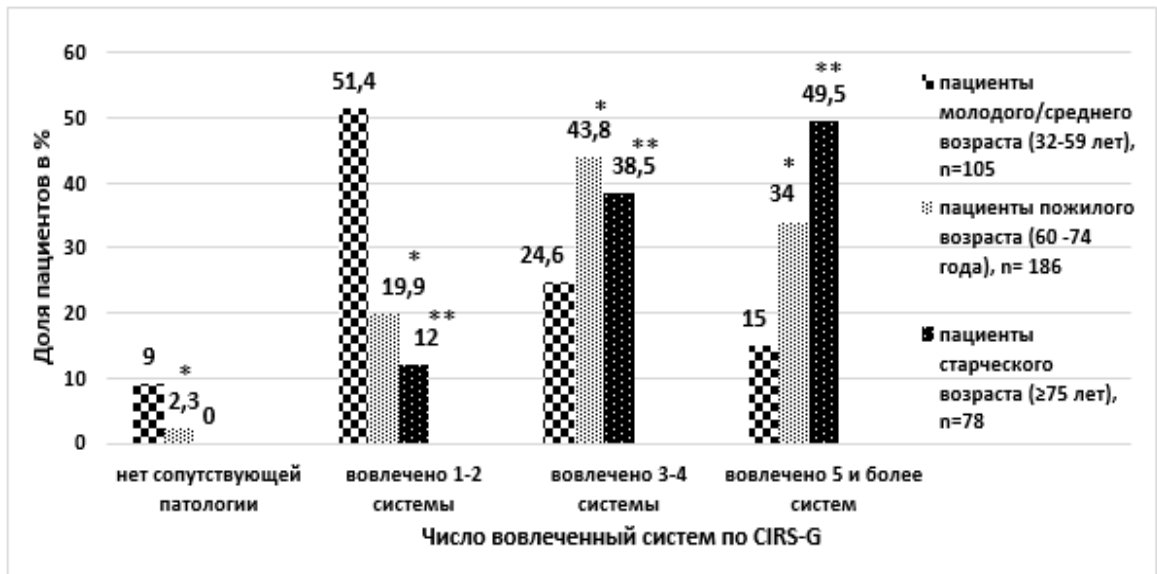
3.1 Частота и структура сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности CIRS-G, в зависимости от возраста

Проанализирована частота встречаемости и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с множественной миеломой на этапе первичной диагностики опухолевого процесса, в зависимости от их возраста.

Согласно результатов проведенного исследования, на этапе первичной диагностики опухолевого процесса частота встречаемости сопутствующей патологии в соответствии с индексом коморбидности CIRS-G у пациентов с ММ в целом по группе составила 89,3 %, медиана значения индекса CIRS-G была равна 9,5 баллов [ИКИ 7,5; 15,5] (диапазон от 0 до 19), а индекса тяжести CIRS-G – 1,52 [ИКИ 1,3; 1,8].

С увеличением возраста больных ММ отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости, а также количества регистрируемых у одного пациента сопутствующих заболеваний и их степени тяжести. Так, у пациентов молодого/среднего возраста хотя бы одно сопутствующее заболевание, помимо ММ, отмечалось в 91 % случаев и статистически значимо чаще регистрировалось вовлечение в патологический процесс от 1 до 2 систем (категорий), оцениваемых в CIRS-G, по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста (у 51,4 % пациентов молодого/среднего возраста против 19,9 % и 12 % пациентов пожилого и старческого возраста соответственно, $p < 0,001$) (рисунок 3.1.1.).

У больных ММ пожилого возраста частота встречаемости коморбидности составила 97,7 % и статистически значимо чаще отмечалось вовлечение в патологический процесс 3–4 систем (категорий), оцениваемых CIRS-G, по сравнению с пациентами молодого/среднего, а также старческого возраста (у 43,8 % пациентов пожилого возраста против 38,5 % и 24,6 % больных старческого и молодого/среднего возраста соответственно, $p = 0,005$) (см. рисунок 3.1.1).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентами молодого/среднего и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.1.1 – Число вовлеченных систем, согласно индексу коморбидности CIRS-G, у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

Пациенты с ММ старческого возраста имели сопутствующую патологию в 100 % случаев и статистически значимо более часто у них регистрировалось одновременное вовлечение в патологический процесс 5 и более систем по сравнению с более молодыми больными (у 49,5 % пациентов старческого возраста против 34 % и 15 % больных пожилого и молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), что соответствует данным литературы об увеличении числа сопутствующих заболеваний с возрастом [24; 43] (см. рисунок 3.1.1).

Следует также отметить, что у пациентов пожилого и старческого возраста, по сравнению с больными ММ молодого/среднего возраста, отмечалось статистически значимо большее значение среднего количества сопутствующих заболеваний, регистрируемых у одного пациента ($7,2 \pm 4,7$ сопутствующих заболеваний у больных старческого возраста против $5,5 \pm 3,9$ у пациентов

пожилого возраста и против $3,3 \pm 3,6$ у больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,01$), большее значение медианы индекса CIRS-G = 14,5 [ИКИ 10,5; 17,5] баллов (диапазон от 3 до 19 баллов) против 10,5 [ИКИ 7,5; 13] баллов (диапазон от 0 до 15 баллов) и против 5,5 [ИКИ 3,0; 7,5] баллов (диапазон от 0 до 10 баллов) соответственно, $p = 0,002$), большая степень тяжести регистрируемых сопутствующих заболеваний (число больных с одним и более заболеваний 3 ст. тяжести по CIRS-G = 10,7 % и 17,9 % у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста против 4,7 % – у пациентов молодого/среднего возраста соответственно, $p = 0,003$), а также более высокое значение медианы индекса тяжести CIRS-G (индекс тяжести 1,1 [ИКИ 1,05; 1,3] – у пациентов молодого/среднего возраста против 1,4 [ИКИ 1,2; 1,52] и 1,8 [ИКИ 1,4; 1,9] – у больных пожилого и старческого возраста соответственно, $p = 0,003$).

В структуре сопутствующей патологии у пациентов с ММ в целом по группе наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (78 %), желудочно-кишечного тракта (50,1 %), скелетно-мышечной (50,7 %), репродуктивной (50,4 %), эндокринной (32,8 %), гепатобилиарной (27,6 %), мочевыделительной (27,9 %) и респираторной (16,3 %) систем.

С увеличением возраста у пациентов с ММ отмечался достоверный рост частоты встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой (у 100 % и 81,2 % пациентов старческого и пожилого возраста против 56,2 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), скелетно-мышечной (у 71,8 % и 57,5 % больных старческого и пожилого возраста против 22,9 % пациентов молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$) и респираторной систем (у 28,2 % и 13,9 % больных старческого и пожилого возраста против 11,4 % пациентов молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,01$), а также вторых опухолей (у 14,1 % пациентов старческого возраста против 4,8 % больных пожилого возраста, $p < 0,01$), что, вероятнее всего, связано с изменением патоморфоза заболеваний на фоне старения организма и отражает обычную структуру коморбидности данной возрастной группы (см. таблицу 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Частота и структура вовлеченных систем у пациентов с ММ в соответствии с индексом коморбидности CIRS-G (n = 369)

Системы, вовлеченные в патологический процесс	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (Абс./%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (Абс./%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (Абс./%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп p
Сердечно-сосудистая	59 (56,2)	151 (81,2)	78 (100)	$< 0,001^1$
Пищеварительная	59 (56,2)	104 (55,9)	22 (28,2)	$< 0,001^{3,4}$
Эндокринная	39 (37,1)	68 (36,6)	14 (17,9)	$< 0,01^{3,4}$
Репродуктивная	37 (35,2)	95 (51,1)	54 (69,2)	$< 0,001^1$
Гепатобилиарная	28 (26,7)	63 (33,8)	11 (14,1)	$0,002^4$
Мочевыделительная	26 (24,8)	55 (29,6)	22 (28,2)	0,520
Скелетно-мышечная	24 (22,9)	107 (57,5)	56 (71,8)	$< 0,001^{2,3}$
Респираторная	12 (11,4)	26 (13,9)	22 (28,2)	$< 0,01^{3,4}$
Вторые опухоли	0	9 (4,8)	11 (14,1)	$< 0,01^4$
Примечания: Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$; 1 – различия статистически значимы между всеми группами; 2 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и пожилого возраста; 3 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и старческого возраста; 4 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ пожилого возраста и старческого возраста; n – число пациентов в группе.				

Среди отдельных сопутствующих заболеваний у больных ММ в целом по группе наиболее часто регистрировались эссенциальная АГ (66,1 %), стенокардия напряжения (19,8 %), фибрилляция предсердий (преимущественно персистирующая и пароксизмальная форма) (6,8 %), ХСН (15,9 %), ХОБЛ (11,4 %), хронический (хр.) Н. pylori-ассоциированный гастрит (18,7 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (9,5 %), синдром раздраженного кишечника с диспепсией (19,5 %), хр. панкреатит (15,3 %), ЖКБ (18,7 %), хр.

некалькулезный холецистит (27,9 %), хр. пиелонефрит (19,2 %), МКБ (18,1 %), ХБП (53,7 %), в том числе, ХБП как проявление миеломной нефропатии (33,9 %) и ХБП как исход течения сопутствующих соматических заболеваний (19,8 %), деформирующий остеоартроз/артрит (50,7 %), СД 2 тип (11,4 %) и абдоминальное ожирение (11,9 %) (таблица 3.1.2).

При анализе частоты сопутствующих заболеваний, оцениваемых индексом CIRS-G, в зависимости от возраста больных ММ, в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы статистически значимо с большей частотой у лиц пожилого и старческого возраста преобладали эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) (у 66,1 % и 84,6 % больных пожилого и старческого возраста против 52,4 % пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), стенокардия напряжения (у 17,2 % и 42,3 % пациентов пожилого и старческого возраста против 8,6 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,001$), которая соответствовала преимущественно I и II ФК (у 16,1 % и 35,9 % пациентов пожилого и старческого возраста против 8,6 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), клинически значимые нарушения ритма, преимущественно персистирующая и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (ФП) (у 5,4 % и 16,7 % пациентов пожилого и старческого возраста против 1,9 % больных молодого возраста, $p < 0,01$) и нарушения проводимости (AV-блокады) (у 2,7 % и 8,9 % пациентов пожилого и старческого возраста против 2,9 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), симптомы ХСН (у 17,2 % и 30,8 % пациентов пожилого и старческого возраста против 2,9 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), которая преимущественно соответствовала ХСН I стадия ФК I-II и IIa стадия ФК II по ОССН (у 16,1 % и 26,9 % пациентов пожилого и старческого возраста против 2,9 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), а также различные поражения клапанного аппарата сердца (дегенеративные изменения) (у 5,4 % и 14,1 % пациентов пожилого и старческого возраста против 1,9 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,01$) (см. таблицу 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности CIRS-G (по категориям) (n = 369)

Органно-специфичные категории и сопутствующие заболевания	Вся группа больных ММ n = 369 (Абс./%)	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (Абс./%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (Абс./%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (Абс./%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Сердце					
ИБС (все формы):					
- перенесенный инфаркт миокарда (ПИКС)	16 (4,3)	0	9 (4,8)	7 (8,9)	0,234
- стенокардия (напряжения):	73 (19,8)	8 (8,6)	32 (17,2)	33 (42,3)	< 0,001 ^{3,4}
ФК I-II	66 (17,9)	8 (8,6)	30 (16,1)	28 (35,9)	< 0,01 ¹
ФК III-IV	7 (1,9)	0	2 (1,1)	5 (6,4)	< 0,01
- ХСН (все стадии и ФК по ОССН):	59 (15,9)	3 (2,9)	32 (17,2)	24 (30,8)	< 0,001 ^{2,3}
I стадия ФК I-II и IIa стадия ФК II	54 (14,6)	3 (2,9)	30 (16,1)	21 (26,9)	< 0,001 ^{2,3}
IIb стадия ФК III	5 (1,4)	0	2 (1,1)	3 (3,9)	0,068
- клинически значимые нарушения ритма: ФП (персистирующая и пароксизмальная форма)	25 (6,8)	2 (1,9)	10 (5,4)	13 (16,7)	< 0,01 ^{3,4}
- клинически значимые нарушения проводимости (AV блокада правой ножки пучка Гиса I и II степени)	15 (4,07)	3 (2,9)	5 (2,7)	7 (8,9)	< 0,01 ^{3,4}
Заболевания клапанов (пороки)	23 (6,4)	2 (1,9)	10 (5,4)	11 (14,1)	< 0,01 ^{3,4}

Сосуды					
Эссенциальная АГ	244 (66,1)	55 (52,4)	123 (66,1)	66 (84,6)	$< 0,01^{3,4}$
Эссенциальная АГ с ГЛЖ	50 (16,3)	7 (6,7)	21 (11,3)	22 (28,2)	$< 0,01^{3,4}$
Вторичная (нефрогенная) АГ	7 (1,9)	2 (1,9)	5 (2,7)	0	0,042
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	3 (0,8)	0	3 (1,6)	0	не применимо
Состояние после стентирования коронарных артерий	9 (2,4)	0	7 (3,8)	2 (2,6)	0,073
Дыхательная система (легкие, бронхи, трахея от уровня гортани)					
Стаж курения < 20 пачко-лет	21 (5,7)	14 (13,3)	7 (3,8)	0	$< 0,01^2$
Стаж курения 20–40 пачко-лет	42 (11,4)	5 (4,8)	26 (13,9)	11 (14,1)	$< 0,01^{2,3}$
Клинически манифестная ХОБЛ (все степени тяжести):					
- легкая ($ОФВ_1 \geq 80\%$) степень тяжести бронхиальной обструкции	43 (11,4)	6 (5,7)	22 (11,8)	15 (19,2)	$< 0,01^3$
- средняя ($50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$) и тяжелая ($30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$) степень тяжести бронхиальной обструкции	16 (4,3)	3 (2,9)	8 (4,3)	5 (6,4)	0,073
Бронхиальная астма	27 (7,3)	3 (2,9)	14 (7,5)	10 (12,8)	$< 0,01^{3,4}$
Перенесенные 2 и более эпизода пневмонии за 5 лет	19 (5,2)	8 (7,6)	8 (4,3)	3 (3,9)	0,072
Rg признаки ХОБЛ	31 (8,4)	3 (2,9)	16 (8,6)	12 (15,4)	$< 0,01^{2,3}$
Рецидивирующий хронический необструктивный бронхит	31 (8,4)	1 (0,9)	16 (8,6)	14 (17,9)	$< 0,01^{2,3}$
	49 (13,5)	4 (5,7)	34 (18,3)	11 (14,1)	$< 0,01^{2,3}$

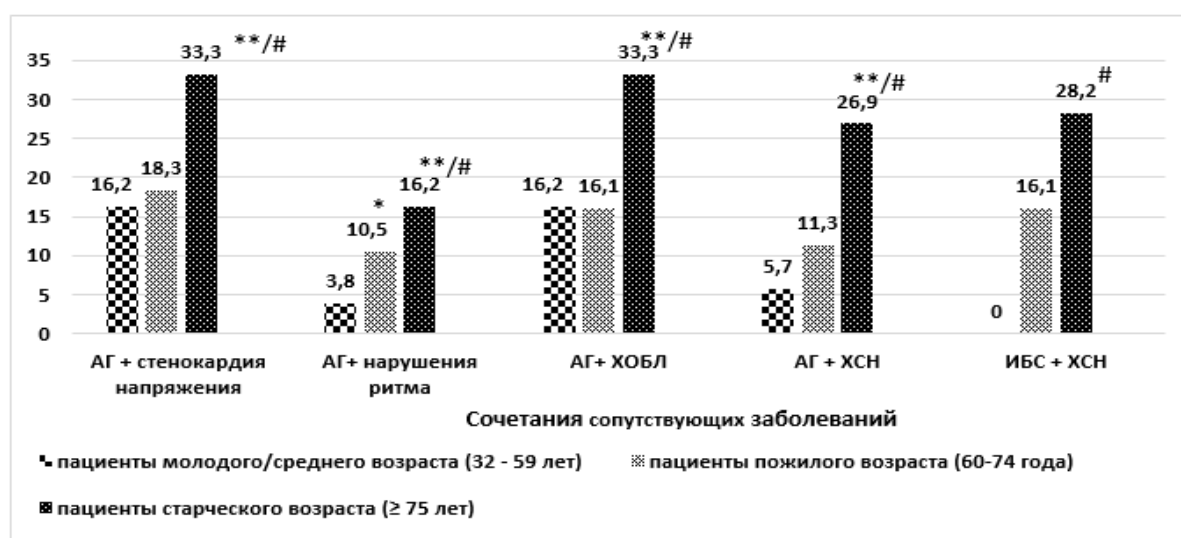
Глаза, уши, нос, глотка и гортань					
Существенное снижение остроты зрения, вызванное катарактой, глаукомой, тромбозом сетчатки	32 (8,7)	5 (4,8)	10 (5,4)	17 (21,8)	< 0,001 ^{3,4}
Снижение слуха	10 (2,9)	0	3 (1,6)	7 (8,9)	< 0,01 ⁴
Хронический гайморит	5 (1,5)	3 (2,9)	2 (1,8)	0	0,082
Верхний отдел ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка)					
Хронический гастрит, подтвержденный ФГДС (все формы):	96 (26)	38 (36,2)	51 (27,4)	7 (8,9)	< 0,001 ^{3,4}
- Н. pylori-ассоциированный гастрит	69 (18,7)	28 (26,7)	39 (20,9)	2 (2,6)	< 0,001 ^{3,4}
- гастриты, вызванные внешними причинами (рефлюкс желчи, алкогольный, химический)	27 (7,3)	10 (9,5)	12 (6,5)	5 (6,4)	0,65
Язвенная болезнь желудка и ДПК	35 (9,5)	19 (18,1)	14 (7,5)	2 (2,6)	< 0,01 ^{2,3}
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы/рефлюкс-эзофагит	35 (9,5)	15 (15,2)	16 (8,6)	4 (5,1)	< 0,01 ³
Нижний отдел ЖКТ (кишечник, грыжи)					
Синдром раздраженного кишечника с диспепсией	72 (19,5)	36 (34,2)	25 (13,4)	11 (14,1)	< 0,001 ^{2,3}
Хронические запоры, требующие назначения слабительных	26 (7,1)	3 (2,9)	13 (6,9)	10 (12,8)	< 0,01 ³
Резекция части кишки по поводу опухоли более 5 лет назад	2 (0,5)	0	0	2 (2,6)	не применимо
Активный геморрой	34 (9,2)	8 (7,6)	16 (8,6)	10 (12,8)	0,63

Печень (включая желчные пути и панкреатические протоки)					
Желчнокаменная болезнь	69 (18,7)	11 (10,5)	49 (26,3)	9 (11,5)	< 0,01 ^{2,4}
Хронический некалькулезный холецистит	103 (27,9)	14 (13,3)	66 (35,5)	23 (29,5)	< 0,01 ^{2,3}
Холецистэктомия	32 (8,7)	2 (1,9)	23 (12,4)	7 (8,9)	< 0,01 ^{2,3}
Хронический панкреатит (все формы)	59 (15,3)	28 (26,7)	24 (12,9)	7 (8,9)	< 0,01 ^{2,3}
- билиарнозависимый	46 (12,5)	22 (21)	18 (9,7)	6(7,6)	< 0,01 ³
- идиопатический часто рецидивирующая болевая форма с ЭПН	13(3,5)	6 (5,7)	6 (3,2)	1 (1,3)	0,09
Носитель гепатита С и В	10 (2,7)	10 (9,5)	0	0	не применимо
Паразитоз (описторхоз)	26 (7,1)	26 (24,8)	0	0	не применим
Неалкогольная жировая болезнь печени	49 (13,3)	7 (6,7)	37 (19,9)	5 (6,4)	< 0,01 ^{2,4}
Почки и мочевыводящие пути					
Мочекаменная болезнь	67 (18,1)	6 (5,7)	50 (26,9)	11 (14,1)	< 0,01 ^{2,3,4}
Хронический неосложненный пиелонефрит	71 (19,2)	10 (9,5)	48 (25,8)	13 (16,7)	< 0,01 ^{2,3}
Нефроптоз с мочевыми инфекциями	5 (1,3)	3 (2,9)	0	2 (2,56)	0,64
Подагра	5 (1,3)	1 (0,9)	4 (2,2)	0	0,362
Простые кисты почек	51 (13,8)	8 (7,6)	21 (11,3)	22 (28,2)	< 0,01 ^{3,4}
ХБП (все формы и стадии):	198 (53,7)	47 (44,8)	99 (53,2)	52 (66,7)	< 0,01 ³
- миеломная нефропатия	125 (33,9)	45 (42,9)	62 (33,4)	18 (23,1)	< 0,01 ³
- ХБП на фоне соматических сопутствующих заболеваний	73 (19,8)	2 (1,9)	37 (19,9)	34 (43,6)	< 0,001 ¹

Мочеполовая система (мочеточники, мочевого пузыря, уретра, простата, наружные половые органы, матка, яичники)					
Мужчины	n = 134	n = 54	n = 65	n = 15	
Аденома предстательной железы	43 (32,1)	8 (14,8)	23 (35,4)	12 (80)	< 0,001 ¹
Аденома предстательной железы, состояние после ТУР	5 (3,7)	0	3 (4,6)	2 (13,3)	< 0,01 ⁴
Хронический простатит	17 (12,7)	3 (5,6)	7 (10,8)	7 (46,7)	< 0,001 ¹
Рак предстательной железы (более 5 лет назад)	4 (2,9)	0	2 (3,1)	2 (13,3)	< 0,01 ⁴
Рак мочевого пузыря (более 5 лет назад)	1 (0,8)	0	0	1 (6,7)	не применимо
Женщины	n = 235	n = 51	n = 121	n = 63	
Миома тела матки	26 (11,1)	12 (23,5)	11 (9,1)	3 (3,2)	< 0,001 ^{2,3}
Гистерэктомия	36 (15,3)	4 (7,8)	26 (21,5)	6 (9,5)	< 0,01 ^{2,4}
Ургентное недержание мочи	4 (1,7)	0	0	4 (6,4)	не применимо
Хронический цистит	33 (14)	6 (11,8)	11 (9,1)	16 (25,4)	< 0,01 ^{3,4}
Рак шейки матки более 5 лет назад	2 (0,9)	0	2 (1,7)	0	не применимо
Киста яичников	13 (5,5)	3 (5,9)	10 (8,3)	0	0,380 ²
Опорно-двигательный аппарат, кожа и слизистые					
Различные проявления остеоартроза/артрита	187 (50,7)	19 (18,1)	107 (57,5)	61 (78,2)	<0,01 ¹
Базалиома	4 (1,1)	0	0	4 (5,1)	не применимо
Нервная система (головной мозг, спинной мозг, нервы)					
Ишемический инсульт с последствиями (гемипарез)	3 (0,8)	0	3 (1,6)	0	не применимо
Ишемический инсульт без последствий или ТИА	14 (3,8)	0	7 (3,8)	7 (8,9)	0,251
Мигрень/хронические головные боли	19 (5,1)	10 (9,5)	9 (4,8)	0	0,182

Аденома гипофиза	3 (0,8)	3 (2,9)	0	0	не применимо
Эндокринная система/метаболические нарушения и молочные железы (включая инфекции и отравления)					
СД 2 тип	42 (11,4)	7 (6,7)	30 (16,1)	5 (6,4)	<0,01 ^{3,4}
- без поражения органов	25 (6,8)	6 (5,7)	19 (10,2)	0	0,74
- с поражением органов-мишеней	17 (4,6)	1 (0,9)	11 (5,9)	5 (6,4)	< 0,067
Гипотиреоз	35 (9,5)	18 (17,1)	14 (7,5)	3 (3,9)	< 0,01 ^{2,3}
Абдоминальное ожирение (все степени):	44 (11,9)	10 (9,5)	31 (16,7)	3 (3,8)	< 0,01 ^{2,4}
- 1 степени ($35 < \text{ИМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$)	23 (6,2)	8 (7,6)	13 (6,9)	2 (2,6)	0,63
- 2 степени ($40 < \text{ИМТ} \leq 35 \text{ кг/м}^2$)	17 (4,6)	1 (0,9)	15 (8,1)	1 (1,3)	< 0,01 ^{2,4}
- 3 степени ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$)	4 (1,1)	1 (0,9)	3 (1,6)	0	0,85
Аутоиммунный тиреоидит	35 (9,5)	21 (20)	14 (7,5)	0	< 0,01 ²
Рак молочной железы (более 5 лет назад)	4 (1,1)	0	4 (2,2)	0	не применимо
Рак щитовидной железы (более 5 лет назад)	2 (0,5)	0	0	2 (2,6)	не применимо
Примечания: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФГДС – фиброгастродуоденоскопия; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ЭПН – экзокринная панкреатическая недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ИМТ – индекс массы тела; ТУР – трансуретральная резекция. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$; 1 – различия статистически значимы между всеми изучаемыми возрастными группами; 2 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и пожилого возраста; 3 - различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и старческого возраста; 4 - различия статистически значимы между группами пациентов с ММ пожилого возраста и старческого возраста.					

С увеличением возраста у пациентов с ММ статистически значимо чаще отмечалось сочетанное течение заболеваний сердечно-сосудистой системы в пределах одной (транснозологическая коморбидность) или разных систем (транссистемная коморбидность), что, вероятнее всего, может быть обусловлено наличием общих этиологических причин, факторов риска и неспецифических патофизиологических механизмов, принимающих участие в развитии полиморбидности (рисунок 3.1.2).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста, # различия статистически значимы между группами пациентов пожилого и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.1.2 – Частота встречаемости сочетанного течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

Так, у больных ММ, страдающих АГ, ее совместное течение со стенокардией напряжения наблюдалось у 16,2 % и 18,3 % пациентов молодого/среднего и пожилого возраста против 33,3 % больных старческого возраста, $p < 0,01$, с клинически значимыми нарушениями ритма – у 10,5 % и

16,2 % пациентов пожилого и старческого возраста против 3,8 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,01$, с ХОБЛ – у 33,3 % больных старческого возраста против 16,2 % и 16,1 % пациентов молодого/среднего и пожилого возраста, $p < 0,01$, с ХСН – у 26,9 % больных старческого возраста против 5,7 % и 11,3 % пациентов молодого/среднего и пожилого возраста соответственно, $p < 0,01$ (рисунок 3.1.2).

Следует также отметить, что в 3,8 % и 8,9 % случаев у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста течение АГ в анамнезе осложнилось развитием цереброваскулярных событий (в виде преходящих нарушений мозгового кровообращения без грубого неврологического дефицита), а у 3,2 % и 11,5 % больных пожилого и старческого возраста в анамнезе был зарегистрирован перенесенный острый инфаркт миокарда, что может указывать на высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ММ на фоне течения опухолевого процесса и проведения химиотерапевтического лечения (см. таблицу 3.1.2).

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта, со статистически значимо большей частотой у пациентов с ММ молодого/среднего возраста, преобладали: хронический *Н. pylori*-ассоциированный гастрит (у 26,7 % пациентов молодого/среднего возраста против 20,9 % и 2,6 % больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (у 18,1 % пациентов молодого/среднего возраста против 7,5 % и 2,6 % больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,01$), синдром раздраженного кишечника с диспепсией (у 34,2 % пациентов молодого/среднего возраста против 13,4 % и 14,1 % больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$) и хронический панкреатит (ХП) (у 26,7 % пациентов молодого/среднего возраста против 12,9 % и 8,9 % больных пожилого и старческого возраста соответственно, $p < 0,01$), в том числе билиарнозависимый ХП (у 21 % пациентов молодого/среднего возраста против 9,7 % и 7,6 % больных пожилого и старческого возраста соответственно, $p < 0,01$) и идиопатический ХП часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью (у 5,7 %

пациентов молодого/среднего возраста против 3,2 % и 1,3 % больных пожилого и старческого возраста, $p = 0,09$) (см. таблицу 3.1.2).

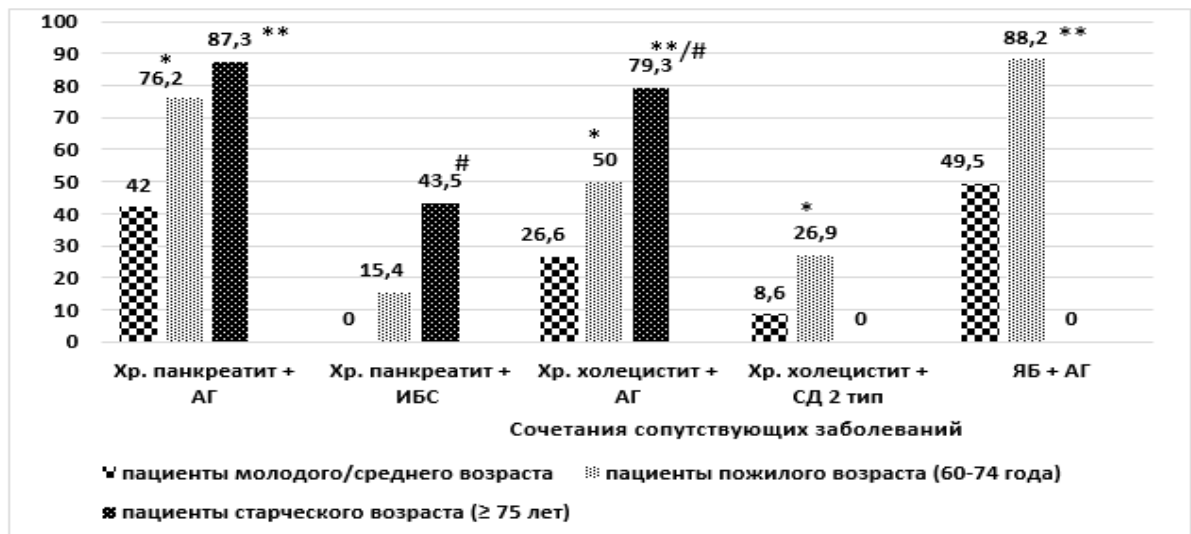
Заболевания гепатобилиарной системы статистически значимо чаще регистрировались у пациентов пожилого возраста и среди нозологических форм преобладали хронический некалькулезный холецистит (у 35,5 % и 29,5 % пациентов пожилого и старческого возраста против 13,3% больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), желчнокаменная болезнь (у 26,3 % пациентов пожилого возраста против 10,5 % и 11,5 % больных молодого/среднего и старческого возраста, $p < 0,01$) и неалкогольная жировая болезнь печени (у 19,9 % пациентов пожилого возраста против 6,7 % и 6,4 % больных молодого/среднего и старческого возраста, $p < 0,01$) (см. таблицу 3.1.2).

Вирусный гепатит В или С, а также паразитоз (хронический описторхоз) были выявлены только у пациентов с ММ группы молодого/среднего возраста в 9,5 % и 24,8 % случаев соответственно (см. таблицу 3.1.2).

Следует отметить, что также, как и в случае с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с увеличением возраста пациентов статистически значимо чаще отмечалось сочетанное течение заболеваний органов ЖКТ с патологическими процессами других систем (рисунок 3.1.3).

Так, у больных ММ, страдающих хроническим панкреатитом, зарегистрировано его совместное течение с АГ (в 42 % случаев у пациентов молодого/среднего возраста и в 76,2 % и 87,3 % случаев у больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$) и разными клиническими формами ИБС (в 15,4 % случаев у пациентов пожилого и в 43,5 % случаев у больных старческого возраста, $p < 0,001$). У пациентов с ММ, страдающих хроническим не калькулезным холециститом, его сочетанное течение с АГ регистрировалось в 26,6 % случаев у пациентов молодого/среднего и в 50 % и 79,3 % случаев у больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$, с СД 2 типа – в 8,6 % и 26,9 % случаев у пациентов молодого/среднего и пожилого возраста соответственно, $p < 0,001$. Наличие у больных ММ язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сочеталось с АГ – в 49,5 % и 88,2 % случаев у

пациентов молодого/среднего и пожилого возраста соответственно, $p < 0,001$ (см. рисунок 3.1.3).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста, # различия статистически значимы между группами пациентов пожилого и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.1.3 – Частота встречаемости сочетанного течения заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

Таким образом, на этапе первичной диагностики опухолевого процесса у пациентов с ММ отмечается значительная частота сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, что следует учитывать при выборе схемы лечения, с целью профилактики тяжелых нежелательных явлений и осложнений терапии со стороны внутренних органов.

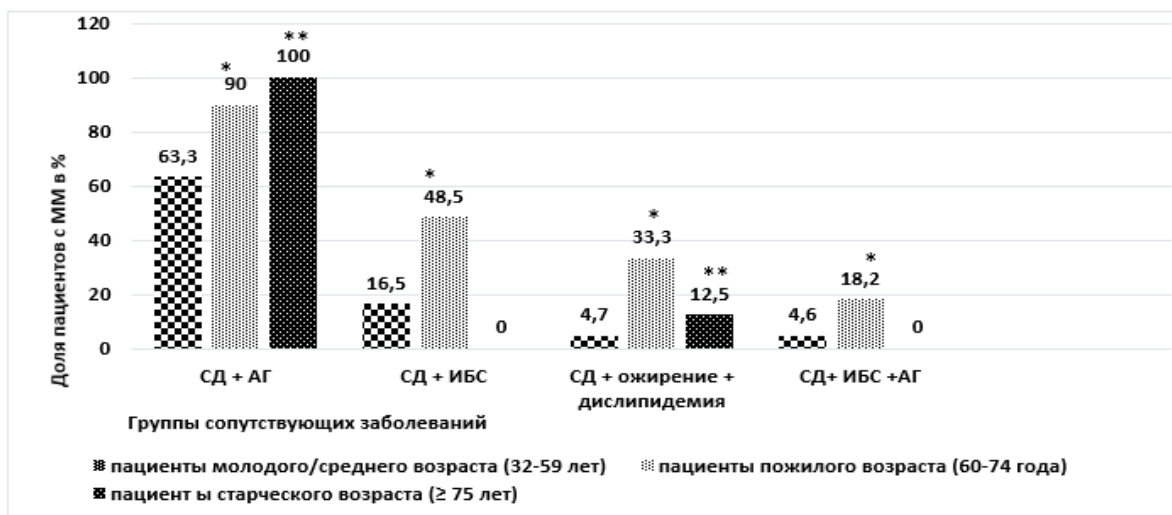
Сопутствующие заболевания мочевыделительной системы статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ММ пожилого возраста и среди нозологических форм преобладали хроническая болезнь почек на фоне миеломной нефропатии, которая статистически значимо чаще была отмечена у пациентов молодого/среднего и пожилого возраста (в 42,9 % и 33,4 % случаев у

пациентов молодого/среднего и пожилого возраста против 23,1 % больных старческого возраста соответственно, $p < 0,01$), в то время как ХБП, развившаяся на фоне течения хронических соматических заболеваний, чаще регистрировалась у пациентов старческого возраста (у 43,6 % больных старческого возраста против 19,9 % и 1,9 % больных пожилого и молодого/среднего возраста, соответственно, $p < 0,001$). С одинаковой частотой, преимущественно у пациентов с ММ пожилого возраста, регистрировались хронический неосложненный пиелонефрит (у 25,8 % и 16,7 % пациентов пожилого и старческого возраста против 9,5 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) и мочекаменная болезнь (у 26,9 % и 14,1 % пациентов пожилого и старческого возраста против 5,7 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), которые, на фоне присутствия миеломной нефропатии и вторичного иммунодефицита, обусловленных наличием парапротеинемического гемобластоза, могут явиться негативным фоном для реактивации и персистирования инфекции мочевыводящих путей, а также развития почечной недостаточности на этапах ХТ, снижая качество жизни и ухудшая прогноз пациентов с ММ (см. таблицу 3.1.2).

Сопутствующие заболевания эндокринной системы статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ММ пожилого возраста и молодого/среднего возраста. В структуре заболеваний данной системы преобладали сахарный диабет 2 типа (у 16,1 % пациентов пожилого возраста против 6,7% и 6,4% больных молодого/среднего и старческого возраста, $p < 0,01$), что согласуется с данными литературы, согласно которым распространенность сопутствующего опухолевому процессу СД 2 типа начинает снижаться в старших возрастных группах в связи с тем, что пациенты с данными заболеваниями в основном погибают от сердечно-сосудистых осложнений, не достигнув преклонного возраста и не успев приобрести онкологический диагноз [24; 78; 162].

Следует отметить, что независимо от возрастной группы у большинства пациентов с ММ, страдающих СД 2 типа, наблюдалось его сочетанное течение с АГ (в 63,3 % случаев у пациентов молодого/среднего возраста и в 90 % и 100% случаев в группах пациентов пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$) и

различными клиническими формами ИБС (у 16,5 % пациентов молодого/среднего возраста и у 48,5 % пациентов пожилого возраста, $p < 0,001$). У 18,2 % пациентов пожилого и 4,6 % больных молодого/среднего возраста наблюдалось одновременное течение сахарного диабета 2 типа с АГ и различными клиническими формами ИБС ($p = 0,002$), а у 12,5 % и 33,3 % пациентов старческого и пожилого возраста, а также у 4,7 % больных молодого/среднего возраста регистрировалось сочетание сахарного диабета 2 типа с дислипидемией и ожирением ($p < 0,001$), что указывает на единство патогенетических механизмов развития и прогрессирования данных заболеваний и может способствовать их взаимоотягощающему влиянию друг на друга с увеличением риска развития сосудистых осложнений и связанных с ними летальных исходов у больных ММ (рисунок 3.1.4).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.1.4 – Частота встречаемости сочетанного течения сахарного диабета 2 типа у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

С меньшей частотой регистрировались гипотиреоз (у 17,1 % пациентов молодого/среднего возраста против 7,5 % и 3,9 % больных пожилого и старческого

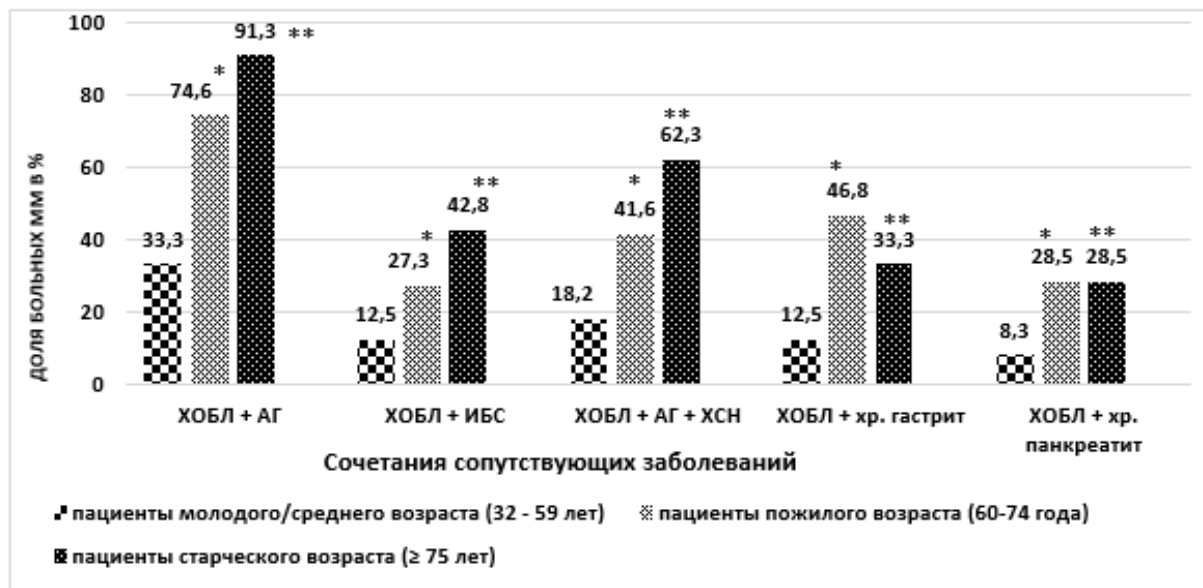
возраста, $p < 0,01$), аутоиммунный тиреоидит (у 20 % пациентов молодого/среднего возраста против 7,5 % больных пожилого возраста, $p < 0,01$), а также абдоминальное ожирение (у 16,7 % больных пожилого возраста против 9,5 % и 3,8 % больных молодого/среднего и старческого возраста, соответственно, $p < 0,01$). Преобладали пациенты с абдоминальным ожирением 1 и 2 степени (у 15 % пациентов пожилого возраста против 8,5 % и 3,9 % больных молодого/среднего и старческого возраста соответственно, $p < 0,01$) (см. таблицу 3.1.2).

Сопутствующие заболевания респираторной системы также статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста и среди нозологических форм преобладали хронический необструктивный бронхит (у 18,3 % и 14,1 % пациентов пожилого и старческого возраста против 5,7 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (у 19,2 % и 11,8 % пациентов старческого и пожилого возраста против 5,7 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) преимущественно со средней и тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции (у 12,8 % пациентов старческого возраста против 7,5 % и 2,9 % больных пожилого и молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,01$). (см. таблицу 3.1.2). Следует также отметить, что пациенты пожилого и старческого возраста демонстрировали статистически значимо большую приверженность к курению (стаж курения 20–40 пачко-лет наблюдался у 14,1 % и 13,9 % пациентов старческого и пожилого возраста против 4,8 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$).

У большинства пациентов с ММ, страдающих ХОБЛ, наблюдалось ее сочетанное течение с АГ (в 33,3 % случаев у пациентов молодого/среднего возраста и в 74,6 % и 91,3 % случаев у пациентов пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$), различными клиническими формами ИБС (в 12,5 % случаев у пациентов молодого/среднего возраста и в 27,3 % и 42,8 % случаев у больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,01$), а также с АГ и ХСН (в 18,2 % случаев у пациентов молодого/среднего возраста и в 41,6 % и 62,3 % случаев у больных

пожилого и старческого возраста соответственно, $p < 0,001$) (рисунок 3.1.5).

Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с ММ, страдающих ХОБЛ, достаточно часто наблюдалось ее сочетанное течение с заболеваниями ЖКТ, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста (ХОБЛ + хронический *H.pylori*-ассоциированный гастрит регистрировался в 46,8 % и 33,3 % случаев у пациентов пожилого и старческого возраста против 12,5 % случаев у больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$; ХОБЛ + хронический панкреатит – в 28,5 % случаев у пациентов пожилого и старческого возраста против 8,3 % случаев у больных молодого/среднего возраста, $p < 0,001$), что соответствует данным литературы о распространенности сочетанного течения данных заболеваний в популяции пациентов, сопоставимых по возрасту и не имеющих сопутствующего опухолевого процесса [24] (рисунок 3.1.5).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.1.5 – Частота встречаемости сочетанного течения ХОБЛ у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

Совместное течение данных патологических процессов может способствовать их взаимоотягощающему влиянию в виду общности патогенеза развития и прогрессирования, что требует более тщательного наблюдения за данными пациентами на этапах терапии ММ с целью профилактики и коррекции обострений заболеваний бронхолегочной системы, приводящих к остероченному проведению химиотерапевтического лечения и ухудшению прогноза опухолевого процесса.

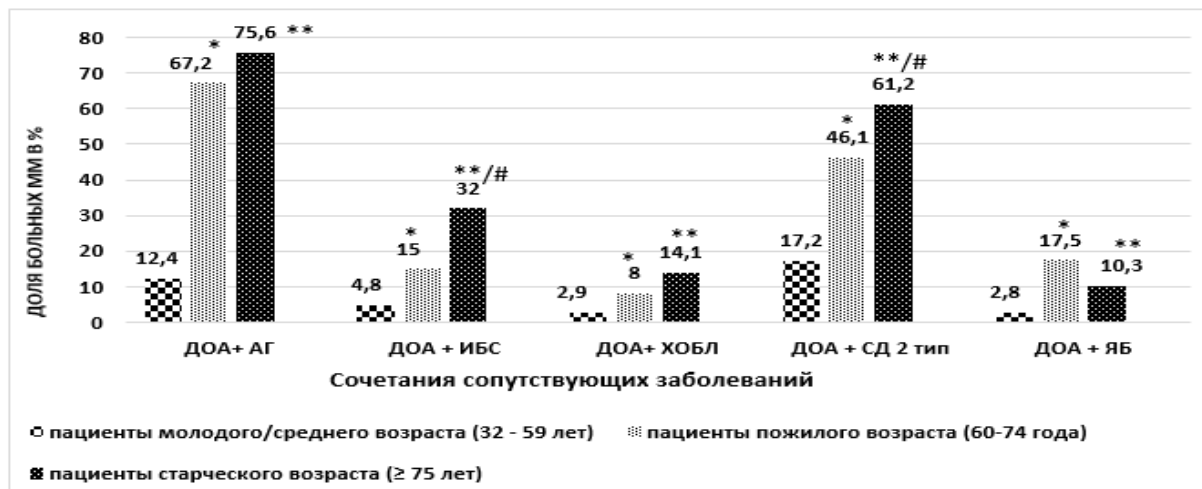
Сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста и среди нозологических форм данной патологии преобладали различные проявления остеоартроза/артрита с вовлечение в патологический процесс крупных суставов туловища и позвоночника (у 57,5 % и 78,2 % больных пожилого и старческого возраста против 18,1 % пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), что подтверждается литературными данным об увеличении частоты дегенеративных форм поражения суставов с возрастом, где среди лиц 50 лет она достигает 50 %, а старше 60 лет – более 90 %, являясь одной из основных причин инвалидности и снижения качества жизни пациентов, а также требуя значительных финансовых затрат для лечения и реабилитации [24] (см. таблицу 3.1.2).

В подавляющем большинстве случаев у больных ММ с заболеваниями опорно-двигательного аппарата отмечалось их сочетанное течение с АГ (в 67,2 % и 75,6 % случаев у больных пожилого и старческого возраста против 12,4 % пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,001$), различными клиническими формами ИБС (в 15 % и 32 % случаев у пациентов пожилого и старческого возраста против 4,8 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), ХОБЛ (в 8 % и 14,1 % случаев у больных пожилого и старческого возраста против 2,9 % пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), сахарным диабетом 2 типа (в 46,1 % и 61,2 % случаев у больных пожилого и старческого возраста против 17,2 % пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (в 17,5 % и 10,3 % случаев у больных пожилого и старческого возраста против 2,8 % случаев у

пациентов молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) (рисунок 3.1.6).

Заболевания нервной системы, в виде преходящих и острых нарушений мозгового кровообращения без грубого неврологического дефицита в анамнезе, чаще регистрировались у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста (у 3,8 % и 8,9 % больных пожилого и старческого возраста, однако различия между группами были не достоверны ($p = 0,251$)) (см. таблицу 3.1.2).

Следует отметить, что у 2,2 % и 7,6 % больных пожилого и старческого возраста с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, данные цереброваскулярные осложнения произошли на фоне течения АГ и сочетанного течения АГ и ИБС. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что повышенное АД увеличивает темпы развития атеросклероза и является одним из главных факторов риска ИБС и мозгового инсульта, повышая риск развития последующих осложнений и летального исхода [24].



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста, # различия статистически значимы между группами пациентов пожилого и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.1.6 – Частота встречаемости сочетанного течения заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

Выявленные изменения являются основанием более тщательной коррекции АД и обоснованного выбора варианта лечения для данной группы больных в связи с возможным риском повторных сосудистых осложнений на фоне выраженного атеросклеротического процесса, способствующего нарушению микроциркуляции и метаболизма тканей, а также наличия парапротеинемического гемобластоза, характеризующегося нарушением реологических свойств крови и наличием признаков неспецифического системного воспаления, сопровождающегося развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции.

Сопутствующие заболевания мочеполовой системы у мужчин, страдающих ММ, статистически значимо чаще регистрировались среди пациентов пожилого и старческого возраста и наиболее распространенными нозологическими формами были аденома предстательной железы (у 35,4 % и 80 % пациентов пожилого и старческого возраста против 14,8 % больных молодого/среднего возраста соответственно, $p < 0,001$), и хронический простатит (у 10,8 % и 46,7 % пациентов пожилого и старческого возраста против 5,6 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,001$) (см. таблицу 3.1.2).

У пациентов с ММ женского пола заболевания мочеполовой системы также статистически значимо чаще регистрировались у больных пожилого и старческого возраста и наиболее распространенными были хронический цистит (у 9,1 % и 25,4 % пациентов пожилого и старческого возраста против 11,8 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), ургентное недержание мочи у 6,4 % пациентов старческого возраста) и гистерэктомия в анамнезе (у 9,5 % и 21,5 % пациентов пожилого и старческого возраста против 7,8 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), кроме миом тела матки, которые статистически значимо чаще регистрировались у пациенток молодого/среднего возраста (у 23,9 % пациентов молодого/среднего против 9,1 % и 3,2 % больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$) (см. таблицу 3.1.2).

Частота встречаемости вторых опухолей (предыдущие злокачественные новообразования разной локализации и гистогенеза (рак предстательной железы (2,2 %), мочевого пузыря (0,8 %), шейки матки (0,9 %), молочной железы (1,1 %),

щитовидной железы (0,5 %), кишечника (0,5 %), базалиома (1,1 %) с давностью более 5 лет до постановки диагноза ММ) у пациентов с ММ в нашем исследовании достоверно увеличивалась с возрастом и составила 14,1 % у больных старческого и 4,3 % – у пациентов пожилого возраста ($\chi^2 = 6,10$, $p = 0,014$) (см. таблицу 3.1.2). Полученные результаты согласуются с данными литературы об увеличении распространенности вторых опухолей с возрастом. Так, частота вторых опухолей у онкологических пациентов с разными вариантами неоплазий составила 6 % в возрасте от 18 до 53 лет и 20 % у пациентов в возрасте 74 года и старше, что указывает на тот факт, что старение, в сочетании с предшествующим воздействием химиотерапии и радиации, ускоряет процессы канцерогенеза и способствует возникновению последующих опухолевых процессов [190; 191].

Таким образом, анализ коморбидности у больных ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса указывает на высокую регистрируемую частоту встречаемости сопутствующей патологии, которая составляет у больных старшей возрастной группы – 100 %. При оценке коморбидности индексом CIRS-G у пациентов с ММ отмечено увеличение значения балла и индекса тяжести хронических заболеваний, которые учитываются при подсчете CIRS-G, с увеличением возраста больных. В структуре коморбидных состояний основное место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечной, репродуктивной и эндокринной систем. Особо следует отметить, что в большинстве случаев у пациентов всех исследуемых возрастных групп отмечается сочетанное течение нескольких сопутствующих заболеваний в пределах одной или разных систем, что наряду с опухолевым процессом, может усугублять тяжесть состояния больных, изменять характер и выраженность осложнений лечения, ухудшать качество их жизни, ограничивать или затруднять лечебно-диагностический процесс, снижать приверженность к лечению, а также увеличивать вероятность летального исхода и ухудшения прогноза в связи с чем важность оценки коморбидности у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса не вызывает

сомнений.

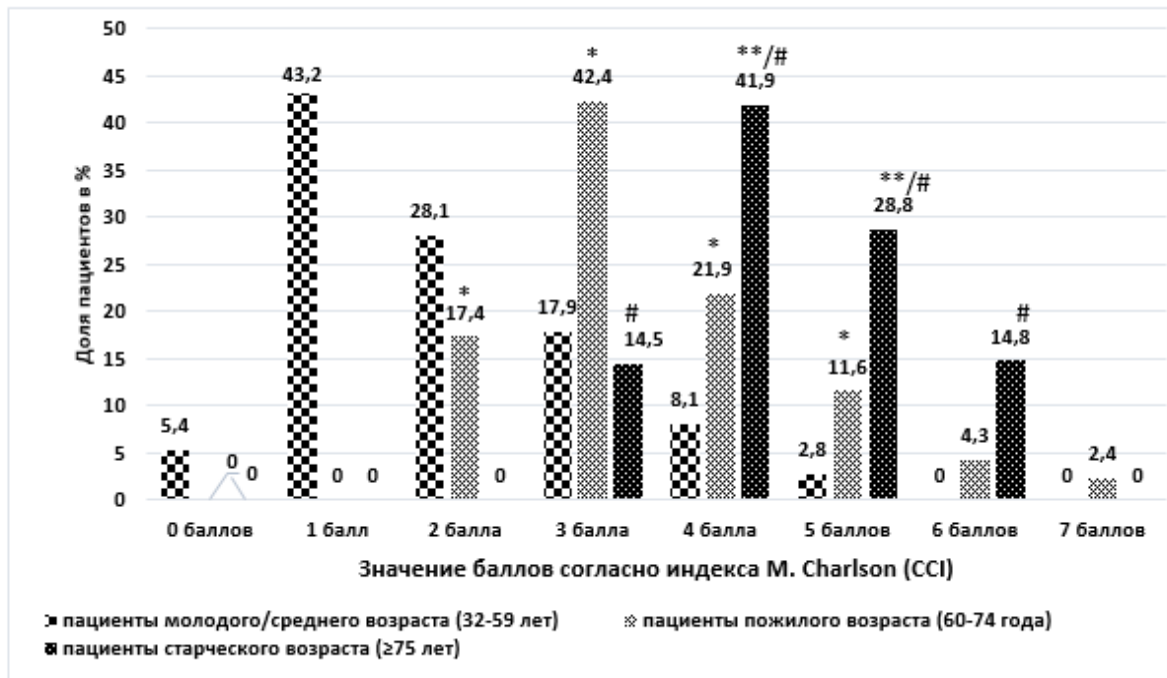
В дальнейшем, для выбора оптимального метода оценки коморбидности у пациентов с ММ нами был проведен сравнительный анализ оценочной роли индекса CIRS-G, наиболее полно отражающего разнообразие сопутствующей патологии у больных ММ, с наиболее часто используемым в клинической практике индексом M. Charlson (CCI), а также со специфичным для ММ индексом коморбидности множественной миеломы (MCI).

3.2 Частота и структура сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности M. Charlson (CCI), в зависимости от возраста

Частота встречаемости коморбидности в соответствии с индексом CCI у пациентов с ММ в целом по группе составила 75,5 %, а медиана значения балла, согласно CCI, была равна 3 [ИКИ 1,5; 4,5] (диапазон от 0 до 7).

Анализ коморбидности в соответствии с CCI в зависимости от возраста показал схожее с индексом CIRS-G увеличение частоты сопутствующих заболеваний с увеличением возраста больных ММ. Так, у пациентов старческого возраста сопутствующие заболевания были зарегистрированы в 100 %, у больных пожилого возраста – в 90,9 %, а у пациентов молодого/среднего возраста – в 84,5 % случаев соответственно (рисунок 3.2.1).

Медиана значения индекса CCI у пациентов старческого и пожилого возраста была также выше и составила 4,5 [ИКИ 3; 6] балла (диапазон от 3 до 7) и 3,5 [ИКИ 2,5; 5,5] балла (диапазон от 2 до 7) соответственно, преобладали пациенты со значением индекса CCI = 3–4 балла (у 64,3 % пациентов пожилого возраста) и 4–5 баллов (у 70,7 % пациентов старческого возраста), в то время как у больных молодого/среднего возраста значение индекса CCI чаще соответствовало 1–2 балла (у 71,3 % больных) при медиане значения CCI = 2 [ИКИ 1; 3,5] балла (диапазон от 0 до 5 баллов) (рисунок 3.2.1).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста на уровне, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста, # различия статистически значимы между группами пациентов пожилого и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.2.1 – Значение баллов индекса CCI у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

При расчете прогноза летальности, определяемого с помощью индекса CCI, наименьший ее риск (12 % – при отсутствии коморбидности и 26 % – при наличии 1–2 баллов по CCI) был отмечен у пациентов молодого/среднего возраста (частота зарегистрированного значения индекса CCI = 0 баллов составила 5,4 % у пациентов молодого/среднего возраста, а CCI = 1–2 балла – 71,2 % у пациентов молодого/среднего возраста против 17,4 % у больных пожилого возраста соответственно), средний риск летальности (52 % при CCI = 3–4 балла) был зарегистрирован у пациентов пожилого и старческого возраста (CCI = 3–4 балла выявлен у 64,3 % и 56,4 % пациентов пожилого и старческого возраста против 26 % больных молодого/среднего возраста соответственно), в то время как

высокий риск летальности (85 % – при $CCI \geq 5$ баллов) был отмечен преимущественно у пациентов старческого возраста ($CCI \geq 5$ баллов был зарегистрирован – у 43,6 % больных старческого возраста против 18,3 % и 2,8 % пациентов пожилого и молодого/среднего возраста). Таким образом, высокие баллы ($CCI \geq 5$ баллов) могут определять неблагоприятный прогноз не только за счет количества сопутствующих заболеваний, но и возраста пациентов.

При анализе частоты отдельных сопутствующих заболеваний, оцениваемых индексом CCI , у больных ММ, со статистически значимым преобладанием у лиц пожилого и старческого возраста, наиболее часто регистрировались почечная недостаточность (у 19,4 % и 29,5 % пациентов пожилого и старческого возраста против 3,8 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,001$, ХОБЛ со средней или тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции (у 7,5 % и 12,8 % пациентов пожилого и старческого возраста против 2,9 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (у 18,1 % пациентов молодого/среднего возраста против 7,5 % и 2,6 % больных пожилого и старческого возраста, $p < 0,01$), сахарный диабет 2 типа с поражением органов-мишеней (у 6,4 % и 5,9 % пациентов старческого и пожилого возраста против 0,9 % больных молодого/среднего возраста, $p < 0,01$) и вторые опухоли (у 4,3 % пациентов пожилого и 14,1 % больных старческого возраста, $p = 0,014$) (таблица 3.2.1).

С частотой менее 10 % регистрировались признаки застойной ХСН (у 1,1 % больных пожилого и 3,9 % пациентов старческого возраста, $p = 0,366$), перенесенный в анамнезе (в течение 5 лет) острый инфаркт миокарда (у 4,8 % пациентов пожилого и 8,9 % больных старческого возраста, $p = 0,234$) и сахарный диабет 2 типа без поражения органов мишеней (у 5,7 % больных молодого/среднего и 10,2 % пациентов пожилого возраста, $p = 0,74$) и цереброваскулярная болезнь с острыми нарушениями кровообращения или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе (не включая гемиплегию) (у 3,8 % пациентов пожилого и 8,9 % больных старческого возраста, $p = 0,251$) (см. таблицу 3.2.1). Статистически значимых различий в частоте встречаемости

данных патологических процессов между исследуемыми возрастными группами отмечено не было.

Таблица 3.2.1 – Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности M. Charlson (CCI) (n = 369)

Сопутствующие заболевания	Вся группа больных ММ n = 369 (Абс./%)	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (Абс./%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (Абс./%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (Абс./%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп p
Инфаркт миокарда (в течение 5 лет) или аневризма	16 (4,3)	0	9 (4,8)	7 (8,9)	p = 0,234
Застойная ХСН	5 (1,4)	0	2 (1,1)	3 (3,9)	p = 0,366
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	3 (0,8)	0	3 (1,6)	0	не применимо
ЦВБ: ОНМК без осложнений + ТИА (не включая гемиплегию)	14 (3,8)	0	7 (3,8)	7 (8,9)	0,251
ХОБЛ со средней или тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции	27 (7,3)	3 (2,9)	14 (7,5)	10 (12,8)	p < 0,01 ^{3,4}
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК	35 (9,5)	19 (18,1)	14 (7,5)	2 (2,6)	p < 0,01 ^{2,3}
Цирроз печени без портальной гипертензии	9 (2,4)	2 (1,9)	7 (3,8)	0	0,068
СД 2 тип без поражения органов-мишеней	25 (6,8)	6 (5,7)	19 (10,2)	0	0,74
СД 2 тип с поражением органов – мишеней	17 (4,6)	1 (0,9)	11 (5,9)	5 (6,4)	p < 0,01 ³

Продолжение таблицы 3.2.1

Сопутствующие заболевания	Вся группа больных ММ n = 369 (Абс./%)	Пациенты с ММ молодого и среднего возраста (32–59 лет) n = 105 (Абс./%)	Пациенты с ММ пожилого возраста (60–74 года) n = 186 (Абс./%)	Пациенты с ММ старческого возраста (≥ 75 лет) n = 78 (Абс./%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп p
ХПН (креатинин > 265 мкмоль/л)	63 (17,1)	4 (3,8)	36 (19,4)	23 (29,5)	$p < 0,001^{2,3}$
Злокачественные опухоли (без метастазов) в течение последних 5 лет	19 (5,1)	0	8 (4,3)	11 (14,1)	$p = 0,014^4$
Гемиплегия	0	0	0	0	не применимо
Деменция	0	0	0	0	не применимо
Болезни соединительной ткани	0	0	0	0	не применимо
Лейкоз	0	0	0	0	не применимо
Лимфома/миелома	0	0	0	0	не применимо
Болезнь печени с декомпенсацией	0	0	0	0	не применимо
Злокачественные опухоли с метастазами	0	0	0	0	не применимо
ВИЧ-инфекция	0	0	0	0	не применимо

Примечания. n – число пациентов в группе; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ССИ – индекс коморбидности М. Charlson; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$. 1 – различия статистически значимы между всеми изучаемыми возрастными группами; 2 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и пожилого возраста; 3 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и старческого возраста; 4 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ пожилого возраста и старческого возраста.

Пациентов с болезнями соединительной ткани и печени (с декомпенсацией), деменцией, гемиплегией, метастатическими опухолями, лейкозами, а также ВИЧ инфекцией в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Учитывая, что согласно WHO классификации множественная миелома относится к группе лимфопролиферативных заболеваний, этот пункт в оценку индекса M. Charlson не входил.

3.3 Частота и структура сопутствующих заболеваний, согласно индексу коморбидности множественной миеломы (MCI), в зависимости от возраста

При анализе частоты встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с ММ в соответствии с индексом MCI, несмотря на ограниченность факторов, используемых в данной шкале, он показал схожее с CCI и CIRS-G увеличение регистрируемой коморбидности с возрастом.

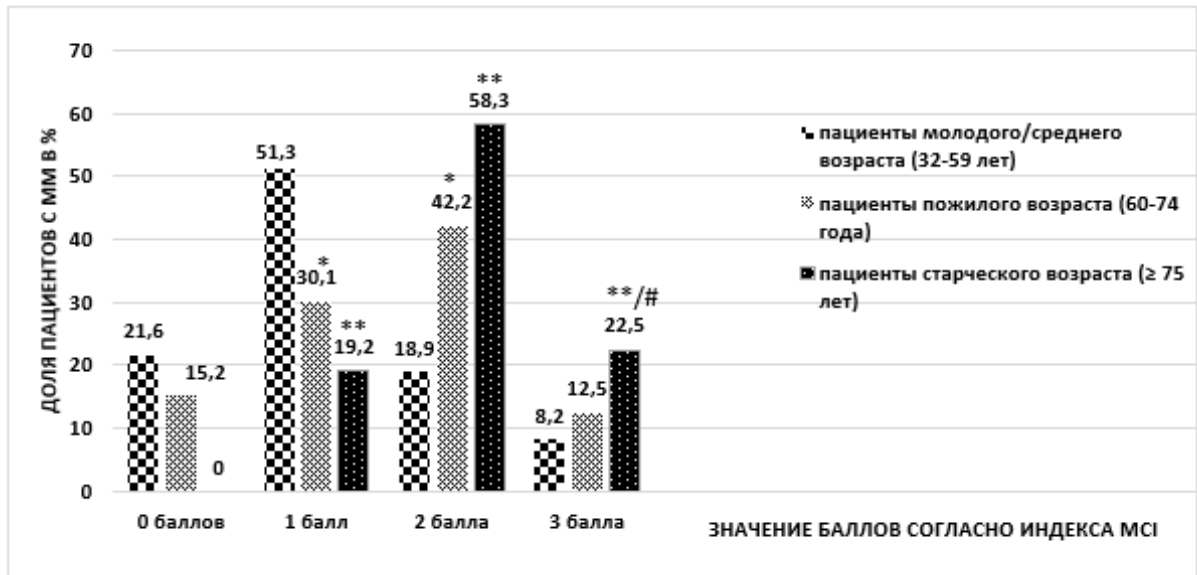
Так, согласно индексу MCI, частота сопутствующей патологии у пациентов с ММ в целом по группе составила 86,4 % (78,4 % у больных молодого/среднего возраста, 84,8 и 100 % у больных пожилого и старческого возраста, соответственно). У большинства пациентов всех исследуемых групп отмечался хотя бы один неблагоприятный прогностический фактор, входящий в данную оценочную шкалу. Преобладали пациенты с низким уровнем работоспособности по шкале Карновского ≤ 70 % и повреждением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) (таблица 3.3.1).

Медиана значения индекса MCI у пациентов с ММ в целом по группе была равна 1,5 [ИКИ 1; 2,5] балла (диапазон 0–3 балла), у больных пожилого и старческого возраста она составила 1,5 [ИКИ 1; 2,5] балла (диапазон 0–3 балла) и 2 [ИКИ 1; 3] балла (диапазон 1–3 балла) соответственно. Преобладали пациенты со значением индекса 1–2 балла (у 72,3 % больных пожилого возраста) и 2–3 балла (у 80,8 % больных старческого возраста), в то время как у более молодых пациентов значение индекса чаще всего соответствовало 0–1 баллам (72,9 % больных) при медиане значения MCI = 1 [ИКИ 1; 2] балл (диапазон 0–3 балла)

(рисунок 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности MCI (n = 369)

Показатели	Вся группа больных ММ (n = 369) Абс. (%)	Пациенты молодого и среднего возраста (32–59 лет) (n = 105) Абс. (%)	Пациенты пожилого возраста (60–74 лет) (n = 186) Абс. (%)	Пациенты старческого возраста (≥ 75 лет) (n = 78) Абс. (%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп p
Повреждение почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) по формуле СКД-EPI	89 (24,2)	19 (18,1)	41 (22)	29 (37,2)	p < 0,01 ³
Общее состояние по шкале Карновского (KPS ≤ 70)	233 (63,1)	43 (40,9)	129 (69,4)	61 (78,2)	p < 0,001 ^{2,3}
ХОБЛ со средней (50 % ≤ ОФВ ₁ < 80 %) и тяжелой (30 % ≤ ОФВ ₁ <50 %) ст. тяжести бронхиальной обструкции	27 (7,3)	3 (2,9)	14 (7,5)	10 (12,8)	p < 0,01 ^{3,4}
Примечания: n – число пациентов в группе; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Различия между группами статистически значимы при p < 0,01. 1 – различия статистически значимы между всеми изучаемыми возрастными группами; 2 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и пожилого возраста; 3 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего возраста и старческого возраста; 4 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ пожилого возраста и старческого возраста.					



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов с ММ молодого/среднего и пожилого возраста, ** различия статистически значимы между группами пациентов молодого/среднего и старческого возраста, # различия статистически значимы между группами пациентов пожилого и старческого возраста. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,01$

Рисунок 3.3.1 – Значение баллов индекса МСИ у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от возраста

Таким образом, вне зависимости от выбранного метода оценки коморбидности у большинства пациентов с ММ в дебюте заболевания отмечались высокая частота сопутствующих заболеваний с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов, а также статистически значимое повышение баллов изучаемых индексов коморбидности с увеличением возраста больных, что подтверждает необходимость тщательной оценки коморбидного статуса пациентов до назначения курсовой ХТ, своевременной коррекции сопутствующей патологии при участии профильных специалистов, а также выбора оптимального персонифицированного протокола лечения с учетом соматического статуса и молекулярно-биологических параметров опухоли.

3.4 Оценка прогностической значимости сопутствующих заболеваний

Для выявления эффективного и стандартизированного инструмента оценки коморбидности для дальнейшей стратификации пациентов с ММ на группы с разной степенью интенсивности терапии проведено сравнение прогностических возможностей использованных в исследовании индексов коморбидности CIRS-G, CCI и MCI в отношении предсказания общей выживаемости и эффективности и безопасности терапии первой линии.

Для оценки влияния сопутствующих заболеваний на общую выживаемость больных множественной миеломой, согласно медианы значения изучаемых индексов коморбидности, пациенты были распределены в группы благоприятного (стандартный риск/Fit) и неблагоприятного (высокий риск /Frail) прогнозов (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Группы риска, согласно индексам коморбидности CIRS-G, CCI и MCI

Индекс коморбидности	Кол-во пациентов с ММ (абс/%), n = 369
Индекс коморбидности CIRS-G	
Медиана балла CIRS-G = 9,5 [ИКИ 7,5; 15,5] (диапазон 0–19 баллов)	
≤ 9 баллов – стандартный риск (Fit)	284 (76,9 %)
> 9 баллов – высокий риск (Frail)	85 (23,1 %)
Индекс коморбидности Чарльсона (CCI)	
Медиана балла CCI = 3,0 [ИКИ 1,5; 4,5] (диапазон 0–7 баллов)	
1–3 балла – стандартный риск (Fit)	263 (71,3 %)
≥4 – высокий риск (Frail)	106 (28,7 %)
Индекс коморбидности множественной миеломы (MCI)	
Медиана балла MCI = 1,5 [ИКИ 1; 2,5] (диапазон 0–3 баллов)	
0, 1 балл – стандартный риск (Fit)	223 (60,4 %)
2, 3 балла – высокий риск (Frail)	146 (39,6 %)
Примечание: n – число пациентов в группе.	

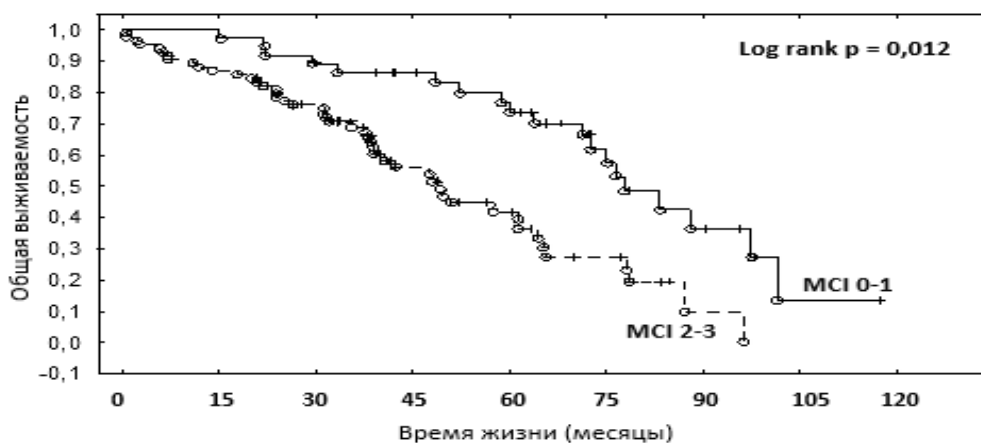
Так, медиана значения индекса коморбидности CIRS-G, в целом по изучаемой группе пациентов с множественной миеломой, составила 9,5 балла (диапазон от 0 до 19). Больные со значение индекса CIRS-G ≤ 9 баллов были отнесены к группе стандартного риска (284 пациента), а с индексом CIRS-G > 9 баллов – к группе высокого риска (85 пациентов) (см. таблицу 3.4.1).

Медиана значения индекса M. Carlson (CCI) была равна 3 (диапазон от 0 до 7). В группу стандартного риска были отнесены пациенты с баллом индекса M. Carlson 1–3 (263 пациента), а в группу высокого риска – с баллом ≥ 4 (106 больных) (см. таблицу 3.4.1).

Медиана значения индекса MCI была равна – 1,5 балла (диапазон от 0 до 3). Согласно индекса MCI в группу стандартного риска были отнесены пациенты со значением индекса – 0–1 балл (223 пациента), а высокого риска – со значением 2–3 балла (146 больных) (см. таблицу 3.4.1).

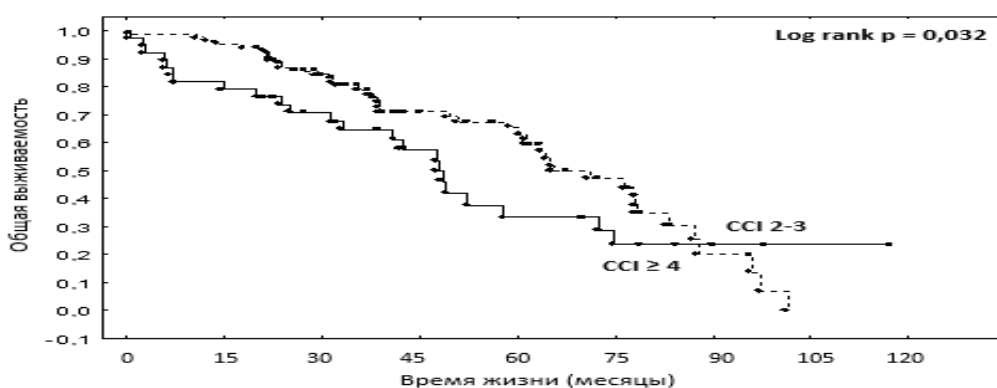
При оценке прогностического значения индексов CIRS-G, CCI и MCI было показано, что наличие сопутствующей патологии статистически значимо снижало общую выживаемость (ОВ) больных ММ. Наибольшее прогностическое значение у пациентов с ММ показал индекс коморбидности множественной миеломы (MCI), в связи с его большей способностью распределять пациентов в группы риска, различающиеся по показателю ОВ (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска MCI составила $(36,5 \pm 3,4) \%$ против $(76,3 \pm 2,5) \%$ в группе стандартного риска MCI, log rank $p = 0,012$) (рисунок 3.4.1).

Индекс CCI также показал статистически значимое различие ОВ между двумя прогностическими группами (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска CCI составила $(38,6 \pm 3,1) \%$ против $(69,3 \pm 3,4) \%$ в группе стандартного риска CCI, log rank $p = 0,032$), однако его разграничительная способность в отличие от индекса MCI была менее статистически значимой ($p < 0,032$ vs $p < 0,012$) (рисунок 3.4.2).



Примечания: + цензурированный случай; o – завершённый случай; MCI 0–1 – группа стандартного риска MCI; MCI 2–3 – группа высокого риска MCI; MCI – индекс коморбидности множественной миеломы.

Рисунок 3.4.1 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса MCI

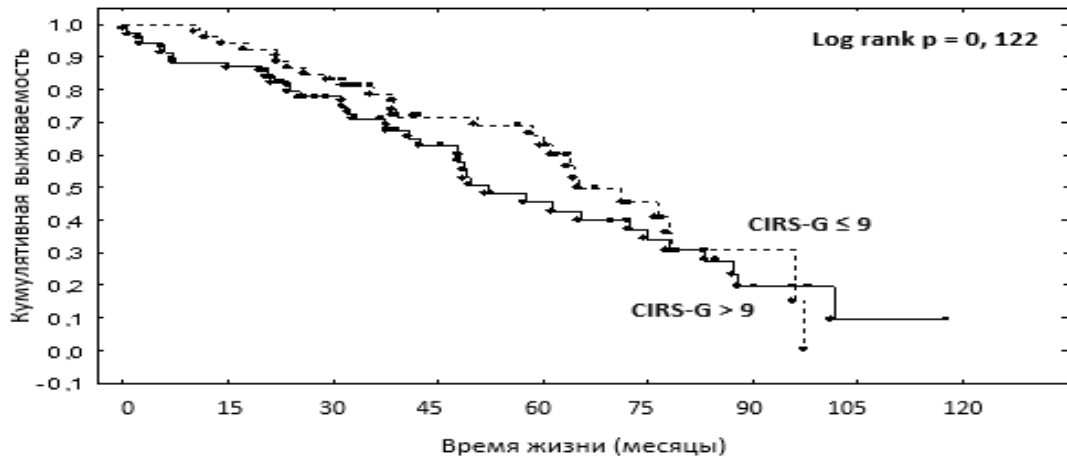


Примечания: + цензурированный случай; o – завершённый случай; CCI 2–3 – группа стандартного риска CCI; CCI ≥ 4 – группа высокого риска CCI; CCI – индекс коморбидности M. Charlson

Рисунок 3.4.2 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от групп риска CCI

CIRS-G при дискриминирующем значении 9 баллов, которое было использовано для разделения пациентов на группы благоприятного и

неблагоприятного прогноза, в нашем исследовании не показал статистически значимого различия ОБ в исследуемых группах (5-летняя ОБ у пациентов из группы высокого риска CIRS-G была равна $(42,9 \pm 3,8) \%$ против $(65,8 \pm 4,12) \%$ в группе стандартного риска CIRS-G, log rank $p = 0,122$) (рисунок 3.4.3).



Примечания: + цензурированный случай; о – заверченный случай; CIRS-G ≤ 9 – группа стандартного риска CIRS-G; CIRS-G > 9 – группа высокого риска CIRS-G; CIRS-G – гериатрический кумулятивный индекс коморбидности

Рисунок 3.4.3 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса CIRS-G

Учитывая, что основной индекс коморбидности CIRS-G, используемый в нашем исследовании для анализа сопутствующей патологии, оказался недостаточным предиктором общей выживаемости, нами оценивалось влияние отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в состав индексов CCI, MCI и CIRS-G, а также известных факторов неблагоприятного прогноза, коррелирующих с объемом опухолевой массы и агрессивностью течения заболевания (активность ЛДГ, процент плазматических клеток в костном мозге, концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, соматический статус по шкале Карновского, СКФ $1,73 \text{ мл/мин/м}^2$ (по СКД-EPI), стадия по ISS, концентрация креатинина $> 177 \text{ мкмоль/л}$, кальция $> 2,7 \text{ ммоль/л}$, гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$, наличие мягкотканых плазмочитом, возраст > 65 лет и мужской пол), на общую

выживаемость больных ММ в однофакторном и многофакторном регрессионном анализе Кокса. Характеристика оцениваемых прогностических факторов представлена в таблице 3.4.2.

Однофакторный и многофакторный анализ методом регрессии Кокса показал, что наиболее важными предикторами снижения ОВ больных ММ оказались нарушения ритма и проводимости (персистирующая и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, AV-блокады (ОШ – 2,762 (95 % ДИ 2,632–2,980), $p = 0,002$), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью (ОШ – 1,864 (95 % ДИ 1,765–1,972), $p = 0,001$), абдоминальное ожирение 2–3 степени ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) (ОШ – 1,948 (95 % ДИ 1,765–2,022) $p = 0,003$), ХОБЛ (со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции) (ОШ – 2,252 (95 % ДИ 1,967–2,343), $p = 0,002$), ХБП ≥ 4 стадии ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,72 м}^2$) (ОШ – 2,105 (95 % ДИ 1,960–2,243), $p = 0,002$), ХСН $\geq$ стадия IIa ФК II (по ОССН) (ОШ – 1,915 (95 % ДИ 1,838–2,104), $p = 0,002$), а также группа высокого риска индексов ССИ (≥ 4 баллов) (ОШ – 1,375 (95 % ДИ 1,305–1,552), $p = 0,003$) и МСИ (2–3 балла) (ОШ – 3,771 (95 % ДИ 3,532–3,966), $p < 0,001$) наряду с такими известными факторами неблагоприятного прогноза, как стадия по ISS II и III (ОШ – 1,892 (95 % ДИ 1,644–3,782), $p = 0,003$ и ОШ – 3,210 (95 % ДИ 2,660–3,772), $p < 0,001$), концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5 \text{ мг/л}$ (ОШ – 3,011 (95 % ДИ 1,923–4,854), $p < 0,001$), активность ЛДГ $> 450 \text{ Ед/л}$ (ОШ – 1,920 (95 % ДИ 1,552–2,762), $p = 0,004$), а также соматический статус по шкале Карновского $\leq 70 \%$ (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472) $p < 0,001$) и ECOG ≥ 2 (ОШ – 3,240 (95 % ДИ 2,730–4,172), $p < 0,001$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ (см. таблицу 3.4.2).

Следует отметить, что возраст пациентов (ОШ – 0,934 (95 % ДИ 0,721–1,350, $p = 0,0453$) и гендерная принадлежность (ОШ – 0,920 (95 % ДИ 0,613–1,934, $p = 0,0520$ соответственно) в настоящем исследовании оказали менее значимое влияние на исход больных ММ, что указывает на возможность, при

отсутствии сопутствующих заболеваний и других факторов, достоверно влияющих на прогноз, использовать у пожилых пациентов стандартной группы риска курсы ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов (см. таблицу 3.4.2).

Таблица 3.4.2 – Анализ предикторов 5-летней общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса (n = 369)

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
ХОБЛ:						
нет / легкая ст. тяж., n = 342	2,841	1,862–4,310	0,007	2,124	1,930–2,446	0,063
средняя или тяжелая ст. тяж., n = 27	3,223	2,743–4,391	0,006	2,252	1,967–2,343	0,002
Нарушения ритма и проводимости (ФП и AV-блокады), n = 40	2,980	1,140–2,190	0,003	2,762	2,632–2,980	0,002
Хронический идиопатический панкреатит, n = 13	2,210	1,332–3,760	0,013	1,864	1,765–1,972	0,001
Абдоминальное ожирение:						
1 степень, n = 23	1,451	1,356–4,121	0,630	—	—	—
2–3 степень, n = 21	1,783	1,182–3,205	0,042	1,948	1,765–2,022	0,003
ХСН, стадии и ФК по ОССН:						
стадия < IIa ФК II, n = 44	0,571	0,344–1,434	0,148	—	—	—
стадия ≥ IIa ФК II, n = 15	1,652	1,341–1,950	0,045	1,915	1,838–2,104	0,002
Балл индекса коморбидности M. Charlson (CCI):						
1–3, n = 263	0,784	0,532–1,670	0,073	—	—	—
≥ 4, n = 106	1,234	0,851–2,120	0,035	1,375	1,305–1,552	0,003
Балл индекса коморбидности MCI:						
0–1, n = 223	1,582	1,344–1,621	0,063	—	—	—
2–3, n = 146	3,854	1,722–8,320	0,001	3,771	3,532–3,966	<0,001

Продолжение таблицы 3.4.2

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Стадия по ISS:						
II, n = 118	2,032	1,864–4,315	0,001	1,892	1,644–3,782	0,003
III, n = 130	3,970	2,210–5,191	<0,001	3,210	2,660–3,772	<0,001
Соматический статус по шкале ECOG						
0-1, n = 103	2,431	2,195–2,834	0,003	2,112	1,820–2,947	0,05
≥ 2, n = 267	2,866	2,250–3,462	<0,001	3,240	2,730–4,172	<0,001
Соматический статус по шкале Карновского (%)						
>70, n = 136	2,123	1,921–2,341	0,043	1,951	1,842–2,141	0,058
≤ 70, n = 233	2,96	2,452–3,422	<0,001	2,26	2,16–2,472	<0,001
СКФ (СКД-ЕР) мл/мин/1,73 м ² :						
≥ 30, n = 280	2,670	2,173–3,525	0,006	1,864	1,761–3,940	0,072
< 30, n = 89	4,712	3,622–5,271	0,005	2,105	1,960–2,243	0,002
ЛДГ > 450 МЕ/л, n = 110	2,023	1,670–2,881	0,003	1,920	1,552–2,762	0,004
β2 микроглобулин > 3,5 мг/л, n = 150	3,441	2,246–5,351	<0,001	3,011	1,923–4,854	<0,001
Гипотиреоз, n = 35	0,674	0,885–1,870	0,544	—	—	—
Опухоли без метастазов, n = 19	1,613	1,748–2,125	0,718	—	—	—
Цереброваскулярные болезни, ТИА, n = 14	1,156	1,226–2,452	0,521	—	—	—
Стенокардия напряжения:						
I-II ФК, n = 66	1,760	1,183–2,893	0,095	—	—	—
III-IV ФК, n = 7	2,250	1,867–3,257	0,071	—	—	—
Эссенциальная АГ, n = 244	1,340	1,490–3,680	0,654	—	—	—
Язвенная болезнь желудка и ДПК, n = 35	0,780	0,245–1,150	0,529	—	—	—
Перенесенный инфаркт миокарда, n = 16	1,684	0,819–3,675	0,140	—	—	—
Хронический H.pylori-ассоциированный гастрит, n = 69	0,353	0,115–1,152	0,367	—	—	—

Продолжение таблицы 3.4.2

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Желчнокаменная болезнь, n = 69	1,122	1,344 – 3,450	0,507	—	—	—
Хронический некалькулезный холецистит, n = 103	0,788	1,150–2,306	0,886	—	—	—
Синдром раздраженного кишечника с диспепсией, n = 72	0,766	0,340–1,225	0,618	—	—	—
Болезни печени (гепатит С) без декомпенсации, n = 10	1,490	1,085–2,210	0,507	—	—	—
СД 2 тип без поражения органов-мишеней, n = 25	0,720	0,456–2,635	0,705	—	—	—
СД 2 тип с поражением органов-мишеней, n = 17	0,835	0,632–3,162	0,095	—	—	—
Хронический пиелонефрит, n = 71	1,370	1,110–1,695	0,211	—	—	—
МКБ, n = 67	0,966	1,122–1,980	0,620	—	—	—
Деформирующий остеоартроз, n = 187	1,067	0,650–1,765	0,599	—	—	—
Аденома предстательной железы, n = 43	0,040	0,233–1,288	0,808	—	—	—
Болезни периферических сосудов, n = 10	1,120	0,870–1,324	0,211	—	—	—
Балл индекса коморбидности CIRS-G:						
≤ 9, n = 284	0,767	0,560–1,116	0,072	—	—	—
> 9, n = 85	1,455	1,236–1,843	0,068	—	—	—
Количество плазматических клеток в КМ ≥ 60 %, n = 47	1,482	1,293–2,020	0,24	—	—	—

Окончание таблицы 3.4.2

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Альбумин < 35 г/л, n = 112	1,953	1,450–2,692	0,06	—	—	—
Гемоглобин < 100 г/л, n = 167	1,871	1,480–3,223	0,08	—	—	—
Креатинин >177 мкмоль/л, n = 97	1,922	1,530–3,210	0,07	—	—	—
Са > 2,7 ммоль/л, n = 95	1,551	1,212 – 3,051	0,07	—	—	—
Мужской пол, n = 134	0,920	0,613–1,934	0,0520	—	—	—
Мягкотканная плазмоцитома, n = 112	0,806	0,472–1,254	0,549	—	—	—
Возраст: > 65, n = 165	0,934	0,721–1,350	0,0453	—	—	—
Примечание. n – число пациентов в группе. AV-блокада – атриовентрикулярная блокада; ФП – фибрилляция предсердий; CCI – индекс коморбидности M. Charlson; MCI – индекс коморбидности множественной миеломы; CIRS-G – гериатрический кумулятивный индекс коморбидности; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДПК – двенадцатиперстная кишка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group						

3.5 Влияния коморбидности на эффективность и безопасность противоопухолевой терапии первой линии

Для определения влияния коморбидности на эффективность и безопасность противоопухолевой терапии, нами проведен сравнительный анализ частоты достижения общего ответа и развития нежелательных явлений химиотерапии I линии, а также частоты госпитализаций и отмены терапии или летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, у пациентов с впервые диагностированной ММ в зависимости от групп риска индекса коморбидности MCI.

Индекс MCI был выбран в виду простоты его исполнения в реальной клинической практике и высокой способности стратифицировать пациентов на группы риска в зависимости от разности показателя общей выживаемости по сравнению с другими шкалами, учитывая, что все входящие в него показатели продемонстрировали в нашем исследовании статистически значимое негативное влияние на общую выживаемость в однофакторном и многофакторном регрессионном анализе Кокса (ХОБЛ со средней ($50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$) и тяжелой ($30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции (ОШ – 2,252 (95% ДИ 1,967 – 2,343), $p = 0,002$), поражение функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) (ОШ – 2,105 (95% ДИ 1,960–2,243), $p = 0,002$) и индекс Карновского $\leq 70\%$ (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472), $p < 0,001$) (см. таблицу 3.4.2).

Кроме того, несмотря на ограниченность факторов, используемых в MCI, он показал значительную достоверную корреляционную взаимосвязь с индексом CIRS-G ($r_s = 0,572$, $p < 0,001$), отражающим всю совокупность сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ, что подтверждает достоверность оценки соматической отягощенности больных данной шкалой (рисунок 3.5.1).

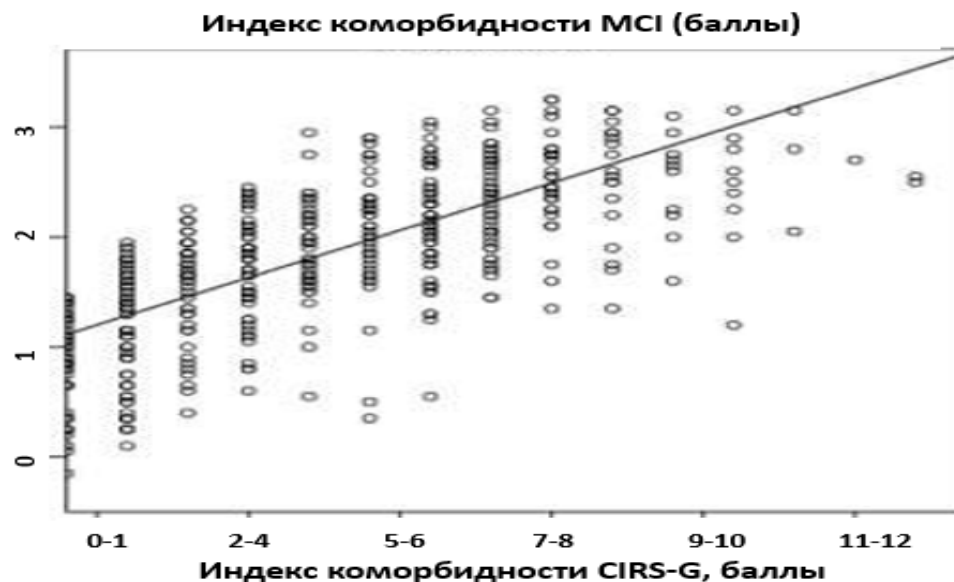


Рисунок 3.5.1 – Диаграмма рассеяния значений индексов коморбидности CIRS-G и MCI у больных множественной миеломой

Ответ на терапию был оценен у 358 (92,5 %) из 369 анализируемых пациентов с ММ, в связи с прекращением курсовой индукционной ХТ у 11 больных из-за декомпенсации сопутствующих заболеваний или летального исхода на начальном этапе терапии первой линии.

При проведении сравнительного анализа эффективности и токсичности лечения было показано, что пациенты с ММ, отнесенные к группе высокого риска МСІ, характеризовались меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии (наилучший ответ (ПР + охЧР) был достигнут у 8,1 % пациентов из группы высокого риска по МСІ по сравнению с 28,6 % больных из группы стандартного риска по МСІ ($p < 0,001$); общий ответ – у 46,7 % и 75,2 % пациентов соответственно ($p < 0,001$) (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1 – Общая эффективность химиотерапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности МСІ, (n = 358)

Вид ответа	Частота ответа на ХТ у пациентов с ММ группы стандартного риска по МСІ (Fit) n = 223 Абс/%	Частота ответа на ХТ у пациентов с ММ группы высокого риска по МСІ (Frail) n = 135 Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп p
Наилучший ответ: ПР + охЧР	64 (28,6)	11 (8,1)	$\chi^2 = 13,55$ $p < 0,001$
ЧР	104 (46,6)	52 (38,5)	$\chi^2 = 1,31$ $p = 0,252$
Общий ответ: (ПР + сПР + охЧР + ЧР)	168 (75,2)	63 (46,7)	$\chi^2 = 17,59$ $p < 0,001$
МО + ПЗ	55 (24,8)	72 (53,3)	$\chi^2 = 17,76$ $p < 0,001$
Примечания: n – число пациентов в группе; ПР – полная ремиссия, охЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, МО – минимальный ответ, ПЗ – прогрессирование заболевания; МСІ – индекс коморбидности множественной миеломы; ХТ – химиотерапия. Различия между группами статистически значимы на уровне $p < 0,05$.			

Доля пациентов с минимальным ответом или прогрессированием ММ была также статистически значимо выше у пациентов из группы высокого риска МСІ (у 53,3 % больных против 24,8 % пациентов соответственно, $p < 0,001$), что, вероятнее всего, связано с редуцированием доз цитостатических препаратов, входящих в состав протоколов ХТ, а также с увеличением длительности межкурсовых промежутков, связанных с развитием побочных эффектов терапии или декомпенсацией сопутствующих заболеваний (см. таблицу 3.5.1).

Частота развития и тяжесть гематологических и негематологических побочных эффектов ХТ была также статистически значимо выше у пациентов группы высокого риска МСІ (у 94,1 % пациентов группы высокого риска МСІ против 70,4 % больных группы стандартного риска, $\chi^2 = 19,51$, $p < 0,001$, в том числе НЯ ≥ 3 степени – у 56,2 % и 23,8 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 22,78$, $p < 0,001$). Характеристика нежелательных явлений представлена в таблице 3.5.2.

Таблица 3.5.2 – Частот встречаемости побочных эффектов ХТ у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности МСІ (n = 358)

Нежелательное явление ХТ	Частота побочных эффектов ХТ у пациентов с ММ группы стандартного риска по МСІ (Fit) n = 223 Абс/%		Частота побочных эффектов ХТ у пациентов с ММ группы высокого риска по МСІ (Frail) n = 135 Абс/%		Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
	степень 1-2	степень 3-4	степень 1-2	степень 3-4	
Всего НЯ	157 (70,4)		127 (94,1)		$\chi^2 = 19,51$ $p < 0,001$
Запор	58 (26,0)	0	69 (51,4)	0	$\chi^2 = 13,19$ $p < 0,001$
Отсутствие аппетита и снижение массы тела	74 (33,2)	0	50 (36,9)	0	$\chi^2 = 0,19$ $p = 0,656$
Астения	123 (55,2)	5 (2,2)*	78 (57,5)	16 (11,9)*	$\chi^2 = 6,66$ $p = 0,01^*$
Тошнота	58 (26,0)	0	77 (57)	0	$p < 0,001$ $\chi^2 = 19,79$

Продолжение таблицы 3.5.2

Нежелательное явление ХТ	Частота побочных эффектов ХТ у пациентов с ММ группы стандартного риска по MCI (Fit) n = 223 Абс/%		Частота побочных эффектов ХТ у пациентов с ММ группы высокого риска по MCI (Frail) n = 135 Абс/%		Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
	степень 1-2	степень 3-4	степень 1-2	степень 3-4	
Диарея	58 (26,0)	0	66 (48,6)	0	$\chi^2 = 10,38$ p = 0,002
Рвота	39 (17,5)	0	45 (33,6)	0	$\chi^2 = 6,82$ p = 0,009
Периферическая полинейропатия	77 (34,5)	9 (4,1)	79 (58,2)	11 (8,2)	$\chi^2 = 15,71$ p < 0,001
Herpes zoster	27 (12,1)	0	25 (18,5)	0	$\chi^2 = 1,41$ p = 0,235
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (кроме пневмонии)	24 (10,8)	10 (4,5)	28 (20,6)	11 (8,2)	$\chi^2 = 5,91$ p = 0,016
Пневмония	16 (7,2)	3 (1,3)	24 (17,8)	8 (5,5)	$\chi^2 = 8,58$ p = 0,004
Инфекции мочевыводящих путей	2 (0,9)	0	10 (6,8)	0	$\chi^2 = 3,71$ p = 0,055
Сепсис	2 (0,9)	0	7 (4,8)	0	$\chi^2 = 1,84$ p = 0,175
Конъюнктивит/блефарит	23 (10,3)	0	44 (32,6)	0	$\chi^2 = 14,58$ p < 0,001
Возникновение или ухудшение кардиального или сосудистого заболевания на фоне курса ХТ	19 (8,5)	4 (1,8)	24 (17,8)	6 (4,4)	$\chi^2 = 5,36$ p = 0,021
Тромботические осложнения	5 (2,2)	0	16 (11,9)	0	$\chi^2 = 6,66$ p = 0,01
Увеличение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ)	12 (5,4)	0	18 (13,3)	0	$\chi^2 = 3,91$ p = 0,049

Окончание таблицы 3.5.2

Нежелательное явление ХТ	Частота побочных эффектов ХТ у пациентов с ММ группы стандартного риска по MCI (Fit) n = 223 Абс/%		Частота побочных эффектов ХТ у пациентов с ММ группы высокого риска по MCI (Frail) n = 135 Абс/%		Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
	степень 1-2	степень 3-4	степень 1-2	степень 3-4	
Анемия	46 (20,6)	9 (4,1)	47 (34,8)	11 (8,2)	$\chi^2 = 8,10$ p = 0,005
Тромбоцитопения	34 (15,3)	10 (4,5)	40 (29,5)	12 (8,9)	$\chi^2 = 8,86$ p = 0,003
Нейтропения	43 (19,3)	3 (1,34)	41 (30,1)	5 (3,4)	$\chi^2 = 4,34$ p = 0,038
Лихорадка	49 (21,9)	0	36 (26,7)	0	$\chi^2 = 0,69$ p = 0,405
Кожные изменения (зуд, сыпь, инфильтрация)	49 (21,9)	0	54 (39,7)	2 (1,4)	$\chi^2 = 9,35$ p = 0,003
Примечания: n – число пациентов в группе; НЯ – нежелательные явления; MCI – индекс коморбидности множественной миеломы; ХТ – химиотерапия. Различия между группами статистически значимы на уровне p < 0,05.					

Так, среди проявлений негематологической токсичности у пациентов высокой группы риска MCI статистически значимо чаще регистрировались: гастроинтестинальные нежелательные явления (тошнота (у 57 % пациентов высокой группы риска MCI против 26 % больных стандартной группы риска MCI, p < 0,001), запоры (у 51,4 % против 26 % больных, соответственно, p < 0,001), диарея (у 48,6% больных высокой группы риска MCI против 26 % пациентов стандартной группы риска MCI, p = 0,002), рвота (у 33,6 % пациентов высокой группы риска MCI против 17,5 % больных стандартной группы риска MCI, p = 0,009), периферическая полинейропатия (у 58,2 % пациентов высокой группы риска MCI против 34,5 % больных стандартной группы риска MCI, p < 0,001), инфекционные осложнения (инфекций верхних и нижних дыхательных путей (тяжёлое обострение ХОБЛ, бронхит) – у 20,6 % против 10,8 % больных соответственно, p = 0,016; конъюнктивиты и блефариты – у 16,44 % пациентов

высокой группы риска МСІ против 10,3 % больных стандартной группы риска МСІ, $p = 0,036$; пневмонии – у 23,3 % пациентов группы высокого риска МСІ против 8,5 % больных группы стандартного риска МСІ, $p = 0,004$), увеличение степени тяжести ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания или впервые возникшие проявления сердечно-сосудистого заболевания на фоне проведения курсов ХТ (пароксизм нарушения сердечного ритма, ишемическая атака, декомпенсация или возникновение АГ) (у 17,8 % против 8,5 % больных соответственно, $p = 0,021$), кожные изменения в виде зуда, сыпи и инфильтрации подкожно-жировой клетчатки на введение бортезомиба (у 39,7 % пациентов высокой группы риска МСІ против 21,9 % больных стандартной группы риска МСІ, $p = 0,003$), тромботические осложнения (у 2,7 % пациентов высокой группы риска МСІ против 0,9 % больных стандартной группы риска МСІ, $p = 0,034$) и увеличение активности трансаминаз (у 13,3 % против 5,4 % больных соответственно, $p = 0,049$) (см. таблицу 3.5.2).

Среди проявлений гематологической токсичности наиболее частыми были: нейтропения (у 30,1 % пациентов группы высокого риска МСІ против 19,3 % больных стандартной группы риска МСІ, $p = 0,038$), тромбоцитопения (у 29,5 % и 15,3 % больных соответственно, $p = 0,035$) и анемия (у 34,8 % пациентов высокой группы риска МСІ против 20,6 % больных стандартной группы риска МСІ, $p = 0,005$) (см. таблицу 3.5.2). Следует отметить, что проявления гематологической и негематологической токсичности, в основном, соответствовали 1–2 степени тяжести, купировались снижением дозы вводимых препаратов, увеличением межкурсовых промежутков и назначением симптоматической терапии.

Наиболее частыми осложнениями ХТ 3–4-й степени были проявления гематологической токсичности: анемия (у 8,2 % пациентов группы высокого риска МСІ против 4,1 % больных группы стандартного риска МСІ, $p = 0,047$), тромбоцитопения (у 8,9 % против 4,3 % больных соответственно, $p = 0,035$), нейтропения (у 3,4 % пациентов группы высокого риска МСІ против 1,34 % больных группы стандартного риска МСІ, $p = 0,025$), инфекционные осложнения

(у 8,2 % против 4,5 % больных соответственно, $p = 0,01$), периферическая полинейропатия (у 8,2 % пациентов группы высокого риска МСІ против 4,1 % больных группы стандартного риска МСІ, $p = 0,01$), астения (у 11,6 % против 2,2 % больных, соответственно, $p = 0,01$), а также впервые возникшие проявления ИБС (стенокардия напряжения, нарушение ритма и проводимости), АГ или увеличение степени тяжести ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы (у 4,4 % пациентов группы высокого риска МСІ против 1,8 % больных группы стандартного риска МСІ, $p = 0,01$).

Вероятнее всего, увеличение частоты нежелательных явлений ХТ у пациентов высокой группы риска МСІ связано с взаимоотношающим влиянием опухолевого процесса (ММ), противоопухолевой терапии и сопутствующей патологии на общее состояние больных.

Так, при анализе клинико-демографических характеристик пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса МСІ было отмечено, что у больных, отнесенных к группе высокого риска МСІ, статистически значимо чаще регистрировались такие факторы неблагоприятного прогноза ММ, как IIВ стадия по классификации Durie-Salmon (у 42,5 % пациентов группы высокого риска МСІ против 15,7 % больных группы стандартного риска МСІ, $p < 0,001$), III стадия по ISS (у 44,8 % против 29,6 % пациентов, соответственно, $p = 0,028$), иммунологический вариант заболевания связанный с секрецией белка Бенс-Джонса (у 23,9 % пациентов группы высокого риска МСІ против 9,8 % больных стандартной группы МСІ, $p = 0,007$), снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73м² (у 32,2 % против 18,8 % пациентов соответственно, $p = 0,023$) и концентрации гемоглобина < 100 г/л (у 76,7 % пациентов группы высокого риска МСІ против 24,7 % больных группы стандартного риска МСІ, $p = 0,0037$), увеличение активности ЛДГ (у 40,4 % против 22,9 % больных соответственно, $p = 0,023$) и концентрации белков острой фазы (СРБ > 5 мг/л – у 38,4 % пациентов группы высокого риска МСІ против 17,5 % больных группы стандартного риска МСІ, $p < 0,001$), что указывает на более агрессивный характер течения опухолевого процесса у пациентов данной

группы (таблица 3.5.3).

Таблица 3.5.3 – Клинико-демографическая характеристика больных множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса коморбидности MCI (n = 369)

Показатели	Пациенты с ММ, группа стандартного риска MCI (Fit) n = 223 Абс/%	Пациенты с ММ, группа высокого риска MCI (Frail) n = 146 Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Медиана возраста (лет)	63,2 [51,2; 69,5]	68,6 [58,1; 71]	0,023
< 65 лет, n = 126	89 (39,9)	37 (25,3)	$\chi^2 = 4,50$, p = 0,034
≥ 65 лет, n = 165	105 (47,1)	60 (41,1)	$\chi^2 = 0,793$, p = 0,393
> 75 лет, n = 78	29 (13)	49 (33,6)	$\chi^2 = 11,23$, p < 0,001
Пол:			
мужчины, n = 134	67 (30,1)	67 (45,9)	$\chi^2 = 4,80$, p = 0,029
женщины, n = 235	156 (69,9)	79 (54,1)	$\chi^2 = 4,15$, p = 0,042
Стадия по Durie-Salmon:			
I–II A, n = 114	95 (42,6)	19 (13)	$\chi^2 = 21,09$, p < 0,001
III A, n = 158	93 (41,7)	65 (44,5)	$\chi^2 = 0,18$, p = 0,668
III B, n = 97	35 (15,7)	62 (42,5)	$\chi^2 = 17,88$, p < 0,001
Стадия по ISS:			
I/II, n = 239	157 (70,4)	82 (55,2)	$\chi^2 = 4,80$, p = 0,029
III, n = 130	66 (29,6)	64 (44,8)	$\chi^2 = 4,854$, p = 0,028
Иммунологический вариант ММ:			
IgG, n = 239	151 (67,7)	88 (60,3)	$\chi^2 = 1,05$, p = 0,304
IgA, n = 51	28 (12,6)	23 (15,8)	$\chi^2 = 1,46$, p = 0,75
Бенс-Джонса, n = 57	22 (9,8)	35 (23,9)	$\chi^2 = 7,29$, p = 0,007
не секретирующая, n = 22	22 (9,9)	0	не применимо
Соматический статус по шкале Карновского (%):			
> 70, n = 136	94 (42,1)	42 (28,8)	$\chi^2 = 4,308$, p = 0,038
≤ 70, n = 233	129 (57,9)	104 (71,2)	$\chi^2 = 4,25$, p = 0,04

Продолжение таблицы 3.5.3

Показатели	Пациенты с ММ, группа стандартного риска MCI (Fit) n = 223 Абс/%	Пациенты с ММ, группа высокого риска MCI (Frail) n = 146 Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Группа соматического статуса по шкале ECOG 0–1, n = 102 2, n = 221 3, n = 46	92 (41,3) 121 (54,3) 10 (4,4)	10 (6,9) 100 (68,5) 36 (24,6)	$\chi^2 = 34,07, p < 0,001$ $\chi^2 = 4,12, p = 0,043$ $\chi^2 = 11,03, p < 0,001$
СКФ (по формуле СКД-EPI мл/мин/1,73м ²) Медиана значения СКФ ≥ 60, n = 171 ≥ 30 < 60, n = 109 < 30, n = 89	63,4 [47,7; 77,5] 144 (64,6) 37 (16,6) 42 (18,8)	36,2 [33,6; 59,6] 27 (18,5) 72 (49,3) 47 (32,2)	<0,001 $\chi^2 = 43,74, p < 0,001$ $\chi^2 = 16,53, p < 0,001$ $\chi^2 = 5,23, p = 0,023$
Концентрация гемоглобина Hb < 100, n = 167 Hb ≥ 100, n = 202	55 (24,7) 168 (75,3)	112 (76,7) 34 (23,3)	$\chi^2 = 54,08, p < 0,001$ $\chi^2 = 54,10, p < 0,001$
Плазмоциты в КМ (%) < 60, n = 322 ≥ 60, n = 47	208 (93,3) 15 (6,7)	114 (78,1) 32 (21,9)	$\chi^2 = 9,07, p = 0,003$ $\chi^2 = 9,63, p = 0,002$
Мягкотканые плазмоцитомы: есть, n = 112 нет, n = 257	71 (31,8) 152 (68,2)	41 (28,2) 105 (71,8)	$\chi^2 = 0,21, p = 0,642$ $\chi^2 = 0,21, p = 0,645$
Активность ЛДГ < 450 МЕ/л, n = 259 ≥ 450 МЕ/л, n = 110	172 (77,1) 51 (22,9)	87 (59,6) 59 (40,4)	$\chi^2 = 7,45, p = 0,007$ $\chi^2 = 7,574, p = 0,006$
Концентрация фибриногена < 4,0 г/л, n = 227 > 4,0 г/л, n = 142	144 (64,6) 79 (35,4)	83 (56,9) 63 (43,1)	$\chi^2 = 1,33, p = 0,249$ $\chi^2 = 1,34, p = 0,247$

Окончание таблицы 3.5.3

Показатели	Пациенты с ММ, группа стандартного риска MCI (Fit) n = 223 Абс/%	Пациенты с ММ, группа высокого риска MCI (Frail) n = 146 Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Концентрация СРБ < 5,0 мг/г, n = 274 > 5,0 мг/л, n = 95	184 (82,5) 39 (17,5)	90 (61,6) 56 (38,4)	$\chi^2 = 10,82$, p = 0,002 $\chi^2 = 11,06$, p < 0,001
Группы риска CCI (баллы) 1–3 (стандартный), n = 263 ≥ 4 (высокий), n = 106	174 (78,1) 49 (21,9)	89 (60,9) 57 (39,1)	$\chi^2 = 7,57$, p = 0,006 $\chi^2 = 7,714$, p = 0,006
Группы риска CIRS-G (баллы) ≤ 9 (стандартный), n = 284 > 9 (высокий), n = 85	191 (85,7) 32 (14,3)	93 (63,7) 53 (36,3)	$\chi^2 = 12,57$, p < 0,001 $\chi^2 = 12,91$, p < 0,001
Примечания: n – число пациентов в группе; CCI – индекс коморбидности M. Charlson; MCI – индекс коморбидности множественной миеломы; CIRS-G – гериатрический кумулятивный индекс коморбидности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КМ – костный мозг; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; СРБ – с реактивный белок. Различия между группами статистически значимы на уровне p < 0,05.			

Кроме того, пациенты из группы высокого риска MCI были старше по возрасту (средний возраст 68,6 лет по сравнению с 63,2 года соответственно, p = 0,023), среди них статистически значимо чаще встречались мужчины (в 45,9 % случаев в группе высокого риска MCI против 30,1 % случаев в группе стандартного риска MCI, p = 0,029) и пациенты старческого возраста (в 33,6 % и 13 % случаев соответственно, p < 0,001), а также больные с низким общим соматическим статусом по шкале ECOG (2–3 балла) (2 балла – у 68,5 % пациентов группы высокого риска MCI против 54,3 % больных группы стандартного риска MCI, p = 0,043; 3 балла – у 24,6 % и 4,4 % больных соответственно, p < 0,001) и Карновского ($\leq 70\%$) (у 71,2 % пациентов группы высокого риска MCI против 57,9 % больных группы стандартного риска MCI, p = 0,04) и пациенты,

отнесенные к группе высокого риска согласно индексам CCI (в 39,1 % случаев в группе высокого риска по MCI против 21,9 % случаев в группе стандартного риска MCI, $p = 0,006$) и CIRS-G (в 36,3 % и 14,3 % случаев соответственно, $p \leq 0,001$) (см. таблицу 3.5.3).

Следует также отметить, что среди коморбидной патологии у пациентов с ММ, отнесенных к группе высокого риска MCI, статистически значимо чаще регистрировались сопутствующие заболевания и патологические состояния, показавшие в нашем исследовании достоверное прогностическое значение в отношении снижения ОВ больных ММ в многофакторном регрессионном анализе Кокса (см. таблицу 3.4.2). Так, ХОБЛ со средней и тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции была отмечена у 12,3 % пациентов группы высокого риска MCI против 4 % больных из группы стандартного риска MCI ($p = 0,041$), ХБП – у 73,3 % против 40,8 % больных соответственно ($p < 0,001$), нарушения ритма (персистирующая и пароксизмальная форма ФП) и проводимости (AV-блокады) – у 17,8 % против 6,3 % больных соответственно ($p = 0,015$), абдоминальное ожирение – у 19,9 % пациентов группы высокого риска MCI против 6,7 % больных из группы стандартного риска MCI ($p = 0,006$), хронический идиопатический панкреатит – у 6,8 % против 1,3 % больных соответственно ($p = 0,031$), ХСН – у 28,1 % пациентов группы высокого риска MCI против 8,1 % больных группы стандартного риска MCI ($p < 0,001$) (таблица 3.5.4).

Кроме того, у пациентов с ММ группы высокого риска статистически значимо чаще отмечались другие сердечно-сосудистые (стенокардия напряжения – у 31,5 % пациентов группы высокого риска MCI против 12,1 % больных группы стандартного риска, $p = 0,002$; перенесенный инфаркт миокарда – у 7,5 % против 2,2 % больных соответственно, $p = 0,023$) и цереброваскулярные заболевания (у 8,2 % пациентов группы высокого риска MCI против 0,9 % больных группы стандартного риска MCI, $p = 0,03$), ранее диагностированные вторые опухоли (у 9,6 % против 2,2 % больных соответственно, $p = 0,03$), СД 2 типа с поражением органов-мишеней (у 8,9 % пациентов группы высокого риска MCI против 1,8 %

больных группы стандартного риска MCI, $p = 0,017$) и заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз/артрит) (у 63,7 % против 42,2 % больных, соответственно, $p = 0,003$) (см. таблицу 3.5.4).

Таблица 3.5.4 – Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса MCI ($n = 369$)

Сопутствующие заболевания	Пациенты с MM, группа стандартного риска по MCI (Fit) $n = 223$ Абс/%	Пациенты с MM, группа высокого риска по MCI (Frail) $n = 146$ Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
ХОБЛ: средняя или тяжелая ст. тяж., $n = 27$	9 (4)	18 (12,3)	$\chi^2 = 4,17$ $p = 0,041$
Нарушения ритма и проводимости (ФП и АВ- блокады), $n = 40$	14 (6,3)	26 (17,8)	$\chi^2 = 5,94$ $p = 0,015$
ХБП (все стадии), $n = 198$	91 (40,8)	107 (73,3)	$\chi^2 = 22,15$ $p < 0,001$
Хронический идиопатический панкреатит, $n = 13$	3 (1,3)	10 (6,8)	$p = 0,031$
Абдоминальное ожирение (все степени), $n = 44$	15 (6,7)	29 (19,9)	$\chi^2 = 7,72$ $p = 0,006$
ХСН, (все ФК и стадии по ОССН), $n = 59$	18 (8,1)	41 (28,1)	$\chi^2 = 13,55$ $p < 0,001$
Стенокардия напряжения (все ФК), $n = 73$	27 (12,1)	46 (31,5)	$\chi^2 = 10,69$ $p = 0,002$
Эссенциальная АГ (все степени), $n = 244$	140 (62,8)	104 (72,2)	$\chi^2 = 2,61$ $p = 0,133$
Перенесенный инфаркт миокарда, $n = 16$	5 (2,2)	11 (7,5)	$p = 0,023$
Язвенная болезнь желудка и ДПК, $n = 35$	26 (11,7)	9 (6,2)	$\chi^2 = 1,607$ $p = 0,205$

Продолжение таблицы 3.5.4

Сопутствующие заболевания	Пациенты с ММ, группа стандартного риска по MCI (Fit) n = 223 Абс/%	Пациенты с ММ, группа высокого риска по MCI (Frail) n = 146 Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
СД 2 тип без поражения органов-мишеней, n = 25	14 (6,3)	11 (7,5)	$\chi^2 = 0,08$ p = 0,775
СД 2 тип с поражением органов-мишеней, n = 17	4 (1,8)	13 (8,9)	p = 0,017
Хронический пиелонефрит, n = 71	27 (12,1)	44 (30,1)	$\chi^2 = 9,76$ p = 0,002
Желчнокаменная болезнь, n = 69	32 (14,4)	37 (25,3)	$\chi^2 = 3,85$ p = 0,048
Хронический некалькулезный холецистит, n = 103	49 (21,9)	54 (39,9)	$\chi^2 = 7,71$ p = 0,006
Неалкогольная жировая болезнь печени, n = 49	20 (8,9)	29 (19,9)	$\chi^2 = 5,18$ p = 0,023
Гипотиреоз, n = 35	22 (9,9)	13 (8,9)	$\chi^2 = 0,06$ p = 0,80
Опухоли без метастазов, n = 19	5 (2,2)	14 (9,6)	$\chi^2 = 4,71$ p = 0,03
Цереброваскулярные болезни, ТИА, n = 14	2 (0,9)	12 (8,2)	p = 0,030
Хронический H.pylori-ассоциированный гастрит, n = 96	61 (27,4)	35 (23,9)	$\chi^2 = 0,42$ p = 0,514
Синдром раздраженного кишечника с диспепсией, n = 69	43 (19,3)	26 (17,8)	$\chi^2 = 0,13$ p = 0,713
МКБ, n = 72	25 (11,2)	47 (32,2)	$\chi^2 = 11,49$ p < 0,001

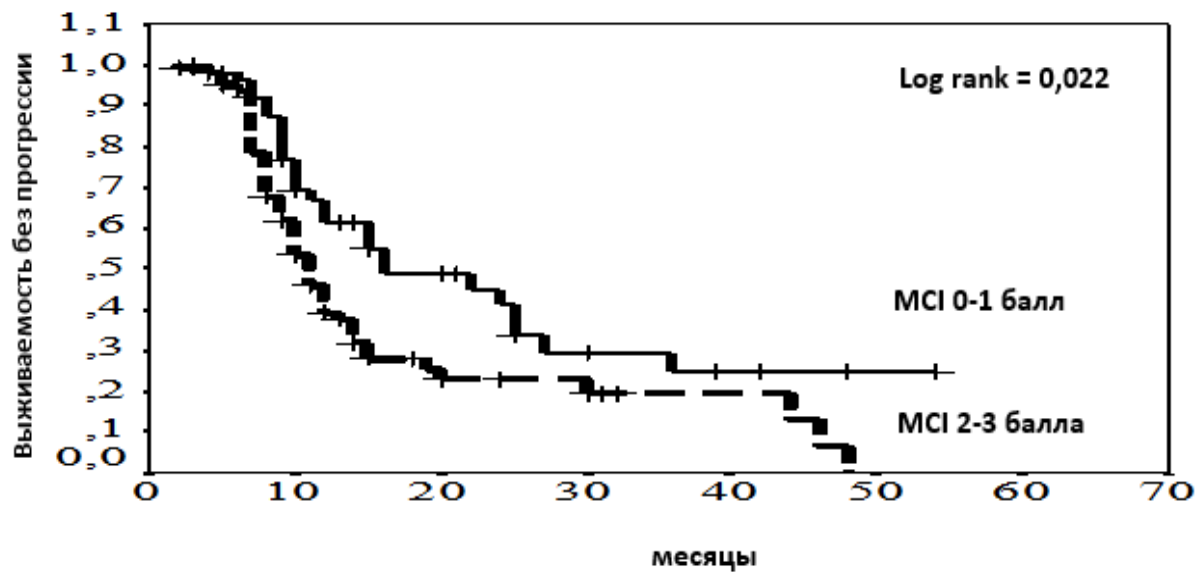
Окончание таблицы 3.5.4

Сопутствующие заболевания	Пациенты с ММ, группа стандартного риска по MCI (Fit) n = 223 Абс/%	Пациенты с ММ, группа высокого риска по MCI (Frail) n = 146 Абс/%	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Аденома предстательной железы, n = 43	19 (8,5)	24 (16,4)	$\chi^2 = 2,40$ p = 0,121
Болезни периферических сосудов, n = 10	4 (1,8)	6 (4,1)	p = 0,175
Деформирующий остеоартроз, артрит, n = 187	94 (42,2)	93 (63,7)	$\chi^2 = 8,84$ p = 0,003
Примечания. n – число пациентов в группе; AV-блокада – атриовентрикулярная блокада; ФП – фибрилляция предсердий; ОССН – Общество специалистов посердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДПК – двенадцатиперстная кишка; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; МКБ – мочекаменная болезнь. Различия между группами статистически значимы на уровне $p < 0,05$.			

Таким образом, пациенты из группы высокого риска MCI характеризовались более агрессивным течением ММ, наличием тяжелых прогностически неблагоприятных сопутствующих заболеваний и неудовлетворительным общим соматическим статусом, что способствовало снижению эффективности и безопасности противоопухолевой терапии, а также уменьшению длительности ответа на лечение.

Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) показал, что пациенты с ММ из группы высокого риска MCI имели статистически значимо меньшее значение медианы данного показателя по сравнению с пациентами из группы стандартного риска MCI (медиана ВБП составила 11,5 месяцев в группе высокого

риска MCI против 18,5 месяцев в группе стандартного риска MCI, log rank $p = 0,022$, ОШ – 2,36 (95 % ДИ 1,52–4,27) (рисунок 3.5.2).

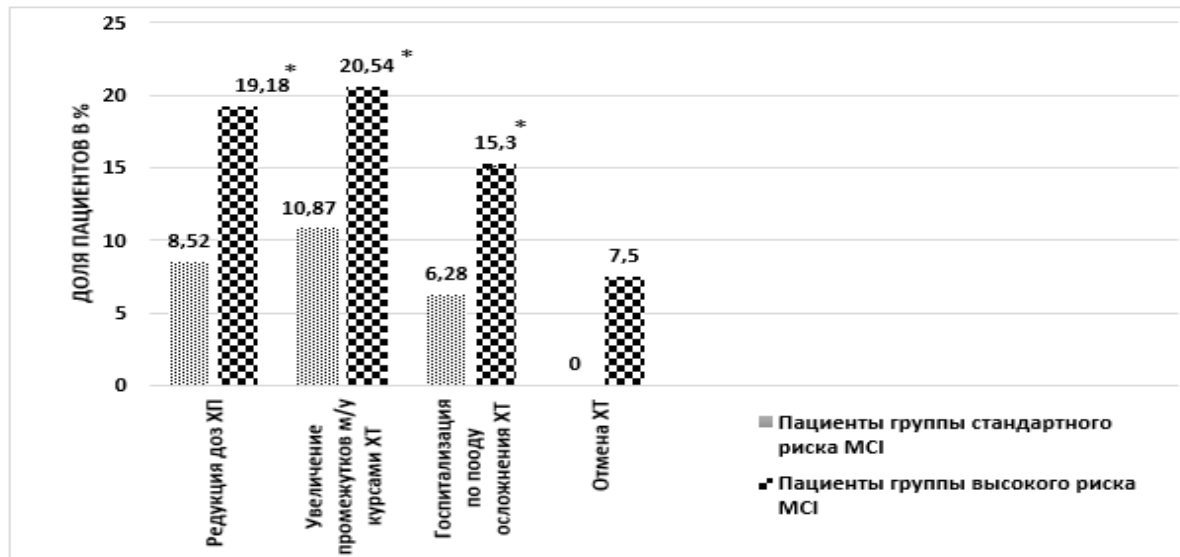


Примечания: MCI 0–1 – группа стандартного риска по MCI; MCI 2–3 – группа высокого риска по MCI; MCI – индекс коморбидности множественной миеломы

Рисунок 3.5.2 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов с ММ в зависимости от группы риска MCI

В связи с развитием серьезных нежелательных явлений проводимой ХТ, а также декомпенсацией сопутствующих заболеваний у пациентов из группы высокого риска MCI статистически значимо чаще проводилась редукция доз используемых химиопрепаратов (у 19,2 % из группы высокого риска MCI против 8,5 % больных из группы стандартного риска MCI, $\chi^2 = 6,67$, $p = 0,01$), увеличение промежутков между очередными курсами ХТ (у 20,5 % и 10,9 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 3,92$, $p = 0,048$) или отмена курсового лечения (у 7,5 % больных из группы высокого риска MCI), а также госпитализация в стационар для коррекции возникших осложнений терапии и декомпенсации сопутствующих заболеваний (у 15,3 % пациентов из группы высокого риска MCI против 6,3 % больных из группы стандартного риска MCI, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$), что свидетельствует о негативном влиянии сопутствующей патологии на

эффективность и переносимость противоопухолевого лечения пациентов с ММ (рисунок 3.5.3).



Примечания: * различия достоверны между пациентами с ММ из группы стандартного риска МСІ и пациентами группы высокого риска МСІ на уровне $p < 0,05$; МСІ – индекс коморбидности множественной миеломы; ХТ – химиотерапия

Рисунок 3.5.3 – Осложнения ХТ у пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса МСІ

При медиане наблюдения 52,2 месяца [6; 72] умер 191 пациент из 369 (51,76%) (51 – из группы высокого риска МСІ и 140 – из группы стандартного риска МСІ). В структуре причин летальности у больных ММ из группы высокого риска МСІ статистически значимо чаще регистрировались инфекционные (у 24,8% больных группы высокого риска МСІ против 12,1 % пациентов из группы стандартного риска МСІ, $\chi^2 = 4,87$, $p = 0,028$), геморрагические и тромботические осложнения (у 16,4 % против 5,3 % больных соответственно, $\chi^2 = 6,43$, $p = 0,012$), а также причины, не связанные с прогрессированием ММ (преимущественно декомпенсация сопутствующих заболеваний с летальным исходом) (у 18,9 % пациентов группы высокого риска МСІ против 8,6 % больных группы стандартного риска МСІ, $\chi^2 = 4,42$, $p = 0,036$), в то время как у больных ММ из

группы стандартного риска MCI статистически значимо чаще причиной смерти было прогрессирование ММ на фоне естественного течения опухолевой прогрессии (у 74 % против 44,9 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 13,19$, $p < 0,001$) (рисунок 3.5.4).



Примечания: * различия статистически значимы между пациентами с ММ из группы высокого риска MCI и пациентами группы стандартного риска MCI на уровне $p < 0,05$

Рисунок 3.5.4 – Структура причин летальности пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса MCI

Полученные результаты позволяют утверждать, что распределение больных в группы риска индекса MCI дает возможность наиболее оптимально выбрать адаптированные к риску терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения лечения. У пациентов с ММ высокой группы риска, согласно индекса MCI (2–3 балла), оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз используемых лекарственных препаратов во избежание излишней токсичности. Пациентам группы стандартного риска по MCI (0–1 балл) показана терапия полными дозами по программам, соответствующим возрастной группе.

Однако одной из актуальных проблем современной медицины является персонификация лечения, в основе которой лежит анализ объективно измеряемых характеристик, которые могут служить в качестве биомаркеров физиологических и патологических ответов на проводимое лечение, а также персонифицированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний. К подобным биомаркерам относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков как всего организма пациента, так и его отдельных тканей, и клеток [26]. Определение данных биомаркеров или их добавление в известные прогностические шкалы позволяет оптимизировать предсказание неблагоприятного исхода и дает возможность выбора персонифицированной терапии.

Появление новых лекарственных препаратов в последние 10–15 лет привело к нивелированию значения отдельных факторов неблагоприятного прогноза (биомаркеров) ММ, разработанных еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их прогностическая значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических биомаркеров является чрезвычайно актуальным, что и явилось следующей задачей настоящего исследования [164].

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Одной из задач настоящего исследования является модификация известного индекса коморбидности путем добавления в его состав, в качестве дополнительной переменной, биомаркера, отражающего молекулярно-биологические параметры опухоли, для усиления его прогностического значения в предсказании неблагоприятного исхода и персонификации терапии ММ.

В настоящей работе в качестве таких потенциальных дополнительных биомаркеров для усиления прогностического значения известных шкал коморбидности были выбраны протеомные биомаркеры плазмы крови: отдельные цитокины (IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6, IL-18, IL-2, IFN γ , IL-1RA, IL-10) и ростовые факторы (VEGF, GM-CSF). Причиной такого выбора явились результаты исследований, отраженные в литературе последних лет, в которых данные цитокины показали значимые отличия или ассоциации с прогнозом у больных ММ [21; 88; 115; 118; 121; 122; 131; 172; 173; 187; 192; 200]. Проведено исследование концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-18, TNF α , IL-2, IFN γ , IL-1RA, IL-10) в сыворотке крови больных ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса, а также проанализирована их взаимосвязь с известными факторами неблагоприятного прогноза, группами риска индексов коморбидности и особенностями течения ММ.

4.1 Концентрация отдельных цитокинов в сыворотке крови больных в дебюте заболевания

Анализ концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ММ и практически здоровых лиц из группы контроля позволил выявить статистически значимые различия показателей в исследуемых группах. Полученные результаты отражены в таблице 4.1.1.

Так, концентрация провоспалительных цитокинов и ростовых факторов (VEGF, GM-CSF) в целом по группе больных ММ оказалась статистически значимо выше по сравнению с таковой в группе контроля (концентрация IL-1 β была выше в 1,8 раза ($p = 0,032$), TNF α – в 5,7 раза ($p < 0,01$), IL-6 и IL-8 – в 5,8 раз ($p < 0,01$), IL-18 – в 1,5 раза ($p = 0,024$), IFN γ – в 17,9 раз ($p < 0,01$), VEGF – в 4,9 раза ($p < 0,01$), а GM-CSF – в 4,8 раза, соответственно, $p < 0,01$) (см. таблицу 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных множественной миеломой в дебюте заболевания ($n = 369$)

Маркер	Вся группа больных с ММ $n = 369$ Me и ИКИ	Контроль $n = 56$ Me и ИКИ	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
IL-1 β (пг/мл)	2,81 [1,3; 4,5]	1,6 [0; 11]	$p = 0,032$
IL-1RA (пг/мл)	994,3 [465,5; 951,3]	520 [50; 1000]	$p = 0,026$
TNF α (пг/мл)	2,84 [1,62; 16,7]	0,5 [0; 6]	$p < 0,01$
IL-6 (пг/мл)	11,5 [3,6; 41,4]	2 [0; 10]	$p < 0,01$
IL-8 (пг/мл)	11,6 [4,6; 56,9]	2 [0; 10]	$p < 0,01$
IL-18 (пг/мл)	553,9 [275; 832]	364 [104; 640]	$p = 0,024$
IFN γ (пг/мл)	35,9 [25,3; 94]	2 [0; 10]	$p < 0,01$
IL-2 (пг/мл)	0,31 [0; 3,6]	0,4 [0; 4]	$p = 0,33$
IL-10 (пг/мл)	15,08 [8,1; 28,4]	5 [0; 31]	$p < 0,01$
VEGF (пг/мл)	624,4 [266; 1329]	127 [10; 246]	$p < 0,01$
GM-CSF (пг/мл)	1,95 [2,3; 6,7]	0,4 [0; 4]	$p < 0,01$
Примечания: Me – медиана, ИКИ – Интерквартильный интервал. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.			

Концентрация противовоспалительных цитокинов у пациентов с ММ была также статистически значимо выше, чем в группе контроля, однако это увеличение было менее выраженным (концентрация IL-1RA была выше в 1,9 раза ($p = 0,026$), а концентрация IL-10 – в 3 раза соответственно, $p < 0,01$)

(см. таблицу 4.1.1). Полученные результаты подтверждают данные литературы о наличии у пациентов с ММ цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных цитокинов, поддерживающих благоприятные условия для возникновения и дальнейшей экспансии опухолевого клона [115].

По данным ряда авторов, увеличение концентрации провоспалительного спектра цитокинов при ММ, с одной стороны, обусловлено взаимодействием между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы, что приводит к активации макрофагов и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов. С другой стороны, их источником могут быть непосредственно миеломные клетки, для которых они являются аутокринными факторами роста, а также клетки костномозгового микроокружения, обеспечивающие паракринную регуляцию опухолевого роста [115; 184]. Подтверждением данного факта являются обнаруженные в нашем исследовании корреляционные взаимосвязи между анализируемыми цитокинами и ростовыми факторами. Результаты корреляционного исследования приведены на рисунке 4.1.1.

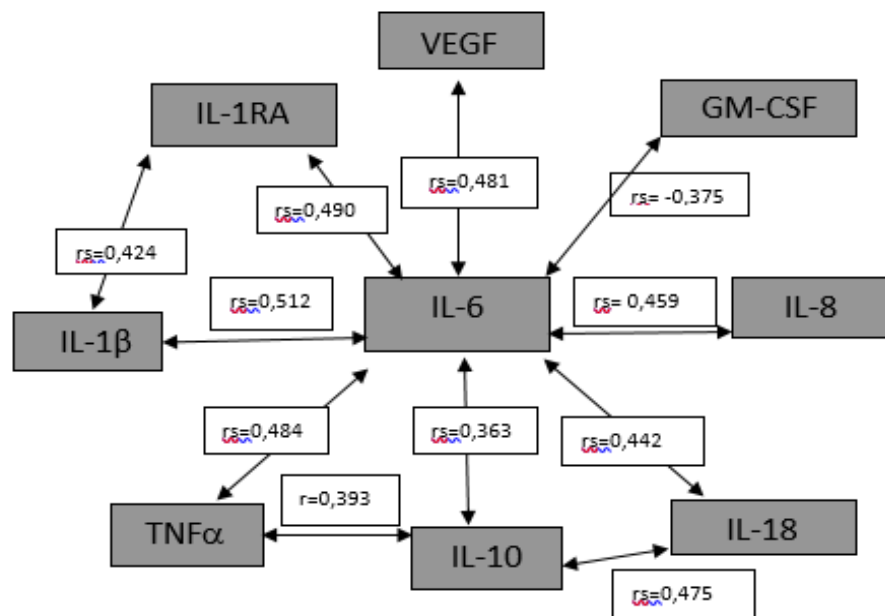


Рисунок 4.1.1 – Корреляционные взаимодействия концентраций цитокинов и ростовых факторов при множественной миеломе

Статистически значимые корреляционные взаимодействия были зарегистрированы между концентрацией IL-6 с другими провоспалительными цитокинами: IL-1 β ($r_s = 0,512$, $p < 0,001$), IL-18 ($r_s = 0,442$, $p = 0,0025$), TNF α ($r_s = 0,484$, $p < 0,001$), противовоспалительными цитокинами IL-1RA ($r_s = 0,49$, $p = 0,004$) и IL-10 ($r_s = 0,363$, $p = 0,003$), а также ростовыми факторами VEGF ($r_s = 0,481$, $p = 0,001$) и GM-CSF ($r_s = -0,375$, $p = 0,002$). Значительная корреляционная взаимосвязь была также зарегистрирована между IL-1RA и IL-1 β ($r_s = 0,424$), а также IL-10 с TNF α ($r_s = 0,393$, $p = 0,006$) и IL-10 с IL-18 ($r_s = 0,475$, $p = 0,005$), что указывает на наличие синергизма в участии указанных цитокинов в процессе формирования опухолевого клона и дальнейшей опухолевой прогрессии при множественной миеломе (см. рисунок 4.1.1).

Результаты корреляционного анализа между концентрацией отдельных изучаемых цитокинов в целом по группе с известными неблагоприятными факторами прогноза при ММ (концентрацией β -микроглобулина, гемоглобина, альбумина, СРБ, фибриногена, активностью ЛДГ, СКФ, степенью плазмоклеточной инфильтрации костного мозга, стадией по ISS и Durie-Salmon, ответом на терапию) представлены в таблице 4.1.2. Анализ результатов показал статистически значимую умеренную положительную корреляционную взаимосвязь IL-6 с концентрацией β 2-микроглобулина ($r_s = 0,482$, $p = 0,007$), альбумина ($r_s = 0,522$, $p = 0,001$), СРБ ($r_s = 0,537$, $p < 0,001$), фибриногена ($r_s = 0,631$, $p < 0,001$), активностью ЛДГ ($r_s = 0,409$, $p = 0,0038$), количеством плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,522$, $p = 0,001$), стадией по ISS ($r_s = 0,413$, $p = 0,0033$) и Durie-Salmon ($r_s = 0,369$, $p = 0,007$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r_s = -0,532$, $p < 0,001$), ответом на ХТ ($r_s = -0,446$, $p = 0,004$), а также СКФ ($r_s = -0,614$, $p < 0,001$); положительную корреляционную взаимосвязь IL-1 β с концентрацией β 2-микроглобулина ($r_s = 0,351$, $p = 0,007$), СРБ ($r_s = 0,403$, $p = 0,005$), фибриногена ($r_s = 0,394$, $p = 0,009$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r_s = -0,392$, $p = 0,006$) и

Таблица 4.1.2 Корреляционные взаимосвязи цитокинов и ростовых факторов с клинико-лабораторными показателями больных множественной миеломой

Параметр	IL-1β	IL-6	IL-18	TNFα	VEGF	IFNγ	IL-10	IL-1RA	GM-CSF	IL-8
pСКФ по СКД-EPI	-0,420*	-0,614*	-0,522*	-0,476*	-0,541*	0,036	-0,384*	-0,381*	-0,484*	-0,396*
Гемоглобин	-0,392*	-0,532*	-0,414*	-0,486*	-0,516*	-0,356*	-0,034	-0,116	-0,116	-0,452*
β2 микроглобулин	0,351*	0,482*	0,420*	0,314*	0,404*	0,140	0,407*	0,233	0,412*	0,399*
Альбумин	0,123	0,522*	0,182	0,217	0,303	-0,073	0,173	0,073	0,273	0,032
ЛДГ	0,221	0,409*	0,347*	0,301	0,301	0,041	0,174	0,410*	0,052	0,230
СРБ	0,403*	0,537*	0,488*	0,395*	0,484*	0,354*	0,210	0,417*	0,150	0,455*
Фибриноген	0,394*	0,631*	0,439*	0,332*	0,463*	0,038	0,265	0,210	0,231	0,344*
Плазмоклеточная инфильтрация КМ	0,310	0,522*	0,346*	0,477*	0,388*	0,272	0,232	0,170	0,398*	0,310
Стадия по ISS	0,221	0,413*	0,377*	0,209	0,396*	0,04	0,092	0,376*	0,062	0,211
Стадия по Durie-Salmon	0,162	0,369*	0,421*	0,178	0,302	0,012	0,034	0,210	0,102	0,106
Ответ на ХТ	-0,318	-0,446*	-0,457*	-0,312	-0,309	-0,076	-0,112	-0,361*	-0,044	-0,236

Примечания: * – статистически значимые корреляции. Достоверность корреляционных взаимосвязей на уровне p < 0,01. КМ – костный мозг; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ISS – International Staging System for multiple myeloma.

СКФ ($r_s = -0,420$, $p = 0,002$); положительную взаимосвязь TNF α с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($r_s = 0,314$, $p = 0,007$), СРБ ($r_s = 0,395$, $p = 0,004$), фибриногена ($r_s = 0,332$, $p = 0,02$), количеством плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,477$, $p = 0,002$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r_s = -0,486$, $p = 0,004$) и СКФ ($r_s = -0,476$, $p = 0,001$); положительную корреляционную взаимосвязь IL-18 с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($r_s = 0,420$, $p = 0,002$), СРБ ($r_s = 0,488$, $p = 0,002$), фибриногена ($r_s = 0,439$, $p = 0,004$), количеством плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,346$, $p = 0,008$), стадией по ISS ($r_s = 0,377$, $p = 0,006$) и Durie-Salmon ($r_s = 0,421$, $p = 0,002$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r_s = -0,414$, $p = 0,005$), ответом на ХТ ($r_s = -0,457$, $p = 0,004$), а также СКФ ($r_s = -0,522$, $p < 0,001$); положительную корреляционную взаимосвязь VEGF с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($r_s = 0,404$, $p = 0,006$), СРБ ($r_s = 0,484$, $p = 0,002$), фибриногена ($r_s = 0,463$, $p = 0,005$), количеством плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,388$, $p = 0,007$), стадией по ISS ($r_s = 0,396$, $p = 0,008$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r_s = -0,516$, $p < 0,001$) а также СКФ ($r_s = -0,541$, $p < 0,001$); положительную корреляционную взаимосвязь IL-1RA с концентрацией СРБ ($r_s = 0,417$, $p = 0,004$), активностью ЛДГ ($r_s = 0,410$, $p = 0,005$), стадией по ISS ($r_s = 0,376$, $p = 0,008$) и отрицательную взаимосвязь с ответом на ХТ ($r_s = -0,361$, $p = 0,009$), а также СКФ ($r_s = -0,381$, $p = 0,006$); положительную корреляционную взаимосвязь IL-8 с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($r_s = 0,399$, $p = 0,007$), и СРБ ($r_s = 0,455$, $p = 0,003$) и отрицательную взаимосвязь с СКФ ($r_s = -0,396$, $p = 0,006$) и концентрацией гемоглобина ($r_s = -0,452$, $p = 0,001$); положительную корреляционную взаимосвязь IL-10 с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($r_s = 0,407$, $p = 0,005$) и отрицательную взаимосвязь с СКФ ($r_s = -0,384$, $p = 0,007$); положительную корреляционную взаимосвязь GM-CSF с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($r_s = 0,412$, $p = 0,004$), количеством плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,398$, $p = 0,004$) и отрицательную взаимосвязь с СКФ ($r_s = -0,484$, $p = 0,004$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение цитокинов при множественной миеломе наряду с известными факторами неблагоприятного

прогноза (см. таблицу 4.1.2).

4.2 Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных в зависимости от группы риска индекса коморбидности MCI

Для подтверждения вклада коморбидности в усугублении цитокинового дисбаланса у пациентов с ММ проводился анализ их концентрации в зависимости от групп риска индекса коморбидности MCI, показавшего в нашем исследовании наибольшую способность распределять пациентов на группы риска с достоверно различающимися показателями общей выживаемости в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Результаты анализа представлены в таблице 4.2.1.

Было показано, что у больных ММ из группы высокого риска MCI концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF α , а также ростовых факторов VEGF, GM-CSF и противовоспалительного IL-10 оказалась статистически значимо выше, чем в группе контроля и чем у пациентов с ММ из группы стандартного риска MCI (IL-1 β – был выше в 1,8 раза чем у пациентов из группы стандартного риска и в 2,3 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$; TNF α – выше в 2,8 и 12,9 раза, соответственно, $p < 0,01$; IL-6 – в 2,4 раза выше чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и в 12,7 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$; IL-8 – выше в 2,5 и 12,4 раза, соответственно, $p < 0,01$; IL-18 – в 1,9 раза выше чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и в 1,8 раза выше чем в группе контроля, $p < 0,01$; IL-10 – выше в 1,9 и 3,8 раза, соответственно, $p < 0,01$; IL-1RA – в 1,3 раза выше чем у пациентов из группы стандартного риска MCI, $p < 0,05$; VEGF – в 2,1 раза выше чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и в 4,9 раза выше чем в группе контроля, $p < 0,01$; GM-CSF – выше в 2,4 и 1,3 раза, соответственно, $p < 0,01$), что подтверждает вклад сопутствующей патологии в увеличение дисбаланса цитокинов у больных ММ (см. таблицу 4.2.1).

Таким образом, у пациентов с ММ в дебюте заболевания наблюдается цитокиновый дисбаланс с преобладанием провоспалительного спектра цитокинов

(IL-1 β , TNF α , IL-18, IL-8, IL-6) и ростовых факторов (VEGF и GM-CSF), создающий благоприятные условия для возникновения и дальнейшей экспансии опухолевого клона, а также прогрессирования сопутствующих заболеваний на фоне общности патогенетических механизмов их формирования.

Таблица 4.2.1 – Концентрация цитокинов и ростовых факторов в сыворотке крови больных множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) (n = 369)

Маркер	Больные ММ группы стандартного риска по MCI (Fit) n = 223 Ме и ИКИ	Больные ММ группы высокого риска по MCI (Frail) n = 146 Ме и ИКИ	Контрольная группа n = 56 Ме и ИКИ	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
IL-1 β (пг/мл)	2,02 [1,32; 3,7]	3,65 [2,15; 4,5]	1,6 [0; 11]	p < 0,01 ^{1,2,3}
IL-1RA (пг/мл)	544,4 [275,5; 875,2]	710,3 [336,2; 951,3]	520 [50; 1000]	p < 0,05 ^{1,3}
TNF α (пг/мл)	2,3 [1,62; 8,51]	6,49 [2,62; 12,7]	0,5 [0; 6]	p < 0,01 ^{1,2,3}
IL-6 (пг/мл)	10,6 [3,72; 35,1]	25,5 [5,64; 41,4]	2 [0; 10]	p < 0,01 ^{1,2,3}
IL-8 (пг/мл)	10,4 [4,82; 39,5]	24,8 [4,62; 66,9]	2 [0; 10]	p < 0,01 ^{1,2,3}
IL-18 (пг/мл)	346,6 [182,1; 731,1]	643,2 [345; 941]	364 [104; 640]	p < 0,01 ^{1,3}
IFN γ (пг/мл)	31,5 [21,1; 64,1]	36,8 [24,1; 94]	2 [0; 10]	p < 0,01 ^{2,3}
IL-2 (пг/мл)	0,29 [0; 3,2]	0,35 [0,21; 3,1]	0,4 [0; 4]	p < 0,05 ^{2,3}
IL-10 (пг/мл)	9,65 [5,3; 16,4]	18,97 [10,2; 28,5]	5 [0; 31]	p < 0,01 ^{1,2,3}
VEGF (пг/мл)	295,4 [166; 514,1]	617,2 [392; 1329]	127 [10; 246]	p < 0,01 ^{1,2,3}
GM-CSF (пг/мл)	1,86 [2,3; 4,45]	4,53 [3,12; 6,7]	0,4 [0; 4]	p < 0,01 ^{1,2,3}

Примечания: Ме – медиана, ИКИ – Интерквартильный интервал. Различия между группами статистически значимы при p < 0,01. 1 – различия статистически значимы между группами пациентов с ММ стандартного риска MCI и высокого риска MCI; 2 - различия статистически значимы между группой пациентов с ММ стандартного риска MCI и контрольной группой; 3 - различия статистически значимы между группой пациентов с ММ высокого риска MCI и контрольной группой. n – число пациентов в группе.

Выявленная взаимосвязь изучаемых цитокинов с параметрами, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения ММ и соматическую отягощенность больных, подтверждает возможность их использования в качестве факторов неблагоприятного прогноза ММ и потенциальных биомаркеров, увеличивающих прогностическое значение индексов коморбидности для выбора персонифицированной терапии.

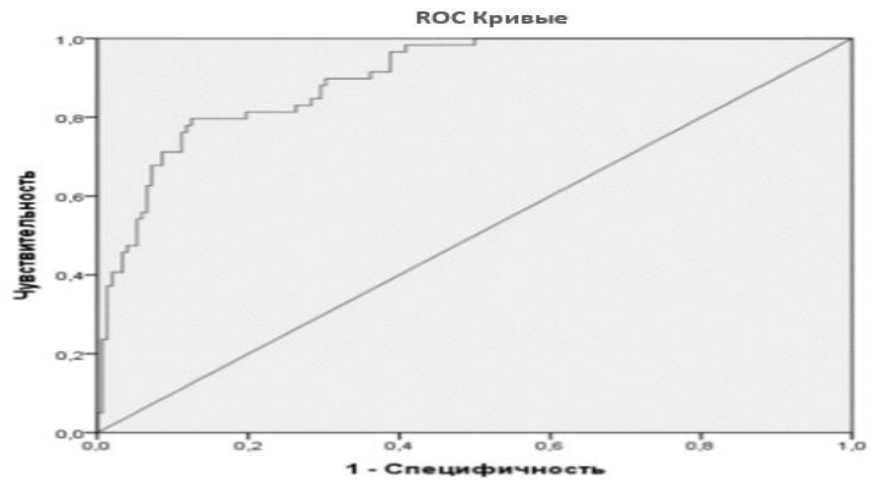
4.3 Прогностическое значение отдельных цитокинов

Для дальнейшего подтверждения прогностической значимости цитокинов нами были отобраны только те из них, которые показали в корреляционном анализе наибольшую ассоциацию с известными факторами неблагоприятного прогноза ММ (IL-6, IL-18, VEGF и TNF α). Для подтверждения прогностического значения выбранных цитокинов проводился анализ их влияния на общую выживаемость больных ММ методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0,05$ в однофакторном анализе были в последующем включены в многофакторный анализ.

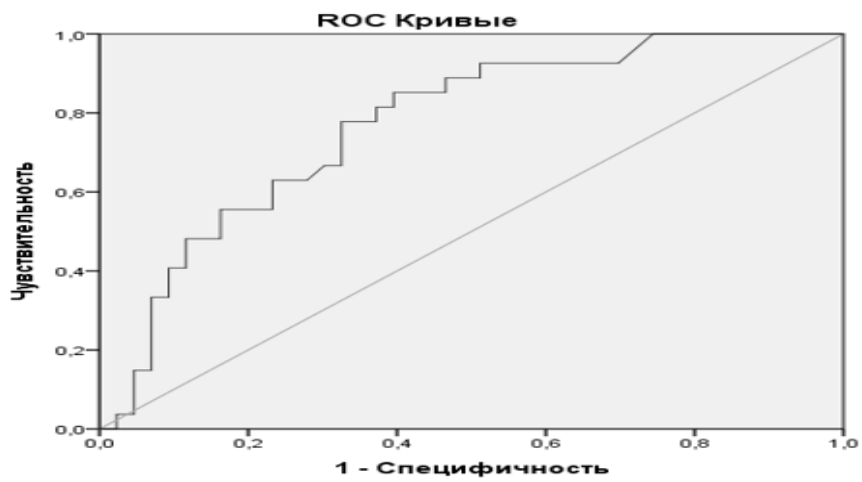
Для вычисления порогового значения концентрации изучаемых цитокинов, по величине которого определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогноза ММ, использовали метод построения ROC-кривых.

По результатам проведенного ROC анализа, оптимальная точка отсечения (Cut-off) для значения концентрации IL-6 с наивысшей чувствительностью (61,8 %) и специфичностью (77,9 %) составила – 19,6 пг/мл (AUC = 0,743 (95 % ДИ 0,647 – 0,874, $p = 0,0003$), Cut-off для значения концентрации IL-18 с наивысшей чувствительностью (64,3 %) и специфичностью (81,2 %) составила – 512,5 пг/мл (AUC = 0,771 (95 % ДИ 0,661 – 0,882, $p = 0,0001$), Cut-off для VEGF с наивысшей чувствительностью (66 %) и специфичностью (80,7 %) составила – 452,3 пг/мл (AUC = 0,756 (95 % ДИ 0,620 – 0,892, $p = 0,0001$), а Cut-off для TNF α с наивысшей чувствительностью (58,6 %) и специфичностью (76,5 %) составила –

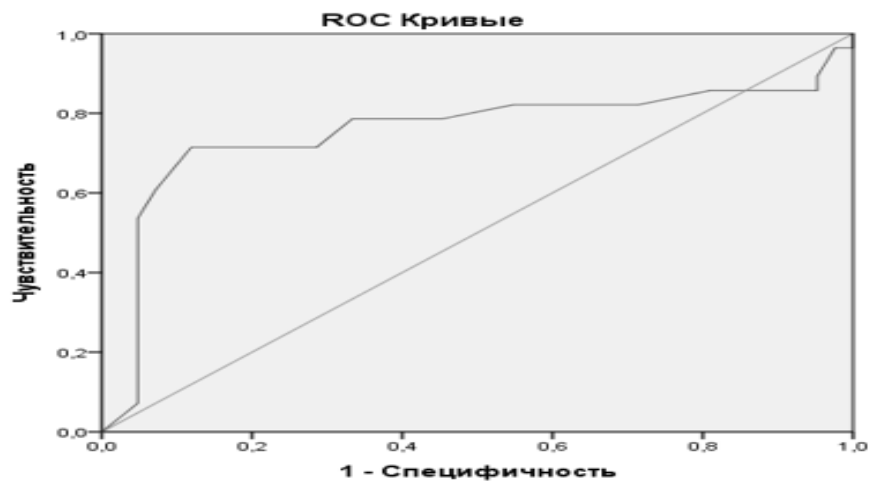
11,2 пг/мл ($AUC = 0,786$ (95 % ДИ 0,657 – 0,916, $p = 0,0001$) (рисунки 4.3.1 А, В, С, D).



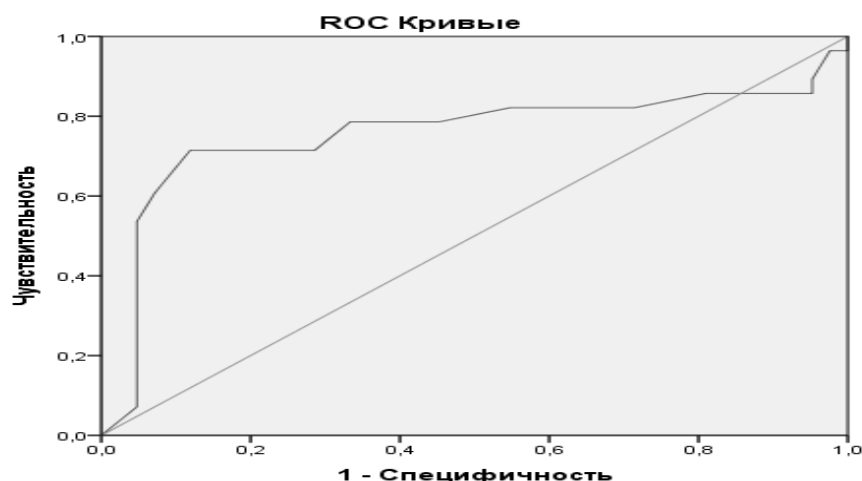
А)



В)



С)



D)

Рисунок 4.3.1 – ROC кривая для значения концентрации IL-6 – 19,6 пг/мл (А), IL-18 – 512,5 пг/мл (В), VEGF – 452,3 пг/мл (С), TNFα – 11,2 пг/мл (D) в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса статистически значимое неблагоприятное прогностическое значение в отношении ОВ больных ММ было показано для концентрации IL-18 $\geq 512,5$ пг/мл (ОШ – 1,832 (95 % ДИ 1,612–4,541, $p = 0,003$), IL-6 $\geq 19,6$ пг/мл (ОШ – 1,644 (95 % ДИ 1,205–2,342, $p = 0,002$) и VEGF $\geq 452,3$ пг/мл (ОШ – 1,533 (95 % ДИ 1,327–1,845, $p = 0,002$), что подтверждает их самостоятельное прогностическое значение (таблицу 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Биомаркеры, ассоциированные с 5-летней общей выживаемостью больных множественной миеломой (регрессия Кокса)

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
VEGF - выше 452,3 пг/мл	1,640	1,440–2,190	0,003	1,533	1,327–1,845	0,002
TNFα - выше 11,2 пг/мл	1,580	1,322–1,938	0,004	—	—	—
IL-18 - выше 512,5 пг/мл	1,910	1,552–3,760	0,004	1,832	1,612–4,541	0,003
IL-6 - выше 19,6 пг/мл	1,783	1,182–3,205	0,042	1,644	1,205–2,342	0,002

Таким образом, связь концентрации цитокинов с основными параметрами, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения, выживаемость и соматическую отягощенность при ММ, подтверждает возможность их использования в качестве предикторов опухолевой прогрессии, а добавление данных биомаркеров в качестве константного критерия в прогностические шкалы может позволить с большей надежностью формировать группы высокого риска прогрессирования и неблагоприятного исхода, давая возможность персонифицированного подхода к выбору терапии.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СЫВОРОТОЧНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЁГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Еще одним из перспективных биомаркеров протеома плазмы крови, рассматриваемых нами в качестве потенциальной дополнительной переменной для усиления прогностической значимости индексов коморбидности, используемых для формирования терапевтических групп с разной интенсивностью лечения, являлись свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ-k и СЛЦ-λ), прогностическая роль которых была показана в зарубежных и отечественных исследованиях [1; 35; 141; 142; 149; 164; 169; 180].

В настоящем исследовании проведена оценка прогностического значения сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда (СЛЦ-k и СЛЦ-λ) и их соотношения (k/λ СЛЦ) в предсказании исхода у пациентов с впервые диагностированной ММ в условиях реальной клинической практики, а также проанализирована их взаимосвязь с известными факторами неблагоприятного прогноза и особенностями течения ММ.

5.1 Результаты исследования свободных лёгких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) в сыворотке крови

При определении содержания СЛЦ было выявлено, что концентрации СЛЦ-k и СЛЦ-λ в сыворотке крови практически здоровых людей (группа контроля) были сопоставимы с референсными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов (СЛЦ-k: 12,6 (3,3–19,4) мг/л; СЛЦ-λ: 11,5 (5,7–26,3) мг/л; соотношение СЛЦ k/λ: 1,33 (0,25–1,65) (таблица 5.1.1).

При анализе СЛЦ-k и СЛЦ-λ и их соотношения в сыворотке крови больных ММ патологическое соотношение k/λ СЛЦ (при нормальном уровне (0,25–1,65) наблюдалось у 98,6 % пациентов (у 364 человек из 369), в то время как продукция моноклонального белка Бенс-Джонса или полноразмерного иммуноглобулина

(IgG и IgA), выявляемая при стандартном иммунохимическом исследовании, определялась у 94 % больных (у 347 человек из 369).

Таблица 5.1.1 – Концентрация вовлеченных СЛЦ k- и λ- при различных иммунологических типах множественной миеломы (n = 364)

Маркер Абс./%	Контрольная группа (n = 56) Ме и ИКИ	Все больные ММ (n = 364) Ме и ИКИ	Больные IgG миеломой (n = 239) Ме и ИКИ	Больные IgA миеломой (n = 51) Ме и ИКИ	Больные миеломой Бенс-Джонса (n = 74) Ме и ИКИ	Уровень статисти- ческой значимости различия исследуе- мых групп, p
	1	2	3	4	5	
СЛЦ-k (мг/л) (n = 257) (70,6 %)	12,6 [6,8; 19,2]	702 [59,6; 5480]	356,2 [38,5; 1570]	396,3 [76,5; 2580]	3171,3 [1320; 8450]	< 0,01 ^{1,3,4,5}
СЛЦ-λ (мг/л) (n = 107) (29,4 %)	11,5 [6,6; 18,3]	493,2 [45,2; 775,4]	216,5 [45,2; 882,1]	477,1 [58,2; 1748]	2861,2 [986,4; 4450]	<0,01 ^{1,2,3,4,5}
Соотнош ение k/λ СЛЦ (n = 364)	1,33 [0,85; 1,62]	45,7 [0,04; 65,0]	25,71 [0,15; 76,19]	38,42 [0,12; 81,5]	58,6 [0,02; 94,5]	<0,01 ^{1,2,3,4,5}
Примечания: СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов. Ме – медиана, ИКИ – Интерквартильный интервал. 1 – различия статистически значимы между группой больных ММ и контрольной группой; 2 – различия статистически значимы между группами больных ММ с секрецией IgG и IgA; 3 – различия статистически значимы между группой больных ММ с секрецией IgG и ММ Бенс-Джонса; 4 – различия статистически значимы между группой больных ММ с секрецией IgA и ММ Бенс-Джонса; 5 – различия статистически значимы между группами больных ММ с разными типами секреции и контрольной группой. Различия между группами статистически значимы при p < 0,01.						

Следует также отметить, что при проведении имунотурбидиметрического исследования у большинства пациентов с отсутствием детектируемой парапротеинемии по данным капиллярного электрофореза с иммунофиксацией (у 17 из 22 больных) была выявлена изолированная секреция свободных

сывороточных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k – у 11 больных и СЛЦ-λ – у 6 пациентов, соответственно), что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ.

В дальнейший анализ прогностической значимости СЛЦ были включены только больные ММ с детектируемой секрецией свободных легких цепей иммуноглобулинов ($n = 364$).

Среди обследованных преобладали больные ММ с вовлеченными СЛЦ-k – 257 больных (70,6 %), в то время как вовлеченные СЛЦ-λ зарегистрированы только у 107 пациентов (29,4 %). Таким образом, каппа-цепь секретируется в 2,4 раза чаще, что согласуется с литературными данными о преимущественной секреции СЛЦ-k плазматическими клетками в норме и при развитии парапротеинемических состояний и связано с особенностями перестроек генов иммуноглобулинов в лимфоидных клетках [1; 199].

Медиана концентрации сывороточной СЛЦ-k у пациентов с ММ составила 702 мг/л [59,6; 5480], а СЛЦ-λ – 493,2 мг/л [45,2; 775,4]. Медиана соотношения k/λ СЛЦ составила 45,7 [0,04; 65,0] (см. таблицу 5.1.1).

Следует отметить, что концентрация вовлеченных СЛЦ различалась в зависимости от типа ММ и была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,01$). Наиболее высокое значение медианы вовлеченных СЛЦ-k было зарегистрировано в группе больных миеломой Бенс-Джонса – 3171,3 мг/л [1320; 8450], в 8 раз меньше она была в группе больных с IgA миеломой – 396,3 мг/л [76,5; 2580], а при миеломе IgG секреция СЛЦ-k была наименьшей и составила только 356,2 мг/л [38,5; 1570] (см. таблицу 5.1.1).

У пациентов с секрецией вовлеченных СЛЦ-λ наблюдалась схожая тенденция. Максимальной медиана СЛЦ-λ была отмечена у пациентов с миеломой Бенс-Джонса – 2861,2 мг/л [986,4; 4450], при IgA миеломе значение медианы СЛЦ-λ составило – 477,1 мг/л [58,2; 1748], а при IgG миеломе – 216,5 мг/л [45,2; 882,1] соответственно (см. таблицу 5.1.1).

5.2 Прогностическое значение сывороточных свободных лёгких цепей иммуноглобулинов

Для определения прогностической роли сывороточных свободных лёгких цепей иммуноглобулинов проанализирована значимость соотношения к/λ СЛЦ в предсказании общей выживаемости больных ММ. Соотношения к/λ СЛЦ было выбрано для анализа, чтобы минимизировать любые негативные эффекты, которые замораживание и хранение образцов сыворотки могли оказать на абсолютные концентрации СЛЦ.

В качестве пороговых значений соотношения к/λ СЛЦ, распределяющих пациентов с ММ на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза ОВ, были приняты верхний и нижний квартили соотношения к/λ СЛЦ ($k/\lambda \text{ СЛЦ} = < 0,04$ или > 65), полученные в целом по группе больных множественной миеломой, в связи с тем, что этот предел показал в регрессионном анализе Кокса наибольший риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с другими анализируемыми пределами (таблица 5.2.1).

Анализ более широкого предела соотношения к/λ СЛЦ (например, $< 0,03$ или > 115) продемонстрировал еще более высокий риск развития неблагоприятного исхода ММ, однако для дальнейшего анализа было выбрано отсечение соотношения к/λ СЛЦ $= < 0,04$ или > 65 , исходя из деления исследуемой когорты пациентов в зависимости от данного значения на две группы примерно сопоставимого размера (см. таблицу 5.2.1). К тому же, при проведении регрессионного анализа Кокса с исключением пациентов со значением предела соотношения к/λ СЛЦ $< 0,03$ или > 115 , прогностическая ценность соотношения к/λ СЛЦ $= < 0,04$ или > 65 не изменилась.

В соответствии с выделенными пороговыми значениями больные ММ были разделены на две прогностические группы: с соотношением к/λ СЛЦ $= < 0,04$ или > 65 ($n = 101$) – неблагоприятный прогноз и с соотношением к/λ СЛЦ $= 0,04–65$ ($n = 263$) – благоприятный прогноз.

Таблица 5.2.1 – Анализ прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$)

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
κ/λ СЛЦ 0,04–65 ($n = 263$)	1,972	1,463–3,192	0,006	1,08	0,761–3,42	$p = 0,004$
κ/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 ($n = 101$)	4,221	2,551–7,642	< 0,001	3,851	3,122–6,481	$p < 0,001$
κ/λ СЛЦ < 0,26 или > 1,65 ($n = 364$)	1,433	1,163–2,332	0,036	1,662	1,46–4,331	$p = 0,019$
κ/λ СЛЦ < 0,15 или > 45 ($n = 148$)	2,151	1,35–3,252	0,045	1,873	1,61–8,022	$p = 0,001$
κ/λ СЛЦ < 0,03 или > 115 ($n = 17$)	4,952	2,81–5,69	0,003	4,362	2,98–5,181	$p < 0,001$
Примечания: СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов, n – число пациентов в группе.						

В дальнейшем, для подтверждения прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ проводилось изучение взаимосвязи данного показателя с известными при ММ факторами неблагоприятного прогноза. Результаты оценки представлены в таблице 5.2.2.

Анализ полученных результатов показал, что в группе с прогностически неблагоприятным соотношением κ/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 оказалось статистически значимо больше больных ММ мужского пола ($p = 0,004$), с высокой концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина > 3,5 мг/л ($p < 0,016$), плазмоклеточной инфильтрацией КМ > 60 % ($p < 0,003$), ПИВ стадией заболевания (по Durie — Salmon) ($p = 0,046$), стадией II и III по ISS ($p = 0,02$), с типом

парапротеина IgA ($p < 0,001$), миеломой Бенс — Джонса ($p = 0,014$), почечной недостаточностью (креатинин > 177 мкмоль/л) ($p = 0,002$) и высокой активностью ЛДГ (> 450 МЕ/л) ($p < 0,001$) (см. таблицу 5.2.2).

Таблица 5.2.2 – Клинико-демографическая характеристика обследуемой группы больных с множественной миеломой в зависимости от значения соотношения к/λ СЛЦ

Показатель	Вся группа (n = 364) (абс. / %)	Соотношение к/λ СЛЦ 0,04–65 (n = 263) (абс. / %)	Соотношение к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 (n = 101) (абс. / %)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Возраст, годы:				
- молодой возраст (32–44 года)	16 (4,4)	14 (5,3)	2 (1,9)	$p = 0,098$
- средний возраст (45– 59 лет)	86 (23,6)	56 (21,3)	30 (29,7)	$\chi^2 = 1,70$, $p = 0,192$
- пожилой возраст (60–74 года)	183 (50,3)	128 (48,7)	55 (54,5)	$\chi^2 = 0,72$, $p = 0,397$
- старческий возраст (старше 75 лет)	79 (21,7)	65 (24,7)	14 (13,9)	$\chi^2 = 4,01$, $p = 0,046$
Медиана	67 [42; 77]	66 [36; 67]	64 (42; 74)	$p = 0,075$
Стадия по Durie- Salmon:				
IA	7 (1,9)	7 (2,7)	0	не применимо
IIA	106 (29,1)	81 (30,8)	25 (24,8)	$\chi^2 = 0,45$, 0,68
IIIA	154 (42,3)	116 (44,1)	38 (37,6)	$\chi^2 = 2,34$, 0,09
IIIB	97 (26,7)	59 (22,4)	38 (37,6)	$\chi^2 = 7,3$, 0,046
Стадия по ISS:				
I	120 (32,7)	80 (30,4)	40 (39,6)	$\chi^2 = 1,79$, $p = 0,181$
II	117 (31,6)	104 (39,5)	13 (12,9)	$\chi^2 = 19,18$, $p < 0,001$
III	127 (35,7)	79 (30,1)	48 (47,5)	$\chi^2 = 6,10$, $p = 0,014$
Креатинин > 177 мкмоль/л	97 (26,6)	55 (20,9)	42 (41,6)	$\chi^2 = 10,40$, $p = 0,002$

Продолжение таблицы 5.2.2

Показатель	Вся группа (n = 364) (абс. / %)	Соотношение к/λ СЛЦ 0,04–65 (n = 263) (абс. / %)	Соотношение к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 (n = 101) (абс. / %)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп, p
Иммунологический вариант ММ:				
IgG	239 (65,6)	201 (76,4)	38 (37,6)	$\chi^2 = 30,94, p < 0,001$
IgA	51 (14)	22 (8,4)	29 (28,7)	$\chi^2 = 13,55, p < 0,001$
Бенс-Джонса				
- с секрецией СЛЦ-κ	52 (14,3)	28 (10,6)	24 (23,8)	$\chi^2 = 6,13, p = 0,014$
- с секрецией СЛЦ-λ	22 (6,1)	12 (4,6)	10 (9,9)	$\chi^2 = 2,05, p = 0,152$
Пол:				
- женщины	232 (63,7)	182 (69,2)	50 (49,5)	$\chi^2 = 8,26, p = 0,005$
- мужчины	132 (36,3)	81 (30,8)	51 (50,5)	$\chi^2 = 8,33, p = 0,004$
Гемоглобин < 100 г/л	162 (44,5)	108 (41,1)	54 (53,5)	$\chi^2 = 2,89, p = 0,09$
Кальций > 2,7 ммоль/л	95 (26,1)	63 (23,9)	32 (31,7)	$\chi^2 = 1,62, p = 0,203$
β ² -микроглобулин >3,5 мг/л	150 (41,2)	96 (36,5)	54 (53,5)	$\chi^2 = 5,85, p = 0,016$
Альбумин < 35 г/л	112 (30,8)	79 (30)	33 (32,7)	$\chi^2 = 0,09, p = 0,76$
ЛДГ > 450 МЕ/л	110 (30,2)	72 (27,4)	58 (57,4)	$\chi^2 = 18,47, p < 0,001$
Мягкотканная плазмоцитома	112 (30,8)	82 (31,2)	30 (29,7)	$\chi^2 = 0,09, p = 0,758$
Плазматические клетки > 60 %	47 (12,9)	22 (8,4)	25 (24,8)	$\chi^2 = 9,52, p = 0,003$
Примечания: p – уровень статистической значимости при сравнении групп с к/λ СЛЦ 0,04–65 и к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65; различия между группами статистически значимы при p < 0,05; СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов; референтные пределы для активности ЛДГ 195,0–450,0 МЕ/л.				

Корреляционный анализ между соотношением к/λ СЛЦ в целом по группе с известными неблагоприятными факторами прогноза при ММ показал умеренную положительную корреляционную взаимосвязь соотношения к/λ СЛЦ с β²-микроглобулином ($r_s = 0,461, p < 0,001$), концентрацией креатинина ($r_s = 0,380$,

$p = 0,002$), процентом плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,42$, $p < 0,001$), активностью ЛДГ ($r_s = 0,52$, $p < 0,001$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r_s = (-0,41)$, $p < 0,001$) (таблица 5.2.3).

Таблица 5.2.3 – Корреляционный анализ между клиническими параметрами множественной миеломы и значением соотношения к/λ СЛЦ, концентрациями вовлеченных СЛЦ каппа и СЛЦ лямбда

Показатель	Соотношение СЛЦ к/λ у пациентов с ММ (вся группа, n = 364)		Концентрация вовлеченных СЛЦ-κ у пациентов с ММ (n = 257)		Концентрация вовлеченных СЛЦ-λ у пациентов с ММ (n = 107)	
	rs	p	rs	p	rs	p
Креатинин	0,380	0,002	0,332	< 0,001	0,310	< 0,001
Гемоглобин	-0,410	< 0,001	-0,314	0,002	-0,116	0,292
Кальций	0,120	0,540	0,042	0,688	0,036	0,744
β2-микроглобулин	0,461	< 0,001	0,420	< 0,001	0,40	< 0,001
Альбуин	-0,223	0,082	-0,082	0,430	-0,073	0,508
ЛДГ	0,520	< 0,001	0,481	0,006	0,440	0,007
Плазмоклеточная инфильтрация КМ	0,420	< 0,001	0,410	< 0,001	0,370	0,012
Примечания: rs – коэффициент корреляции Спирмена; КМ – костный мозг; n – число пациентов в группе; СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов.						

Отдельный анализ корреляционной взаимосвязи между концентрацией сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и оцениваемыми клиническими показателями, независимо от изотипа легкой цепи, также показал положительную корреляционную взаимосвязь с концентрацией β2-микроглобулина ($r_s = 0,42$, $p < 0,001$ для СЛЦ-κ и $r_s = 0,40$, $p < 0,001$ для СЛЦ-λ), креатинина ($r_s = 0,332$, $p < 0,001$ для СЛЦ-κ и $r_s = 0,31$, $p < 0,001$ для СЛЦ-λ), процентом плазматических клеток в КМ ($r_s = 0,41$, $p < 0,001$ СЛЦ-κ и $r_s = 0,37$, $p = 0,012$ для СЛЦ-λ) и активностью ЛДГ ($r_s = 0,481$, $p = 0,006$ СЛЦ-κ и $r_s = 0,44$, $p = 0,007$ для СЛЦ-λ) (см. таблицу 5.2.3).

Таким образом, взаимосвязь СЛЦ-κ, СЛЦ-λ и соотношения к/λ СЛЦ с известными маркерами, отражающими пролиферативную активность, объем

опухолевой массы и агрессивность течения заболевания, указывает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ, что подтверждается результатами других исследователей [1; 35; 141; 142; 149; 164; 169; 180].

Так, в работе Garcia de Veas Silva с соавторами, высокий уровень соотношения k/λ СЛЦ (k/λ СЛЦ > 47) у пациентов с впервые диагностированной ММ коррелировал с наличием почечной недостаточности (креатинин > 2 мг/дл, $p = 0,023$), высокой концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина ($> 3,5$ мг/л, $p < 0,001$), и М-градиента (> 3 г/дл, $p = 0,007$), плазмоклеточной инфильтрацией КМ $> 20\%$ ($p < 0,001$) и наличием литических поражений костей ($p = 0,006$), а также III стадией по ISS ($p < 0,001$) [164].

5.3 Анализ общей выживаемости больных в зависимости от концентрации сывороточных СЛЦ-k, СЛЦ- λ и значения соотношения k/λ СЛЦ

Для подтверждения прогностической значимости изучаемых биомаркеров (соотношения k/λ СЛЦ, концентрации сывороточных СЛЦ-k и СЛЦ- λ), а также других показателей, коррелирующих с объемом опухолевой массы и агрессивным характером течения заболевания, проводился анализ их влияния на общую выживаемость больных ММ методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0,05$ в однофакторном анализе были в последующем включены в многофакторный анализ.

Пороговыми значениями концентрации СЛЦ-k и СЛЦ- λ для оценки их прогностической роли в регрессионном анализе Кокса были выбраны значения данных показателей выше медианных, рассчитанных в целом по группе больных ММ (СЛЦ-k ≥ 702 мг/л и СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л), объективность которых была в последующем подтверждена с помощью ROC анализа, по результатам которого оптимальная точка отсечения (Cut-off) для значения концентрации СЛЦ- λ с наивысшей чувствительностью (95 %) и специфичностью (77 %) составила –

492,8 мг/л ($AUC = 0,815$, $p = 0,000$), а для значения концентрации СЛЦ-k – 698,7 мг/л (чувствительность – 85 %, специфичность – 79 %, $AUC = 0,860$, $p = 0,009$), которые были сопоставимы с медианными значениями СЛЦ-k и СЛЦ-λ (рисунки 5.3.1 и 5.3.2).

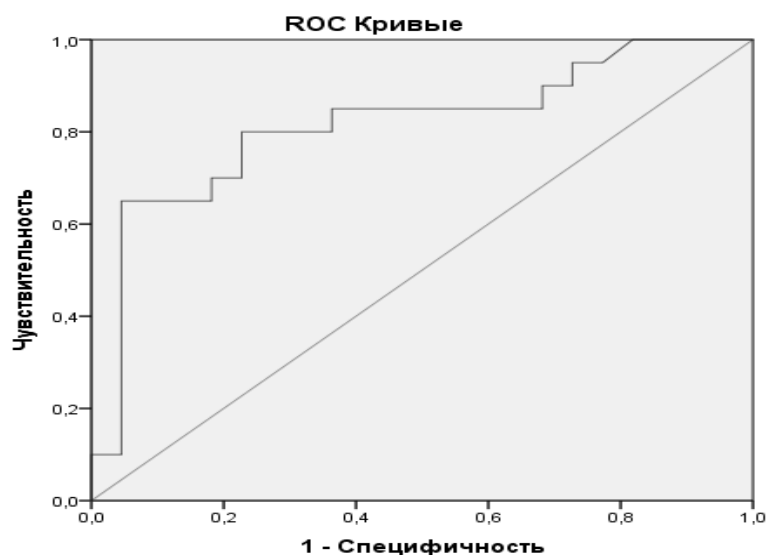


Рисунок 5.3.1 – ROC кривая для значения концентрации СЛЦ-k – 702 мг/л в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы ($AUC = 0,815$, 95 % ДИ 0,678–0,951, $p = 0,0001$)

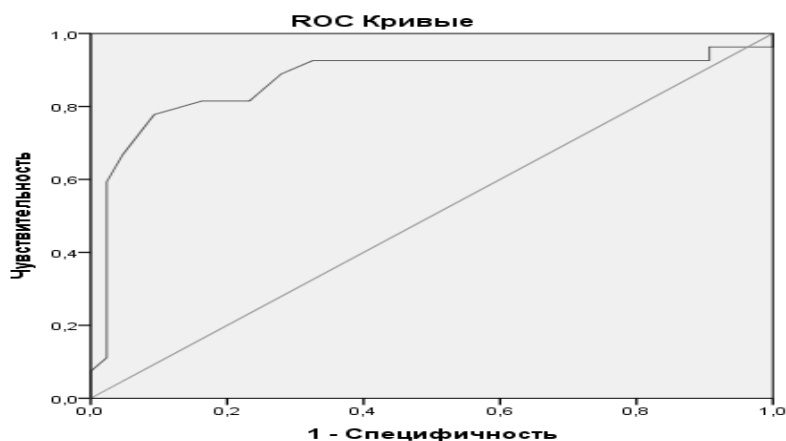


Рисунок 5.3.2 – ROC кривая для значения концентрации СЛЦ-λ – 702 мг/л в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы ($AUC = 0,860$, 95 % ДИ 0,788–0,962, $p = 0,009$)

Результаты регрессионного анализа Кокса показали, что в однофакторном анализе наиболее статистически значимыми предикторами снижения общей выживаемости больных ММ оказались такие факторы, как концентрация СЛЦ-k ≥ 702 мг/л и СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л, а также соотношение k/ λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , наряду с такими известными маркерами неблагоприятного прогноза ММ, как концентрация креатинина > 177 мкмоль/л, альбумина < 35 г/л, гемоглобина < 100 г/л, $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л, активность ЛДГ > 450 МЕ/л и стадии II и III по ISS (таблица 5.3.1).

Таблица 5.3.1 – Анализ предикторов 5-летней общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса (n = 364)

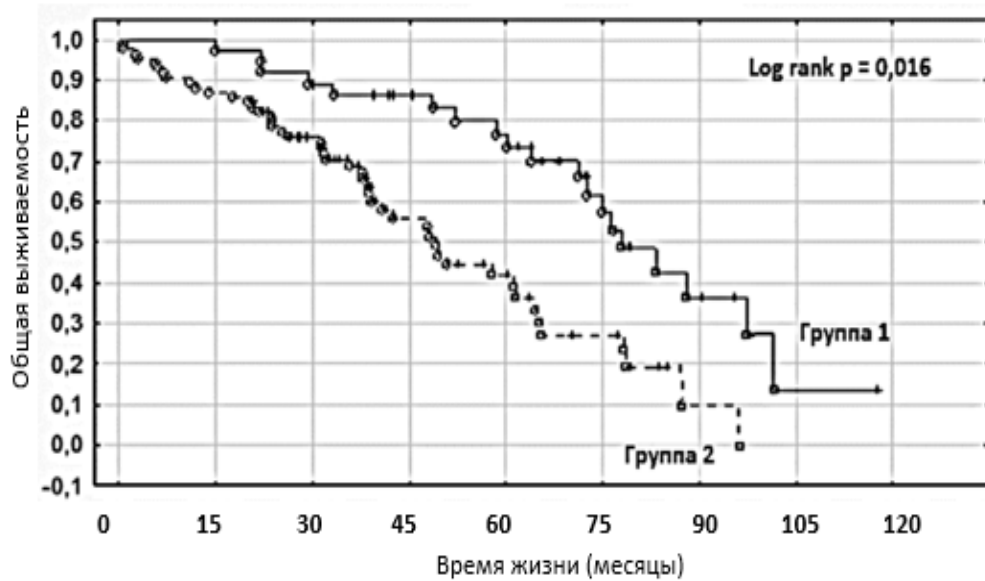
Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Стадия ISS:						
II, n= 118	2,032	1,864–4,315	0,001	1,892	1,644–3,782	0,003
III, n= 130	3,970	2,21–5,19	$< 0,001$	3,21	2,66–3,77	$< 0,001$
Количество плазматических клеток в КМ ≥ 60 %, n= 47	1,482	1,293–2,02	0,024	—	—	—
Уровень вовлеченных СЛЦ:						
СЛЦ-k ≥ 702 мг/л, n=122	2,422	1,791–3,42	0,03	—	—	—
СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л, n= 51	2,352	1,253–3,144	0,032	—	—	—
k/ λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , n= 101	4,221	2,551–7,642	$< 0,001$	3,851	3,122–6,481	$< 0,001$
Альбумин < 35 г/л, n= 112	1,953	1,45–2,692	0,06	—	—	—
Гемоглобин < 100 г/л, n= 162	1,871	1,48–3,223	0,08	—	—	—
Креатинин > 177 мкмоль/л, n= 97	1,922	1,53–3,22	0,07	—	—	—
ЛДГ > 450 МЕ/л, n= 110	2,023	1,67–2,881	0,003	1,92	1,552–2,762	0,004
Ca $> 2,7$ ммоль/л, n= 95	1,551	1,212–3,051	0,07	—	—	—

Продолжение таблицы 5.3.1

β2 микроглобулин > 3,5 мг/л, n= 150	3,441	2,246–5,351	<0,001	3,01	1,923–4,854	< 0,001
Мягкотканная плазмодитома, n= 112	0,806	0,472–1,254	0,549	—	—	—
Возраст: > 65, n= 165	0,934	0,721–1,35	0,045	—	—	—
Мужской пол, n= 134	0,92	0,613–1,934	0,052	—	—	—
Примечания: СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов; Са – концентрация кальция; референтные пределы для активности ЛДГ 195,0–450,0 МЕ/л; КМ – костный мозг;						

При проведении многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса статистически значимое неблагоприятное значение в отношении общей выживаемости сохранилось только для соотношения к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481), $p < 0,001$), стадий ISS II и III (ОШ – 1,89 (95 % ДИ 1,644–3,782), $p = 0,003$ и ОШ – 3,21 (95 % ДИ 2,66–3,772) $p < 0,001$), концентрации β2-микроглобулина > 3,5 мг/л (ОШ – 3,01 (95 % ДИ 1,923–4,854) $p < 0,001$) и активности ЛДГ > 450 МЕ/л (ОШ – 1,92 (95 % ДИ 1,552–2,762) $p = 0,004$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ (см. таблицу 5.3.1).

Анализ выживаемости в зависимости от значения соотношения к/λ СЛЦ показал статистически значимое различие ОВ между анализируемыми прогностическими группами (5-летняя ОВ составила $(70,2 \pm 2,5) \%$ в группе с к/λ СЛЦ 0,04–65 против $(39,9 \pm 3,4) \%$ в группе с к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65, соответственно, $\log \text{rank } p = 0,016$) (рисунок 5.3.3).



Примечания: + цензурированный случай; o – завершённый случай; 1 – группа стандартного риска (κ/λ СЛЦ 0,04 – 65), 2 – группа высокого риска (κ/λ СЛЦ < 0,04 или > 65)

Рисунок 5.3.3 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ

Таким образом, выявленная взаимосвязь концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ цитокинов, а также соотношения κ/λ СЛЦ с основными показателями, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения и выживаемость, подтверждает возможность их использования в качестве предикторов неблагоприятного исхода ММ и потенциальных биомаркеров, увеличивающих прогностическое значение индексов коморбидности для выбора персонифицированной терапии.

ГЛАВА 6 МОДЕЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (М-МСІ)

6.1 Аддитивная модель модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСІ)

Проведенное в настоящей работе исследование прогностической значимости индексов коморбидности показало, что наиболее информативным в предсказании общей выживаемости, а также эффективности и переносимости терапии первой линии у пациентов с ММ является индекс коморбидности множественной миеломы (МСІ). Пациенты, отнесенные к группе высокого риска по МСІ, вне зависимости от возраста, характеризовались меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии, большей частотой развития гематологических и негематологических нежелательных явлений (НЯ) ХТ, в том числе, НЯ ≥ 3 степени, большей частотой редукции дозы препаратов, отмены курсового лечения и увеличения промежутков между курсами ХТ, а также большей частотой госпитализаций в стационар для коррекции возникших осложнений терапии и декомпенсации сопутствующих заболеваний и меньшей выживаемостью без прогрессирования, по сравнению с больными, отнесенными в группу стандартного риска по МСІ. Полученные результаты позволяют утверждать, что распределение больных в группы риска индекса МСІ дает возможность наиболее оптимально выбрать адаптированные к риску терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения лечения. В связи с выше перечисленным, индекс МСІ был выбран в нашем исследовании для дальнейшей модификации и усиления его прогностической значимости путем добавления дополнительной переменной, отражающей молекулярно-биологические характеристики опухоли, для выбора персонифицированной терапии.

В настоящей работе в качестве потенциальных дополнительных переменных для усиления прогностического значения индекса МСІ были

исследованы протеомные биомаркеры плазмы крови, которые могут служить в качестве биомаркеров физиологических и патологических ответов на проводимое лечение: отдельные цитокины (IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6, IL-18, IL-2, IFN γ , IL-1RA, IL-10), ростовые факторы (VEGF, GM-CSF) и свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ), а также известные факторы неблагоприятного прогноза ММ (возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, стадия по ISS, уровень сывороточных легких цепей иммуноглобулинов и их соотношение, процентное содержание плазматических клеток в костном мозге, сывороточный уровень креатинина, ЛДГ, кальция, альбумина, β 2-микроглобулина, наличие экстрамедулярных мягкотканых плазмоцитом, уровень гемоглобина).

Для определения прогностической значимости дополнительных переменных, потенциально подходящих для модификации индекса MCI, в регрессионном анализе Кокса оценивалось их влияние на общую выживаемость исследуемых пациентов с ММ. Переменные с наибольшим значением ОШ в регрессионном анализе Кокса были отобраны для модификации индекса MCI.

В результате проведенных исследований в качестве дополнительного к MCI биомаркера нами было выбрано соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , в связи с тем, что данный показатель, в настоящем исследовании, показал наибольший риск развития неблагоприятного исхода ММ в регрессионном анализе Кокса по сравнению с другими потенциальными биомаркерами и известными факторами неблагоприятного прогноза (таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1 – Анализ предикторов 5-летней общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$)

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
κ/λ СЛЦ 0,04–65 ($n = 263$)	1,97	1,46–3,19	0,006	1,08	0,76–3,42	0,004

Продолжение таблицы 6.1.1

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
k/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 (n = 101)	4,221	2,551–7,642	< 0,001	3,851	3,122–6,481	< 0,001
k/λ СЛЦ < 0,26 или > 1,65 (n = 364)	1,433	1,163–2,332	0,036	1,662	1,46–4,331	0,019
k/λ СЛЦ < 0,15 или > 45 (n = 148)	2,151	1,35–3,252	0,045	1,873	1,61–8,022	0,001
k/λ СЛЦ < 0,03 или > 115 (n = 17)	4,952	2,81–5,69	0,003	4,362	2,98–5,181	< 0,001
VEGF - выше 452,3 пг/мл (n = 128)	1,640	1,440–2,190	0,003	1,533	1,327–1,845	0,002
TNFα - выше 11,2 пг/мл (n = 109)	1,580	1,322–1,938	0,004	—	—	—
IL-18 - выше 512,5 пг/мл (n = 118)	1,910	1,552–3,760	0,004	1,832	1,612–4,541	0,003
IL-6 - выше 19,6 пг/мл (n = 157)	1,783	1,182–3,205	0,042	1,644	1,205–2,342	0,002
Соматический статус по шкале ECOG 0-1, n = 102 ≥ 2, n = 267	2,431 2,866	2,195–2,834 2,250–3,462	0,003 <0,001	2,112 3,240	1,820–2,947 2,730–4,172	0,05 < 0,001
Стадия по ISS: II, n = 118 III, n = 130	2,032 3,970	1,864–4,315 2,210–5,191	0,001 <0,001	1,892 3,210	1,644–3,782 2,660–3,772	0,003 < 0,001

Окончание таблицы 6.1.1

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
ЛДГ > 450 МЕ/л, n = 110	2,023	1,670–2,881	0,003	1,920	1,552–2,762	0,004
β2-микроглобулин > 3,5 мг/л, n = 150	3,441	2,246–5,351	<0,001	3,011	1,923–4,854	< 0,001
Примечания: СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов; n – число пациентов в группе.						

В проведенном нами ранее однофакторном и многофакторном регрессионном анализе Кокса было подтверждено статистически значимое независимое прогностическое значение в отношении снижения общей выживаемости для всех компонентов, входящих в состав индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) (нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней (50 % ≤ ОФВ₁ < 80 %) и тяжелой (30 % ≤ ОФВ₁ < 50 %) степенью бронхиальной обструкции). Добавление к МСИ выбранной дополнительной переменной – биомаркера протеома плазмы крови, отражающего биологические свойства опухоли – соотношения к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65 привело к созданию прогностической модели из 4 факторов неблагоприятного прогноза (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней (50% ≤ ОФВ₁ < 80 %) и тяжелой (30 % ≤ ОФВ₁ < 50 %) степенью бронхиальной обструкции и соотношение к/λ СЛЦ < 0,04 или > 65) с практически равнозначными значениями ОШ. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении данных переменных представлены в таблице 6.1.2.

Далее, каждому из четырех прогностических факторов с учетом их равнозначной величины отношения шансов (ОШ) был присвоен вес, равный 1 баллу. Таким образом, наличие каждого неблагоприятного фактора прогноза

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
СКФ (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м ² :						
≥ 30 (n = 280)	2,67	2,17–3,525	0,006	1,864	1,761–3,94	0,072
< 30 (n = 89)	4,712	3,622–5,271	0,005	2,105	1,96–2,243	0,002
Соматический статус по шкале Карновского (%):						
> 70 (n = 136)	2,511	1,95–3,142	0,008	1,951	1,84–2,141	0,058
≤ 70 (n = 233)	3,372	2,213–5,193	<0,001	2,26	2,16–2,472	< 0,001
ХОБЛ:						
нет / легкая ст. тяж. (n = 342)	2,841	1,862–4,31	0,007	2,124	1,93–2,446	0,063
средняя или тяжелая ст. тяж. (n = 27)	3,223	2,743–4,391	0,006	2,252	1,967–2,343	0,002
Соотношение к/λ СЛЦ:						
0,04–65 (n = 263)	1,972	1,463–3,192	0,006	1,08	0,761–3,42	0,004
< 0,04 или > 65 (n = 101)	4,221	2,551–7,642	<0,001	3,851	3,122–6,481	< 0,001

Примечания: 1. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI. 2. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (легкая – ОФВ1 ≥ 80 %, средняя – 50 % ≤ ОФВ1 < 80 % и ОФВ1 < 50 %, тяжелая – ОФВ1 < 50 %).

Результаты окончательной многовариантной модели с прогностическими факторами, включенными в модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы в зависимости от их вклада в снижение общей выживаемости больных ММ, представлены в таблице 6.1.3.

Таблица 6.1.3 – Окончательная многовариантная модель модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСИ)

Фактор	Значение	n = 369 (%)	Многофакторный анализ			Балл
			ОШ	95% ДИ	p	
СКФ (СКД-EPI) - мл/мин/1,73 м ²)	≥ 30	280 (75,8)	1,864	1,761–3,94	0,072	0
	< 30	89 (24,2)	2,105	1,96–2,243	0,002	1
Соматический статус по шкале Карновского (%)	> 70	136 (36,8)	1,951	1,84-2,141	0,058	0
	≤ 70	233 (63,2)	2,26	2,16–2,472	< 0,001	1
ХОБЛ	Нет/легкая ст. тяжести	342 (92,7)	2,124	1,93-2,446	0,063	0
	Средняя/тяжелая ст. тяжести	27 (7,3)	2,252	1,967–2,343	0,002	1
Соотношение к/λ СЛЦ	0,04–65	268 (72,6)	1,08	0,761– 3,42	0,004	0
	< 0,04 или > 65	101 (27,4)	3,85	3,122–6,481	< 0,001	1
Максимально	—	—	—	—	—	0–4

Примечания: 1. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД–EPI. 2. Хроническая обструктивная болезнь легких (степень тяжести бронхиальной обструкции: легкая – ОФВ₁ ≥ 80 %, средняя – 50 % ≤ ОФВ₁ < 80 % и ОФВ₁ < 50 %, тяжелая – ОФВ₁ < 50 %); 3. СЛЦ – сывороточные свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

6.2 Сравнительная оценка информативности индексов коморбидности множественной миеломы (МСІ) и модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСІ)

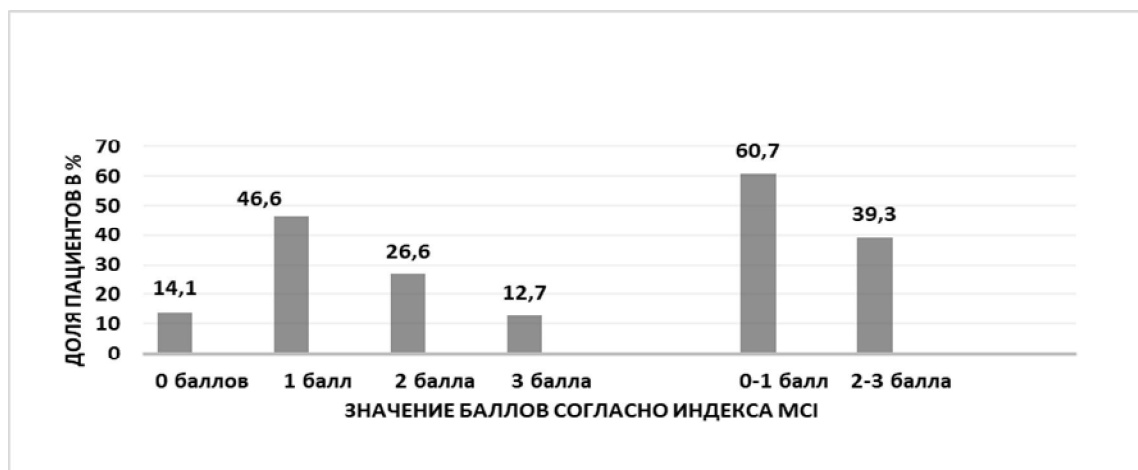
Для определения информативности предлагаемой оценочной шкалы ретроспективно проведен анализ коморбидности у исследуемой группы больных ММ (n = 369) с использованием индекса М-МСІ. Частота встречаемости прогностических факторов, входящих в состав индекса М-МСІ, у исследуемых пациентов с ММ указана в таблице 6.2.1.

Таблица 6.2.1 – Частота сопутствующей патологии в соответствии с индексом коморбидности М-МСІ у пациентов с ММ (n = 369)

Характеристика признака	Значение	Пациенты с ММ, абс. (%)
СКФ (СКД–ЕРІ) - (мл/мин/1,73 м ²)	≥ 30 мл/мин/1,73 м ²	280 (75,8)
	< 30 мл/мин/1,73 м ²	89 (24,2)
Соматический статус по шкале Карновского	> 70 %	136 (36,8)
	≤ 70 %	233 (63,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких	Нет/легкая ст. тяжести	342 (92,7)
	Средняя/тяжелая ст. тяжести	27 (7,3)
Соотношение к/λ СЛЦ	0,04–65	268 (72,6)
	$< 0,04$ или > 65	101 (27,4)
Примечания: 1. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД–ЕРІ. 2. Хроническая обструктивная болезнь легких (легкая – ОФВ ₁ ≥ 80 %, средняя – $50 \% \leq$ ОФВ ₁ < 80 % и ОФВ ₁ < 50 %, тяжелая – ОФВ ₁ < 50 %).		

Результаты анализа показали статистически значимое увеличение частоты встречаемости сопутствующей патологии по сравнению с таковой при использовании индекса МСІ. Наличие хотя бы одного неблагоприятного прогностического фактора, включенного в М-МСІ, наблюдалось у 95,2 % пациентов против 85,9 % больных при использовании индекса МСІ ($\chi^2 = 5,55$, $p = 0,019$). Медиана значения индекса М-МСІ у больных ММ в целом по группе

составила 2,5 балла [ИКИ 1,5; 3] (диапазон 0–4 балла). Следует отметить, что добавление дополнительной переменной – соотношения k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 к показателям индекса MCI привело к увеличению доли больных ММ со значением предлагаемого индекса $M-MCI = 2$ и 3 балла и уменьшению доли пациентов со значением $M-MCI = 0$ и 1 балл, по сравнению с индексом MCI (значение $M-MCI = 2$ баллам было зарегистрировано у 39,3 % больных против 26,6 % пациентов при расчете индекса MCI ($\chi^2 = 4,85$, $p = 0,045$), а $M-MCI = 3$ балла – у 15,9 % против 12,7 % больных соответственно ($\chi^2 = 0,38$, $p = 0,53$); $M-MCI = 0$ баллов зарегистрировано у 4,8 % больных против 14,1 % пациентов при расчете MCI ($\chi^2 = 6,105$, $p = 0,014$), а $M-MCI = 1$ балл – у 29,6 % против 46,6 % больных, анализируемых индексом MCI соответственно ($\chi^2 = 6,16$, $p = 0,014$) (рисунки 6.2.1 и 6.2.2).



Примечания: 0–1 балл MCI – группа благоприятного прогноза (стандартный риск/Fit), 2–3 балла MCI – группа неблагоприятного прогноза (высокий риск/Frail).

Рисунок 6.2.1 – Значение баллов индекса MCI у пациентов с множественной миеломой в целом по группе

По аналогии с индексом MCI для дальнейшей оценки прогностической значимости индекса $M-MCI$ в отношении предсказания общей выживаемости, согласно медианному значению балла предлагаемой шкалы (2,5 балла в целом по группе), пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного прогноза

(стандартный риск/Fit) со значением индекса M-MCI = 0–2 балла ($n = 274$ пациента (74,3 %)) и неблагоприятного (высокий риск/Frail) прогноза со значением индекса M-MCI = 3–4 балла ($n = 95$ пациентов (25,7 %)) (см. рисунок 6.2.2).



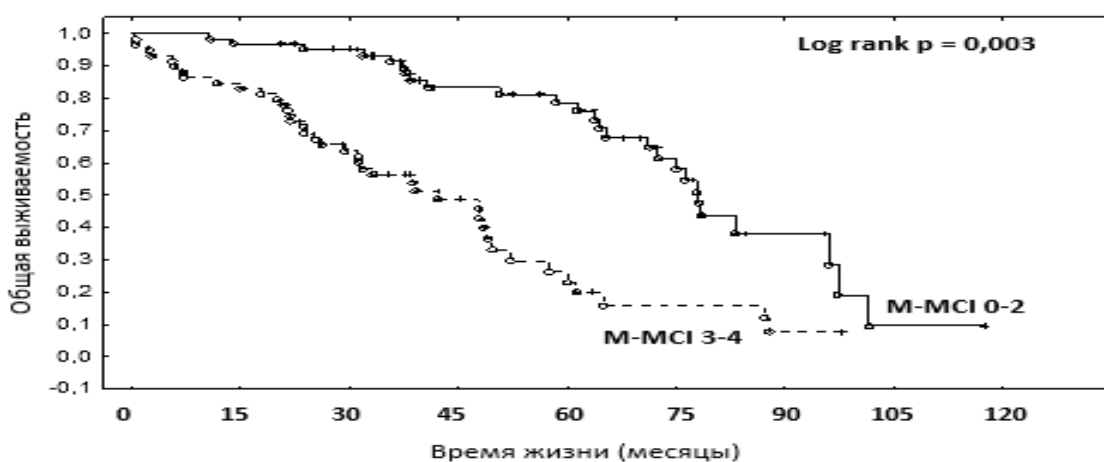
Примечания: 0–2 балла M-MCI – группа благоприятного прогноза (стандартный риск/Fit), 3–4 балла M-MCI – группа неблагоприятного прогноза (высокий риск/Frail).

Рисунок 6.2.2 – Значение баллов индекса M-MCI у пациентов с множественной миеломой в целом по группе

Обращал на себя внимание тот факт, что при разделении пациентов с ММ на группы риска с использованием индекса M-MCI число пациентов, отнесенных к группе высокого риска, оказалось статистически значимо меньшим, чем при разделении на группы риска согласно индекса MCI (25,7 % – при использовании индекса M-MCI против 39,9 % – при использовании MCI соответственно ($\chi^2 = 4,50$, $p = 0,034$), что указывает на более строгие критерии отбора пациентов с неблагоприятным прогнозом в модели M-MCI по сравнению с прототипом (MCI) и, вероятнее всего, связано с увеличением доли пациентов со значением балла M-MCI = 2 балла, которое при использовании в качестве разделительного значения 2,5 балла обусловило увеличение доли пациентов, попавших в группу стандартного риска (см. рисунки 6.2.1 и 6.2.2).

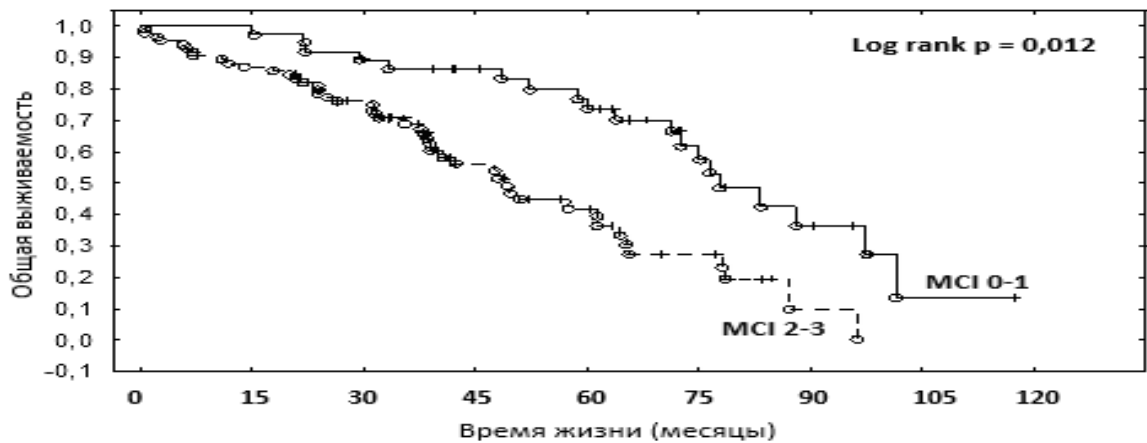
6.3 Сравнительная оценка прогностической значимости индексов коморбидности множественной миеломы (MCI) и модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (M-MCI)

Сравнительный анализ показателей общей выживаемости в зависимости от групп риска индекса M-MCI и MCI показал, что индекс M-MCI обладает статистически значимо большей способностью распределять пациентов в группы риска, различающиеся по показателю ОВ, по сравнению с индексом MCI (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска M-MCI составила $(19,5 \pm 2,5) \%$ против $(76,6 \pm 2,7) \%$ в группе стандартного риска M-MCI, $\log \text{rank } p = 0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска MCI составила $(36,5 \pm 3,4) \%$ против $(76,3 \pm 2,5) \%$ в группе стандартного риска M-MCI, $\log \text{rank } p = 0,012$) ($\chi^2 = 33,6$, $p < 0,001$ для индекс MCI против $\chi^2 = 64,2$, $p < 0,001$ для индекса M-MCI), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение M-MCI в отношении исхода ММ (рисунки 6.3.1 и 6.3.2).



Примечания: + цензурированный случай; o – заверченный случай; M-MCI 0–2 – группа пациентов с множественной миеломой стандартного риска по M-MCI; M-MCI 3–4 – группа пациентов с множественной миеломой высокого риска по M-MCI.

Рисунок 6.3.1 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности M-MCI



Примечания: + цензурированный случай; o – заверченный случай; MCI 0–1 – группа стандартного риска по MCI; MCI 2–3 – группа высокого риска по MCI.

Рисунок 6.3.2 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности MCI

Для дополнительного подтверждения прогностического значения предлагаемой шкалы M-MCI было выполнено построение ROC-кривой (Receive Operative Curve), позволяющей найти величину с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования изучаемого события (в случае нашего исследования – наступление неблагоприятного исхода ММ). Достоверность прогностической шкалы оценивалась по расчету площади под ROC-кривой (AUC), величина которой в идеальной модели = 1.

Результаты ROC анализа, отображенные на рисунке 6.3.3, свидетельствуют о высокой прогностической значимости анализируемой шкалы (M-MCI), так как построенная кривая не пересекает диагональ абсолютно неинформативного теста и площадь под кривой (AUC) составляет 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936, $p < 0,001$).

Для сравнения прогностической значимости предлагаемой шкалы M-MCI и прототипа-шкалы MCI нами проводилось построение ROC-кривой для индекса MCI и сравнение показателей AUC обеих шкал (рисунки 6.3.3 и 6.3.4).

Результаты сравнительного анализа показали, что предлагаемая новая прогностическая модель превосходит по точности шкалу MCI (площадь под

кривой (AUC) для шкалы MCI составила – 0,686 (95 % ДИ 0,571–0,721, $p < 0,001$) по сравнению с 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936, $p < 0,001$) для шкалы M-MCI, различия были достоверны ($p = 0,0043$) (см. рисунок 6.3.4).

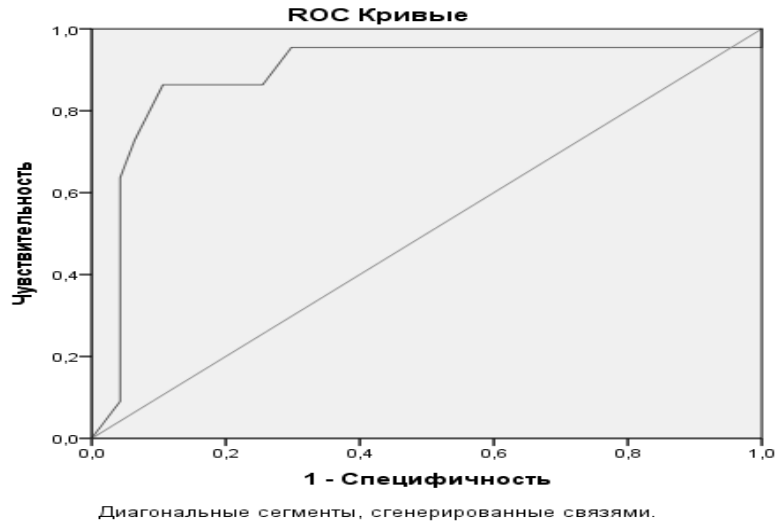


Рисунок 6.3.3 – ROC-кривая для индекса M-MCI в отношении неблагоприятного исхода MM (AUC – 0,888, 95 % ДИ 0,843–0,936, $p < 0,001$)

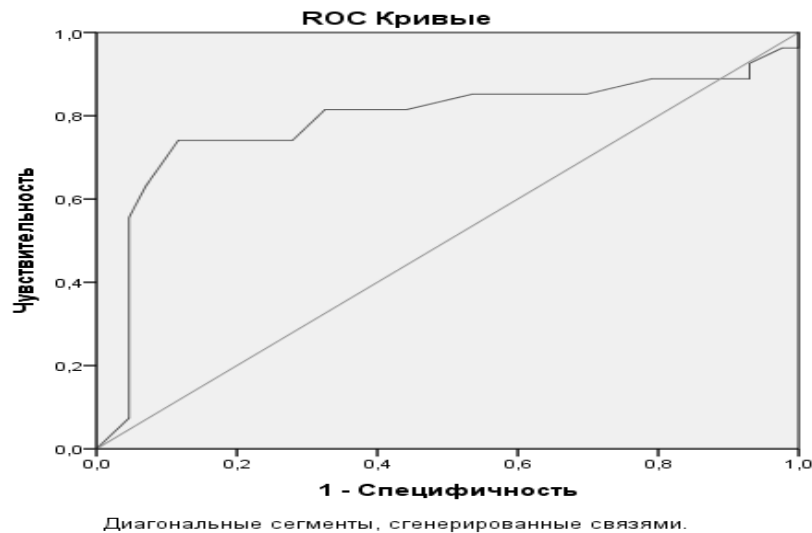


Рисунок 6.3.4 – ROC-кривая для индекса MCI в отношении неблагоприятного исхода MM (AUC – 0,686, 95 % ДИ 0,571–0,721, $p < 0,001$)

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что предлагаемый модифицированный индекс коморбидности М-МСІ по своей прогностической значимости в предсказании исхода превосходит наиболее информативный при ММ индекс коморбидности множественной миеломы (МСІ). Распределение пациентов на группы риска, согласно предлагаемой шкале (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСІ), позволит наиболее оптимально выбрать персонифицированные терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход на этапе первичной диагностики заболевания.

При проведении настоящего исследования были соблюдены все принципы персонализированной медицины, в основе которой лежит анализ биомаркеров, являющихся индикаторами физиологических и патологических ответов на проводимое лечение для персонификации терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последнее десятилетие общая выживаемость (ОВ) при множественной миеломе (ММ) значительно увеличилась, в связи с улучшением понимания её биологии, внедрением чувствительных методов обследования, ведущих к более ранней диагностике, доступностью современных комбинаций лекарственных препаратов и возможностью проведения поддерживающей терапии, что приближает перевод данного заболевания из категории неизлечимых в категорию хронических [112; 179; 182]. Однако достигнутый прогресс в выживаемости преимущественно наблюдается у относительно молодых пациентов с ММ (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45 % до 57 %), в то время как лечение пожилых или ослабленных больных до сих пор остается сложной задачей ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам ХТ на фоне наличия сопутствующей патологии [41; 106; 107; 190; 191].

В литературе последних лет появляется все больше свидетельств того, что коморбидность, вне зависимости от возраста, играет важную роль в исходе пациентов с ММ, отягощая течение опухолевого процесса, препятствуя проведению адекватной ХТ, увеличивая риск её осложнений и частоту госпитализаций, а также повышая риск ранней летальности и смертности от всех причин, независимо от других факторов риска, что обуславливает ухудшение результатов лечения и прогноза [106; 107; 160; 162; 174 190; 191].

Доказанное в нескольких исследованиях негативное влияние коморбидности на прогноз, эффективность и переносимость терапии у больных ММ, а также увеличение доли пожилых в общей популяции ММ, которое наблюдается в последние годы во всем мире, обуславливает необходимость оценки сопутствующих заболеваний и их степени тяжести у всех пациентов не только в клинических исследованиях, но и в условиях реальной клинической практики с целью выбора наиболее оптимального риск адаптированного режима и дозы лекарственных препаратов для минимизации ее токсичности и улучшения выживаемости и качества жизни больных [106; 162; 163].

Поскольку не все заболевания могут одинаково влиять на исход наиболее оптимальными инструментами оценки сопутствующей патологии, являются индексы коморбидности, которые определяют значимость и вес отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их влиянием на ключевые события (смертность, выживаемость, токсичность и эффективность терапии) [78].

В доступной литературе данные о прогностическом значении индексов коморбидности при множественной миеломе немногочисленны и противоречивы, однако большинство из них подтверждает, что их использование улучшает возможности известных прогностических шкал в стратификации пациентов с ММ на терапевтические группы и позволяет выбрать наиболее оптимальные режимы терапии для минимизации побочных эффектов и увеличения ее эффективности и безопасности [29; 83; 104; 105; 106].

Между тем, те индексы коморбидности, которые наиболее часто используются в исследованиях (CIRS, CIRS-G, HCT-CI, KFI, CGA, CCI) [58; 82] – трудоемки и избыточны, что затрудняет их применение в условиях реальной клинической практики, а специфичные для ММ индексы MCI, R-MCI, GA IMWG, валидированы и апробированы только на основе одноцентровых зарубежных клинических исследований, с исключением наиболее ослабленных пациентов (Frail), что обуславливает актуальность оценки их достоверности в «реальной» клинической практике [43; 76; 105]. Также в доступной литературе недостаточно освещены вопросы о частоте встречаемости и равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений ХТ при ММ. Не определено, какой из индексов коморбидности является наиболее оптимальным у больных ММ. В Российской популяции частоту встречаемости и прогностическую значимость коморбидности у пациентов с ММ в проспективных исследованиях не изучали. Между тем, географическая, этническая и генетическая гетерогенность популяционных групп больных ММ обуславливает необходимость проведения соответствующих территориально-привязанных исследований.

В настоящем исследовании изучена частота и структура сопутствующих заболеваний у больных ММ в зависимости от возраста с помощью известных индексов коморбидности CIRS-G и CCI, наиболее полно отражающих спектр

сопутствующих заболеваний преимущественно встречающихся у пациентов с ММ, а также специфичного для ММ индекса MCI, включающего в себя три показателя, доказавших свое значение в прогнозировании выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с ММ в рамках клинических исследований [76].

Анализ полученных результатов настоящего исследования показал, что в реальной клинической практике у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса, вне зависимости от выбранного индекса коморбидности, отмечается высокая, увеличивающаяся с возрастом, частота и степень тяжести сопутствующих заболеваний, что обусловлено возрастным составом изучаемой группы больных и наличием факторов, связанных с течением парапротеинемического гемобластоza (гиперпротеинемия, анемия, гиперкальциемия, гипоальбуминемия), которые могут способствовать возникновению или прогрессированию терапевтических заболеваний.

При сравнении полученных результатов с данными литературы отмечено, что частота сопутствующих заболеваний, зарегистрированная в нашем исследовании (в условиях реальной клинической практики), была статистически значимо выше, чем у больных ММ, обследованных в рамках зарубежных клинических исследований, что подтверждает географические, этнические и эпидемиологические различия когорт пациентов из клинических исследований и реальной клинической практики (возраст пациентов, наличие и степень тяжести сопутствующих заболеваний, различие пропорций больных с I, II и III стадией заболевания по ISS, наличие почечной недостаточности и др.) и требует персонифицированной оценки групп риска для выбора терапевтической тактики [81; 107; 190; 191].

Так, распространенность сопутствующей патологии у больных с впервые диагностированной ММ по данным ряда зарубежных авторов [81; 156; 190; 191] варьировала от 40,9 % до 52 %, а два или более сопутствующих заболевания отмечались у 35 % мужчин и 45 % женщин в возрасте 60–69 лет и у 53 % и 70 % больных, соответственно, в возрасте старше 80 лет, в то время как частота

коморбидности в нашем исследовании, в соответствии с индексом CIRS-G, в целом по группе составила 89,3 % и была наибольшей у пациентов пожилого и старческого возраста (97,7 % и 100 % соответственно) ($\chi^2 = 32,9$, $p < 0,001$). При этом статистически значимо чаще у пациентов с ММ пожилого возраста отмечалось одномоментное вовлечение в патологический процесс 3-4 систем, оцениваемых CIRS-G (у 43,8 % пациентов пожилого возраста против 38,5 % и 24,6 % больных старческого и молодого/среднего возраста соответственно, $p = 0,005$), по сравнению с больными старческого возраста, у которых наиболее часто регистрировалось одновременное вовлечение в патологический процесс 5 и более систем (у 49,5 % пациентов старческого возраста против 34 % и 15 % больных пожилого и молодого/среднего возраста, соответственно, $p < 0,001$). У пациентов молодого/среднего возраста в нашем исследовании хотя бы одно сопутствующее заболевание, входящее в индекс CIRS-G, помимо ММ, отмечалось в 91 % случаев и статистически значимо чаще регистрировалось вовлечение в патологический процесс от 1 до 2 систем (категорий), оцениваемых в CIRS-G (у 51,4 % пациентов молодого/среднего возраста против 19,9 % и 12 % пациентов пожилого и старческого возраста соответственно, $p < 0,001$), что соответствует данным литературы об увеличении числа сопутствующих заболеваний с возрастом [12; 24; 41].

Медиана значения индекса CIRS-G у пациентов с ММ в целом по группе была равна 9,5 баллов [ИКИ 7,5; 15,5] (диапазон от 0 до 19), а индекса тяжести CIRS-G – 1,52 [ИКИ 1,3; 1,8], со статистически значимым повышением данных показателей с увеличением возраста больных. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста, по сравнению с больными ММ молодого/среднего возраста, отмечалось статистически значимо большее значение среднего количества сопутствующих заболеваний, регистрируемых у одного пациента ($7,2 \pm 4,7$ сопутствующих заболеваний у больных старческого возраста против $5,5 \pm 3,9$ у пациентов пожилого возраста и против $3,3 \pm 3,6$ у больных молодого/среднего возраста, соответственно, $p < 0,01$), большее значение медианы индекса CIRS-G = 14,5 баллов [ИКИ 10,5; 17,5] баллов (диапазон от 3 до 19 баллов) против

10,5 [ИКИ 7,5; 13] баллов (диапазон от 0 до 15 баллов) и против 5,5 [ИКИ 3,0; 7,5] баллов (диапазон от 0 до 10 баллов) соответственно $p = 0,002$), большая степень тяжести регистрируемых сопутствующих заболеваний (число больных с одним и более заболеваний 3-й ст. тяжести по CIRS-G = 10,7 % и 17,9 % у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста против 4,7 % – у пациентов молодого/среднего возраста соответственно $p = 0,003$), а также более высокое значение медианы индекса тяжести CIRS-G (индекс тяжести 1,1 [ИКИ 1,05; 1,3] – у пациентов молодого/среднего возраста против 1,4 [ИКИ 1,2; 1,52] и 1,8 [ИКИ 1,4; 1,9] – у больных пожилого и старческого возраста соответственно, $p = 0,003$).

Анализ коморбидности в соответствии с индексом CCI и MCI показал схожее с индексом CIRS-G увеличение частоты сопутствующих заболеваний с увеличением возраста больных ММ. Так, у пациентов старческого возраста сопутствующие заболевания были зарегистрированы в 100 % случаев при использовании индекса CCI и MCI, у больных пожилого возраста – в 90,9 % при использовании CCI и 84,8 % при использовании MCI, а у пациентов молодого/среднего возраста – в 84,5 % и 78,4 % случаев соответственно.

Среди больных пожилого и старческого возраста преобладали пациенты со значением CCI = 3–4 балла (у 64,3 % пациентов пожилого возраста) и CCI = 4–5 баллов (у 70,7 % пациентов старческого возраста), а также MCI = 1–2 балла (у 72,3 % больных пожилого возраста) и MCI = 2–3 балла (у 80,8 % больных старческого возраста) соответственно, в то время как у пациентов молодого/среднего возраста значение индекса CCI чаще соответствовало 1–2 балла (у 71,3 % больных) и MCI = 0–1 балла (72,9 % больных) соответственно.

Таким образом, согласно результатам настоящего исследования вне зависимости от выбранного инструмента оценки коморбидности у большинства пациентов с ММ в дебюте заболевания отмечалась высокая частота сопутствующих заболеваний с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов и статистически значимое повышение баллов изучаемых индексов коморбидности с увеличением возраста больных, что подтверждает

необходимость оценки коморбидности у пациентов в реальной клинической практике для стратификации пациентов в терапевтические группы и предсказания исхода.

В структуре коморбидной патологии у пациентов с ММ в настоящем исследовании наиболее распространенными группами сопутствующих заболеваний были патология сердечно-сосудистой системы (78%), желудочно-кишечного тракта (50,1%), скелетно-мышечной (50,7%), репродуктивной (50,4%), эндокринной (32,8%), гепатобилиарной (27,6%), мочевыделительной (27,9%) и респираторной (16,3%) систем. Зарегистрировано различие в структуре сопутствующей патологии в зависимости от возраста.

В структуре сопутствующих заболеваний с увеличением возраста у больных множественной миеломой отмечается повышение частоты встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой (у 56,2 % больных молодого/среднего возраста и у 81,2 % и 100 % пациентов пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$), скелетно-мышечной (у 22,9 %, 57,5 % и 71,8 % больных соответственно, $p < 0,001$), респираторной (у 11,4 %, 13,9 % и 28,2 % больных соответственно, $p < 0,01$) и репродуктивной систем (у 35,2 %, 51,1 % и 69,2 % больных соответственно, $p < 0,001$), а также вторых опухолей (у 4,8 % и 14,1 % больных соответственно, $p < 0,01$), что согласуется с данными литературы и отражает обычную структуру коморбидности возрастной группы исследуемых больных, а также обусловлено накоплением факторов риска развития данных заболеваний с возрастом и влиянием течения опухолевого процесса и его лечения [76; 190; 191]. Так, согласно результатам Н. Gregersen и М. Mohammadi наиболее часто регистрируемыми коморбидными состояниями у больных ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса также являлись заболевания сердечно-сосудистой (от 11 % до 27,4 %), респираторной (от 6,7 % до 18 %) и эндокринной систем (от 6,5 % до 11 %), почечная недостаточность (от 12,1 % до 22 %), а также вторые опухоли (от 10,2 % до 13 %) и цереброваскулярные заболевания (от 4,5 % до 7,3 %) [190; 191]. Большая частота регистрируемых сопутствующих заболеваний в нашем исследовании, вероятно, обусловлена более

возрастным составом исследуемой когорты, в которой доля пациентов пожилого и старческого возраста составила 71,5 %, при медиане возраста больных 67 лет.

Среди отдельных сопутствующих заболеваний в настоящем исследовании у больных ММ в целом по группе наиболее часто регистрировались эссенциальная АГ (66,1 %), стенокардия напряжения (19,8 %), фибрилляция предсердий (преимущественно персистирующая и пароксизмальная форма) (6,8 %), ХСН (15,9 %), ХОБЛ (11,4 %), хронический (хр.) Н. pylori-ассоциированный гастрит (18,7 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (9,5 %), синдром раздраженного кишечника с диспепсией (19,5 %), хр. панкреатит (15,3 %), желчнокаменная болезнь (18,7 %), хр. некалькулезный холецистит (27,9 %), хр. пиелонефрит (19,2 %), мочекаменная болезнь (18,1 %), ХБП (53,7 %), в том числе, ХБП как проявление миеломной нефропатии (33,9 %) и ХБП как исход течения сопутствующих соматических заболеваний (19,8 %), деформирующий остеоартроз/артрит (50,7 %), сахарный диабет 2 типа (11,4 %) и абдоминальное ожирение (11,9 %).

Полученные результаты несколько расходятся с мировыми литературными данными, согласно которым частота встречаемости отдельных заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и бронхолегочной систем у пациентов с ММ была несколько ниже (артериальная гипертензия регистрировалась у 38–54 % больных, ИБС – у 4–11 %, ХСН – у 5,8–6,7 % пациентов соответственно) [116; 188; 190; 191]. Выявленные различия, вероятно, могут быть связаны с особенностями отбора и возрастным составом анализируемых популяций, так как большинство публикаций, посвященных оценке коморбидности, отражают результаты контролируемых клинических исследований, исключая больных старческого возраста и пациентов отягощенных тяжелой коморбидной патологией, поэтому их результаты могут существенно отличаться от данных, полученных в условиях реальной клинической практики.

С увеличением возраста обследуемых отмечалось статистически значимое увеличение частоты сочетанного течения нескольких сопутствующих заболеваний в пределах одной (транснозологическая коморбидность) или разных

систем (транссистемная коморбидность), что согласуется с данными литературы об увеличении полиморбидности и коморбидности с возрастом и указывает на единство механизмов патогенеза их развития [12; 64; 156]. Частота сочетанного течения сопутствующих заболеваний в настоящем исследовании отличалась от данных литературы, согласно которым сочетание АГ и ИБС у пациентов с впервые диагностированной ММ, по данным Р. Nari и А. Chari с соавторами, регистрировалось в 12,6 % и 13,1 % случаев, а АГ и ХСН – в 1,4 % случаев соответственно [116; 188], в то время как в нашем исследовании у больных ММ, страдающих АГ, ее совместное течение с ХСН наблюдалось у 26,9 % и 11,3 % пациентов старческого и пожилого возраста против 5,7 % больных молодого/среднего возраста ($p < 0,01$), сочетание АГ со стенокардией напряжения – у 16,2 % и 18,3 % пациентов молодого/среднего и пожилого возраста против 33,3 % больных старческого возраста соответственно ($p < 0,01$), а совместное течение АГ и ХОБЛ – у 16,2 % и 16,1 % больных ММ молодого/среднего и пожилого возраста против 33,3 % пациентов старческого возраста, $p < 0,01$, что указывает на значительную соматическую отягощенность больных ММ в реальной клинической практике и высокий риск возникновения осложнений и формирования полипрагмазии при необходимости единовременного лечения ММ и сопутствующих заболеваний.

Известно, что не все сопутствующие заболевания могут влиять на исход больных ММ [58; 81; 190; 191]. По данным ряда авторов, наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ являются почечная недостаточность, сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания [188]. Почечная недостаточность была определена в качестве важного фактора, влияющего на исход больных ММ в клинических исследованиях [34; 76; 188; 194]. Так, в мета-анализе исследований 1 500 пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших лечение в рамках клинических исследований, почечная недостаточность предсказала больший риск возникновения негематологических нежелательных явлений, которые, в свою очередь, обуславливали более высокий риск смерти в первые 6 месяцев после начала лечения [54]. В исследовании

М. Dimopoulos с соавторами почечная недостаточность также являлась негативным прогностическим фактором снижения ОВ пациентов с ММ и фактором риска развития АГ во время лечения или ее трансформации в злокачественную гипертонию, при наличии исходной АГ на момент первичной диагностики опухолевого процесса [74; 99].

Заболевания легких показали свое негативное прогностическое значение в исследованиях М. Kleber et al., где было отмечено, что наличие сопутствующих хронических заболеваний легких влияет на ОВ и выживаемость без прогрессии, а также ассоциируется с увеличением токсичности при проведении ауто-ТСКК у больных ММ [76]. У пациентов с обструктивными формами заболеваний легких ОВ была значительно хуже (медиана ОВ – 32,8 месяца) по сравнению с больными с рестриктивными нарушениями (медиана ОВ – 52,5 месяца) или нормальной функцией легких (медиана ОВ не достигнута, 3-летняя выживаемость – 76 %, $p = 0,013$) [76; 165; 190; 191]. В исследовании Е. С. Михайлова с соавторами также было подтверждено, что бронхолегочная патология (БЛП) является дополнительным фактором увеличения риска неблагоприятного исхода и инфекционных осложнений ХТ больных ММ (ОВ в группе больных ММ с сочетанной БЛП составила 43 месяца против 86 месяцев в контрольной группе, $p < 0,05$) [7].

Независимое негативное влияние сердечно-сосудистых заболеваний на исход пациентов с ММ было показано в исследовании М. Mohammadi et al., в котором наличие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, а также хронических заболеваний легких или почек являлось наиболее значимым предиктором снижения ОВ от всех причин у пациентов с впервые диагностированной ММ [116; 190].

В настоящем исследовании результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса подтвердили показанное ранее в исследованиях других авторов статистически значимое отрицательное прогностическое значение в отношении ОВ для заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, почечной недостаточности (риск неблагоприятного исхода был в 2,2 раза выше у больных

ММ с наличием среди сопутствующих заболеваний ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции (ОШ – 2,252, $p = 0,002$), в 2,7 раза выше – у больных с сопутствующими нарушениями ритма и проводимости (персистирующая и пароксизмальная форма ФП и АВ-блокады) (ОШ – 2,762, $p = 0,002$), в 1,9 раза выше – у пациентов с ХСН $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН) (ОШ – 1,915, $p = 0,002$) и в 2,1 раза выше – у пациентов с ХБП $\geq$ 4 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) (ОШ – 2,105, $p = 0,002$), а также позволили выделить дополнительные предикторы ухудшения ОВ больных ММ среди сопутствующих заболеваний, которыми оказались хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью и абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²), наличие которых увеличивало риск неблагоприятного исхода в 1,8 (ОШ – 1,864, $p = 0,001$) и 1,9 раза (ОШ – 1,948, $p = 0,003$) соответственно, наряду с такими известными факторами неблагоприятного прогноза, как стадия по ISS II и III (ОШ – 1,892 (95 % ДИ 1,644–3,782) $p = 0,003$ и ОШ – 3,210 (95 % ДИ 2,660–3,772) $p < 0,001$), концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л (ОШ – 3,011 (95 % ДИ 1,923–4,854) $p < 0,001$), активность ЛДГ > 450 Ед/л (ОШ – 1,920 (95 % ДИ 1,552–2,762) $p = 0,004$), а также соматический статус по шкале Карновского $\leq 70 \%$ (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472) $p < 0,001$) и ECOG ≥ 2 (ОШ – 3,240 (95 % ДИ 2,730–4,172) $p < 0,001$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение коморбидности при ММ. В то время как возраст пациентов (ОШ – 0,934 (95 % ДИ 0,721–1,350, $p = 0,0453$) и гендерная принадлежность (ОШ – 0,920 (95 % ДИ 0,613–1,934, $p = 0,0520$ соответственно) в настоящем исследовании оказали менее значимое влияние на исход больных ММ, что указывает на возможность, при отсутствии сопутствующих заболеваний и других факторов, достоверно влияющих на прогноз, использовать у пожилых пациентов стандартной группы риска курсы ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов.

Данные о прогностическом значении индексов коморбидности при ММ немногочисленны. В исследовании J. Vila с соавторами было показано, что у

пациентов со значением индекса CCI ≥ 2 баллов (ОШ – 1,72) и IADL < 3 (ОШ – 2,25) вероятность неблагоприятных событий была выше на 70 %, в то время как пациенты с индексом CCI от 0 до 1 и IADL > 3 характеризовались значительно большей ОВ (log rank, 6,538; $p < 0,011$ и log rank, 6,62; $p < 0,001$ соответственно) [162].

М. Kleber с соавторами [76] в 2011 году показали, что индекс MCI позволяет достоверно распределять пациентов с ММ в группы риска со статистически значимо различающимися показателями выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости. У больных ММ с низким баллом согласно индекса коморбидности MCI (0–1 балл) показатель ОВ составил – 118 месяцев, по сравнению с 25 месяцами у пациентов с 2–3 баллами MCI соответственно.

В более поздних исследованиях М. Kleber и S. M. Kim с соавторами подтвердили статистически значимую связь между значением индекса MCI и ОВ больных ММ, а также лучшую способность MCI стратифицировать пациентов с ММ на группы риска по сравнению с другими наиболее часто используемыми индексами CCI, HCT-CI (индекс трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), KF и SI (индекс Каплана – Файнштейна и Сатарiano) [83; 196].

В нашем исследовании сравнительный анализ использованных индексов CIRS-G, CCI и MCI подтвердил наибольшее прогностическое значение индекса MCI в отношении предсказания общей выживаемости, а также эффективности и переносимости терапии первой линии у больных ММ, показанное в зарубежных клинических исследованиях, в связи с его большей способностью, по сравнению с другими анализируемыми шкалами (CCI и CIRS-G), распределять пациентов в группы риска, различающиеся по показателю ОВ (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска MCI составила $(36,5 \pm 3,4) \%$ против $(76,3 \pm 2,5) \%$ в группе стандартного риска MCI, log rank $p = 0,012$ по сравнению с показателями ОВ, полученными для индексов CCI (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска CCI составила $(38,6 \pm 3,1) \%$ против $(69,3 \pm 3,4) \%$ в группе стандартного риска CCI, log rank $p = 0,032$) и CIRS-G (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска CIRS-G была равна $(42,9 \pm 3,8) \%$ против $(65,8 \pm 4,12) \%$ в

группе стандартного риска CIRS-G, log rank $p = 0,122$).

Также было установлено, что пациенты с ММ, отнесенные к группе высокого риска МСІ, вне зависимости от возраста, характеризовались статистически значимо меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии (наилучший ответ (ПР + охЧР) был достигнут у 8,1 % пациентов из группы высокого риска по МСІ по сравнению с 28,6 % больных из группы стандартного риска по МСІ ($\chi^2 = 13,55$, $p < 0,001$); общий ответ – у 46,7 % и 75,2 % пациентов соответственно ($\chi^2 = 17,59$, $p < 0,001$), большей частотой развития гематологических и негематологических нежелательных явлений ХТ (у 94,1 % против 70,4 % больных ($\chi^2 = 19,51$, $p < 0,001$), в том числе нежелательных явлений ≥ 3 степени (у 56,2 % и 23,8 % пациентов соответственно ($\chi^2 = 22,78$, $p < 0,001$), большей частотой редукции дозы препаратов (у 19,2 % из группы высокого риска МСІ против 8,5 % больных из группы стандартного риска МСІ, $\chi^2 = 6,67$, $p = 0,01$), отмены курсового лечения (у 7,5 % больных из группы высокого риска МСІ) и увеличения промежутков между курсами ХТ (у 20,5 % и 10,9 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 3,92$, $p = 0,048$), а также большей частотой госпитализаций в стационар для коррекции возникших осложнений терапии и декомпенсации сопутствующих заболеваний (у 15,3 % пациентов из группы высокого риска МСІ против 6,3 % больных из группы стандартного риска МСІ, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$) и меньшей выживаемостью без прогрессирования (медиана ВБП составила 11,5 месяца в группе высокого риска МСІ против 18,5 месяца в группе стандартного риска МСІ, log rank $p = 0,022$, ОШ – 2,36 (95 % ДИ 1,52–4,27), что свидетельствует о негативном влиянии сопутствующей патологии на эффективность и переносимость противоопухолевого лечения пациентов с ММ и высокой прогностической способности МСІ.

Кроме того, пациенты из группы высокого риска МСІ были старше по возрасту (средний возраст 68,6 лет по сравнению с 63,2 года соответственно, $p = 0,023$), среди них статистически значимо чаще встречались мужчины (в 45,9 % случаев в группе высокого риска МСІ против 30,1 % случаев в группе стандартного риска МСІ, $p = 0,029$) и пациенты старческого возраста (в 33,6 % и

13 % случаев соответственно, $p < 0,001$), а также больные с низким общим соматическим статусом по шкале ECOG (2–3 балла) (2 балла – у 68,5 % пациентов группы высокого риска MCI против 54,3 % больных группы стандартного риска MCI, $p = 0,043$; 3 балла – у 24,6 % и 4,4 % больных соответственно, $p < 0,001$) и Карновского (≤ 70 %) (у 71,2 % пациентов группы высокого риска MCI против 57,9 % больных группы стандартного риска MCI, $p = 0,04$) и пациенты, отнесенные к группе высокого риска согласно индексам CCI (в 39,1 % случаев в группе высокого риска по MCI против 21,9 % случаев в группе стандартного риска MCI, $p = 0,006$) и CIRS-G (в 36,3 % и 14,3 % случаев соответственно, $p < 0,001$). Среди коморбидной патологии у пациентов с ММ, отнесенных к группе высокого риска MCI, статистически значимо чаще регистрировались сопутствующие заболевания и патологические состояния, показавшие в нашем исследовании статистически значимое прогностическое значение в отношении снижения ОВ больных ММ в многофакторном регрессионном анализе Кокса (ХОБЛ со средней и тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции была отмечена у 12,3 % пациентов группы высокого риска MCI против 4 % больных из группы стандартного риска MCI ($p = 0,041$), ХБП – у 73,3 % против 40,8 % больных соответственно ($p < 0,001$), нарушения ритма (персистирующая и пароксизмальная форма ФП) и проводимости (AV-блокады) – у 17,8 % против 6,3 % больных соответственно ($p = 0,015$), абдоминальное ожирение – у 19,9 % пациентов группы высокого риска MCI против 6,7 % больных из группы стандартного риска MCI ($p = 0,006$), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью – у 6,8 % против 1,3 % больных соответственно ($p = 0,031$), ХСН – у 28,1 % пациентов группы высокого риска MCI против 8,1 % больных группы стандартного риска MCI ($p < 0,001$).

Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым в исследовании В. Опес с соавторами, проведенном на 66 пациентах с впервые диагностированной ММ, частота ответа на проводимую терапию первой линии имела статистически значимое различие в зависимости от групп риска

индексов CCI и НСТ-SCI. У пациентов, отнесенных к группе высокого риска согласно индексам CCI и НСТ-SCI, частота объективного ответа на терапию (полная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия) были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами групп стандартного риска ($p = 0,042$ и $p = 0,03$ соответственно) [81]. В исследовании Е. Романовой, проведенном в условиях реальной клинической практики с участием 159 пациентов с впервые диагностированной ММ, у больных с низким уровнем коморбидности по шкале CIRS (0–18 баллов) доля пациентов, ответивших на терапию I линии (ПР, ОХЧР, ЧР) была статистически значимо выше, чем у пациентов со средним уровнем коморбидности (CIRS = 19–36 баллов) (63 % по сравнению с 23,5 % соответственно, $p = 0,0001$). Риск отсутствия ответа на индукционную терапию был в 10 раз выше у пациентов со средним уровнем коморбидности по CIRS по сравнению с больными, имеющими низкий уровень сопутствующей патологии (RR-10,56; $\chi^2 = 28$; $p = 0,0001$) [29]. В исследовании Y. Zhong с соавторами, у 628 пациентов с впервые диагностированной ММ было показано, что риск развития гематологических нежелательных явлений 3-й и более степени не отличался в зависимости от групп риска согласно шкалы CGA (ОШ – 0,99 (95 % ДИ 0,54–1,47, $p = 0,100$) – в группе промежуточного риска, и ОШ – 1,16 (95 % ДИ 0,70–1,93, $p = 0,558$) – в группе ослабленных пациентов), в то время как риск развития негематологических НЯ 3-й или более степени был статистически значимо выше в группе ослабленных пациентов по сравнению с больными промежуточной и низкой групп риска (ОШ – 1,79 (95 % ДИ 1,11–2,90, $p = 0,018$). Следует также отметить, что частота прекращения приема лекарственных препаратов по любой причине, кроме прогрессирования и смерти, а также риск отмены лекарственных препаратов были также выше у ослабленных больных (частота прекращения приема лекарственных препаратов зарегистрирована у 34,9 % – ослабленных больных и у 22 % и 19,7 % пациентов промежуточной и низкой группы риска соответственно; риск отмены препарата (у ослабленных пациентов ОШ – 3,41, (95 % ДИ 0,78–14,99), $p < 0,105$ и ОШ – 1,16, (95 % ДИ 0,16–8,26), $p = 0,882$ – у пациентов промежуточной группы

риска) [107].

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты позволяют утверждать, что распределение больных в группы риска индекса MCI позволит наиболее оптимально выбрать адаптированные к риску терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения терапии первой линии, результаты которой являются важными факторами прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. У пациентов с ММ высокой группы риска, согласно индекса MCI (2–3 балла), оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз используемых лекарственных препаратов во избежание излишней токсичности. Пациентам группы стандартного риска по MCI (0–1 балл) показана терапия полными дозами по программам, соответствующим возрастной группе.

Вероятнее всего, высокая прогностическая значимость MCI в настоящем исследовании была обусловлена тем фактом, что все три показателя, составляющих данную шкалу, продемонстрировали статистически значимое влияние на ОВ в одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса (ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции) (ОШ – 2,252 (95 % ДИ 1,967–2,343, $p = 0,002$), ХБП ≥ 4 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) (ОШ – 2,105 (95 % ДИ 1,960–2,243), $p = 0,002$), соматический статус по шкале Карновского $\leq 70 \%$, отражающий тяжесть опухолевого поражения и сопутствующей патологии, (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472), $p < 0,001$), в то время как CCI оказался в нашем исследовании менее объективным индексом. Среди входящих в него 19 сопутствующих заболеваний только почечная недостаточность, ХОБЛ (ОШ – 2,252 (95 % ДИ 1,967–2,343), $p = 0,002$) и ХСН (ХСН $\geq$ IIa стадия ФК II (по ОССН) (ОШ – 1,915 (95 % ДИ 1,838–2,104), $p = 0,002$) являлись важными предикторами ухудшения ОВ. Кроме того, следует отметить, что MCI достаточно прост в применении, так как состоит из 3 показателей, каждый из которых даёт 1 балл. Таким образом, оценка по MCI является простым суммированием баллов. В противоположность этому CCI состоит из 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых

оценивается в зависимости от степени его тяжести от 1 до 6 баллов. К полученной цифре добавляется дополнительный 1 балл в зависимости от возраста пациента, что усложняет процесс его применения в реальной клинической практике.

CIRS-G при дискриминирующем значении 9 баллов, которое было использовано в настоящем исследовании для разделения пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, не показал статистически значимого различия ОВ в исследуемых группах. Вероятно, данный факт связан с избыточностью CIRS-G, что уменьшает его прогностические возможности. Так, наряду с заболеваниями, которые статистически значимо осложняют переносимость противоопухолевого лечения и течение основного заболевания, в него включены патологические процессы, не влияющие на прогноз. Кроме того, сложность применения CIRS-G ввиду наличия большого количества исследуемых категорий заболеваний, каждое из которых анализируется еще и в зависимости от степени тяжести, отсутствие валидированного порога отсечения для распределения пациентов в прогностические группы обуславливает нецелесообразность его использования для стратификации больных ММ на терапевтические группы и прогнозирования выживаемости, несмотря на то, что CIRS-G охватывает практически весь спектр сопутствующих заболеваний, регистрируемых у пациентов с ММ.

Между тем, несмотря на ограниченность факторов, используемых в MCI, он показал значительную статистически значимую корреляционную взаимосвязь с индексом CIRS-G ($r_s = 0,572$, $p < 0,001$), отражающим всю совокупность сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ, что подтверждает достоверность оценки соматической отягощенности больных данной шкалой.

Несмотря на доказанное высокое прогностическое значение индекса MCI в отношении прогнозирования исхода, эффективности и переносимости терапии первой линии больных ММ, одной из актуальных проблем современной медицины является персонификация лечения, в основе которой лежит анализ биомаркеров, являющихся индикаторами физиологических и патологических

ответов на проводимое лечение. Согласно концепции персонифицированной медицины, предложенной Миндравом РФ в 2018 г., к подобным биомаркерам относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков как всего организма пациента, так и его отдельных тканей, и клеток [26]. Определение данных биомаркеров или их добавление в известные прогностические шкалы позволяет оптимизировать предсказание неблагоприятного исхода и дает возможность выбора персонифицированной терапии для повышения ее эффективности и безопасности.

В последние 10–15 лет появление новых лекарственных агентов привело к нивелированию значения отдельных факторов неблагоприятного прогноза (биомаркеров) ММ, разработанных еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их прогностическая значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических биомаркеров является чрезвычайно актуальным, что и явилось следующей задачей настоящего исследования.

В настоящей работе в качестве потенциальных дополнительных биомаркеров для усиления прогностического значения известных шкал коморбидности были исследованы протеомные биомаркеры плазмы крови: отдельные цитокины (IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6, IL-18, IL-2, IFN γ , IL-1RA, IL-10) и ростовые факторы (VEGF, GM-CSF), а также свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ-k и СЛЦ- λ). Причиной такого выбора явились результаты исследований, отраженные в литературе последних лет, в которых обсуждается значение данных биомаркеров в прогнозировании исхода и эффективности терапии ММ [1; 19; 21; 35; 88; 115; 118; 121; 122; 131; 141; 142; 149; 164; 169; 172; 173; 180; 187; 192; 200].

Так, согласно данным литературы доказано, что в процессе развития любых злокачественных новообразований происходит изменение взаимодействия опухолевых клеток и иммунной системы, которое сопровождается нарушениями в системе цитокинов и проявляется дисбалансом продукции и регуляции этих

биологически активных веществ, что оказывает влияние на течение опухолевой прогрессии [115]. При ММ нарушения иммунной системы также играют важную роль в процессе созревания и дифференцировки опухолевого клона. Миеломные клетки, взаимодействуя с костномозговым микроокружением, стимулируют секрецию IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-3, IL-8, IL-18, TNF- α , VEGF, M-CSF и GM-CSF, которые способствуют усилению пролиферации плазматических клеток и клеток-предшественников опухолевого клона за счет подавления FAS-индуцированного апоптоза, а также дексаметазон-индуцированной гибели опухолевых клеток, снижая эффективность лекарственных препаратов, стимулируют образование *de novo* сосудов в зоне опухолевого роста, усиливая способность к миграции и метастазированию, а также модулируют функциональную активность иммунокомпетентных клеток в структуре и микроокружении опухоли, способствуя выживанию и росту опухолевого клона [115; 192].

Рядом исследований показана корреляция концентрации отдельного спектра цитокинов с агрессивностью течения заболевания, метастатическим потенциалом, риском развития рецидивов и продолжительностью жизни больных ММ и другими солидными новообразованиями [52; 88; 115; 120; 121; 122; 130; 148; 200]. Таким образом, связь концентрации цитокинов с основными свойствами злокачественной ткани делает возможным использование данных биомаркеров в качестве предикторов опухолевой прогрессии, а их добавление в качестве константного критерия в прогностические шкалы может позволить с большей надежностью формировать группы высокого риска прогрессирования и неблагоприятного исхода, давая возможность персонифицированного подхода к выбору терапии.

Полученные в настоящей работе результаты выявили наличие у пациентов с ММ в дебюте заболевания цитокинового дисбаланса со значительным статистически значимым увеличением, по сравнению с группой контроля, концентрации провоспалительных цитокинов и изучаемых ростовых факторов, а также менее значимым увеличением концентрации противовоспалительных IL-10 и IL-1RA (концентрация IL-1 β была выше чем в контрольной группе в 1,8 раза

($p = 0,032$), $\text{TNF}\alpha$ – в 5,7 раза ($p < 0,01$), IL-6 и IL-8 – в 5,8 раз ($p < 0,01$), IL-18 – в 1,5 раза ($p = 0,024$), $\text{IFN}\gamma$ – в 17,9 раз ($p < 0,01$), VEGF – в 4,9 раза ($p < 0,01$), а GM-CSF – в 4,8 раза, соответственно ($p < 0,01$), IL-1RA – в 1,9 раза ($p = 0,026$), а IL-10 – в 3 раза соответственно ($p < 0,01$), создающего благоприятные условия для возникновения и дальнейшей экспансии опухолевого клона, что согласуется с данными литературы и подтверждает их участие в патогенезе развития и прогрессирования ММ [115; 120; 121; 122; 130; 148; 200].

Так, согласно данным литературы, известно, что повышение концентрации $\text{TNF}\alpha$ и IL-1 β через воздействие на транскрипционные факторы как опухолевых, так и иммунокомпетентных клеток активирует выработку IL-6, который является одним из основных цитокинов, стимулирующих пролиферацию опухолевых плазматических клеток при ММ. В дальнейшем, в синергизме с IL-6, $\text{TNF}\alpha$ и IL-1 β обуславливают активацию остеокластов с развитием остеодеструктивного синдрома и способствуют усилению пролиферативной и метастатической активности миеломных клеток за счет активации процессов межклеточного взаимодействия, стимулируя продукцию молекул эндотелиально-лейкоцитарной и васкулярно-клеточной адгезий [115; 120; 121; 122; 130; 148; 184; 200]. В свою очередь, опосредованное IL-6 взаимодействие IL-1 β и VEGF, обуславливает усиление ангиогенеза и метастатического потенциала миеломных клеток. IL-18, принадлежащий к семейству цитокинов IL-1, в синергизме с IL-6 также увеличивает секрецию ангиогенных цитокинов (VEGF), способствуя прогрессированию опухолевого процесса и уменьшению выживаемости больных ММ [115], что подтверждается в нашем исследовании наличием коореляционной взаимосвязи данных цитокинов между собой и с показателями, отражающими агрессивность течения ММ и объем опухолевой массы.

GM-CSF, относящийся к семейству ростовых факторов, индуцирующих дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток, известен также как фактор роста лимфоцитов, наряду с IL-3 и IL-7. По данным ряда авторов, GM-CSF может играть роль в регуляции клеток-предшественников опухолевого клона при ММ. Полученная в нашем исследовании отрицательная корреляционная взаимосвязь

GM-CSF с IL-6, основным цитокином, участвующим в модуляции пролиферативной активности опухолевых плазматических клеток, может говорить о необходимости снижения секреции GM-CSF для уменьшения вероятности опосредованной GM-CSF дифференцировки клеток-предшественников опухолевого клона и увеличения их пула в костном мозге [21; 115; 172; 173].

Значение таких цитокинов, как IL-1RA и IL-10 при ММ в литературных источниках описывается неоднозначно. Так, IL-1RA, являясь противовоспалительным цитокином и продуцируясь в ответ на стимуляцию провоспалительными агентами IL-1 β и IFN β , нейтрализует активность IL-1, опосредуя тем самым снижение секреции IL-6 и уменьшение пролиферативной активности миеломных клеток [115].

IL-10, являясь самым мощным противовоспалительным цитокином, также может ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов и снижать экспрессию МНС I класса опухолевыми клетками, за счет чего повышается их чувствительность к цитотоксическому влиянию натуральных киллеров и замедляется рост опухолевого клона [115; 121]. Однако в синергизме с ангиогенными (VEGF) и пролиферативными факторами (BAFF и IL-6), IL-10, благодаря своим иммуносупрессивным свойствам, помогает опухоли избежать иммунного надзора, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания [115; 122]. В настоящем исследовании наличие положительной корреляционной взаимосвязи IL-1RA и IL-10 с основными провоспалительными цитокинами IL-6, IL-1 β и IL-18, с одной стороны, можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на чрезмерное увеличение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, вырабатываемых активированными макрофагами, а с другой стороны, как сдвиг иммунного ответа в противовоспалительную сторону с целью подавления противоопухолевого иммунитета.

Выявленная в нашем исследовании статистически значимая корреляционная взаимосвязь изучаемых цитокинов и ростовых факторов с параметрами, отражающими объем опухолевой массы и агрессивность течения ММ (стадией по

ISS и Durie-Salmon, концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина, гемоглобина, СФК, активностью ЛДГ, наличием мягкотканых плазмоцитом, глубиной ответа на терапию), подтвердила возможность использования данных биомаркеров в качестве самостоятельных факторов неблагоприятного прогноза ММ. Проведенный в дальнейшем многофакторный регрессионный анализ Кокса подтвердил независимое статистически значимое неблагоприятное прогностическое значение в отношении общей выживаемости больных ММ для концентрации $IL-18 \geq 512,5$ пг/мл (ОШ – 1,832 (95 % ДИ 1,612–4,541, $p = 0,003$), $IL-6 \geq 19,6$ пг/мл (ОШ – 1,644 (95 % ДИ 1,205–2,342, $p = 0,002$) и $VEGF \geq 452,3$ пг/мл (ОШ – 1,533 (95 % ДИ 1,327–1,845, $p = 0,002$).

Помимо выявленной ассоциации исследуемых цитокинов с факторами неблагоприятного прогноза ММ в настоящем исследовании была показана статистически значимая взаимосвязь сывороточной концентрации цитокинов и ростовых факторов с группами риска индекса коморбидности MCI, что указывает на вклад коморбидной патологии в усугубление цитокинового дисбаланса у больных ММ и их взаимоотягощающее влияние друг на друга.

Механизмы развития коморбидности до конца не изучены и не всегда ясны, однако в большинстве случаев, она формируется на основе общих патогенетических механизмов совместно развивающихся заболеваний. В числе общих механизмов для ММ и основных коморбидных заболеваний, сопровождающих течение данного опухолевого процесса и оказавших статистически значимое влияние на снижение ОВ больных (нарушения ритма (ФП) и проводимости, ХСН, ХБП, ХОБЛ, конституциональное ожирение, идиопатический хронический панкреатит), наиболее важным является системное воспаление. Известно, что воспалительный процесс независимо от вызывающих его причин протекает стандартно и является «монопатогенетической» реакцией, сопровождающейся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. Кроме того, системное воспаление проявляется

окислительным стрессом, повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы, среди которых выделяют: провоспалительные цитокины (IL-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18), фактор некроза опухоли (ФНО- α), матриксные металлопротеиназы (ММП), С-реактивный белок (СРБ) и т. д. [5; 18; 45; 115].

Большинство цитокинов, принимающих участие в патогенезе развития, а также прогрессирования опухолевого клона при ММ и показавшие в настоящем исследовании статистически значимое прогностическое значение в отношении общей выживаемости больных, являются звеньями иммуновоспалительной реакции организма при наиболее часто встречающихся у больных ММ коморбидных заболеваниях сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной и других систем, обуславливая единые механизмы прогрессирования и декомпенсации этих состояний и способствуя их взаимоотягощающему влиянию друг на друга при совместном течении [19; 36; 117; 118].

Известно, что взаимоотягощению ММ и АГ способствует неспецифическое персистирующее системное воспаление, которое приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению выработки эндотелина и тромбоксана, а также к сосудистому ремоделированию и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изучение цитокинового статуса и СРБ у пациентов с АГ показало, что уровень провоспалительных маркеров увеличивается по мере повышения АД. Таким образом, наличие системного воспалительного процесса при ММ у лиц с повышенным артериальным давлением может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и вмешиваться в патогенетические механизмы прогрессирования АГ [5; 6].

Несомненно, среди механизмов взаимоотягощения ММ и ишемической болезни сердца (ИБС), при их совместном течении, также основную роль играет системное воспаление [42]. На сегодняшний день хорошо известно, что высокая концентрация различных системных маркеров воспаления (СРБ, IL-6, IL-18 и ФНО- α), которые также являются неотъемлемой частью патогенеза развития и прогрессирования ММ, ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием

его осложнений [4; 5; 9; 120; 121; 122]. В связи с чем в последние годы они считаются независимыми факторами риска кардиоваскулярной патологии и острого коронарного синдрома (ОКС). Так, СРБ, будучи центральным белком острой фазы воспаления, может усугублять воспалительный каскад, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и ФНО- α периферическими моноклеарными клетками, активируя систему комплемента, стимулируя захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием. Взаимодействуя с другими провоспалительными цитокинами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» (ксантомных) клеток [5; 6]. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в основании атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий, лежащих в основе ОКС [5; 6]. Помимо этого, увеличение провоспалительных цитокинов (ФНО α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18) способствует формированию ремоделирования миокарда [8; 9]. Структурное ремоделирование включает в себя изменение числа и размера кардиомиоцитов, воспаление, развитие жировой дегенерации, накопление внеклеточного матрикса и формирование фиброза, составляющих основу структурного и функционального ремоделирования предсердий [5]. В свою очередь, структурное ремоделирование обуславливает формирование электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза, некроза и фиброза в миокарде являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям, создавая множественные условия для формирования нарушений ритма и проводимости, в частности фибрилляции предсердий [36; 44]. Таким образом, в дебюте заболевания и на этапе опухолевой прогрессии множественная миелома, течение которой сопровождается выраженным цитокиновым дисбалансом с преобладанием провоспалительного спектра, а также реологическими и метаболическими изменениями крови, является фактором, провоцирующим

развитие инфаркта миокарда, и триггером ОКС и нарушений ритма у пациентов с ИБС при их совместном течении.

Не вызывает сомнений, что взаимоотношающее влияние ММ и заболеваний бронхолегочной системы также может быть обусловлено системным воспалением. Общеизвестно, что в основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (бронхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды), приобретая зачастую системный характер при часто рецидивирующей форме заболевания. Согласно литературным данным локальный воспалительный ответ в легких у пациентов с ХОБЛ сопровождается активацией системного воспаления, которое способствует усилению оксидативного стресса и приводит к нарушению эндотелиальной функции сосудов [5; 18; 23]. Указанные процессы обусловлены действием различных острофазовых показателей (СРБ, IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α), концентрация и активность которых существенно возрастают при ХОБЛ. Возникающая при совместном течении ХОБЛ и ММ системная воспалительная реакция, вовлекая в процесс внутрисосудистые нейтрофилы, систему гемостаза и комплемента, а также стромальные клетки периваскулярной соединительной ткани, приводит к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до появления полиорганной недостаточности, обуславливая осложнения лечения и декомпенсацию опухолевого процесса и совместно текущих соматических заболеваний [4; 5; 15; 17; 23; 131].

В настоящее время доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического депо, но представляет собой орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [19]. Субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, индуцированное адипоцитами, следует рассматривать как одно из патогенетических звеньев развития ожирения и его хронизации, а также как возможный механизм взаимоотношающего влияния ММ и ожирения. Согласно данным современной литературы, при ожирении на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и

Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами, которые определяют начальные механизмы развития воспаления. Определено, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, увеличению их функциональной активности, которое сопровождается повышением синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) жировыми клетками и ведет к последующему формированию системного воспалительного ответа [19].

Результатами нашего исследования доказано сочетанное влияние опухолевого процесса и сопутствующей патологии на усиление цитокинового дисбаланса у больных ММ, приводящего к их взаимоотношающему влиянию, что согласуется с приведенными выше данными литературы. У больных ММ из группы высокого риска индекса MCI, характеризующихся статистически значимо большей частотой развития негематологических нежелательных явлений химиотерапии, госпитализаций для коррекции обострений сопутствующих заболеваний, а также летальности, не связанной с прогрессированием ММ, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF α , а также ростовых факторов VEGF, GM-CSF и противовоспалительного IL-10 оказалась статистически значимо выше, чем в группе контроля и у пациентов с ММ из группы стандартного риска MCI (IL-1 β – был выше в 1,8 раза чем у пациентов из группы стандартного риска и в 2,3 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$; TNF α – выше в 2,8 и 12,9 раза, соответственно, $p < 0,01$; IL-6 – в 2,4 раза выше, чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и в 12,7 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$; IL-8 – выше в 2,5 и 12,4 раза, соответственно, $p < 0,01$; IL-18 – в 1,9 раза выше, чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и в 1,8 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$; IL-10 – выше в 1,9 и 3,8 раза, соответственно, $p < 0,01$; IL-1RA – в 1,3 раза выше, чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и 1,4 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,05$; VEGF – в 2,1 раза выше, чем у пациентов из группы стандартного риска MCI и в 4,9 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$; GM-CSF – выше в 2,4 и 1,3 раза соответственно, $p < 0,01$), что подтверждает вклад сопутствующей патологии в увеличение дисбаланса цитокинов у больных ММ.

Таким образом, связь концентрации цитокинов с основными параметрами, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения и соматическую отягощенность при ММ, делает возможным их использование в качестве предикторов опухолевой прогрессии, а добавление данных биомаркеров в качестве константного критерия в прогностические шкалы может позволить с большей надежностью формировать группы высокого риска прогрессирования и неблагоприятного исхода, давая возможность персонифицированного подхода к выбору терапии.

Еще одним из перспективных биомаркеров протеома плазмы крови, рассматриваемых нами в качестве потенциальной дополнительной переменной для усиления прогностической значимости индексов коморбидности, используемых для формирования терапевтических групп с разной интенсивностью лечения, являлись свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ-к и СЛЦ-λ), прогностическая роль которых была показана в зарубежных и отечественных исследованиях [1; 35; 142; 164]

Так, Kyrtsolis M.C. с соавторами впервые установили, что измененное соотношение легких цепей в дебюте ММ ассоциируется с плохим прогнозом, худшей общей выживаемостью и более коротким временем до начала терапии. Пятилетняя ОВ в данном исследовании, независимо от стадии ISS, составила 82 % и 30 % для пациентов с соотношением к/λ СЛЦ меньше или больше медианного значения соответственно [164].

Аналогичные результаты были получены в исследовании клиники Мейо, где аномальное соотношение к/λ СЛЦ на этапе первичной диагностики ММ также оказалось независимым фактором прогноза. В данном исследовании пациенты с соотношением к/λ СЛЦ $< 0,03$ или > 32 характеризовались худшим прогнозом и меньшей ОВ по сравнению с пациентами, у которых значение соотношения к/λ СЛЦ соответствовало нормативным значениям (Me ОВ составила 30 и 48 месяцев соответственно) [164].

Garcia de Veas Silva с соавторами показали, что 98 % пациентов с ММ на момент постановки диагноза имеют аномальное соотношение сывороточных

СЛЦ, что свидетельствует о высокой диагностической чувствительности исследования сывороточных свободных легких цепей. При проведении многофакторного анализа измененное соотношение k/λ СЛЦ > 47 имело независимое прогностическое значение для ОБ наряду с $\beta 2$ -микроглобулином и стадиями ISS, что подтверждает прогностическую ценность исследования СЛЦ- k и СЛЦ- λ и соотношения k/λ СЛЦ при ММ [164]. Схожие результаты были получены ранее в исследованиях van Rhee F. и Sthaneshwar P. с соавторами [169].

В исследовании Y. Xu с соавторами, высокое отношение k/λ СЛЦ было связано с более короткой медианой ОБ, независимо от лечения, включающего новые или традиционные препараты [100].

Iwama K-I. и соавторы в исследовании, проведенном на популяции из 126 пациентов с ММ, показали благоприятное влияние нормализации соотношения k/λ СЛЦ на увеличение ОБ и выживаемости без прогрессирования, причем положительный эффект нормализации отношения k/λ СЛЦ на ОБ наблюдался среди групп с разным терапевтическим ответом согласно классификации IMWG (ЧР, ОХЧР, ПР) [149]. Аналогичные данные были получены в исследовании A. Moustafa с соавторами, согласно которым нормализация отношения k/λ СЛЦ обеспечивала более благоприятный прогноз, независимо от степени ответа, у пациентов, не достигших ПР [195].

В исследовании Н. В. Любимовой с соавторами, диагностическая чувствительность исследования сывороточных СЛЦ у пациентов с впервые диагностированной ММ составила 87,3 % в целом по группе, 89,9 % – в группе больных IgG ММ, 63,2 % – при IgA миеломе и 100 % при миеломе Бенс-Джонса. Диагностическая чувствительность соотношения k/λ СЛЦ составила 89,8 %. В группе больных ММ с неблагоприятным соотношением k/λ СЛЦ > 140 или $< 0,04$ значения однолетней и двухлетней ОБ были статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов с соотношением k/λ СЛЦ в пределах интервала 0,04–140 (1- и 2-летняя ОБ – 84,2 % и 64,8 % соответственно – в группе с k/λ СЛЦ > 140 или $< 0,04$ против 95,7 % и 90,1 % – в группе с k/λ СЛЦ в пределах интервала 0,04–140 соответственно, $p = 0,03$) [35].

В настоящем исследовании анализ прогностического значения сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) показал, что патологическое соотношение k/λ СЛЦ, определяемое как соотношение вовлеченных и невовлеченных СЛЦ, наблюдалось у 98,6 % обследованных пациентов с ММ, что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ по сравнению со стандартным иммунохимическим исследованием (чувствительность стандартного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией в нашем исследовании составила – 94 %).

Корреляционный анализ между значением соотношения k/λ СЛЦ, а также концентрацией сывороточных СЛЦ- k и СЛЦ- λ в целом по группе с известными клиническими и лабораторными факторами неблагоприятного прогноза при ММ показал статистически значимую положительную корреляционную взаимосвязь данных биомаркеров с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина (для соотношения k/λ СЛЦ $r_s = 0,461$, $p < 0,001$; для СЛЦ- k – $r_s = 0,42$, $p < 0,001$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,40$, $p < 0,001$, соответственно), креатинина (для соотношения k/λ СЛЦ – $r_s = 0,380$, $p = 0,002$; для СЛЦ- k – $r_s = 0,332$, $p < 0,001$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,31$, $p < 0,001$), процентом плазматических клеток в КМ (для соотношения k/λ СЛЦ – $r_s = 0,42$, $p < 0,001$; для СЛЦ- k – $r_s = 0,41$, $p < 0,001$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,37$, $p = 0,012$), активностью ЛДГ (для соотношения k/λ СЛЦ – $r_s = 0,52$, $p < 0,001$; для СЛЦ- k – $r_s = 0,481$, $p = 0,006$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,44$, $p = 0,007$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина (для соотношения k/λ СЛЦ – $r_s = (-0,41)$, $p < 0,001$; для СЛЦ- k – $r_s = -0,314$, $p = 0,002$), что указывает на самостоятельное прогностическое значение сывороточных СЛЦ при ММ. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса подтвердили неблагоприятное прогностическое значение в отношении ОВ больных ММ для выбранного порогового значения соотношения k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , которое соответствовало верхнему и нижнему квартилю значений данных биомаркеров в целом по группе, (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481), $p < 0,001$), наряду с такими известными маркерами неблагоприятного прогноза ММ, как концентрация креатинина > 177 мкмоль/л, альбумина < 35 г/л, гемоглобина < 100 г/л,

$\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л, активность ЛДГ > 450 МЕ/л и стадии II и III по ISS, что подтверждает самостоятельное прогностическое значение СЛЦ при ММ и указывает на возможность использования данных биомаркеров для оценки исхода, а также для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования.

Согласно результатам нашего исследования, выделенные для стратификации пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза пороговые значения соотношения k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , оказались выше, чем в приведенных ранее результатах Y. Xu et al. [100] (соотношение k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 25) и J. L. Garcia de Veas Silva et al. [164] (соотношение k/λ СЛЦ < 47 или ≥ 47), но были близки к значениям, полученным P. Sthaneshwar et al. [169] (соотношение k/λ СЛЦ $> 50,5$ и $< 0,04$) и Н. В. Любимовой (соотношение k/λ СЛЦ > 140 или $< 0,04$) [35]. Между тем все анализируемые пороговые значения показали достоверные результаты с точки зрения прогноза общей выживаемости, что является подтверждением не только диагностической и прогностической значимости определения СЛЦ у больных ММ, но и правомочности использования значения соотношения k/λ СЛЦ в качестве стратификационного показателя для распределения пациентов в прогностические группы.

Так, анализ общей выживаемости в зависимости от выбранного в нашем исследовании порогового значения соотношения k/λ СЛЦ показал статистически значимое различие ОВ между анализируемыми прогностическими группами (5-летняя ОВ составила $(70,2 \pm 2,5)$ в группе с k/λ СЛЦ $0,04$ – 65 против $(39,9 \pm 3,4)$ % в группе с k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 соответственно, $\log \text{rank } p = 0,016$).

Таким образом, выявленная взаимосвязь концентрации СЛЦ- k и СЛЦ- λ , цитокинов, ростовых факторов, а также соотношения k/λ СЛЦ с основными показателями, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения и выживаемость, подтверждает возможность их использования в качестве предикторов неблагоприятного исхода ММ и потенциальных биомаркеров, увеличивающих прогностическое значение индексов коморбидности для выбора персонифицированной терапии.

Одной из задач настоящего исследования было увеличение прогностических возможностей известных шкал коморбидности в предсказании исхода и персонификации терапии ММ. Данная задача была решена путем модификации индекса коморбидности MCI, который был выбран в связи с тем, что проведенное в настоящей работе сравнительное исследование прогностической значимости индексов коморбидности CCI, CIRS-G и MCI показало его наибольшую информативность в предсказании общей выживаемости, а также эффективности и переносимости терапии первой линии у пациентов с ММ. Больные, отнесенные к группе высокого риска по MCI, вне зависимости от возраста, характеризовались меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии, большей частотой развития гематологических и негематологических нежелательных явлений (НЯ) ХТ, в том числе, НЯ ≥ 3 степени, большей частотой редукции дозы препаратов, отмены курсового лечения и увеличения промежутков между курсами ХТ, а также большей частотой госпитализаций в стационар для коррекции возникших осложнений терапии и декомпенсации сопутствующих заболеваний и меньшей выживаемостью без прогрессирования, по сравнению с больными, отнесенными в группу стандартного риска по MCI. Полученные результаты позволяют утверждать, что распределение больных в группы риска индекса MCI дает возможность наиболее оптимально выбрать адаптированные к риску терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения лечения. В связи с выше перечисленным, индекс MCI был выбран в нашем исследовании для дальнейшей модификации и усиления его прогностической значимости путем добавления дополнительной переменной, отражающего молекулярно-биологические характеристики опухоли, для выбора персонифицированной терапии.

Метод модификации индекса MCI основывался на выборе потенциально подходящих независимых прогностических факторов неблагоприятного исхода ММ с последующим присвоением каждому из факторов определенного веса,

согласно значений отношения шансов (ОШ), полученных в регрессионном анализе Кокса.

В качестве потенциальных дополнительных переменных для усиления прогностического значения индекса MCI в настоящей работе были исследованы протеомные биомаркеры плазмы крови, которые могут служить в качестве биомаркеров физиологических и патологических ответов на проводимое лечение: отдельные цитокины (IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6, IL-18, IL-2, IFN γ , IL-1RA, IL-10), ростовые факторы (VEGF, GM-CSF) и свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ), а также известные факторы неблагоприятного прогноза ММ (возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, стадия по ISS, уровень сывороточных легких цепей иммуноглобулинов и их соотношение, процентное содержание плазматических клеток в костном мозге, сывороточный уровень креатинина, ЛДГ, кальция, альбумина, β 2-микроглобулина, наличие экстрамедулярных мягкотканых плазмочитом, уровень гемоглобина).

Для определения прогностической значимости дополнительных переменных, потенциально подходящих для модификации индекса MCI, в регрессионном анализе Кокса оценивалось их влияние на общую выживаемость исследуемых пациентов с ММ. Переменные с наибольшим значением ОШ в регрессионном анализе Кокса были отобраны для модификации индекса MCI.

В результате проведенных исследований в качестве дополнительной к MCI переменной нами было выбрано соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , в связи с тем, что данный биомаркер протеома плазмы крови, в настоящем исследовании, показал наибольший риск развития неблагоприятного исхода ММ в регрессионном анализе Кокса по сравнению с другими потенциальными биомаркерами и известными факторами неблагоприятного прогноза (κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 – ОШ – 3,851, $p < 0,001$, по сравнению с IL-18 $\geq 512,5$ пг/мл (ОШ – 1,832, $p = 0,003$), IL-6 $\geq 19,6$ пг/мл (ОШ – 1,644, $p = 0,002$), VEGF $\geq 452,3$ пг/мл (ОШ – 1,533, $p = 0,002$), стадией по ISS II и III (ОШ – 1,892, $p = 0,003$ и ОШ – 3,210 (95 % ДИ 2,660–3,772, $p < 0,001$), концентрацией β 2-микроглобулина $> 3,5$ мг/л (ОШ – 3,011, $p < 0,001$), активностью ЛДГ > 450 Ед/л (ОШ – 1,920,

$p = 0,004$), а также соматическим статусом по шкале Карновского $\leq 70\%$ (ОШ – 2,260, $p < 0,001$ и ECOG ≥ 2 (ОШ – 3,240, $p < 0,001$).

Добавление к MCI выбранной дополнительной переменной (соотношения k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65) привело к созданию прогностической аддитивной модели из 4 факторов неблагоприятного прогноза с практически равнозначными значениями ОШ (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКD-EPI) (ОШ – 2,105 (95 % ДИ 1,960–2,243), $p = 0,002$), общее состояние по шкале Карновского $\leq 70\%$ (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472), $p < 0,001$), ХОБЛ (со средней (50 % $\leq$ ОФВ₁ $< 80\%$) и тяжелой (30 % $\leq$ ОФВ₁ $< 50\%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции) (ОШ – 2,252 (95 % ДИ 1,967–2,343), $p = 0,002$), а также соотношение k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481), $p < 0,001$).

Далее, каждому из четырех неблагоприятных факторов с учетом их равнозначной величины отношения шансов (ОШ), был присвоен вес, равный 1 баллу. Таким образом, наличие каждого аддитивного фактора соответствовало 1 баллу, а его отсутствие – 0 баллов. В результате объединения этих 4 переменных получилась 5-балльная взвешенная шкала, названная нами модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-MCI).

Шкала предполагает выделение двух групп риска, достоверно различающихся по показателям общей выживаемости больных ММ. Группу высокого риска (5-летняя ОВ = 19,5 % $\pm$ 2,5 %) составляют пациенты, у которых есть 3 и более показателя шкалы М-MCI (≥ 3 балла) и у этой категории больных оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз, используемых в курсах ХТ препаратов, во избежание излишней токсичности. Группу стандартного риска (5-летняя ОВ = 76,6 % $\pm$ 2,7 %) составляют пациенты с количеством баллов от 0 до 2, которым показана стандартная терапия по программам соответствующим возрастной группе.

Сравнительный анализ информативности М-MCI и MCI показал статистически значимое большую частоту встречаемости сопутствующей патологии при использовании индекса М-MCI (наличие хотя бы одного аддитивного фактора, включенного в М-MCI, наблюдалось у 95,2 % пациентов с

ММ против 85,9 % больных при использовании индекса МСІ ($\chi^2 = 5,55$, $p = 0,019$), а также наличие более строгих критериев отбора пациентов в группу высокого риска по сравнению с индексом МСІ, позволяющих проводить более точную оценку физического состояния больных ММ (при разделении больных ММ на группы риска с использованием индекса М-МСІ, число пациентов, отнесенных к группе высокого риска составило 25,7 % против 39,9 % – при использовании МСІ соответственно ($\chi^2 = 4,50$, $p = 0,034$)).

По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода, модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСІ) превосходит свой прототип – индекс МСІ (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-МСІ составила $(19,5 \pm 2,5)$ % против $(76,6 \pm 2,7)$ % в группе стандартного риска М-МСІ, $\log \text{rank } p = 0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска МСІ составила $(36,5 \pm 3,4)$ % против $(76,3 \pm 2,5)$ % в группе стандартного риска М-МСІ, $\log \text{rank } p = 0,012$); $\chi^2 = 33,6$, $p < 0,001$ для индекса МСІ против $\chi^2 = 64,2$, $p < 0,001$ для индекса М-МСІ), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение М-МСІ в отношении исхода ММ. Ценность предлагаемой прогностической шкалы была также подтверждена результатами ROC-анализа, который показал, что М-МСІ имеет высокую прогностическую значимость (площадь под кривой (AUC) составляет 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936, $p < 0,001$) и превосходит по точности индекс МСІ (площадь под кривой (AUC) для шкалы МСІ – 0,686 (95 % ДИ 0,571–0,721, $p < 0,001$), различия были достоверны ($p = 0,0043$)).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), увеличивает прогностическую значимость индекса МСІ в отношении предсказания неблагоприятного исхода у больных ММ, позволяя оценить влияние на исход не только сопутствующих заболеваний, но и опухолевого процесса. Распределение пациентов на группы риска, согласно предлагаемой шкалы М-МСІ, позволит наиболее оптимально выбрать персонифицированные терапевтические подходы для пациентов с ММ и

прогнозировать неблагоприятный исход на этапе первичной диагностики заболевания.

Кроме того, достоинствами М-МСІ является простота определения входящих в него прогностических факторов. Так, два из 4 маркеров шкалы М-МСІ ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м² (по формуле СКD-EPI), соотношение k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65) являются количественными, относительно недороги и определяются в сыворотке крови в клинической лаборатории у всех пациентов с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике. Определение двух других показателей также не вызывает сложностей в реальной клинической практике: шкала Карновского доступна в онлайн режиме в виде интерактивного приложения и проста в интерпретации, а исследование объема форсированного выдоха (ОФВ1) для определения степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ доступно в рамках проведения обычной спирографии. Кроме того, информацию о наличии и тяжести сопутствующих заболеваний, а именно ХОБЛ, можно найти в медицинской документации пациента.

Примером предлагаемой в нашем исследовании аддитивной шкалы, прогнозирующей риск неблагоприятного исхода на основе оценки сопутствующей патологии и молекулярно-биологических параметров опухоли, является, наиболее информативный при ММ, пересмотренный индекс коморбидности множественной миеломы (R-MCI) [43]. Однако при расчете данного индекса, помимо определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), общего состояния по шкале Карновского, степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ, необходимо исследование инструментальной активности повседневной жизни (IADL) и цитогенетических аномалий, которые считаются одним из наиболее важных прогностических факторов у пациентов с ММ, но трудоемки, дороги и мало доступны большинству российских пациентов, что затрудняет применение данной шкалы в условиях реальной клинической практики [43].

Поскольку цитогенетическое исследование не проводилось большинству пациентов, включенных в настоящее исследование, ввиду ограниченной

доступности данного метода диагностики в реальной клинической практике, взаимосвязь концентрации вовлеченных СЛЦ и соотношения k/λ СЛЦ с наличием цитогенетических аномалий в нашей работе не оценивалась. Тем не менее, ряд зарубежных исследований показали, что цитогенетические аномалии были взаимосвязаны с высокой концентрацией вовлеченных СЛЦ и соотношением k/λ СЛЦ [164]. Так, S. Kumar et al. продемонстрировали связь высокой концентрации вовлеченных СЛЦ и аномального соотношения k/λ СЛЦ с наличием транслокаций тяжелых цепей Ig и плохим прогнозом. При этом, обнаружение t [14; 16] характеризовалось наибольшей концентрацией вовлеченных СЛЦ и аномальным соотношением k/λ СЛЦ [164]. В исследовании D. W. Jekarl et al, высокое значение соотношения k/λ СЛЦ также было связано с наличием аномального кариотипа со сложными мутациями и значительной плазмоклеточной инфильтрацией КМ [111]. Таким образом, выявленная взаимосвязь между цитогенетическими аномалиями и вовлеченными СЛЦ, обнаруженная в данных исследованиях, подтверждают наш вывод о том, что соотношение k/λ СЛЦ является важным самостоятельным прогностическим фактором у пациентов с ММ. Кроме того, определение концентрации СЛЦ обладает преимуществами по сравнению с проведением цитогенетического анализа, ввиду быстроты и легкости их детекции в сыворотке крови, а также более низкой себестоимости исследования. Следует также отметить, что при разработке и валидации пересмотренного индекса коморбидности ММ (R-MCI) исключение результатов цитогенетики из переменных данной шкалы, статистически значимо не уменьшало прогностического значения R-MCI [43], что подтверждает правомочность использования, предлагаемого нами M-MCI, несмотря на отсутствие в его составе цитогенетических маркеров.

Кроме того, предлагаемая прогностическая шкала создана на основе данных, полученных от Российских пациентов, на независимой группе больных, в реальной клинической практике, что усиливает ее практическую значимость, в то время как ее прототипы были апробированы и валидированы, в основном, на когортах пациентов из клинических исследований в зарубежных клиниках.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что важность оценки коморбидности у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса не вызывает сомнений. Индексы коморбидности являются надежным инструментом для стратификации больных на стандартные или интенсивные протоколы терапии с целью минимизации осложнений лечения и улучшения прогноза. Для анализа коморбидности больных ММ наиболее доступным и надежным является индекс коморбидности множественной миеломы (МСІ), показавший достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю общей выживаемости. Добавление биомаркеров, отражающих биологические свойства опухоли (соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), увеличивает прогностическую значимость индекса МСІ в отношении оценки риска неблагоприятного исхода у больных ММ, что позволяет наиболее оптимально выбрать персонифицированные терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход на этапе первичной диагностики заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного исследования показал, что в реальной клинической практике у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса, вне зависимости от выбранного инструмента оценки коморбидности, зарегистрирована высокая, увеличивающаяся с возрастом, частота сопутствующих заболеваний, что обусловлено возрастным составом данной группы больных и наличием факторов, связанных с течением парапротеинемического гемобластоza.

Частота сопутствующих заболеваний, зарегистрированная в условиях реальной клинической практики в целом по группе, статистически значимо выше, чем у больных ММ, обследованных в рамках зарубежных клинических исследований (частота встречаемости коморбидности по данным литературы – 40,9 %–52 % против 89,3% в нашем исследовании в условиях реальной клинической практики, $\chi^2 = 52,42$, $p < 0,001$), что подтверждает различия когорт пациентов из клинических исследований и реальной клинической практики и доказывает важность персонифицированной оценки групп риска для выбора терапевтической тактики.

В структуре сопутствующей патологии, согласно индекса CIRS-G, во всех возрастных группах наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (78 %), желудочно-кишечного тракта (50,1 %), скелетно-мышечной (50,7 %), репродуктивной (50,4 %), эндокринной (32,8 %), гепатобилиарной (27,6 %), мочевыделительной (27,9 %) и респираторной (16,3 %) систем. Зарегистрированы отличия в распространенности сопутствующей патологии в зависимости от возраста пациентов. С увеличением возраста у больных ММ отмечался статистически значимый рост частоты встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной и респираторной систем, а также вторых опухолей, связанный с изменением патоморфоза заболеваний на фоне старения организма.

Среди отдельных сопутствующих заболеваний, оцениваемых индексом

CIRS-G, у больных ММ в целом по группе наиболее часто регистрировались эссенциальная АГ (66,1 %), стенокардия напряжения (19,8 %), фибрилляция предсердий (преимущественно персистирующая и пароксизмальная форма) (6,8 %), ХСН (15,9 %), ХОБЛ (11,4 %), хронический (хр.) *H. pylori*-ассоциированный гастрит (18,7 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (9,5 %), синдром раздраженного кишечника с диспепсией (19,5 %), хр. панкреатит (15,3 %), желчнокаменная болезнь (18,7 %), хр. некалькулезный холецистит (27,9 %), хр. пиелонефрит (19,2 %), мочекаменная болезнь (18,1 %), ХБП (53,7 %), в том числе, ХБП как проявление миеломной нефропатии (33,9 %) и ХБП как исход течения сопутствующих соматических заболеваний (19,8 %), деформирующий остеоартроз/артрит (50,7 %), сахарный диабет 2 типа (11,4 %) и абдоминальное ожирение (11,9 %). С увеличением возраста обследуемых отмечалось статистически значимое увеличение частоты сочетанного течения нескольких сопутствующих заболеваний в пределах одной (транснозологическая коморбидность) или разных систем (транссистемная коморбидность), что согласуется с данными литературы.

Сравнительный анализ оценочной роли индексов CCI и MCI показал схожее с индексом CIRS-G увеличение частоты сопутствующих заболеваний с увеличением возраста больных ММ. Таким образом, вне зависимости от выбранного метода оценки коморбидности у большинства пациентов с ММ в дебюте заболевания отмечалась высокая частота сопутствующих заболеваний с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов и статистически значимое повышение баллов изучаемых индексов коморбидности с увеличением возраста больных, что подтверждает необходимость оценки коморбидности у пациентов в реальной клинической практике с целью стратификации пациентов в терапевтические группы.

Для подтверждения прогностического значения отдельных сопутствующих заболеваний в отношении исхода ММ был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса, результаты которого подтвердили показанное ранее в исследованиях других авторов статистически значимое отрицательное

прогностическое значение в отношении ОВ для заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, почечной недостаточности (ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции – ОШ – 2,252, $p = 0,002$; ФП (персистирующая и пароксизмальная форма) и АВ-блокады – ОШ – 2,762, $p = 0,002$; ХСН $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН) – ОШ – 1,915, $p = 0,002$; ХБП $\geq$ 4 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) – ОШ – 2,105, $p = 0,002$), а также позволили выделить дополнительные предикторы ухудшения ОВ больных ММ среди сопутствующих заболеваний, которыми оказались хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью (ОШ – 1,864, $p = 0,001$) и абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²) – ОШ – 1,948, $p = 0,003$), наряду с такими известными факторами неблагоприятного прогноза, как стадия по ISS II и III, концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л, активность ЛДГ > 450 Ед/л, а также соматический статус по шкале Карновского $\leq 70\%$ и ECOG ≥ 2 , что подтвердило самостоятельное прогностическое значение коморбидности при ММ. Возраст пациентов (ОШ – 0,934, $p = 0,0453$) и их гендерная принадлежность (ОШ – 0,920, $p = 0,0520$) в нашем исследовании оказали менее значимое влияния на исход больных ММ.

Сравнительный анализ прогностических возможностей использованных в исследовании индексов CIRS-G, CCI и MCI показал, что наибольшее прогностическое значение в отношении предсказания ОВ, а также эффективности и токсичности терапии первой линии, имеет индекс MCI, в связи с его большей способностью, по сравнению с другими шкалами (CCI и CIRS-G), распределять пациентов в группы риска, различающиеся по показателю ОВ (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска MCI составила $(36,5 \pm 3,4) \%$ против $(76,3 \pm 2,5) \%$ в группе стандартного риска MCI, log rank $p = 0,012$ по сравнению с показателями ОВ, полученными для индексов CCI (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска CCI составила $(38,6 \pm 3,1) \%$ против $(69,3 \pm 3,4) \%$ в группе стандартного риска CCI, log rank $p = 0,032$) и CIRS-G (5-летняя ОВ у пациентов из группы высокого риска CIRS-G была равна $(42,9 \pm 3,8) \%$ против

($65,8 \pm 4,12$) % в группе стандартного риска CIRS-G, log rank $p = 0,122$).

Установлено, что пациенты с ММ, отнесенные к группе высокого риска МСІ, вне зависимости от возраста, характеризовались статистически значимо меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии (наилучший ответ (ПР + охЧР) был достигнут у 8,1 % пациентов из группы высокого риска по МСІ по сравнению с 28,6 % больных из группы стандартного риска по МСІ ($\chi^2 = 13,55$, $p < 0,001$); общий ответ – у 46,7 % и 75,2 % пациентов, соответственно ($\chi^2 = 17,59$, $p < 0,001$), большей частотой развития гематологических и негематологических нежелательных явлений ХТ (у 94,1 % против 70,4 % больных ($\chi^2 = 19,51$, $p < 0,001$), в том числе нежелательных явлений ≥ 3 степени (у 56,2 % и 23,8 % пациентов соответственно ($\chi^2 = 22,78$, $p < 0,001$), большей частотой редукции дозы препаратов (у 19,2 % из группы высокого риска МСІ против 8,5 % больных из группы стандартного риска МСІ, $\chi^2 = 6,67$, $p = 0,01$), отмены курсового лечения (у 7,5 % больных из группы высокого риска МСІ) и увеличения промежутков между курсами ХТ (у 20,5 % и 10,9 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 3,92$, $p = 0,048$), а также большей частотой госпитализаций в стационар для коррекции возникших осложнений терапии и декомпенсации сопутствующих заболеваний (у 15,3 % пациентов из группы высокого риска МСІ против 6,3 % больных из группы стандартного риска МСІ, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$) и меньшей выживаемостью без прогрессирования (медиана ВБП составила 11,5 месяца в группе высокого риска МСІ против 18,5 месяцев в группе стандартного риска МСІ, log rank $p = 0,022$, ОШ – 2,36 (95 % ДИ 1,52–4,27), что свидетельствует о негативном влиянии сопутствующей патологии на эффективность и переносимость противоопухолевого лечения пациентов с ММ и высокой прогностической способности МСІ.

Полученные результаты дают возможность утверждать, что распределение больных в группы риска индекса МСІ позволит наиболее оптимально выбрать персонифицированные, адаптированные к риску терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения лечения. У пациентов с ММ высокой группы риска, согласно индекса МСІ (2-3

балла), оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз используемых лекарственных препаратов во избежание излишней токсичности. Пациентам группы стандартного риска по MCI (0–1 балл) показана терапия полными дозами по программам, соответствующим возрастной группе.

Таким образом, оценка коморбидности у пациентов с ММ может являться полезным инструментом для стратификации больных на стандартные или интенсивные протоколы терапии с целью минимизации осложнений лечения и улучшения прогноза. Всем пациентам с множественной миеломой на этапе первичной ее диагностики рекомендуется оценивать сопутствующие заболевания. Для анализа коморбидности рекомендуется использовать индекс коморбидности множественной миеломы (MCI), показавший достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю общей выживаемости.

Для изучения роли отдельных биомаркеров в прогнозировании исхода ММ и определения возможности их дальнейшего использования в качестве потенциальных дополнительных критериев для усиления прогностического значения известных шкал коморбидности, была исследована концентрация в сыворотке крови отдельных цитокинов и ростовых факторов (IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6, IL-18, IL-2, IFN γ , IL-1RA, IL-10, VEGF, GM-CSF), а также свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k и СЛЦ- λ) на этапе первичной диагностики заболевания и проанализирована их взаимосвязь с известными факторами неблагоприятного прогноза, особенностями течения ММ и соматической отягощенностью.

Полученные результаты выявили наличие у пациентов с ММ в дебюте заболевания цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительного спектра цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-18, IL-8, IL-6, IL-2, IFN γ) и ростовых факторов (VEGF, GM-CSF), создающего благоприятные условия для возникновения и дальнейшей экспансии опухолевого клона, а также прогрессирования сопутствующих заболеваний в виду общности патогенетических механизмов их формирования. Доказано сочетанное влияние

опухолевого процесса и сопутствующей патологии на усиление цитокинового дисбаланса у больных ММ, приводящего к их взаимоотношающему влиянию.

Выявленная в исследовании статистически значимая корреляционная взаимосвязь изучаемых цитокинов и ростовых факторов с параметрами, отражающими объем опухолевой массы и агрессивность течения ММ (стадией по ISS и Durie-Salmon, концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина, гемоглобина, СФК, активностью ЛДГ, наличием мягкотканых плазмочитом, глубиной ответа на терапию), а также соматическую отягощенность больных (группы риска индекса коморбидности MCI), подтвердила возможность использования данных маркеров в качестве факторов неблагоприятного прогноза ММ. Проведенный многофакторный регрессионный анализа Кокса подтвердил независимое статистически значимое неблагоприятное прогностическое значение в отношении общей выживаемости больных ММ для концентрации IL-18 $\geq 512,5$ пг/мл (ОШ – 1,832 (95 % ДИ 1,612–4,541, $p = 0,003$), IL-6 $\geq 19,6$ пг/мл (ОШ – 1,644 (95 % ДИ 1,205–2,342, $p = 0,002$) и VEGF $\geq 452,3$ пг/мл (ОШ – 1,533 (95 % ДИ 1,327–1,845, $p = 0,002$).

Таким образом, связь концентрации цитокинов и ростовых факторов с основными параметрами, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения и соматическую отягощенность при ММ, делает возможным их использование в качестве предикторов опухолевой прогрессии, а добавление данных биомаркеров в качестве константного критерия в прогностические шкалы может позволить с большей надежностью формировать группы высокого риска прогрессирования и неблагоприятного исхода, давая возможность персонифицированного подхода к выбору терапии.

Анализ прогностического значения свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) показал, что патологическое соотношение к/л СЛЦ наблюдалось у большинства (98,64 %) обследованных пациентов, что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ по сравнению со стандартным иммунохимическим исследованием (чувствительность которого в нашем исследовании составила – 94,04 %). Анализ

взаимосвязи между концентрацией сывороточных СЛЦ на момент первичной диагностики заболевания и исходом ММ подтвердил их прогностическое значение. Согласно полученным результатам концентрация СЛЦ- $\kappa \geq 702$ мг/л и СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л и значение соотношения κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 – статистически значимо коррелировали с параметрами, отражающими объем опухолевой массы, а также агрессивность течения заболевания (концентрацией креатинина, альбумина, гемоглобина, $\beta 2$ -микроглобулина, активностью ЛДГ, степенью плазмоклеточной инфильтрации костного мозга, III стадией по ISS) и оказали статистически значимое негативное влияние на показатель ОВ при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481), $p < 0,001$), что подтверждает их самостоятельное прогностическое значение при ММ и указывает на возможность их использования для оценки исхода, а также для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования.

Анализ выживаемости в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ показал статистически значимое различие ОВ между анализируемыми прогностическими группами (5-летняя ОВ составила $(70,2 \pm 2,5)$ % в группе с κ/λ СЛЦ 0,04–65 против $(39,9 \pm 3,4)$ % в группе с κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 соответственно, $\log \text{ rank } p = 0,016$). Результаты проведенного исследования подтвердили, что определение СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза выживаемости. Полученные в настоящем исследовании результаты дополняют предыдущие исследования и подтверждают прогностическое значение выбранного нами порогового значения соотношения κ/λ СЛЦ в предсказании выживаемости больных ММ. Значение соотношения κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может быть использовано для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

Таким образом, выявленная взаимосвязь концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ , цитокинов, ростовых факторов, а также соотношения κ/λ СЛЦ с

основными показателями, отражающими объем опухолевой массы, агрессивность течения и выживаемость, подтверждает возможность их использования в качестве предикторов неблагоприятного исхода ММ и потенциальных биомаркеров, увеличивающих прогностическое значение индексов коморбидности для выбора персонифицированной терапии.

Для увеличения прогностической значимости в отношении предсказания исхода ММ и персонификации терапии нами была проведена модификация индекса коморбидности множественной миеломы (МСІ) с помощью добавления дополнительной переменной – биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), прогностическая значимость которого была доказана в нашем исследовании, а также в аналогичных исследованиях других авторов.

Метод модификации индекса МСІ основывался на выборе потенциально подходящих независимых прогностических факторов неблагоприятного исхода ММ с последующим присвоением каждому из факторов определенного веса, согласно значений отношения шансов (ОШ), полученных в регрессионном анализе Кокса. В результате проведенного анализа в предлагаемую прогностическую аддитивную модель вошли 4 фактора неблагоприятного прогноза с практически равнозначными значениями ОШ, которым был присвоен одинаковый вес, равный 1 баллу (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней ($50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$) и тяжелой ($30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$) степенью бронхиальной обструкции, а также соотношение k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65). Таким образом, наличие каждого аддитивного фактора соответствовало 1 баллу, а его отсутствие – 0 баллов. В результате объединения этих 4 переменных получилась 5-балльная взвешенная шкала, названная модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСІ).

Шкала предполагает выделение двух групп риска, достоверно различающихся по показателям общей выживаемости больных ММ. Группу высокого риска (5-летняя ОВ = $19,5\% \pm 2,5\%$) составляют пациенты, у которых

есть 3 и более показателя шкалы М-МСІ (≥ 3 балла) и у этой категории больных оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз, используемых в курсах ХТ препаратов, во избежание излишней токсичности. Группу стандартного риска (5-летняя ОВ = $76,6 \% \pm 2,7 \%$) составляют пациенты с количеством баллов от 0 до 2, которым показана стандартная терапия по программам соответствующим возрастной группе.

По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода, модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСІ) превосходит свой прототип – индекс МСІ (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-МСІ составила $(19,5 \pm 2,5) \%$ против $(76,6 \pm 2,7) \%$ в группе стандартного риска М-МСІ, $\log \text{rank } p = 0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска МСІ составила $(36,5 \pm 3,4) \%$ против $(76,3 \pm 2,5) \%$ в группе стандартного риска М-МСІ, $\log \text{rank } p = 0,012$); $\chi^2 = 33,6$, $p < 0,001$ для индекс МСІ против $\chi^2 = 64,2$, $p < 0,001$ для индекса М-МСІ), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение М-МСІ в отношении исхода ММ и связано с возможностью оценки влияния на исход не только сопутствующих заболеваний, но и опухолевого процесса, благодаря добавлению дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли. Кроме того, предлагаемая шкала М-МСІ имеет большую информативность и более строгие критерии отбора пациентов в группу высокого риска, по сравнению с индексом МСІ, что позволяет проводить точную оценку физического состояния пациентов и может помочь с выбором оптимального персонифицированного лечения для улучшения его переносимости и снижения токсичности.

Таким образом, использованный в работе комплексный анализ клинических, биохимических, молекулярно-биологических данных, а также соблюдение принципов персонализированной медицины позволили выявить информативные маркеры прогнозирования исхода и модифицировать существующие индексы коморбидности для персонифицированной терапии множественной миеломы в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. У больных множественной миеломой в реальной клинической практике на этапе первичной диагностики опухолевого процесса отмечена высокая, нарастающая с возрастом, частота встречаемости сопутствующих заболеваний (91 % у пациентов среднего возраста, 97,7 % – в группе больных пожилого и 100 % у пациентов старческого возраста).

2. В структуре сопутствующих заболеваний с увеличением возраста у больных множественной миеломой отмечается повышение частоты встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой (у 56,2 % больных молодого/среднего возраста и у 81,2 % и 100 % пациентов пожилого и старческого возраста, $p < 0,001$), скелетно-мышечной (у 22,9 %, 57,5 % и 71,8 % больных соответственно, $p < 0,001$), респираторной (у 11,4 %, 13,9 % и 28,2 % больных соответственно, $p < 0,01$) и репродуктивной систем (у 35,2 %, 51,1 % и 69,2 % больных соответственно, $p < 0,001$), а также вторых опухолей (у 4,8 % и 14,1 % больных соответственно, $p < 0,01$).

3. Коморбидность достоверно снижает общую выживаемость больных множественной миеломой, при этом наиболее важными предикторами снижения общей выживаемости являются нарушения ритма и проводимости (персистирующая и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, АВ-блокады (ОШ – 2,762 (95 % ДИ 2,632–2,980), $p = 0,002$), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью (ОШ – 1,864 (95 % ДИ 1,765–1,972), $p = 0,001$), абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²) (ОШ – 1,948 (95 % ДИ 1,765–2,022), $p = 0,003$), ХОБЛ (со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции) (ОШ – 2,252 (95 % ДИ 1,967–2,343), $p = 0,002$), ХБП ≥ 4 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) (ОШ – 2,105 (95 % ДИ 1,960–2,243), $p = 0,002$), ХСН $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН) (ОШ – 1,915 (95 % ДИ 1,838–2,104), $p = 0,002$), группа высокого риска индексов ССИ (≥ 4 баллов) (ОШ – 1,375 (95 % ДИ 1,305–1,552), $p = 0,003$) и МСИ (2–3 балла)

(ОШ – 3,771 (95 % ДИ 3,532–3,966), $p < 0,001$), стадия ISS II и III (ОШ – 1,892 (95 % ДИ 1,644–3,782), $p = 0,003$ и ОШ – 3,210 (95 % ДИ 2,660–3,772) соответственно, $p < 0,001$), концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л (ОШ – 3,011 (95 % ДИ 1,923–4,854), $p < 0,001$), активность ЛДГ > 450 Ед/л (ОШ – 1,920 (95 % ДИ 1,552–2,762), $p = 0,004$), а также соматический статус по шкале Карновского ≤ 70 % (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472), $p < 0,001$) и ECOG ≥ 2 (ОШ – 3,240 (95 % ДИ 2,730–4,172), $p < 0,001$).

4. Наибольшее значение в прогнозировании общей выживаемости, эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов с множественной миеломой имеет индекс коморбидности множественной миеломы (МСИ): пациенты, отнесенные к группе высокого риска по МСИ, вне зависимости от возраста, характеризовались меньшей частотой и глубиной ответа на терапию I линии (частота наилучшего ответа – 28,6 % в группе пациентов стандартного риска по МСИ против 8,1 % – в группе пациентов высокого риска по МСИ, $\chi^2 = 13,55$, $p < 0,001$; частота общего ответа – 46,7 % и 75,2 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 17,59$, $p < 0,001$), большей частотой развития гематологической и негематологической токсичности, в том числе ≥ 3 степени (у 70,4 % больных против 94,1 % ($\chi^2 = 19,51$, $p < 0,001$), большей частотой редукции дозы препаратов (у 19,2 % из группы высокого риска МСИ против 8,5 % больных из группы стандартного риска МСИ, $\chi^2 = 6,67$, $p = 0,01$), отмены курсового лечения (у 7,5 % больных из группы высокого риска МСИ) и увеличения промежутков между курсами ХТ (у 20,5 % и 10,9 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 3,92$, $p = 0,048$), а также большей частотой госпитализаций в стационар для коррекции возникших осложнений терапии и декомпенсации сопутствующих заболеваний (у 15,3 % пациентов из группы высокого риска МСИ против 6,3 % больных из группы стандартного риска МСИ, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$) и меньшей выживаемостью без прогрессирования (медиана ВБП составила 11,5 месяца в группе высокого риска МСИ против 18,5 месяца в группе стандартного риска МСИ, log rank $p = 0,022$, ОШ – 2,36 (95 % ДИ 1,52–4,27)).

5. Среди изучаемых молекулярно-биологических маркеров наиболее

перспективными и информативными для прогнозирования неблагоприятного исхода множественной миеломы являются высокий уровень секреции свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k ≥ 702 мг/л, СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л, а также их соотношение k/ λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65) (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481, $< 0,001$) и провоспалительных цитокинов IL-6 $\geq 19,6$ пг/мл (ОШ – 1,644 (95 % ДИ 1,205–2,342, $p = 0,002$), IL-18 $\geq 512,5$ пг/мл (ОШ – 1,832 (95 % ДИ 1,612–4,541, $p = 0,003$) и VEGF $\geq 452,3$ пг/мл (ОШ – 1,533 (95 % ДИ 1,327–1,845, $p = 0,002$).

6. Модифицированная шкала оценки коморбидности (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы М-МСИ), включающая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ (со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции, а также соотношение k/ λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , обладает большей способностью, в сравнении с прототипом (индексом МСИ), стратифицировать пациентов с ММ на терапевтические группы и прогнозировать неблагоприятный исход (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-МСИ составила $(19,5 \pm 2,5) \%$ против $(76,6 \pm 2,7) \%$ в группе стандартного риска М-МСИ, log rank $p = 0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска МСИ составила $(36,5 \pm 3,4) \%$ против $(76,3 \pm 2,5) \%$ в группе стандартного риска М-МСИ, log rank $p = 0,012$) ($\chi^2 = 33,6$, $p < 0,001$ для индекс МСИ против $\chi^2 = 64,2$, $p < 0,001$ для индекса М-МСИ), проста и доступна для применения в реальной клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с множественной миеломой на этапе первичной диагностики заболевания рекомендуется оценивать сопутствующие заболевания.

2. Анализ коморбидности рекомендуется проводить с помощью стандартизированного индекса коморбидности множественной миеломы (МСІ) или модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСІ), показавших в клинических исследованиях достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю общей выживаемости.

3. У пациентов, отнесенных к группе высокого риска (М-МСІ ≥ 3 балла или МСІ 2–3 балла), рекомендуется снижение интенсивности терапии или редукция доз, используемых в курсах ХТ препаратов, во избежание излишней токсичности. У пациентов, отнесенных к группе стандартного риска (М-МСІ < 3 баллов или МСІ = 0–1 балл) должна проводиться стандартная терапия ММ по программам соответствующим возрастной группе.

4. Биомаркеры: СЛЦ- $\kappa \geq 702$ мг/л, СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л, их соотношение (κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65) и провоспалительные цитокины IL-6 ($\geq 19,6$ пг/мл) и IL-8 ($\geq$ выше 512,5 пг/мл), а также ростовой фактор VEGF (≥ 452 пг/мл), – рекомендуется использовать для определения группы неблагоприятного прогноза у больных множественной миеломой как самостоятельные и независимые факторы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВБП	– выживаемость без прогрессии
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИМТ	– индекс массы тела
ИКИ	– интерквартильный интервал
КМ	– костный мозг
ММ	– множественная миелома
Me OV	– медиана общей выживаемости
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ОВ	– общая выживаемость
ОССН-	– общество специалистов по сердечной недостаточности –
РКО-	Российское общество кардиологов – Российское национальное
РНМОТ	общество терапевтов
охЧР	– очень хорошая частичная ремиссия
ПР	– полная ремиссия
сПР	– строгая полная ремиссия
ПК	– плазматические клетки
РКО	– Российское кардиологическое общество
РГА	– Российская гастроэнтерологическая ассоциация
СЛЦ κ и λ	– сывороточные свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХТ	– химиотерапия
ЦВБ	– цереброваскулярная болезнь
CCI	– индекс коморбидности М. Чарльсон (Charlson Comorbidity Index)
CIRS	– кумулятивный индекс коморбидности (Cumulative Illness Rating

	Scale)
CIRS-G	– гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics)
CGA	– комплексная гериатрическая оценка (Complex Geriatric assessment)
ESC	– Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ESH	– Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension)
EASD	– Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes (EASD))
ECOG	– шкала оценки общего состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group)
GOLD	– Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GA	– Гериатрическая оценка (Geriatric assessment)
G-CSF	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IL	– интерлейкин
IFN γ	– интерферон гамма
ISS	– Международная система стадирования (International staging system)
IMWG	– Международная рабочая группа по множественной миеломе (International Myeloma Working Group)
IMWG-score	– индекс коморбидности международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group (IMWG) score)
HCT-CI	– индекс коморбидности трансплантации костного мозга (Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index)
KFI	– индекс коморбидности Каплан-Финштейн
KPS	– индекс производительности Карновского

MCI	– индекс коморбидности множественной миеломы (Myeloma Comorbidity Index)
M-MCI	– модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы
NCI-CTC	– критерии токсичности Национального института рака США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)
ROC	– receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
R-MCI	– пересмотренный индекс коморбидности множественной миеломы (Revised Myeloma Comorbidity Index)
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным измеряемым парапротеином / А. К. Голенков, Е. В. Трифонова, Е. В. Катаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – № 64 (1). – С. 7–15. doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15.
2. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома (лекция) / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2014. – Том 10, № 3. – С. 1–34.
3. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. – М., МК, 2016. – 504 с.
4. Верткин, А. Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей / А. Л. Верткин. – М.: Эксмо, 2015. – 84 с.
5. Верткин, А. Л. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская // Рус. мед. журнал. – 2014. – № 11. – С. 811.
6. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 10. – С. 4–11.
7. 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.
8. Васюк, Ю. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15. – С. 4–19.
9. Гаспарян, А. А. Коморбидность при ревматоидном артрите: особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Гаспарян, И. В. Миньшикова, М. З. Каневская // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 745–753. doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-10-745-753.
10. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза / В. В. Стругов, Е. А. Стадник, Ю. В. Вирц [и др.] //

Клиническая онкогематология. – 2016. – № 9 (2). – С. 162–75. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-162-175.

11. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под. ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. – 250 с.

12. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (1). – С. 5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.

13. Лазебник, Л. Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 154, № 6. – С. 4–9.

14. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А. А. Григоренко [и др.]. – Благовещенск, 2012. – 140 с.

15. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериге [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – Т. 1, № 85. – С. 12–19.

16. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л. П. Менделеева, О. М. Вотякова, О. С. Покровская [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016 – 61 (1). Прил. 2. – С. 1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. (1).

17. Наумова, Л. А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л. А. Наумова, О. Н. Осипова // Современные проблемы науки и образование. – 2016. – № 5. – С. 105.

18. Никитин, В. А. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. М. Толстых // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №6. –

С. 61–66. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66.

19. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом / З. Р. Гусова, С. В. Воробьев, И. А. Хрипун [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-6. – С. 1227–1233.

20. Особенности диагностики и лечения пневмонии у больных множественной миеломой / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А. А. Григоренко [и др.]. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – Т. 50 – С. 23–29.

21. Павлова, А. А. Цитокины и их роль в патогенезе множественной миеломы / А. А. Павлова, И. Е. Павлова, С. С. Бессмельцев // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 313–336.

22. Петров, И. М. Сравнительный анализ методов оценки коморбидной патологии населения Ханты-Мансийского автономного округа / И. М. Петров, Э. Э. Дьячкова, А. Б. Гудков // Экология человека. – 2019. – № 3. – С. 10–16. DOI: 10.33396 / 1728-0869-2019-3-10-16.

23. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума при хронической обструктивной болезни легких / Н. Т. Ватутин, А. С. Смирнова, Д. В. Борт [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 610–617. doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-610-617.

24. Полиморбидность в гериатрии / А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова, Г. Т. Арьева [и др.]. // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 83–90.

25. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе / С. В. Семочкин, Г. Н. Салогуб, С. С. Бессмельцев, К. Д. Капланов / Клиническая онкогематология. – 2019. – № 12 (1). – С. 21–31. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-21-31.

26. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины" Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/71947662/#ixzz6TxAf6a2P>; Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г.

<http://base.garant.ru/71947662/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#ixzz6TxVB8oT6a>.

27. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии / С. В. Сучков, Д. А. Гнатенко, Д. С. Костюшев [и др.] // Вестник РАМН. – 2013. – № 1. – С. 65–71.

28. Рамасами, К. Множественная миелома и плазмоклеточные заболевания. Краткий справочник / К. Рамасами, С. Лониал, О. М. Вотякова (пер. под ред.). – Практическая медицина, 2018. – 112 с.

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

30. Росси, Ж. Ф. Интерлейкин-6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях / Ж. Ф. Росси // Иммунология гемопоза, – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 8–34.

31. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012 г.) / Е. А. Никитин, М. Халлек, В. В. Байков [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2013 – 6 (1). – С. 99–109.

32. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / И. В. Поддубная, В. Г. Савченко, Л. С. Аль-Ради [и др.]. – М. : Медицина, 2018. – 356 с.

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

34. Салогуб, Г. Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции (Лекция) // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 39–50.

35. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы / Н. В. Любимова, Ю. С. Тимофеев, О. М. Вотякова, Н. Е. Кушлинский // Альманах клинической медицины. – 2017. – 45 (2). – С. 102–108.

36. Сравнение показателей цитокинов у пациентов с нарушениями ритма

сердца различного генеза / М. С. Бекбосынова, Е. Ф. Ковзель, А. С. Абдрахманов [и др.] // Иммунология. – 2015. – № 36 (4). – С. 211–216.

37. Тарловская, Е. И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом / Е. И. Тарловская // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S9. – С. 29–38. <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.

38. Чаулин, А. М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков // Клиническая практика. – 2020. – №11 (1). – С. 112–121. doi: 10.17816/clinpract21218.

39. Шляхто, Е. В., Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] / Е. В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 816 с. – ISBN 978-5-9704-4876-2.

40. Ширинский, В. С. / Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Том 29, № 1. – С. 7–12. doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.

41. Юрова, Е. В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией / Е. В. Юрова, С. В. Сёмочкин // Гематология и трансфузиология. – 2017. – № 62 (3). – С. 140–146. doi.org/10.18821/0234-5730-201762-3-140-146.

42. Юсупова, А. О. Коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А. О. Юсупова, М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 293–301. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-293-301>.

43. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients / M. Engelhardt, A-S. Domm, S. M. Dold [et al.] // Haematologica. – 2017. – Vol. 102 (5). – P. 910–921. doi:10.3324/haematol.2016.162693.

44. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton health study / M. Knuiman, T. Briffa, M. Divitini [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 181–90. doi: 10.1007/s10654-013-9875-y.

45. An Immunochip-based interrogation of scleroderma susceptibility variants identifies a novel association at DNASE1L3 / J. Zochling, F. Newell, J. C. Charlesworth [et al.] // *Arthritis. Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 438.; 111. doi: 10.1186/s13075-014-0438-8.

46. A novel human anti-interleukin-1 β neutralizing monoclonal antibody showing in vivo efficacy / X. H. Goh, S. Bertin-Maghit, S. P. Yeo [et al.] // *MAbs.* – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 765–773. DOI: 10.4161/mabs.28614.

47. A multicenter, open-label phase II study of recombinant CPT (Circularly Permuted TRAIL) plus thalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma / C. Geng, J. Hou, Y. Zhao [et al.] // *American Journal of Hematology* – 2014. – Vol. 89. – P. 1037–1042. doi: 10.1002/ajh.23822. Epub 2014 Sep 29.

48. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

49. A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents / H. Iriuchishima, T. Saitoh, H. Handa [et al.] // *Eur J Haematol.* – 2015. – Vol. 94 (2). – P. 145–51. doi:10.1111/ejh.12407.

50. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS) / R. Hájek, T. Masszi, M. T. Petrucci [et al.] // *Leukemia.* – 2016. – Vol. 31. P. 107–111. doi: 10.1038/leu.2016.176.

51. A simple score, based on geriatric assessment, improves prediction of survival, and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients / A. Larocca, S. Bringhen, A. Evangelista [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122 (21). – P. 687. doi.org/10.1182/blood.V122.21.687.687.

52. A novel human anti-interleukin-1 β neutralizing monoclonal antibody showing in vivo efficacy / A. X. H. Goh, S. Bertin-Maghit, S. P. Yeo [et al.] // *MAbs.* – 2014. – Vol. 6,

№ 3. – P. 765– 773. doi: 10.4161/mabs.28614.

53. ACC/AHA/ HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. 2017. – Vol. 136 (6). – P. 137–61. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.

54. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials / S. Bringhen, M. V. Mateos, S. Zweegman [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 980–987. doi:10.3324/haematol.2012.075051.

55. Amgen. Kyprolis (carfilzomib): summary of product characteristics 2016; (cited 31 March 2018). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/003790/WC500197692.

56. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials / A. Chari, A.K/ Stewart, S. D. Russell [et al.] // *Blood Adv.* – 2018. – Vol. 2. – P.1633–1644. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015545.

57. Are ongoing trials on hematologic malignancies still excluding older subjects? / A. Cherubini, F. Pierri, B. Gasperini [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98. – P. 997–1000. doi: 10.3324/haematol.2013.087601.

58. 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 (6). – P. 423–432. doi:10.1016/j.clml.2012.06.008.

59. Atrial fibrillation following autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma :incidence and risk factors / R. K. Sureddi, F. Amani, P. Hebbar, [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 6. – P. 229–236. doi: 10.1177/1753944712464102.

60. Becker, N. Epidemiology of multiple myeloma / N. Becker // *Recent Results*

Cancer Resa. – 2011. – Vol. 183. – P. 25–35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_2.

61. Bianchi, G. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma / G. Bianchi, N. C. Munshi // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 3049–3058. doi: 10.1182/blood-2014-11-568881.

62. Bland, M. An introduction to Medical Statistics / Third Edition M. Bland. – Oxford University Press, 2000. – 427 c. doi: 10.1016/j.physio.2008.05.001.

63. 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. – P. 519–527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594.

64. Cancer Research UK. Myeloma Statistics 2015 // *J. Clin.* – 2015. – Vol. 65 (1). – P. 5–29. doi: 10.3322/caac.21208.

65. Cancer-specific administrative data-based comorbidity indices provided valid alternative to Charlson and National Cancer Institute Indices / D. Sarfati, J. Gurney, J. Stanley [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 2014. – Vol. 67 (5). – 586–95. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.012.

66. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) / S. Bringhen, A. Milan, C. Ferri [et al.] // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103 (9). – P. 1422–1432. doi: 10.3324/haematol.2018.191288.

67. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study / M. A. Dimopoulos, P. Moreau, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.

68. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial / M. A. Dimopoulos, H. Goldschmidt, R. Niesvizky [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1327–1337. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8.

69. 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. – P. 142–152. doi: 10.1056/nejmoa1411321.

70. Celgene Europe Ltd. Imnovid (pomalidomide): summary of product characteristics 2016; (cited 1 August 2017). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf.

71. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments / R. M. McQuade, V. Stojanovska, R. Abalo [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 414. doi:10.3389/fphar.2016.00414.

72. Chen, X. C. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China / X. C. Chen, X. Z. Chen // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (11). – P. 471–2. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70441-3.

73. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: The Intergroupe Francophone du Myelome experience / H. Avet-Loiseau, C. Hulin, L. Campion [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2806-2809. doi: 10.1200/JCO.2012.46.2598.

74. Clinical characteristics of patients with relapse multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, E. Terpos, R. Niesvizky, A. Palumbo // *Cancer Treat Rev.* – 2015. – Vol. 41 (10). – P. 827–35. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.07.005.

75. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4; 14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death / P. Moreau, M. Cavo, P. Sonneveld [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32 (20). – P. 2173–2180. doi.org/10.1200/jco.2013.53.0329.

76. 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 (9). – P. e35. doi: 10.1038/bcj.2011.34.

77. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers / H. Fowler, A. Belot, L. Ellis [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. –

Vol. 20 (2). doi.org/10.1186/s12885-019-6472-9.

78. Comorbidity in Older Adults with Cancer / G. R. Williams, A. Mackenzie, A. Magnuson [et al.] // J Geriatr Oncol. – 2016. – Vol. 7 (4). – P. 249–257. doi:10.1016/j.jgo.2015.12.002.

79. Comorbidity index in autologous hematopoietic cell transplantation for malignant diseases: validation of the HCT-CI. / M. C. Pasquini, B. Logan, V. Ho [et al.] // Presented at the ASH 2012 Annual Meeting. December 8-11, 2012; Atlanta, Georgia. Abstract 814. doi: 10.1038/bmt.2014.155.

80. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance) Journal of oncology practice / H. D. Klepin, B. N. Pitcher, K. V. Ballman [et al.] // American Society of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 10 (5). – P. 285–92. doi: 10.1200/jop.2014.001388.

81. Comparative Evaluation of Common Comorbidity Scores and Freiburger Comorbidity Index as Prognostic Variables in a Real Life Multiple Myeloma Population Indian / B. Onec, H. Okutan, M. Albayrak [et al.] // J. Hematol Blood Transfus. – 2016. – Vol. 32 (4). – P. 424–430. doi: 10.1007/s12288-015-0618-y.

82. Comparison of comorbidity collection methods / D. Kallogjeri, S. M. Gaynor, M. L. Piccirillo [et al.] // J Am Coll Surg. – 2014. – Vol. 219 (2). – P. 245–255. . doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.059.

83. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Hindawi Publishing Corporation / S. M. Kim, M. J. Kim, H. A. Jung [et al.] // BioMed Research International. 2014. – Vol. 2014. – Article ID 437852. – 11 p. doi: 10.1155/2014/437852.

84. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomid, bortezomib and dexametason (RVD) in high-risk myeloma patients / A. K. Nooka, J. L. Kaufman, S. Muppidi [et al.] // Leukemia. – 2014. – Vol. 28. – P. 690–3. doi: 10.1038/leu.2013.335.

85. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early

mortality and outcomes in older patients / S. K. Kumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy [et al.] // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1122–1128. . doi: 10.1038/leu.2013.313.

86. Corre, J. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? / J. Corre, N. Munshi, H. Avet-Loiseau // *Blood*. – 2015. – Vol. 125 (12). –P. 1870–1876. doi.org/10.1182/blood-2014-10-567370.

87. Coronary spastic angina in a multiple myeloma patient treated with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone / T. Yasui, W. Shioyama, M. Oboshi [et al.] // *J Cardiol Cases*. – 2020. – Vol. 24, № 21 (5). – P. 197–199. doi: 10.1016/j.jccase.2020.02.002.

88. Cytokine profiles of multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia / L. Sedlarikova, K. Sadílková, L. Kubiczková [et al.] // *Klinická Onkologie*. – 2014. – V. 27, № 1. – P. 18–23. DOI: 10.14735/amko201418.

89. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells / H. C. Sullivan, C. Gerner-Smidt, A. K. Nooka [et al.] // *Blood*. – 2017. – Vol. 129. – P. 3033–3037. doi: 10.1182/blood-2016-11-749432.

90. Dysregulation of the NLRP3 inflammasome complex and related cytokines in patients with multiple myeloma / Y. Li, N. Li, Z. Yan [et al.]. // *Hematology*. – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 144–151. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000029.

91. Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: A pooled analysis / S. Bringhen, M. Offidani, S. Palmieri [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2018. – Vol. 130. – P. 27–35. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.07.003.

92. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution / Y. K. Chen, S. M. Han, Y. Yang [et al.] // *Hematology*. – 2016. – Vol. 21, № 7. – P. 392–398. doi:10.1080/10245332.2015.1101969.

93. Effect factors related to a high probability of hemodialysis independence in newly diagnosed multiple myeloma patients requiring hemodialysis / J. Song, F. Jiang, H. Liu H [et al.] // *J Clin Lab Anal*. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 23057. doi: 10.1002/jcla.23057.

94. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory

multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post hoc analyses on progression-free survival and tumour growth / M. A. Dimopoulos, S. Lonial, D. White [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 178. – P. 896–905. doi: 10.1111/bjh.14787.

95. ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 19. – P. 9–42. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

96. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma / M. Engelhardt, E. Terpos, M. Kleber [et al.] // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99 (2). – P. 232–242. doi:10.3324/haematol.2013.099358.

97. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (29). – P. 2315–81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

98. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. / H. Ludwig, P. Sonneveld, F. Davies [et al.] // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19 (8). – P. 829–844. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0042.

99. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged ≥ 65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: Results of a randomized trial / M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, R. Hajek [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2014. – Vol. 55 (7). – P. 1489–97. doi: 10.3109/10428194.2013.847933.

100. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free light chains / Y. Xu, W. Sui, S. Deng [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2013. – Vol. 54 (1). – P. 123–32.

doi.org/10.3109/10428194.2012.704033.

101. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity / P. S. Rosenberg, K. A. Barker, W. F. Anderson [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125 (2). – P. 410–2. doi: 10.1182/blood-2014-10-609461.

102. Gansevoort, R. T. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms and prevention / R. T. Gansevoort, B. R. Hemmelgarn, Ricardo Correa-Rotter // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

103. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? / M. V. Mateos, A. Oriol, J. Martínez-López [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 1887–1893 (2014). doi: 10.1182/blood-2014-05-573733.

104. Geriatric Assessment and Frailty Scores Predict Mortality in Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis / A. S. Salazar, L. M. Recinos, H. S. Mian [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2019. – Vol. 19 (8). – P. 488–496. doi: 10.1016/j.clml.2019.04.014.

105. 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 (9). – P. 1110–1119. doi: 10.3324/haematol.2016.148189.

106. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report / A. Palumbo, S. Bringhen, M. V. Mateos [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125 (13). – P. 2068–2074. doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187.

107. 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 [et al.] // *Chin Med J*. – 2017. – Vol. 130. – P. 130–134. doi: 10.4103/0366-6999.197977.

108. Greenburg, A. J. Elucidating disparities across racial and groups in multiple

myeloma patients / A. J. Greenburg, S. V. Rajkumar // *Int J Hematol.* – 2012. – Vol. 95. – P. 453–4. doi: 10.1007/s12185-012-1040-y.

109. Hong, J. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective / J. Hong, J. H. Lee // *Korean J Intern Med.* – 2016. – Vol. 31 (5). – P. 820–34. doi: 10.3904/kjim.2015.408.

110. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV / S. Saussele, M-P. Krauss, R. Hehlmann [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126 (1). – P. 42–49. doi: 10.1182/blood-2015-01-617993.

111. Impact of genetic abnormalities on the prognoses and clinical parameters of patients with multiple myeloma / D. W. Jekarl, C-K. Min, A. Kwon [et al.] // *Ann Lab Med.* – 2013. – Vol. 33 (4). – P. 248–54. doi: 10.3343/alm.2013.33.4.248.

112. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents / U. J. Mey, C. Leitner, C. Driessen [et al.] // *Hematol. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 217–223. doi: 10.1002/hon.2205.

113. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma / D. S. Siegel, M. A. Dimopoulos, H. Ludwig [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 728–734. doi: 10.1200/jco.2017.76.5032.

114. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / W. J. Chng, A. Dispenzieri, C-S. Chim [et al.] // *Leukemia.* – 2014. – Vol. 28. – P. 269–277. doi: 10.1038/leu.2013.247.

115. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. / C. Musolino, A. Allegra, V. Innao [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – P. 1852517. doi:10.1155/2017/1852517.

116. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study / A. Chari, K. Mezzi, S. Zhu [et al.] // *BCM Cancer.* – 2016. – Vol. 16. – P. 912. doi:10.1186/s12885-016-2955-0.

117. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral

blood stem cell transplantation / A. Singla, W. J. Hogan, S. M. Ansell [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1233–1237. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.019.

118. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRAcL study / P. Zamani, G. Schwartz, A. Olsson [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2. – P. 100–3. doi:10.1161/jaha.112.003103.

119. Inherited genetic susceptibility to multiple myeloma / G. L. Morgan, D. C. Johnson, N. Weinhold [et al.] // *Leukemia.* – 2014. – Vol. 28. – P. 518–24. doi: 10.1038/leu.2013.344.

120. Interrelationship between angiogenesis, inflammation and oxidative stress in Indian patients with multiple myeloma / S. Joshi, N. Gupta, R. Khan [et al.] // *Clinical & Translational Oncology.* – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 132–137. doi.org/10.1007/s12094-015-1344-5.

121. Interleukin-10 paradox: a potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy / A. Saxena, S. Khosraviani, S. Noel [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 74. – P. 27–34. doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.031.

122. Interleukin-10 induces both plasma cell proliferation and angiogenesis in multiple myeloma / M. G. Alexandrakis, N. Goulidaki, C. A. Pappa [et al.] // *Pathology Oncology Research.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 929–934. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.11>.

123. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care / H. Ludwig, J. S. Miguel, M. A. Dimopoulos [et al.] // *Leukemia.* – 2014. – Vol. 28. – P. 981–992. doi: 10.1038/leu.2013.293.

124. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. / S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (12). – P. e538–48. doi: 10.1016/S14702045(14)70442-5.

125. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment // M. A. Dimopoulos, P. Sonneveld, N. Leung [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* // 2016. – Vol. 34. – P.

1544–1557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>.

126. Janssen–Cilag International N. V. Velcade (bortezomib): summary of product characteristics 2017; (cited 24 August 2017). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf.

127. Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignanc / D. Kazandjian // *Semin Oncol.* – 2016. – Vol. 43 (6). – P. 676–81. doi: 10.1053/j.seminoncol.

128. Larocca, A. Optimizing Treatment for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a personalized approach / A. Larocca, A. Palumbo // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 30. – P. 3600–3605. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6113.

129. Larocca, A. How I treat fragile myeloma patients / A. Larocca, A. Palumbo // *Blood.* – 2015. – Vol. 126 (19). – P. 2179–2185. doi.org/10.1182/blood-2015-05-612960.

130. Longitudinal analysis of patient-reported symptoms post-autologous stem cell transplant and their relationship to inflammation in patients with multiple myeloma / X. S. Wang, Q. Shi, L. A. Williams [et al.] // *Leukemia & Lymphoma.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1335–1341. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2442.

131. Longitudinal measure ment of serum vascular endothelial growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. Boeck, J. Mandal, L. Costa [et al.] // *Respiration.* – 2015. – Vol. 90 (2). – P. 97–104. doi.org/10.1159/000430993.

132. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma / C. Plummer, C. Driessen, Z. Szabo, M. V. Mateos // *Blood Cancer Journal.* – 2019. – Vol. 9 (3). – P. 9–26. doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y.

133. Management of elderly and frail elderly cancer patients: the importance of comprehensive geriatrics assessment and the need for guidelines / M. Ruiz, T. Reske, C. Cefalu, J. Estrada // *Am J Med Sci.* – 2013. – Vol. 346 (1). – P. 66–69. doi: 10.1097/maj.0b013e31826d59aa.

134. Management of Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients / C. Antoine-Pepeljugoski, M. J. Braunstein // *Curr Oncol Rep.* – 2019. – Vol. 21(7). – P.

64. doi:10.1007/s11912-019-0804-4.

135. Mayo clinic. Heart disease 2017; (cited 31 July 2017). Available from: [http:// www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/basics/risk-factors/ con-20034056](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/basics/risk-factors/con-20034056).

136. Mayo clinic. Prednisone and other corticosteroids 2016; (cited 31 July 2017). Available from: <http://www.mayoclinic.org/steroids/art-20045692>.

137. Mayo clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 / J. R. Mikhael, D. Dingli, V. Roy [et al.] // Mayo Clin Proc Mayo Clin. – 2013. – Vol. 88 (4). – P. 360–376. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.

138. Medac GmbH. Bendamustine: summary of product characteristics 2017; (cited 31 July 2017). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31620>.

139. Medac GmbH. Doxorubicin hydrochloride: summary of product characteristics 2017; (cited 24 August 2017). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=24588>.

140. Mikhael, J. Management of carfilzomib-associated cardiac adverse events / J. Mikhael // Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. – 2016. – Vol. 16. – P. 241–245. doi: 10.1016/j.clml.2016.01.008.

141. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse / J. Radocha, L. Pour, T. Pika [et al.] // Eur J Haematol. – 2016 – Vol. 96 (2). – P. 119–27. doi: 10.1111/ejh.12556.

142. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse / J. Radocha, L. Pour, T. Pika [et al.] // Eur J Health Econ. – 2016. – Vol. 96 (2). – 119–27. doi: 10.1111/ejh.12556.

143. Multiple Myeloma in the Older Adult: Better Prospects, More Challenges / T. M. Wildes, A. Rosko, S. A. Tuchman [et al.] // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 2531–2540. doi: 10.1200/jco.2014.55.1028.

144. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child / E. Q. Crusoe, A. M. da Silva, J. Agareno [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2015. –

Vol. 15 (1). – P. e31–e3. doi: 10.1016/j.clml.2014.08.004.

145. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 52–61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.

146. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: Results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma / B. A. Walker, E. M. Boyle, C. P. Wardell [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 3911–3920. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1503.

147. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis / V. Piechotta, T. Jakob, P. Langer [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019(11):CD013487. doi:10.1002/14651858.CD013487.

148. New approaches to predict outcome and personalize therapy in multiple myeloma: From microRNAs to integrated genomics / M. D. Rossi, M. T. Martino, P. H. Guzzi [et al.] // *Ann Hematol Oncol.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1041. doi.org/10.18632/oncotarget.4302.

149. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma / K-I. Iwama, D. Chihara, K. Tsuda [et al.] // *Eur J Haematol.* – 2013. – Vol. 90 (2). – P. 134–41. doi: 10.1111/ejh.12050.

150. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0) 2017; (cited 9 April 2018). Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

151. Old but still relevant: high resolution electrophoresis and immunofixation in multiple myeloma. Indian / A. Misra, J. Mishra, J. Chandramohan [et al.] // *J. Hematol. Blood Transfus.* – 2016. – Vol. 32 (1). – P. 10–17. doi: 10.1007/s12288-015-0605-3.

152. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation / M. Sharma, M. J. Zhang, X. Zhong [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1796–1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.013.

153. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 162–34. doi: 10.1056/nejmoa1516282.

154. Palumbo, A. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma / A. Palumbo] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 754 –766 (2016). doi: 10.1056/nejmoa1606038.

155. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model / J. Cid Ruzafa, E. Merinopoulou, R. F. Baggaley [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2016. – Vol. 25 (8). – P. 871–9. doi: 10.1002/pds.3927.

156. 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 [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118 (17). – P. 4519–4529. doi: 10.1182/blood-2011-06-358812.

157. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score / M. Extermann, I. Boler, R. R. Reich [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118 (13). – P. 3377–86. doi: 10.1002/cncr.26646.

158. Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System / R. Kuiper, M. van Duin, M. H. van Vliet [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 1996–2004. doi: 10.1182/blood-2015-05-644039.

159. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer / P. Soubeyran, M. Fonck, C. Blanc-Bisson [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1829–1834. doi: 10.1200/jco.2011.35.7442.

160. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan / J. H. Chen, C. H. Chung, Y. C. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (12). – P. e0167227. doi: 10.1371/journal.pone.0167227.

161. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network / Heinz Ludwig, Michel Delforge, Hermann Einsele [et al.] // *Leukemia.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1542–1560. doi:

10.1038/s41375-018-0040-1.

162. Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma / J. Bila, J. Jelacic, V. Djurasinovic [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2015. – Vol. 15 (7). – P. 416–9. doi: 10.1016/j.clml.2015.03.004.

163. 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 Leuk. – 2012. – Vol. 12 (1). – P. 38–48. doi:10.1016/j.clml.2011.09.216.

164. Prognostic Value of Serum Free Light Chains Measurements in Multiple Myeloma Patients / J. L. Garcia de Veas Silva, C. Bermudo Guitarte, P. Menendez Valladares. [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11 (11). – P. e0166841. doi:10.1371/journal.pone.0166841.

165. Pulmonary function abnormalities are common in patients with multiple myeloma and are independently associated with worse outcome / G. Trakada, E. Kastritis, M. Gavriatopoulou [et al.] // Ann Hematol. – 2019. – Vol. 98 (6). – P. 1427–1434. doi.org/10.1007/s00277-019-03641-x.

166. Raj, S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment / S. Raj, V. I. Franco, S. E. Lipshultz // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2014. – Vol. 16 (6). – P. 35. doi: 10.1007/s11936-014-0315-4.

167. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. V. Rajkumar // Am J. Hematol. – 2016. – Vol. 91 (7). – P. 719–34. doi:10.1002/ajh.24402.

168. 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. doi:10.12659/MSM.907588.

169. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma / S. Kumar, L. Zhang, A. Dispenzieri [et al.] // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 24 (8). – P. 1498–505. doi: 10.1038/leu.2018.128.

170. Relationships between the serum cholesterol levels, production of monocyte

proinflammatory cytokines and long-term prognosis in patients with chronic heart failure / A. Nnakagomi, Y. Seino, S. Noma [et al.] // Intern Med. – 2014. – Vol. 53. – P. 2415–24. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2672.

171. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group / A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva [et al.] // J. Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33 (26). – P. 2863–2869.

172. Revisiting IL-6 antagonism in multiple myeloma / T. Matthes, B. Manfroï, and B. Huard // Critical Reviews in Oncology/ Hematology. – 2016. – Vol. 105. P. 1–4. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.006.

173. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma / J. A. Lust, M. Q. Lacy, S. R. Zeldenrust [et al.] // American Journal of Hematology. – 2016. – Vol. 91. – P. 571–574. doi: 10.1002/ajh.24352.

174. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma / P. Hsu, T. W. Lin, J. P. Gau [et al.] // Medicine. – 2015. – Vol. 94. – P. 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000002305.

175. Ritts, A. J. Cardiac considerations for modern multiple myeloma therapies 2016; (cited 29 September 2017). Available from / A. J. Ritts, D. J. Lenihan, R. F. Cornell // www.acc.org/latestinardiology/articles/2016/07/07/14/59/cardiacconsiderations-for-modern-multiple-myeloma-therapies?w_nav=LC [7/19/ 2016].

176. Robinson, D. Jr. The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials / D. Jr. Robinson // Br. J. Haematol. – 2016. – Vol. 174. – P. 368–381. doi: 10.1111/bjh.14058.

177. Sandoz Ltd. Cyclophosphamide: summary of product characteristics 2015; (cited 31 July 2017). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29592>.

178. Sarfati, D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists / D. Sarfati // Journal of clinical epidemiology. – 2012. – Vol. 65 (9). – P. 924–33. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.017.

179. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD / N. Howlader, A. M. Noone, M. Krapcho [et al.] // https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

180. Serum free light chains not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma / T. Dejoie, J. Corre, H. Caillon [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 28, №25. – P. 2941–8. doi: 10.1182/blood-2016-07-726778.

181. Shane O'Hanlon. Geriatric oncology: assessing the needs of older people with cancer / Shane O'Hanlon, Anita O'Donovan, Anthea Cree // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2019. – Vol. 80, № 5. – P. 252–257. doi.org/10.12968/hmed.2019.80.5.252.

182. Siegel, R. L. Cancer Statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2019. – Vol. 69. – P. 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.

183. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents / M. A. Dimopoulos, S. Delimpasi, E. Katodritou [et al.] // *Ann Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 195–200. DOI: 10.1093/annonc/mdt483.

184. Systemic delivery of the tumor necrosis factor gene to tumors by a novel dual DNA-nanocomplex in a nanoparticle system / V. Shukla, M. Dalela, M. Vij [et al.] // *Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 13, № 5, – P. 1833–1839. doi:10.1016/j.nano.2017.03.004.

185. Sørrig, R. Risk factors for infections in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: A Danish retrospective nationwide cohort study / R. Sørrig, T. W. Klausen, M. Salomo // *Eur J Haematol.* – 2019. – Vol. 102, № 2. – P. 182–190. doi: 10.1111/ejh.13190.

186. Swerdlow, S. H. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris. – Германия, WHO Press, 2017. – 586 с.

187. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma / Y. Kawano, M. Moschetta, S. Manier [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2015. – Vol. 263. – P. 160–172. doi: 10.1111/imr.12233.

188. The impact of age and comorbidities on practice and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies / P. Hari, D. Romanus, K. Luptakova [et al.] // *Journal of Geriatric Oncology*. – 2017. – Vol. 9 (2018). – P. 138–144. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.007.

189. The impact of comorbidity on cancer and its treatment / D. Sarfati, B. Koczwara, C. Jackson [et al.] // *CA Cancer J Clin*. – 2016. – Vol. 66 (4). – P. 337–350. doi:10.3322/caac.21342.

190. 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. – Vol. 15. – P. 850. doi: 10.1186/s12885-015-1857.

191. 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 Medicine*. – 2017. – Vol. 6 (7). – P. 1807–1816. doi: 10.1002/cam4.1128.

192. The Systemic Cytokine Environment Is Permanently Altered in Multiple Myeloma / M. M. Zheng, Z. Zhang, K. Bemis [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (3). – P. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0058504.

193. Typical case of a multiple myeloma revealed by cardiac amyloidosis 2015 / S. Arous, I. Bensahi, M. Nouredine, R. Habbal // *Angiol*. – 2015. – Vol. 3, № 4. DOI: 10.4172/2329-9495.1000163.

194. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologists view / A. Fava, X. Fulladosa, N. Montero [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2018. – Vol. 6. – P. 777–785. doi: 10.1093/ckj/sfy065.

195. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy / M. Alhaj Moustafa, S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri [et al.] // *Leukemia*. – 2015. – Vol. 29 (10). – P. 2033–8. doi: 10.1038/leu.

196. 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 (5). – P. 541–551. doi.org/10.1016/j.clml.2013.03.013.

197. Vejpongsa, P. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / P. Vejpongsa, E. T. H. Yeh // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64 (9). – P. 938–45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
198. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy / J. G. Lohr, P. Stojanov, S. L. Carter [et al.] // Cancer Cell. – 2014. – Vol. 25 (1). – P. 91–101. .doi.org/10.1016/j.ccr.2013.12.015.
199. Willrich, M. A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias / M. A. Willrich, J. A. Katzmman // Clin. Chem. Lab. Med. – 2016. – Vol. 54 (6). – P. 907–19. doi:10.1515/cclm-2015-0580.
200. Wolf, J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system / J. Wolf, S. Rose-John and C. Garbers // Cytokine. – 2014. – Vol. 70. – P. 11–20. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.024.
201. Yamabe, K. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review / K. Yamabe, S. Inoue, C. Hiroshima // Value Health. – 2015. – 18 (7). – A449. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования. С. 85
2. Рисунок 3.1.1 – Число вовлеченных систем, согласно индексу коморбидности CIRS-G, у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста. С. 113
3. Рисунок 3.1.2 Частота встречаемости сочетанного течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста С. 123
4. Рисунок 3.1.3 – Частота встречаемости сочетанного течения заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста. С. 125
5. Рисунок 3.1.4 – Частота встречаемости сочетанного течения сахарного диабета 2 типа у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста. С. 128
6. Рисунок 3.1.5 – Частота встречаемости сочетанного течения ХОБЛ у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраст С. 130
7. Рисунок 3.1.6 – Частота встречаемости сочетанного течения заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста С. 132
8. Рисунок 3.2.1 – Значение баллов индекса CCI у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста. С. 136
9. Рисунок 3.3.1 – Значение баллов индекса MCI у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от возраста С. 142
10. Рисунок 3.4.1 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса MCI С. 145
11. Рисунок 3.4.2 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от групп риска CCI С. 145

12. Рисунок 3.4.3 – Общая выживаемость больных ММ в зависимости от групп риска согласно индекса CIRS-G. С. 146
13. Рисунок 3.5.1 – Диаграмма рассеяния значений индексов коморбидности CIRS-G и MCI у больных множественной миеломой. С. 152
14. Рисунок 3.5.2 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов с ММ в зависимости от группы риска MCI С. 166
15. Рисунок 3.5.3 – Осложнения ХТ у пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса MCI. С. 167
16. Рисунок 3.5.4 – Структура причин летальности пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса MCI. С. 168
17. Рисунок 4.1.1 – Корреляционные взаимодействия концентраций цитокинов и ростовых факторов при множественной миеломе С. 172
18. Рисунок 4.3.1 – ROC кривая для значения концентрации IL-6 – 19,6 пг/мл (A), IL-18 – 512,5 пг/мл (B), VEGF – 452,3 пг/мл (C), TNF α - 11,2 пг/мл (D) в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы С. 179
19. Рисунок 5.3.1 – ROC кривая для значения концентрации СЛЦ-k - 702 мг/л в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы (AUC = 0,815, 95% ДИ 0,678–0,951, p = 0,0001) С. 191
20. Рисунок 5.3.2 – ROC кривая для значения концентрации СЛЦ- λ – 702 мг/л в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы (AUC = 0,860, 95% ДИ 0,788–0,962, p = 0,009) С. 191
21. Рисунок 5.3.3 – Общая выживаемость пациентов с ММ в зависимости от значения соотношения к/л СЛЦ. С. 194
22. Рисунок 6.2.1 – Значение баллов индекса MCI у пациентов с множественной миеломой в целом по группе С. 202
23. Рисунок 6.2.2 – Значение баллов индекса M-MCI у пациентов с

	множественной миеломой в целом по группе.	С. 203
24.	Рисунок 6.3.1 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности М-MCI.	С. 204
25.	Рисунок 6.3.2 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности MCI.	С. 205
26.	Рисунок 6.3.3 – ROC-кривая для индекса М-MCI в отношении неблагоприятного исхода ММ (AUC – 0,888, 95 % ДИ 0,843–0,936, $p < 0,001$).	С. 206
27.	Рисунок 6.3.4 – ROC-кривая для индекса MCI в отношении неблагоприятного исхода ММ (AUC – 0,686, 95 % ДИ 0,571–0,721, $p < 0,001$).	С. 206
28.	Таблица 2.1.1 – Оценка общего состояния больного при помощи шкалы EGOG.	С. 88
29.	Таблица 2.1.2 – Шкала оценки общего состояния больного с использованием индекса Карновского.	С. 89
30.	Таблица 2.1.3 – Клиническая характеристика больных множественной миеломой в зависимости от возраста ($n = 369$)	С. 90
31.	Таблица 2.1.4 – Критерии оценки ответа на терапию международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2006).	С. 95
32.	Таблица 2.2.1.1 – Референтные значения биохимических показателей.	С. 100
33.	Таблица 3.1.1 – Частота и структура вовлеченных систем у пациентов с ММ в соответствии с индексом коморбидности CIRS-G ($n = 369$)	С. 115
34.	Таблица 3.1.2 – Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной	

миеломой в соответствии с индексом коморбидности CIRS-G (по категориям) (n = 369)	C. 117
35. Таблица 3.2.1 – Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности M. Charlson (CCI) (n = 369)	C. 138
36. Таблица 3.3.1 – Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности MCI (n = 369)	C. 141
37. Таблица 3.4.1 – Группы риска, согласно индексам коморбидности CIRS-G, M. Charlson, MCI	C. 143
38. Таблица 3.4.2 – Анализ предикторов 5-летней общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса (n = 369)	C. 148
39. Таблица 3.5.1 – Общая эффективность химиотерапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности MCI, (n = 358)	C. 153
40. Таблица 3.5.2 – Частот встречаемости побочных эффектов ХТ у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от групп риска индекса коморбидности MCI, (n = 358) . . .	C. 154
41. Таблица 3.5.3 – Клинико-демографическая характеристика больных множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса коморбидности MCI (n = 369)	C. 159
42. Таблица 3.5.4 – Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса MCI (n = 369)	C. 163
43. Таблица 4.1.1 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных множественной миеломой в дебюте заболевания (n = 369)	C. 171

44. Таблица 4.1.2 Корреляционные взаимосвязи цитокинов и ростовых факторов с клинико-лабораторными показателями больных множественной миеломой С. 174
45. Таблица 4.2.1 – Концентрация цитокинов и ростовых факторов в сыворотке крови больных множественной миеломой в зависимости от группы риска индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) ($n = 369$) С. 177
46. Таблица 4.3.1 – Биомаркеры, ассоциированные с 5-летней общей выживаемостью больных множественной миеломой (регрессия Кокса) С. 180
47. Таблица 5.1.1 – Концентрация вовлеченных СЛЦ κ - и λ - при различных иммунологических типах множественной миеломы ($n = 364$) С. 183
48. Таблица 5.2.1 – Анализ прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$) С. 186
49. Таблица 5.2.2 – Клинико-демографическая характеристика обследуемой группы больных с множественной миеломой в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ С. 187
50. Таблица 5.2.3 – Корреляционный анализ между клиническими параметрами множественной миеломы и значением соотношения κ/λ СЛЦ, концентрациями вовлеченных СЛЦ κ и СЛЦ λ С. 189
51. Таблица 5.3.1 – Анализ предикторов 5-летней общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$) С. 192
52. Таблица 6.1.1 – Анализ предикторов 5-летней общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$) С. 196

53. Таблица 6.1.2 – Анализ предикторов общей выживаемости больных
ММ методом регрессии Кокса ($n = 369$) С. 199
54. Таблица 6.1.3. – Окончательная многовариантная модель
модифицированного индекса коморбидности множественной
миеломы (М-MCI) С. 200

Приложение А
(справочное)

**Кумулятивный индекс коморбидности, гериатрический вариант (CIRS-G)
[10]**

Кумулятивный индекс коморбидности, гериатрический вариант (CIRS-G) – это шкала, предназначенная для оценки коморбидности и функциональной активности у пожилых пациентов, дающая возможность оценивать количество и тяжесть основных сопутствующих заболеваний и стратифицировать или оценить возможность включения больных в клинические исследования.

Обследования, необходимые для оценки (CIRS-G):

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

Оценка степени тяжести сопутствующего заболевания

Кумулятивный индекс коморбидности, гериатрический вариант (CIRS-G) оценивает 14 систем. В каждой системе выделяют 4 степени тяжести, учитывающие разные аспекты влияния заболевания на здоровье пациента.

Принципы оценки степени тяжести сопутствующего заболевания по CIRS-G приводятся в таблице.

Таблица 1.1 – Принципы оценки степени тяжести по CIRS-G

?	Статус проблемы	Тяжесть болезни	Трудоспособность	Инвалидность	Лечение
0	нет проблем	нет	не утрачена	нет	нет
1	небольшая или значительная в прошлом	легкая	не утрачена	нет	в назначении лекарств нет необходимости
2	решается	средняя	временно утрачена	умеренная	терапия I линии
3	решается с трудом	тяжелая	стойко утрачена	умеренная	терапия II линии
4	не решается	крайне тяжелая	стойко утрачена	глубокая	немедленное лечение

Классификация степеней (или уровней) тяжести:

0 – нет проблем;

1 степень тяжести – текущее легкое заболевание или серьезное заболевание в анамнезе;

Любое имеющееся медицинское состояние, которое вызывает легкий дискомфорт или нарушение функции либо имеет эпизодические обострения, мало сказывающиеся на повседневной активности, соответствует «1» (например, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы редкими приступами изжоги, требующая приема антацидов по требованию). Медицинские состояния, которые неактивны в настоящее время, но имели значимость в прошлом, также должны быть оценены как «1» (например, пассаж камня по мочевым путям — МП). Заболевания детского возраста, малые хирургические вмешательства, неосложненные излеченные переломы, незначительные травмы, удаление зубов или отдаленные события, не имеющие осложнений (например, один эпизод фебрильных судорог в детстве), не должны учитываться вовсе. Однако, если любое из перечисленных выше состояний заставляет предполагать потенциальный риск осложнений в

будущем, оценщик должен присвоить необходимый балл и кратко описать причины своего решения в специально отведенном свободном поле.

2 степень тяжести – заболевание средней степени тяжести, кратковременная нетрудоспособность, медикаментозно контролируемое заболевание. Использование терапии I линии.

Соответствует медицинским состояниям, которые требуют ежедневного приема препаратов первой линии (например, нестероидных противовоспалительных средств для лечения артрита или дигоксина для контроля застойной сердечной недостаточности).

3 степень тяжести – тяжелое состояние; постоянная утрата трудоспособности; неконтролируемая или плохо контролируемая хроническая проблема.

Соответствует хроническим заболеваниям, которые не контролируются на фоне терапии первой линии (например, потребность в кортикостероидах при ревматических заболеваниях или болезнях легких). «Постоянное нарушение трудоспособности» соответствует тем состояниям, которые не полностью компенсируются терапией; например, стенокардия соответствует «3», поскольку ее лечение не устраняет симптомы заболевания, хотя позволяет выполнять повседневные дела с некоторыми ограничениями (т. е. нет критериев уровня 4).

4 степень тяжести - крайне тяжелое состояние, есть потребность в экстренной терапии, терминальная органная недостаточность, серьезные нарушения функции.

Описывает поздние стадии заболевания или инвалидизацию в той либо иной категории. Как правило, этот уровень отражает отсутствие контроля над патологическим процессом с сопутствующей инвалидизацией, болевым синдромом или ограничением повседневной активности. Любое острое состояние, требующее немедленного лечения, также соответствует «4» (например, инфравезикальная обструкция МП). Значительное ограничение подвижности или повседневной деятельности, а также сенсорные нарушения тоже относятся к уровню 4 (например, слепота, глухота или необходимость в использовании

инвалидной коляски).

Оценка злокачественных опухолей

Оценка степени тяжести злокачественных заболеваний является сложной задачей, так как каждая локализация опухоли имеет собственную систему стадирования и прогностически значимые факторы, сложность которых выходит за рамки необходимой простоты и легкости практического использования данной шкалы.

В индексе коморбидности CIRS-G существуют общие принципы ранжирования степени медицинской значимости злокачественных новообразований без преувеличения сложности оценки.

1. Диагноз злокачественной опухоли, установленный в далеком прошлом, без последствий или рецидивов в течение последних 10 лет.
2. Диагноз злокачественной опухоли, установленный в прошлом, без признаков рецидива или осложнений в течение последних 5 лет.
3. Потребность в химиотерапии, лучевой, гормональной терапии или хирургическое лечение в течение последних 5 лет.
4. Рецидив злокачественных опухолей, потенциально угрожающих жизни/отсутствие контроля над первичной опухолью/стадия заболевания, требующая только паллиативного лечения.

Оценка опухоли каждой локализации проводится внутри соответствующей органной категории.

Органно-специфичные категории

СЕРДЦЕ

0. Проблем нет.
1. Инфаркт миокарда в анамнезе (> 5 лет назад). Редкая стенокардия, требующая приема препаратов по требованию.
2. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), компенсированная на фоне терапии; ежедневный прием антиангинальных препаратов; гипертрофия левого желудочка; фибрилляция предсердий; блокада пучка Гиса; ежедневный прием антиаритмических препаратов.

3. Инфаркт миокарда в течение 5 лет; патологический стресс-тест; состояние после чрескожной коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования.

4. Выраженное ограничение активности из-за кардиальной патологии (например, нестабильной стенокардии или некупируемой ХСН).

Комментарии:

В большинстве случаев оценивается ишемическая болезнь сердца, аритмии, застойную сердечную недостаточность и заболевания клапанов. Внутри каждой из этих категорий оценка степени тяжести проводится по шкале от 1 до 4 баллов. Если заболеваний несколько, указывается степень тяжести наиболее тяжелого заболевания.

Ишемическая болезнь сердца

Степень тяжести ишемической болезни сердца отражены в вышеперечисленных степенях тяжести.

Хроническая сердечная недостаточность

Недостаточность кровообращения, выявляемая только при нагрузочных пробах, оценивается в 1 балл. Необходимость ежедневного приема препаратов для лечения ХСН соответствует как минимум 2 баллам, некупируемая ХСН соответствует - 4, а промежуточная степень выраженности - 3 баллам.

Аритмии

Выявление фибрилляции предсердий по данным ЭКГ, блокада правой или левой ножки пучка Гиса либо необходимость ежедневного приема антиаритмических препаратов соответствуют по меньшей мере 2 баллам, бифасцикулярная блокада – 3 баллам. В случае наличия показаний для постановки кардиостимулятора случайное выявление брадикардии при холтеровском мониторировании соответствует 2 баллам, в то время как наличие кардиогенного обморока – 3 баллам.

Клапанные пороки

Обнаружение шумов при аускультации, указывающих на клапанную

патологию, соответствует 1 баллу при отсутствии ограничений в повседневной активности, более выраженные пороки соответствуют более высоким баллам.

Патология перикарда

Наличие перикардального выпота или перикардита соответствует по меньшей мере 3 баллам.

СОСУДЫ

0. Нет проблем

1. Гипертензия, компенсированная ограничением соли и снижением массы тела/сывороточный холестерин >200 мг/дл.

2. Ежедневный прием антигипертензивных препаратов; один симптом атеросклероза (стенокардия, перемежающаяся хромота, сосудистые шумы, преходящая слепота, отсутствие пульса на стопах), аневризмы аорты < 4 см.

3. Два и более симптома атеросклероза (например, синдром Лериша - перемежающаяся хромота, импотенция, отсутствие пульсации на стопах).

4. Предшествующие оперативные вмешательства по поводу сосудистых проблем; аневризма аорты > 4 см.

Комментарии:

Артериальная гипертензия

Определяется как устойчивое повышение диастолического АД > 90 мм рт. ст. Отсутствие необходимости в медикаментозной терапии – 1 балл, однократный ежедневный прием препарата для снижения АД - 2 балла, ежедневный прием ≥ 2 препаратов для контроля АД либо наличие признаков гипертрофии левого желудочка – 3 балла.

Атеросклероз периферических сосудов

Наличие по меньшей мере 1 симптома при физикальном исследовании или подтверждение визуализирующими методами (например, ангиографией) соответствуют 2 баллам, наличие ≥ 2 симптомов -3 баллам, если было выполнено или требуется шунтирование – 4 баллам.

Нарушения кровообращения головного мозга оцениваются в разделе

«Нервная система».

Аневризма аорты

Диаметр <4 см – 3 балла, > 4 см – 4 балла.

Гиперлипидемия

Повышение холестерина или триглицеридов выше нормы оценивается в 1 балл.

КРОВЕТВОРНАЯ СИСТЕМА (кровь, сосуды, костный мозг, селезенка, лимфоидная ткань)

0. Проблем нет.

1. Гемоглобин: женщины >100 <120 г/л, мужчины >120 <140 г/л.

Анемия хронических заболеваний.

2. Гемоглобин: женщины >80 <100 г/л, мужчины >100 <120 г/л/ анемия на фоне дефицита железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты или хронической почечной недостаточности/общее количество лейкоцитов >2 × 10⁹/л, но < 4 × 10⁹/л.

3. Гемоглобин: женщины <80 г/л, мужчины <100 г/л/общее количество лейкоцитов <2 × 10⁹/л.

4. Любые лейкоз или лимфома.

Комментарии:

Любое онкогематологическое заболевание оценивается в 4 балла. В рамках данного исследования наличие множественной миеломы не оценивается.

Анемия

Пороговые значения гемоглобина для мужчин и женщин указаны выше. Если этиология анемии известна и не связана с хроническим заболеванием, соответствует 2 баллам или выше по степени тяжести анемии.

Лейкопения См. порог выше.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА (легкие, бронхи, трахея от уровня гортани)

0. Проблем нет.

1. Периодические эпизоды острого бронхита или терапия бронхиальной

астмы в виде ингаляций по требованию; стаж курения >10 , но <20 пачко-лет.

2. Рентгенологические признаки хронической обструктивной болезни легких; потребность в ежедневном приеме теофиллина или ингаляторов; лечение по поводу пневмонии ≥ 2 раз в течение последних 5 лет; стаж курения 20–40 пачко-лет.

3. Ограниченная способность передвигаться вследствие снижения дыхательной емкости; потребность в приеме пероральных кортикостероидов для лечения заболевания легких; стаж курения >40 пачко-лет.

4. Требуется вспомогательная неинвазивная вентиляция; по крайней мере 1 эпизод дыхательной недостаточности, требующий вспомогательной вентиляции; любой рак легкого.

Комментарии:

Курение

Курение является существенным фактором риска легочных и сердечно-сосудистых заболеваний и оценивается по количеству пачко-лет (количество упаковок, выкуриваемых за день, $\times$ количество лет курения в течение жизни). Бывшие курильщики (например, с анамнезом 25 пачек/лет, но не курящие в течение последних 20 лет) соответствуют более низкому баллу по сравнению с пациентами с анамнезом 25 пачко-лет, продолжающими курить (в данном случае 1, а не 2 балла).

Хронический бронхит, астма и эмфизема

Данные состояния оцениваются в 1 балл, если пациент пользуется ингалятором эпизодически по требованию, в 2 балла, если теофиллин или ингаляторы используются ежедневно, в 3 балла, если требуется терапия кортикостероидными препаратами и в 4 балла, если требуется вспомогательная оксигенация.

Пневмония

Амбулаторная терапия по поводу острой пневмонии соответствует 3 баллам, при необходимости госпитализации – 4 баллам; ≥ 2 эпизодов пневмонии в течение последних 5 лет оцениваются в 2 балла.

ГЛАЗА, УШИ, НОС, ГЛОТКА И ГОРТАНЬ

0. Проблем нет.

1. Скорректированное зрение 20/40; хронический синусит; незначительная потеря слуха.

2. Скорректированное зрение 20/60 или читает газеты с трудом; потребность в слуховом аппарате; хронические синоназальные жалобы, требующие медикаментозной терапии; медикаментозная терапия головокружения.

3. Частичная слепота (требуется сопровождение при выходе из дома); не способен читать газеты; слышимость разговорной речи снижена со слуховым аппаратом.

4. Функциональная слепота; функциональная глухота; ларингэктомия; требует хирургического вмешательства по поводу головокружения.

Комментарии:

Нарушения зрения

Для упрощения этой категории создатели шкалы приняли решение оценивать тяжесть степенью нарушения сенсорной функции вместо изолированной оценки тяжести каждого состояния. Поэтому, если причиной снижения зрения является катаракта, глаукома, дегенерация желтого пятна или другие заболевания, оценка проводится следующим образом: если у пациента есть жалобы на снижение зрения, несмотря на ношение корректирующих линз, но нет ограничения деятельности и может читать газеты – оцените это в 1 балл; если у пациента имеются трудности при чтении газет или вождении из-за проблем со зрением в 2 балла; если пациент не в состоянии читать газеты или нуждается в помощи зрячего человека в 3 балла; если есть функциональная слепота, т. е. не в состоянии читать, узнавать знакомые лица в другом конце комнаты или самостоятельно адаптироваться к новой среде в 4 балла. Примечание: термин «функциональный» относится к способности функционировать и не включает в себя психогенные нарушения.

Нарушения слуха

Аналогичным образом степень нарушения слуха оценивается по уровню сенсорной недостаточности, как описано выше.

Головокружение

Жалобы на головокружения часто выявляются у пожилых людей и соответствуют 2 баллам, если для контроля необходим прием препаратов; 4 баллам, если требуется хирургическое вмешательство.

Другие состояния

Среди других заболеваний ЛОР-органов оценка степени тяжести должна проводиться на основании степени нарушения повседневной активности или инвалидизации (например, ларингэктомия заслуживает 4 баллов, поскольку эта процедура существенно ограничивает общение и т. п.).

ВЕРХНИЕ ОТДЕЛЫ ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка)

0. Проблем нет.
1. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; жалобы на изжогу, требующие непостоянной терапии.
2. Потребность в ежедневном приеме H_2 -блокатора или антацида; документированная язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 5 лет.
3. Активная язва; положительная проба на скрытую кровь в стуле; любое расстройство глотания или дисфагия.
4. Рак желудка; перфорация язвы в анамнезе; мелена или кровавый стул, связанные с кровотечением из верхних отделов ЖКТ.

Комментарии:

Язвенная болезнь

Изжога, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастрит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки оцениваются по линейной шкале тяжести, а именно: умеренные симптомы, требующие эпизодического приема антацидов, соответствуют 1 баллу; ежедневный прием антацидов оценивается в 2 балла;

активная язва и/или положительный тест на скрытую кровь в стуле – 3 балла; анамнез перфорации язвы или сильного кровотечения из верхних отделов ЖКТ – в 4 балла.

Рак

Любые злокачественные заболевания верхних отделов ЖКТ соответствуют 4 баллам (см. разд. «Оценка злокачественных опухолей»).

НИЖНИЕ ОТДЕЛЫ ЖКТ (кишечник, грыжи)

0. Проблем нет.
1. Запор, требующий эпизодического приема препаратов; активный геморрой; состояние после операции по поводу грыжи.
2. Потребность в ежедневном приеме слабительных; дивертикулез; нелеченная грыжа.
3. Эпизод копростазы в течение последнего года; ежедневный прием стимулирующих слабительных или клизм.
4. Кровотечение из нижних отделов ЖКТ, текущий эпизод копростазы, активный дивертикулит; состояние после эпизода кишечной непроходимости; рак кишечника.

Комментарии:

Запор

Степень тяжести запора легче всего оценить по тому, как часто и какой тип слабительных использует пациент и по наличию эпизодов копростазы, как указано выше. Кишечная непроходимость любого генеза в течение года до включения в исследование оценивается в 3 балла.

Кровотечения и онкологические заболевания

Любое активное кровотечение обычно соответствует 4 баллам, как и диагноз рака (см. разд. «Оценка злокачественных опухолей»).

Дивертикулез и дивертикулит

Диагноз дивертикулеза или дивертикулит в анамнезе соответствуют 2 баллам, активное течение дивертикулита - 4 баллам, промежуточные состояния –

3 баллам.

ПЕЧЕНЬ (включая желчные пути и панкреатические протоки)

0. Проблем нет.
1. Гепатит в анамнезе >5 лет назад; холецистэктомия.
2. Умеренное повышенное функциональных проб печени (до 150 % нормы); гепатит в течение последних 5 лет; желчнокаменная болезнь; ежедневное или значительное потребление алкоголя в течение последних 5 лет.
3. Повышение билирубина (общий билирубин >2 верхних границ нормы); значимое повышение печеночных показателей (> 150 % нормы); потребность в постоянном приеме ферментов поджелудочной железы.
4. Билиарная обструкция; любой рак желчных протоков; холецистит/панкреатит/активный гепатит.

Комментарии:

Так как состояние гепатобилиарной системы трудно оценить только при физикальном исследовании, в оценке CIRS-G должны использоваться результаты лабораторных исследований.

Болезни желчного пузыря

Холецистэктомия в анамнезе соответствует 1 баллу, желчнокаменная болезнь или визуализация камней – 2 баллам, острый холецистит – 4 баллам.

Гепатит

Гепатит в анамнезе в течение последних 5 лет, неактивный в настоящее время, соответствует 2 баллам, активный гепатит – 4 баллам.

Заболевания поджелудочной железы

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, требующая приема ферментных препаратов, или хронический панкреатит соответствуют 3 баллам, острый панкреатит - 4 баллам.

Опухоль желчевыводящих путей

Любой рак гепатобилиарного дерева соответствует 4 баллам (см. разд. «Оценка злокачественных опухолей»).

ПОЧКИ

0. Проблем нет.
1. Пассаж камня в течение последних 10 лет или бессимптомная мочекаменная болезнь; острый пиелонефрит в течение последних 5 лет.
2. Креатинин сыворотки $>1,5 \times$ ВГН, но $<3,0 \times$ верхних границ норм без приема мочегонных или антигипертензивных препаратов.
3. Креатинин сыворотки $>3,0 \times$ верхних границ норм или $>1,5 \times$ верхних границ норм в сочетании с приемом диуретика, антигипертензивного препарата или бикарбонатов; текущий острый пиелонефрит.
4. Потребность в диализе; рак почки.

Комментарии:

Оценка функции почек должна опираться на данные лабораторных исследований в соответствии с порогами, приведенными выше.

Некоторые пациенты не имеют симптомов, несмотря на повышение уровня креатинина, поэтому дифференцировка 2 и 3 балла зависит от того, требуется ли специальная терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ соответствуют 4 баллам, как при любой почечной этиологии, включая терминальную стадию и рак почки. Заболевания клубочков или нефротический синдром соответствуют 2 либо 3 баллам в зависимости от потребности в терапии.

МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА (мочеточники, мочевого пузыря, уретра, простата, наружные половые органы, матка, яичники)

0. Проблем нет.
1. Стрессовое недержание; гистерэктомия; доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) без нарушения мочеиспускания.
2. Патологический мазок по Папаниколау; частые инфекции МП (≥ 3 за последний год); недержание мочи (не стрессовое) у женщин; ДГПЖ с нарушением мочеиспускания; текущая инфекция МП; постановка цистостомы или аналогичные процедуры; состояние после трансуретральной резекции (ТУР).
3. Рак простаты *in situ* (например, обнаруженный при ТУР); вагинальное

кровотечение; рак шейки матки *in situ*; гематурия; состояние после уросепсиса в течение последнего года.

4. Острая задержка мочи; любая опухоль МП, за исключением указанных выше.

Комментарии:

Данная категория нуждается в более подробных комментариях из-за наличия заболеваний, характерных только для мужчин или женщин.

Недержание мочи

Данное состояние чаще всего выявляется у пожилых женщин и соответствует 2 баллам, если эпизоды недержания случаются эпизодически, например, при кашле и т. п. (стрессовое недержание). Ежедневные эпизоды недержания мочи, требующие ношения подгузников для взрослых, или регулярное ночное недержание соответствуют 3 баллам.

Вагинальные кровотечения и патологические результаты мазков по Папаниколау

Существенное вагинальное кровотечение с длительным анамнезом соответствует 3 баллам, гистерэктомия в анамнезе по поводу кровотечения или доброкачественной опухоли – 1 баллу (если кровотечение было остановлено). Патологический мазок по Папаниколау может быть проявлением хронического вагинита и требует повторного исследования, подтвержденный патологической мазок соответствует 2 баллам, рак шейки матки *in situ* – 3 баллам, любой рак мочеполовой системы – 4 баллам.

Инфекции мочевыводящей системы

Рецидивирующие инфекции МП (≥ 3 эпизодов за прошедший год) соответствуют 1 баллу у женщин и по меньшей мере 3 баллам у мужчин. Текущая инфекция МП соответствует 2 баллам, уросепсис в течение последнего года – 3 баллам, текущий уросепсис – 4 баллам.

Заболевания простаты

Увеличение простаты при физикальном исследовании соответствует 1

баллу, нарушения мочеиспускания или состояние после трансуретральной резекции -2 баллам, случайно обнаруженный рак при ТУР – 3 баллам, рак простаты или обструкция мочевого пузыря – 4 баллам (см. разд. «Оценка злокачественных опухолей»).

Цистостомия и подобные процедуры

Наличие илеовезикулостомии, длительная постановка катетеров или нефростомия соответствуют по меньшей мере 2 баллам.

ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ, КОЖА И СЛИЗИСТЫЕ

0. Проблем нет.

1. Эпизодический прием препаратов по поводу артрита или легкое ограничение повседневной активности вследствие патологии суставов; состояние после резекции немеланомных опухолей кожи; инфекции кожи, требующие назначения антибиотиков в течение последнего года.

2. Ежедневный прием препаратов по поводу артрита, или использование вспомогательных устройств, или умеренное ограничение повседневной активности; ежедневный прием препаратов по поводу хронических заболеваний кожи; меланомы без метастазов.

3. Существенное нарушение повседневной активности из-за артрита; потребность в применении кортикостероидов по поводу артрита; компрессионных переломов позвоночника вследствие остеопороза.

4. Привязанность к инвалидному креслу; тяжелая деформация сустава или существенное нарушение функции; остеомиелит; любой рак костей или мышц; метастатическая меланомы.

Комментарии:

Опухоли кожи

Злокачественную меланому необходимо дифференцировать от других локализованных опухолей кожи, которые заслуживают 1 балла. Диагноз меланомы соответствует 2 баллам, при наличии метастазов – 4 баллам.

Артрит

Артрит проще всего оценить по степени снижения активности или объему необходимой терапии, как указано выше.

Остеопороз, остеомиелит и опухоли

Остеопороз с компрессионными переломами соответствует 3 баллам. Остеомиелит обычно требует интенсивного стационарного лечения и соответствует 4 баллам. Любая опухоль мышц или суставов соответствует 4 баллам (см. разд. «Оценка злокачественных опухолей»).

НЕРВНАЯ СИСТЕМА (головной мозг, спинной мозг и нервы)

0. Проблем нет.

1. Частая головная боль, требующая приема препаратов по требованию без нарушения повседневной активности; транзиторная ишемическая атака в анамнезе (по крайней мере, 1 эпизод).

2. Потребность в ежедневном приеме препаратов по поводу хронической головной боли или головная боль, не ограничивающая повседневную активность; состояние после cerebrovascularных событий без значительных остаточных симптомов; нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, амиотрофический латеральный склероз и т. д.) легкой степени тяжести.

3. Состояние после cerebrovascularных событий с незначительными остаточными функциональными нарушениями; любая нейрохирургическая операция на ЦНС; нейродегенеративные заболевания средней степени тяжести.

4. Состояние после cerebrovascularных событий (с остаточным функциональным гемипарезом или афазией; нейродегенеративными заболеваниями тяжелой степени).

Комментарии:

Головная боль

Частая головная боль, требующая эпизодического приема препаратов, соответствует 1 баллу; потребность в ежедневном приеме препаратов для профилактики головной боли или эпизоды сильной головной боли (например, мигрень, требующая постельного режима) – 2 баллам.

Транзиторная ишемическая атака и инсульты

1 эпизод транзиторной ишемической атаки заслуживает 2 баллов. Цереброваскулярные события оцениваются по уровню остаточных функциональных нарушений или инвалидизации; например, пациент с гемипарезом и дизартрией в анамнезе, но восстановивший членораздельную речь и способность ходить с сохраняющимися нарушениями походки соответствует 3 баллам.

Головокружение

Несмотря на то что головокружения также имеют отношение к неврологии, из соображений удобства они оцениваются в данной категории.

Нейродегенеративные заболевания

Болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз являются примерами различных дегенеративных неврологических заболеваний. Эти состояния оцениваются в зависимости от тяжести клинических проявлений, начиная с уровня 2 балла. Например, 3 балла соответствует пациенту с болезнью Паркинсона, который имеет проявления брадикинезии и шаркающую походку, несмотря на антипаркинсоническую терапию; 4 балла соответствует пациенту, который не в состоянии заботиться о себе (мыться, ходить в туалет и т. д.) из-за тяжелого течения заболевания.

Деменция (см. разд. «Психические заболевания»)

Хотя деменцию можно рассматривать как в области неврологии, так и психиатрии, для простоты она была отнесена к психическим заболеваниям, т. к. связанное нарушение функции лежит преимущественно в этой области. Для удобства болезнь Альцгеймера отнесена к психическим заболеваниям. Если деменция связана с последствиями множественных инфарктов головного мозга или другим неврологическим заболеванием с дополнительной неврологической симптоматикой, оценка должна проводиться как в «неврологической», так и «психиатрической» категории в соответствии со степенью тяжести.

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА/МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ (включая инфекции и отравления)

0. Проблем нет.
1. Сахарный диабет компенсируется диетой; ожирение с индексом массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$; потребность в заместительной терапии гормонами щитовидной железы.
2. Сахарный диабет, требующий назначения инсулина или пероральных препаратов; фиброзно-кистозная мастопатия.
3. Любое электролитное нарушение, требующее стационарного лечения; патологическое ожирение с ИМТ $>45 \text{ кг/м}^2$.*.
4. Осложненный или плохо контролируемый сахарный диабет либо эпизод диабетической комы за последний год; потребность в заместительной гормональной терапии патологии надпочечников; рак надпочечников, щитовидной или молочной железы.

Комментарии:

Сахарный диабет

Установленный диагноз сахарного диабета, контролируемого диетой, соответствует 1 баллу; при необходимости применения инсулина или пероральных препаратов – 2 баллам; плохо контролируемый диабет, или анамнез диабетического кетоацидоза, или некетогенная гиперосмолярная кома в прошлом году – 4 баллам; промежуточное состояние (например, контролируемая гипергликемия на уровне 300 мг/дл с некоторыми проявлениями ретинопатии или периферической нейропатии) – 3 баллам.

Заместительная гормональная терапия/электролитные нарушения

Заместительная гормональная терапия щитовидной железы встречается часто у пожилых людей и соответствует 1 баллу, если нет осложнений. Препараты калия часто назначают пациентам, принимающим диуретики, что соответствует 0 баллов, что не заслуживает отдельного внимания, если нет значительного снижения уровня калия. Другие дисэлектролитемии могут быть серьезными состояниями, для простоты мы оцениваем состояния, требующие

стационарного лечения, как минимум 3 баллами. Гормональная заместительная терапия по поводу патологии надпочечников соответствует 3 баллам. Другие эндокринные нарушения оцениваются по степени летальности, связанной с конкретным состоянием.

Ожирение

Ожирение является фактором риска множества заболеваний и оценивается по степени тяжести в соответствии с индексом массы тела (ИМТ) как современным стандартом оценки соотношения массы тела в килограммах и роста в метрах в квадрате.

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
Менее 16,5	Выраженный дефицит массы
16,5–18,49	Недостаточная (дефицит) массы тела
18,5–24,99	Норма
25–29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30–34,99	Ожирение первой степени
35–39,99	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Заболевания молочных желез

Из-за отсутствия более подходящей категории заболевания молочных желез включены в категорию эндокринных/метаболических нарушений, хотя технически молочная железа является экзокринной железой. Упоминание патологии молочных желез ближе к концу данного руководства не связано с незначительностью данных заболеваний. Фиброзно-кистозная мастопатия соответствует 2 баллам, рак молочной железы – 4 баллам (см. разд. «Оценка злокачественных опухолей»).

ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

0. Нет психических нарушений или соответствующего анамнеза.
1. Незначительные психические нарушения на данный момент или в анамнезе. В частности: амбулаторное лечение по поводу психического заболевания в анамнезе во время обострения; амбулаторное лечение депрессии > 10 лет назад; использование малых транквилизаторов по поводу эпизодических приступов тревоги (редкое); легкая ранняя деменция (краткая шкала оценки ментального статуса > 25 < 28).
2. Глубокая депрессия в анамнезе (по критериям DSM III-R) в течение последних 10 лет (с лечением или без него в анамнезе); легкая деменция (краткая шкала оценки ментального статуса 20–25); любая госпитализация в психиатрический стационар в анамнезе; психотический эпизод в анамнезе, или наркомания/токсикомания > 10 лет назад.
3. В настоящее время имеется большая депрессия по шкале DSM III-R или ≥ 2 эпизодов большой депрессии в течение последних 10 лет/умеренная деменция (краткая шкала ментального статуса 15–20)/ежедневное использование противотревожных препаратов/в настоящее время соответствует критериям DSM III-R для наркомании
или зависимости/потребность в ежедневном приеме антипсихотических препаратов.
4. Психическое заболевание в настоящее время, требующее госпитализации в психиатрический стационар, необходимость пребывания в стационаре или интенсивного амбулаторного наблюдения; например, пациенты с тяжелой депрессией или суицидальными попытками, острый психоз или психотическая декомпенсация, тяжелая ажитация из-за деменции, тяжелая наркомания и т. д. Тяжелая деменция (краткая шкала ментального статуса < 15).

Комментарии:

Оценка психических заболеваний в соответствии с указанными принципами может показаться непростой задачей, особенно оценщикам с небольшим опытом в области психиатрии. В таких случаях может потребоваться консультация

психиатра. Подробная оценка ментального статуса и сбор психиатрического анамнеза редко проводятся перед медицинскими/хирургическими вмешательствами; анализ медицинской документации может быть недостаточным источником для точной оценки психической патологии. Тем не менее последующие комментарии могут помочь в правильной оценке. Предполагается, что оценщик знаком с DSM III-R3 и краткой шкалой оценки ментального статуса.

Для пожилых людей деменция и депрессия являются наиболее распространенными психиатрическими диагнозами, они оцениваются в зависимости от тяжести и срока с момента последнего эпизода. Представляется рациональным, чтобы пациенты с более тяжелым течением болезни или более частыми обострениями либо нуждающиеся в более частом лечении заслуживали более высокого балла. Изложенные критерии соответствуют нарастанию степени тяжести 5 основных состояний: деменция, депрессия, тревога, психоз и наркомания. Эти заболевания были выбраны как наиболее репрезентативные из большой группы значимых психиатрических нозологий. Подробное описание стратегии оценки множества других расстройств выходит за пределы данной шкалы. Как и в соматических категориях, психические расстройства должны оцениваться по уровню нарушений повседневной активности, как в приведенных примерах. Пациенты с расстройствами личности определяются в широком смысле как имеющие хронические трудности при формировании удовлетворительных межличностных отношений. Эти расстройства могут приводить к серьезным нарушениям у некоторых пациентов и должны оцениваться соответствующим образом; например, потенциальная возможность суицида требует уточнения причины предшествующих попыток и может заслуживать 3 или 4 баллов. При отсутствии соответствующего опыта у оценщика рекомендуется консультация психиатра. Предполагается, что делирий (см. определение DSM III-R) имеет органическую этиологию, поэтому должен оцениваться как по степени выраженности нарушения психики, так и в соответствующей медицинской категории. Например, бред на фоне гипонатриемии, требующий госпитализации, соответствует 4 баллам в категории «психические заболевания» и по крайней

мере 3 баллам в категории «метаболические нарушения» (в зависимости от тяжести). Психосоматические расстройства часто трудно отличить от «чисто» медицинских состояний, и решение относительно того, использовать или не использовать психиатрический раздел, должно основываться на клинической картине.

Лист оценки кумулятивного индекса коморбидности (гериатрический вариант (CIRS-G))

Возраст пациента _____

Дата оценки _____

Количество баллов _____

(Онлайн-калькулятор на русском языке доступен по ссылке <http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/CIRS-G2.html>.)

Сердце	
Сосуды	
Кровотворная система	
Дыхательная система	
ЛОР-органы	
Верхние отделы ЖКТ	
Нижние отделы ЖКТ	
Печень	
Почки	
Мочеполовая система	
Опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые	
Нервная система	
Эндокринная система/метаболические нарушения и молочные железы	

Психические заболевания	
Общее количество категорий с нарушениями/ Суммарный балл	
Индекс степени тяжести (суммарный балл/общее количество категорий с нарушениями)	
Количество категорий с патологией III степени тяжести	
Количество категорий с патологией IV степени тяжести	

Приложение Б
(справочное)

Характеристика и порядок исследования индекса коморбидности

M. Charlson (CCI) [12; 83]

2.1. Индекс коморбидности M. Charlson (CCI) и вариант с учетом возраста

Коморбидность	Баллы
Инфаркт миокарда	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	1
Цереброваскулярная болезнь (не включая гемиплегию)	1
Деменция	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Болезнь соединительной ткани	1
Язвенная болезнь	1
Цирроз печени без портальной гипертензии, хронический гепатит	1
Диабет (без осложнений)	1
Диабет с поражением органов	2
Гемиплегия	2
Почечная недостаточность	2
Опухоль без метастазов	2
Лейкоз	2
Лимфома/миелома*	2
Цирроз печени с портальной гипертензией +/- кровотечение из варикозных вен	3
Опухоль с метастазами	6
ВИЧ-инфекция	6
* Не учитывается при оценке CCI у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, например, если основным диагнозом является лимфома, множественная миелома.	

Комментарий

Общий балл _____

Учет возраста

Возраст	Балл
50-59	1

60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Общий балл (коморбидность + возраст) _____

2.2. Правила оценки индекса M.Charlson

Коморбидность	Инструкция по оценке
Инфаркт миокарда	Доказанный инфаркт миокарда по электрокардиограмме или ферментативным изменениям
Застойная сердечная недостаточность	Симптоматическая сердечная недостаточность, которая эффективно контролируется терапией (одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка, которая контролируется назначением дигоксина, диуретиков и препаратов, снижающих постнагрузку)
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	Перебегающая хромота, операция по артериальному шунтированию по поводу артериальной недостаточности, гангрена, острая артериальная недостаточность и аневризма больше 6 см
Цереброваскулярная болезнь (не включая гемиплегию)	Наличие в анамнезе транзиторной ишемической атаки, наличие ишемического инсульта с минимальными последствиями или без последствий
Деменция	Хронический когнитивный дефект
Хроническая обструктивная болезнь легких	Наличие одышки из-за хронической болезни легких, включая астму
Болезнь соединительной ткани	Системная красная волчанка, полимиозит, смешанная болезнь соединительной ткани, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит умеренной или тяжелой степени
Язвенная болезнь	Необходимость в ежедневном назначении противоязвенных препаратов

Болезнь печени без декомпенсации	Цирроз печени без портальной гипертензии, хронический гепатит
Диабет (без осложнений)	Диабет, контролируемый лекарственными препаратами, без осложнений
Диабет с поражением органов	Ретинопатия, нейропатия, нефропатия
Гемиплегия	Гемиплегия, параплегия
Почечная недостаточность	Креатинин > 265 мкмоль/л, диализ, трансплантация, уремия
Опухоль без метастазов	Наличие опухоли в течение 5 последних лет. Кроме опухолей кожи (исключая меланому) и рака шейки матки in situ
Лейкоз	ХМЛ, ХЛЛ, ОМЛ, ОЛЛ
Лимфома/миелома	Неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома
Болезнь печени с декомпенсацией	Цирроз печени с портальной гипертензией +/- кровотечение из варикозных вен
Опухоль с метастазами	Опухоль с метастазами
ВИЧ-инфекция	ВИЧ или связанный с ВИЧ комплекс

Оценка результата

Высчитывается общий балл. Выделяется 4 прогностических уровня:

0, 1-2, 3-4, >4.

Приложение В
(справочное)

**Характеристика и порядок исследования индекса коморбидности
множественной миеломы (МСІ) [76; 83]**

3.1. Индекс коморбидности множественной миеломы (МСІ)

Характеристика признака	Значение признака	Балл
СКФ (СКD-EPI) - (мл/мин/1,73м ²)	≥30 мл / мин / 1,73 м ²	0
	<30 мл / мин / 1,73 м ²	1
Соматический статус по шкале Карновского	>70%	0
	≤70%	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	Нет / легкая степень тяжести бронхиальной обструкции (ОФВ ₁ ≥80%)	0
	Средняя (50% ≤ ОФВ ₁ < 80%) или тяжелая (ОФВ ₁ < 50%) степень тяжести бронхиальной обструкции	1
Максимально		0-3
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI. Хроническая обструктивная болезнь легких (легкая ст. тяжести – ОФВ ₁ <80%, средняя ст. тяжести – 50% ≤ ОФВ ₁ <80%, тяжелая – ОФВ ₁ <50%).		

Подсчет СКФ (по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [48; https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-ru.htm]

0 существующих факторов риска, промежуточным прогнозом для 1 и неблагоприятным прогнозом для 2 или 3 из этих факторов риска.

Таким образом, можно выделить три прогностические группы риска: низкий, средний и высокий риск.

Для оценки коморбидности в соответствии с индексом МСІ, дополнительно был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации согласно формулы СКD-

ЕРІ. Степень тяжести бронхиальной обструкции определялась с помощью таких параметров, как объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1), методом спирометрии. ОФВ1 $\geq 80\%$ расценивался как легкая, ОФВ1 $< 80-50\%$ - как средняя, а ОФВ1 $< 50\%$ - как тяжелая степень тяжести бронхиальной обструкции.