

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Поспелова Татьяна Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Давыдкин Игорь Леонидович

(Самарский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, г. Самара)

доктор медицинских наук, профессор

Сёмочкин Сергей Вячеславович

(Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор

Бессмельцев Станислав Семенович

(Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, заместитель директора по научной работе, г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/485>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Менделеева Л. П. и др., 2016; Swerdlow S. H. et al., 2017]. Средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет 70 лет, причем у 37 % больных заболевание диагностируется в возрасте ≥ 75 лет [Siegel R. L. et al., 2019]. Доступность новых методов лечения за последние 15–20 лет привела к улучшению общей выживаемости (ОВ) больных ММ преимущественно в возрасте моложе 50 лет (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45 % до 57 %) и у пациентов в возрасте 50–59 лет (с 39 % до 48 % соответственно) [Семочкин С. В., Бессмельцев С. С. и др., 2019; Howlader N. et al., 2017]. Значительно менее выраженное увеличение ОВ отмечается у больных пожилого (с 31 % до 36 %) и старческого возраста (с 27 % до 29 % соответственно) [Siegel R. L. et al., 2019]. Дальнейшее увеличение показателей ОВ у пожилых и ослабленных больных ММ ограничено ввиду наличия сопутствующей патологии (коморбидности), которая отягощает течение ММ, препятствует проведению адекватной химиотерапии (ХТ), увеличивает риск её осложнений и частоту госпитализаций, а также повышает риск ранней летальности и смертности от всех причин, независимо от других факторов риска [Юрова Е. В., Семочкин С. В. и др., 2017; Михайлов Е. С. и др., 2019; Gregersen H. et al., 2017; Zhong Y. P. et al., 2017; Plummer C. et al., 2019]. Ключевым вопросом для эффективного ведения таких пациентов является персонифицированный выбор оптимального режима терапии, учитывающего коморбидность и молекулярно-биологические параметры опухоли, а также ожидаемую продолжительность жизни, с целью минимизации ее токсичности, улучшения ОВ и качества жизни больных [Bila J. et al., 2015; Palumbo A. et al., 2015; Onec B. et al., 2016; Williams G. R. et al., 2016; Gregersen H. et al., 2017; Zhong Y. P. et al., 2017]. 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) [Williams G. R. et al., 2016]. Однако наиболее известные и часто используемые 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

[Engelhardt M. et al., 2017]. Наряду с этим, специфичные для ММ индексы MCI (FCI), 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 [Engelhardt M. et al., 2016; Engelhardt M. et al., 2017]. 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.

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 в условиях реальной клинической практики, явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации. Данные о частоте встречаемости коморбидности и ее влиянии на результаты терапии и прогноз ММ немногочисленны, противоречивы и получены в большинстве случаев на основании зарубежных ретроспективных исследований. Установлено, что сопутствующие заболевания в целом являются независимыми предикторами смертности от всех причин. В единичных работах показана роль коморбидности в уменьшении ОВ, снижении эффективности и увеличении токсичности ХТ у пациентов с ММ [Романова Е. В., 2015; Юрова Е. В., 2017; Михайлов Е. С., 2019; Bila J. et al., 2015; Mohammadi M. et al., 2015; Palumbo A. et al., 2015; Hsu P. et al., 2015; Chen Y. K. et al., 2016; Gregersen H. et al., 2017; Zhong Y. P. et al., 2017]. 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 в различные терапевтические группы для повышения эффективности и безопасности их лечения. Основные исследования по изучению коморбидности при ММ выполнены в Европе и

Соединенных Штатах в рамках клинических исследований [Williams G. R. et al., 2016; Onec B. et al., 2016; Chen Y. K. et al., 2016; Gregersen H. et al., 2017; Zhong Y. P. et al., 2017]. Между тем, наибольшую прогностическую ценность для доказательства влияния факторов риска имеют проспективные исследования. В Российской популяции частота встречаемости и прогностическая значимость коморбидности у пациентов с ММ в проспективных исследованиях не изучалась.

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 M. 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 κ и λ (СЛЦ- κ 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),

AV-блокады), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью, абдоминальное ожирение ≥ 2 степени ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$), ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ1} < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ1} < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции, хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 4 стадии ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,72 м}^2$), а также хроническая сердечная недостаточность $\geq \text{II}$ 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 М. 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 ($\text{СЛЦ-k} \geq 702 \text{ мг/л}$, $\text{СЛЦ-}\lambda \geq 493,2 \text{ мг/л}$, а также их соотношение $\text{k}/\lambda \text{ СЛЦ} < 0,04$ или > 65), провоспалительных цитокинов ($\text{IL-6} \geq 19,6 \text{ пг/мл}$ и $\text{IL-18} \geq 512,5 \text{ пг/мл}$) и ростового фактора ($\text{VEGF} \geq 452 \text{ пг/мл}$), концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5 \text{ мг/л}$, соматический статус по шкале Карновского $\leq 70 \%$, II-III стадии по классификации ISS и активность ЛДГ $> 450 \text{ МЕ/л}$.

Впервые на основе добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли (соотношение $\text{k}/\lambda \text{ СЛЦ} < 0,04$ 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 М. 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-k ≥ 702 мг/л, СЛЦ-λ $\geq 493,2$ мг/л, их соотношение k/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-MCI) для оценки риска неблагоприятного исхода больных ММ, включающая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКD-EPI), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ1} < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ1} < 50 \%$)

степенью тяжести бронхиальной обструкции, а также соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , которая по эффективности превосходит прототип (индекс MCI) 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- κ и СЛЦ- λ имеет прогностическое значение и ассоциируется с уменьшением

общей выживаемости при множественной миеломе.

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

Степень достоверности. Для изучения частоты встречаемости и структуры сопутствующих заболеваний, прогностической значимости индексов коморбидности (CIRS-G, CCI, MCI), биомаркеров (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 ММ. Предполагаемая частота коморбидной патологии у пациентов с ММ в целом по группе (мужчины и женщины) старше 65 лет варьирует от 39,3 % до 42,3 % [Gregersen H. et al., 2017]. Объем выборки, необходимой для решения поставленных задач, был рассчитан по формуле (Bland M., 2000):

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

где n – требуемый размер выборки,

p – ожидаемая частота результата = 40,3 % (0,40),

W – 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), 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 (Сочи, 2015), Экспертном совете по множественной миеломе (Москва, 2018).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» и «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом учебно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета 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 Новосибирского государственного медицинского университета.

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. Поспелова). 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-k 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).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 58 от 26.11.2013).

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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

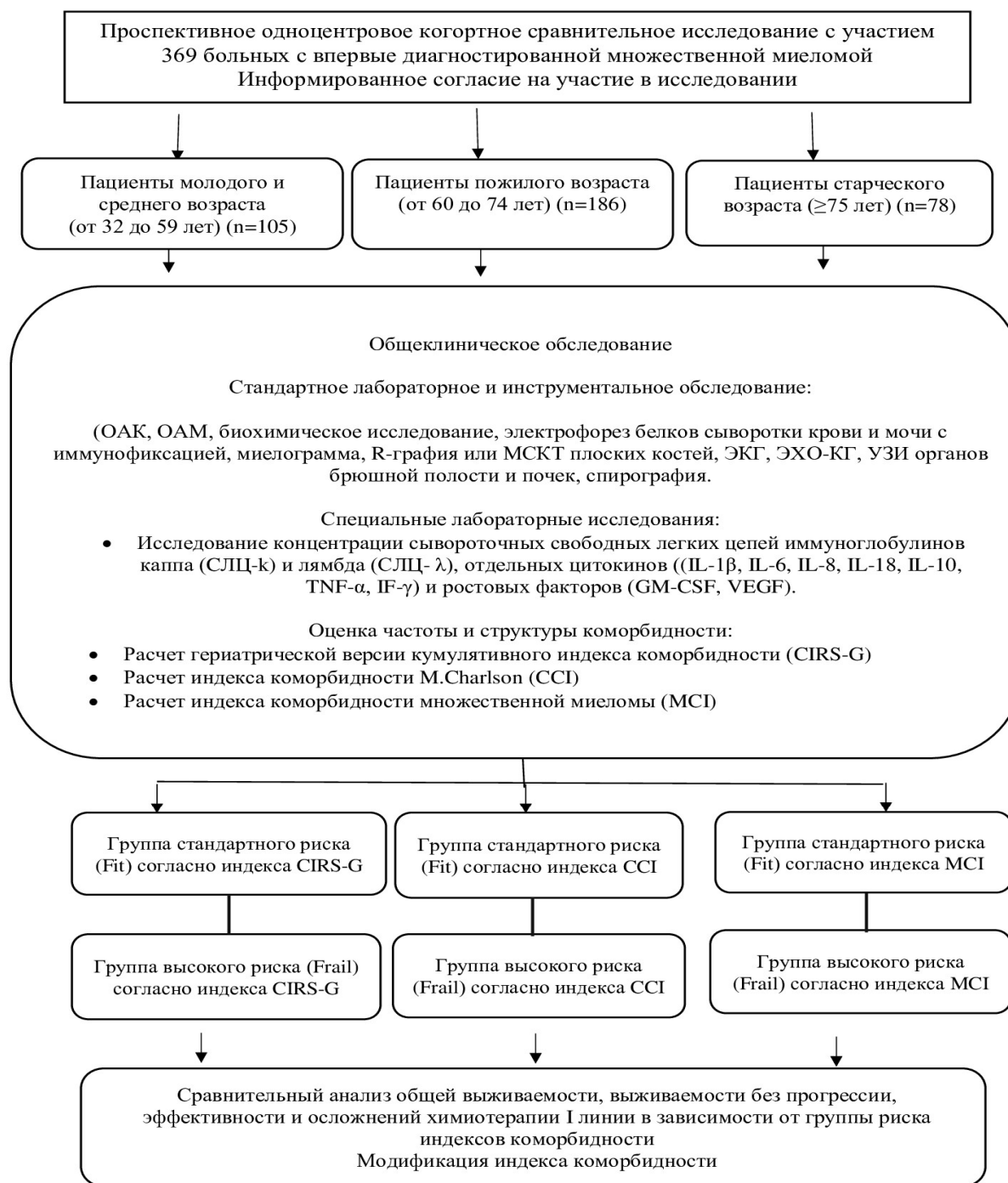


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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).

Критерии включения: пациенты с впервые установленным диагнозом множественная миелома, соответствующим критериям IMWG, 2014 [International Myeloma Working Group, 2014]; 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 неуточненного 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.

Медиана возраста больных, включенных в исследование, составила 67 лет (32–82). Диагноз ММ устанавливался на основании критериев международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group) [IMWG, 2014]. Стадия ММ определялась согласно классификации Durie-Salmon и ISS [Менделеева Л. П. и др., 2016].

Всем пациентам в начале исследования проводили обязательный комплекс обследований, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, определение массы тела, роста, объема талии, расчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД, частоты сердечных сокращений, оценку общего соматического состояния, согласно шкале Карновского и ECOG, и стандартные лабораторные методы: общий анализ крови и мочи, морфологическое исследование костного мозга с подсчетом процента плазматических клеток и иммуноцитохимической верификацией опухоли с помощью стандартной панели антител к кластерам дифференцировки гемопоэтических клеток (при необходимости), стандартные биохимические тесты, подсчет СКФ (по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [Levey A. S. et al., 2009], суточное выделение белка с мочой, а также определение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке крови. 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), разрешенных для клинического использования.

Стандартные инструментальные методы исследования включали измерение АД по стандартной методике Н. С. Короткова на плечевой артерии, рентгенологическое

или МСКТ-исследование плоских костей (череп, таз, грудная клетка, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей, шейный, грудной, пояснично-крестцовый отделы позвоночника), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, по показаниям – МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и эндоскопические методы исследования. Для оценки состояния бронхолегочной системы проводились обзорная рентгенография или МСКТ-органов грудной клетки (по показаниям). 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. Для исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилось электрокардиография по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе (Megacart (Simens-Elema AB, Германия) и эхокардиография (Эхо-КГ). Эхокардиографическое исследование проведено с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР) в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. По показаниям – нарушение ритма или проводимости – проводилось холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ).

У всех пациентов при первичном поступлении в стационар, до начала цитостатической терапии, утром (с 8 до 9 часов) натощак забирали кровь из вены в пробирку с гепарином, центрифугировали при 1 500 об / мин в течение 10 минут и получали сыворотку крови для специальных биохимических исследований. Свежевыделенная сыворотка крови распределялась по аликвотам (500 мкл), замораживалась, хранилась в низкотемпературном холодильнике (-70°C) и размораживалась непосредственно перед определением.

Определение концентрации отдельных цитокинов, а также ростовых факторов в сыворотке крови больных ММ (IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-8, IL-6, IL-18, IL-10, TNF α и IFN γ , VEGF, GM-CSF) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (TermoLabsystems) с использованием тест систем Вектор-Бест, российского производства.

Исследование концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов k и λ (СЛЦ-k и СЛЦ- λ) (мг/л), а также β 2-микроглобулина (мг/л) проведено с помощью иммунотурбидиметрического метода (free light test) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 наборами реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human

Кappa («Binding Site», Великобритания) и Beta-2-Microglobulin Kit (Dako). Нормальный диапазон для измерения к-СЛЦ составил (3,3–19,4 мг/л), для λ СЛЦ (5,71–26,3 мг/л), для соотношения к/ λ СЛЦ (0,26–1,65), для β 2-микроглобулина (1,16–2,24 мг/л). Для дальнейшего анализа выживаемости в зависимости от значения соотношения свободных к/ λ СЛЦ пациенты были распределены на две группы в соответствии с пороговыми значениями соотношения свободных к/ λ СЛЦ, за которые были приняты верхний и нижний квартили соотношения свободных к/ λ СЛЦ в группе больных ММ.

Оценка коморбидности осуществлялась на этапе первичной диагностики ММ до начала ХТ. 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 согласно с действующим клиническим рекомендациям: для ГБ – 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), национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН 2010 г.

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

Гериатрический кумулятивный индекс коморбидности (CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score) в настоящем исследовании был выбран основным, в связи с его полнотой, дающей возможность оценивать количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ [Стругов В.В. и др., 2016]. 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 систем 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. Степень коморбидности оценивается по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. Значение индекса CIRS-G ≤ 6 баллов соответствует низкому, а CIRS-G > 6 баллов – высокому уровню коморбидности.

Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index (CCI) [Оганов Р.Г. и др., 2019; Kim S. M. et al., 2014] был выбран в качестве контроля как многократно проверенный в различных клинических исследованиях и наиболее часто используемый инструмент оценки сопутствующей патологии, охватывающий широкий и разнообразный спектр соматических заболеваний, имеющих доказанное значение в прогнозировании выживаемости больных. 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. Помимо выживаемости CCI коррелирует с частотой 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.

Индекс коморбидности множественной миеломы (Myeloma Comorbidity Index (MCI) [Kleber M. et al., 2011; Kim S. M. et al., 2014] 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 ММ в рамках клинических исследований (почечная недостаточность, определяемая расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), плохое общее состояние по шкале Карновского ($KPS \leq 70$), ХОБЛ со средней ($50 \% \leq OFB_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq OFB_1 < 50 \%$) 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.

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 СКД-EPI), активность ЛДГ, концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, наличие экстрамедулярных 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.

Все пациенты, включенные в исследование, получили от 4 до 10 стандартных курсов ХТ первой линии на основе бортезомиба в составе протоколов PAD, VCD и VD у молодых пациентов моложе 65 лет и в составе комбинации VMP и CVD у пациентов с ММ старше 65 лет, согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ [Менделеева Л. П. и др., 2016]. Оценка ответа проводилась после окончания 6 курсов индукционной ХТ с использованием унифицированных критериев международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2006) [Менделеева Л. П. и др., 2016]. Пациентам, достигшим оптимального ответа на индукционную терапию (ПР, сПР, ОХЧР, ЧР), проводилась поддерживающая терапия бортезомибом с дексаметазоном в течение 2-3 лет. 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 %). Ответ на терапию был оценен у 358 (92,5 %) из 369 анализируемых пациентов с ММ, в связи с прекращением у 11 человек курсовой индукционной ХТ из-за декомпенсации сопутствующих заболеваний или летального исхода больных на начальном этапе терапии первой линии. Оценка токсичности ХТ проводилась с использованием критериев Национального института рака США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC), версия 5.0 [NCCNC, 2017].

Методы статистического анализа. 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 прогноза, 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: $Cut-off = \max (Se + Sp)$. 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 переживет 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от возраста.

Согласно результатам 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 %. С возрастом отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости, а также количества регистрируемых у одного пациента сопутствующих заболеваний и их степени тяжести. 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 ($p < 0,001$) (рисунок 2).

У пациентов пожилого и старческого возраста частота встречаемости сопутствующей патологии составила 97,7 % и 100 % соответственно, со статистически значимым увеличением доли больных с вовлечением в патологический процесс 3–4 систем у пациентов пожилого ($p = 0,005$) и 5 и более систем, оцениваемых CIRS-G, у больных старческого возраста соответственно ($p < 0,001$), что соответствует данным литературы об увеличении числа сопутствующих заболеваний с возрастом (см. рисунок 2).

В структуре сопутствующей патологии 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 (таблица 1).



Примечания: * различия статистически значимы между группами пациентов 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 2 – Число вовлеченных систем, согласно индексу коморбидности CIRS-G, у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста

Зарегистрировано различие в структуре сопутствующей патологии в зависимости от возраста. С увеличением возраста у пациентов с ММ отмечался статистически значимый рост частоты встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой ($p < 0,001$), скелетно-мышечной ($p < 0,001$) и респираторной систем ($p < 0,01$), а также вторых опухолей ($p < 0,01$), что, вероятнее всего, связано с изменением патоморфоза заболеваний на фоне старения организма (см. таблицу 1).

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.) *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 %), 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 типа (11,4 %) и абдоминальное ожирение (11,9 %).

Следует также отметить, что с увеличением возраста обследуемых отмечалось статистически значимое увеличение частоты встречаемости сочетанного течения нескольких сопутствующих заболеваний 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.

Таблица 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.				

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 CCI, а также со специфичным для ММ индексом MCI.

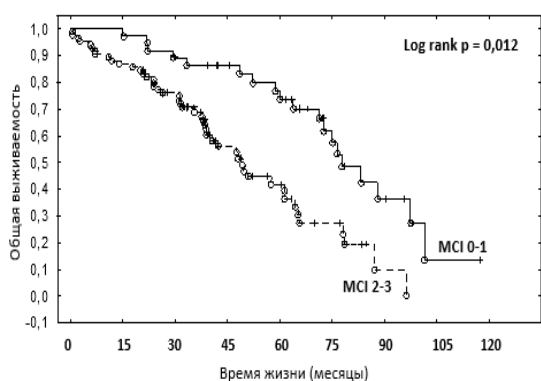
Анализ коморбидности в соответствии с индексом CCI и MCI показал схожее с индексом CIRS-G увеличение частоты сопутствующих заболеваний с увеличением возраста больных ММ. У пациентов старческого возраста сопутствующие заболевания были зарегистрированы в 100 % случаев при использовании индекса CCI и MCI,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

Среди пациентов пожилого и старческого возраста преобладали пациенты со значением CCI = 3–4 балла (у 64,3 % пациентов пожилого возраста) и CCI = 4–5 балла (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 (71,3 % больных) и MCI = 0–1 балла (72,9 % больных) соответственно. 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.

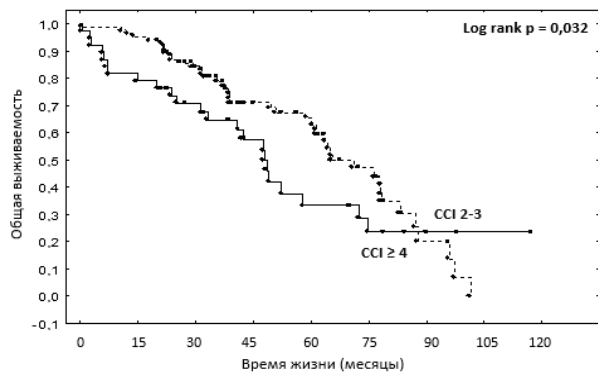
Для изучения прогностического значения отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в состав индексов MCI, CCI и CIRS-G, в отношении исхода ММ, был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса, результаты которого подтвердили показанное ранее в исследованиях других авторов, статистически значимое 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 (95 % ДИ 1,967–2,343, $p = 0,002$); ФП (персистирующая и пароксизмальная форма) и

AV-блокады (ОШ – 2,762 (95 % ДИ 2,632–2,980, $p = 0,002$); ХСН $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН) (ОШ – 1,915 (95 % ДИ 1,838–2,104, $p = 0,002$); ХБП $\geq$ 4 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) (ОШ – 2,105 (95 % ДИ 1,960–2,243, $p = 0,002$), 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 (95 % ДИ 1,765–1,972, $p = 0,001$) и абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²) (ОШ – 1,948 (95 % ДИ 1,765–2,022, $p = 0,003$), наряду с такими известными факторами неблагоприятного прогноза ММ, 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 ≤ 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. 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.

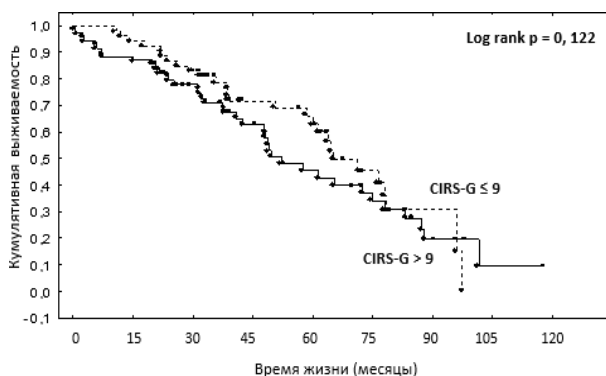
Значение индексов коморбидности (CIRS-G, CCI и MCI), в прогнозировании общей выживаемости, эффективности и переносимости терапии у больных множественной миеломой. Сравнительный анализ прогностических возможностей использованных в исследовании индексов CIRS-G, CCI и MCI показал, что наибольшее значение в отношении предсказания ОВ, а также эффективности и переносимости терапии первой линии у больных ММ имеет индекс MCI, в связи с его большей способностью, по сравнению с 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 $p = 0,122$) (рисунки 3 а, б, с).



a).



b).



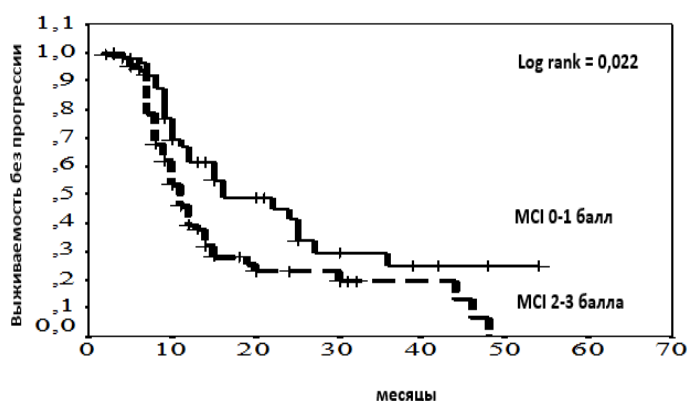
c).

Примечания: + цензурированный случай; о – завершённый случай; а) MCI 0-1 – группа стандартного риска MCI; MCI 2-3 – группа высокого риска MCI; б) CCI 2-3 – группа стандартного риска CCI; CCI ≥ 4 – группа высокого риска CCI; в) CIRS-G ≤ 9 – группа стандартного риска CIRS-G; CIRS-G > 9 – группа высокого риска CIRS-G

Рисунок 3 – Графики общей выживаемости больных множественной миеломой в зависимости от групп риска индексов: а) MCI, б) CCI, в) CIRS-G

Установлено, что пациенты, отнесенные к группе высокого риска MCI, 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 MCI по сравнению с 28,6 % больных из группы стандартного риска по MCI ($\chi^2 = 13,55$, $p < 0,001$); общий ответ – у 46,7 % и 75,2 % пациентов соответственно ($\chi^2 = 17,59$, $p < 0,001$), большей частотой развития гематологических и негематологических побочных эффектов 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 MCI против 8,5 % больных из группы стандартного риска MCI,

$\chi^2 = 6,67$, $p = 0,01$), 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 месяцев 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 (рисунок 4).



Примечания: МСІ 0-1 – группа стандартного риска по МСІ; МСІ 2-3 – группа высокого риска по МСІ

Рисунок 4 – График выживаемости без прогрессирования у пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы 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 МСІ статистически значимо чаще причиной смерти было прогрессирование ММ на фоне естественного течения опухолевой прогрессии (у 74 % против 44,9 % пациентов соответственно, $\chi^2 = 13,19$, $p < 0,001$). Полученные результаты позволяют утверждать, что распределение больных в группы риска

индекса MCI дает возможность 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 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.

Роль биомаркеров (отдельных цитокинов и ростовых факторов, свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ)) в прогнозировании исхода у больных множественной миеломой. Для изучения роли отдельных биомаркеров протеома плазмы крови в предсказании исхода ММ и определения возможности их дальнейшего использования в качестве потенциальных дополнительных переменных 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 опухолевого процесса и проанализирована их взаимосвязь с известными факторами неблагоприятного прогноза и особенностями течения ММ.

Анализ полученных результатов показал, что у больных ММ в дебюте заболевания наблюдается цитокиновый дисбаланс со значительным статистически значимым увеличением, по сравнению с группой контроля, концентрации провоспалительных цитокинов и изучаемых ростовых факторов, а также менее значимое увеличение концентрации противовоспалительных IL-10 и IL-1RA (концентрация IL-1 β была выше чем в контрольной группе 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 ($p < 0,01$), IL-1RA – в 1,9 раза ($p = 0,026$), а IL-10 – в 3 раза соответственно ($p < 0,01$), что создает благоприятные условия для возникновения и дальнейшей экспансии опухолевого клона, а также прогрессирования сопутствующих заболеваний ввиду общности патогенетических механизмов их формирования (таблица 3).

Доказано сочетанное влияние опухолевого процесса и сопутствующей патологии на усиление цитокинового дисбаланса у больных ММ, приводящего к их взаимоотягощающему влиянию.

Таблица 3 – 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.			

У больных ММ из группы высокого риска индекса МСІ 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 МСІ (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 МСІ 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 МСІ 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 МСІ 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 МСІ 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 (таблица 4).

Таблица 4 – 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 Me и ИКИ	Больные ММ группы высокого риска по MCI (Frail) n = 146 Me и ИКИ	Контрольная группа n = 56 Me 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: Me – 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 в исследовании статистически значимая корреляционная взаимосвязь отдельных изучаемых цитокинов и ростовых факторов (IL-6, IL-1 β , TNF α , IL-18, IL-8, IL-10, VEGF, GM-CSF) с параметрами, отражающими объем опухолевой массы и агрессивность течения ММ (стадия по ISS и Durie-Salmon, концентрация β 2-микроглобулина, гемоглобина, альбумин, СРБ, фибриногена, степень плазмоклеточной инфильтрации костного мозга, СФК, активность ЛДГ, глубина ответа на ХТ), подтвердила возможность использования данных биомаркеров в качестве факторов неблагоприятного прогноза ММ. Результатами многофакторного регрессионного анализа Кокса подтверждено независимое прогностическое значение в отношении снижения ОВ 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).

Результаты исследования концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k и СЛЦ-λ) в сыворотке крови больных ММ и их соотношения показали, что патологическое соотношение k/λ СЛЦ наблюдалось у 98,6 % обследованных пациентов, что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа СЛЦ по сравнению со стандартным иммунохимическим исследованием (чувствительность стандартного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией составила – 94 %) (таблица 5).

Таблица 5 – Концентрация вовлеченных СЛЦ k- и λ- и их соотношение при различных иммунологических типах множественной миеломы (n = 364)

Маркер Абс./%	Контроль- ная группа (n = 56) Me и ИКИ	Все больные ММ (n = 364) Me и ИКИ	Больные IgG миеломой (n = 239) Me и ИКИ	Больные IgA миеломой (n = 51) Me и ИКИ	Больные миеломой Бенс- Джонса (n = 74) Me и ИКИ	Уровень статистичес- кой значимости различия исследуемых групп, p
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]	p < 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]	p < 0,01 ^{1,2,3,4,5}
Соотно- шение 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]	p < 0,01 ^{1,2,3,4,5}

Примечания: СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов. Me – 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.

В анализ прогностической значимости СЛЦ были включены только больные ММ с детектируемой секрецией СЛЦ (n = 364). Выявлено, что в качестве вовлеченной СЛЦ у пациентов с ММ в 2,4 раза чаще секретировались СЛЦ-k (у 70,6 % больных по

сравнению с 29,4 % пациентов с секрецией СЛЦ- λ), что связано с особенностями перестроек генов иммуноглобулинов в лимфоидных клетках. Уровень секреции вовлеченных СЛЦ различался в зависимости от иммунологического типа ММ. Наибольшее значение медианы концентрации вовлеченных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ было зарегистрировано в группе больных миеломой Бенс-Джонса, меньшие значения отмечались в группе больных с секрецией IgA и наименьшие при миеломе IgG (см. таблицу 5).

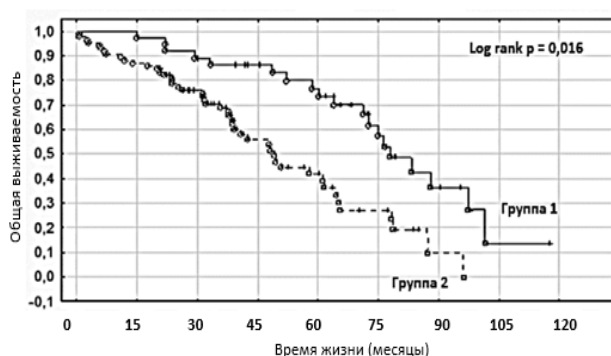
Для определения прогностической роли сывороточных свободных лёгких цепей иммуноглобулинов проанализирована значимость соотношения κ/λ СЛЦ в предсказании общей выживаемости больных ММ. Соотношения κ/λ СЛЦ было выбрано для анализа, чтобы минимизировать негативные эффекты, вызываемые замораживанием и хранением образцов сыворотки, на абсолютные концентрации СЛЦ. Для изучения прогностического значения СЛЦ в качестве пороговых значений соотношения κ/λ СЛЦ, распределяющих пациентов с ММ на группы благоприятного и неблагоприятного прогнозов, были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ, полученные в целом по группе больных ММ (κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), в связи с тем, что этот предел показал в регрессионном анализе Кокса наибольший риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с другими анализируемыми пределами (для соотношения κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 – ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481, $p < 0,001$); для κ/λ СЛЦ $0,04 - 65$ – ОШ – 1,08 (95 % ДИ 0,761–3,42, $p = 0,004$); для κ/λ СЛЦ $< 0,03$ или > 115 – ОШ – 4,362 (95 % ДИ 2,98–5,181, $p < 0,001$); для κ/λ СЛЦ $< 0,15$ или > 45 – ОШ – 1,873 (95 % ДИ 1,61–8,022, $p = 0,001$). При этом, прогностически неблагоприятными были выбраны значения соотношения κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , а благоприятными – значения соотношения κ/λ СЛЦ $0,04-65$.

Пороговыми значениями концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ были выбраны значения данных показателей выше медианных, рассчитанных в целом по группе больных ММ (СЛЦ- $\kappa \geq 702$ 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, $p = 0,0001$), а для значения концентрации СЛЦ- κ – 698,7 мг/л (чувствительность – 85 %, специфичность – 79 %, AUC = 0,860, $p = 0,009$), которые были сопоставимы с медианными значениями СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в целом по группе.

Корреляционный анализ между значением соотношения κ/λ СЛЦ, а также концентрацией сывороточных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в целом по группе с известными клиническими и лабораторными факторами неблагоприятного прогноза при ММ

показал статистически значимую положительную корреляционную взаимосвязь с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина (для соотношения к/л СЛЦ $r_s = 0,461$, $p < 0,001$; для СЛЦ-к – $r_s = 0,42$, $p < 0,001$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,40$, $p < 0,001$ соответственно), креатинина (для соотношения к/л СЛЦ – $r_s = 0,380$, $p = 0,002$; для СЛЦ-к – $r_s = 0,332$, $p < 0,001$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,31$, $p < 0,001$), процентом плазматических клеток в КМ (для соотношения к/л СЛЦ – $r_s = 0,42$, $p < 0,001$; для СЛЦ-к – $r_s = 0,41$, $p < 0,001$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,37$, $p = 0,012$), активностью ЛДГ (для соотношения к/л СЛЦ – $r_s = 0,52$, $p < 0,001$; для СЛЦ-к – $r_s = 0,481$, $p = 0,006$; для СЛЦ- λ – $r_s = 0,44$, $p = 0,007$) и отрицательную взаимосвязь с концентрацией гемоглобина (для соотношения к/л СЛЦ – $r_s = (-0,41)$, $p < 0,001$; для СЛЦ-к – $r_s = -0,314$, $p = 0,002$), что указывает на самостоятельное прогностическое значение СЛЦ при ММ. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса подтвердили самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение в отношении ОВ больных ММ для значения соотношения к/л СЛЦ $< 0,04$ или > 65 (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481), $p < 0,001$), наряду с такими известными маркерами неблагоприятного прогноза ММ, как стадии 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) $p < 0,001$), концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 3,5$ мг/л (ОШ – 3,01 (95 % ДИ 1,923–4,854) $p < 0,001$) и активность ЛДГ > 450 МЕ/л (ОШ – 1,92 (95 % ДИ 1,552–2,762) $p = 0,004$).

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



Примечания: + цензурированный случай; о – завершённый случай; 1 – группа стандартного риска (к/л СЛЦ $0,04 - 65$); 2 – группа высокого риска (к/л СЛЦ $< 0,04$ или > 65)

Рисунок 5 – Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от значения соотношения к/л СЛЦ

Таким образом, выявленная взаимосвязь концентрации СЛЦ-k и СЛЦ-λ, цитокинов, ростовых факторов, а также соотношения к/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 персонализированной терапии.

Модель модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСИ). Для увеличения прогностической значимости в отношении предсказания исхода ММ и персонализации терапии нами была проведена модификация индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ), показавшего в настоящем исследовании наибольшую информативность в предсказании ОВ, а также эффективности и переносимости терапии первой линии у больных ММ, с помощью добавления дополнительной переменной – биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения к/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), прогностическая значимость которого была доказана в нашем исследовании, а также в аналогичных исследованиях других авторов.

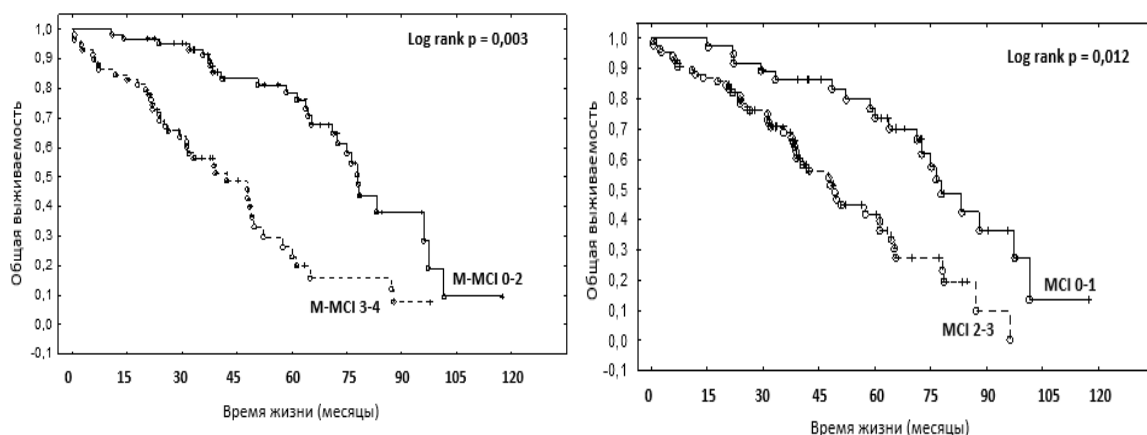
В проведенном нами ранее многофакторном регрессионном анализе Кокса было подтверждено независимое статистически значимое влияние в отношении снижения ОВ для всех компонентов, входящих в состав индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) (нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI) (ОШ – 2,105 (95 % ДИ 1,960–2,243, $p = 0,002$), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 % (ОШ – 2,260 (95 % ДИ 2,160–2,472, $p < 0,001$) и ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80$ %) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50$ %) степенью бронхиальной обструкции (ОШ – 2,252 (95% ДИ 1,967–2,343, $p = 0,002$)). В качестве дополнительной переменной было выбрано соотношения к/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , в связи с тем, что данный биомаркер в нашем исследовании показал наибольший риск развития неблагоприятного исхода ММ в регрессионном анализе Кокса по сравнению с другими исследуемыми потенциальными маркерами (к/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 – ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481), $p < 0,001$, по сравнению с 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, $p = 0,002$), VEGF $\geq 452,3$ пг/мл (ОШ – 1,533 (95 % ДИ 1,327–1,845, $p = 0,002$), 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 β2-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, $p < 0,001$).

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 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 $\leq 70\%$, ХОБЛ со средней ($50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$) и тяжелой ($30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$) 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-MCI).

Шкала предполагает выделение двух групп риска, статистически значимо различающихся по показателям ОВ. 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 (рисунок 6 а).

По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-MCI превосходит свой прототип – индекс коморбидности множественной миеломы (MCI) (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-MCI составила $(19,5 \pm 2,5)\%$ против $(76,6 \pm 2,7)\%$ в группе стандартного риска М-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 М-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 М-MCI) (рисунки 6 а, б), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение М-MCI 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.



a).

b).

Примечания: + цензурированный случай; o – заверченный случай; а). M-MCI 0–2 – группа стандартного риска M-MCI, M-MCI 3–4 – группа высокого риска M-MCI; б). MCI 0–1 – группа стандартного риска MCI; MCI 2–3 – группа высокого риска MCI.

Рисунок 6 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска M-MCI и MCI

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предлагаемый модифицированный индекс коморбидности M-MCI по своей прогностической значимости в предсказании исхода превосходит наиболее информативный при MM индекс коморбидности множественной миеломы (MCI). Распределение пациентов на группы риска, согласно предлагаемой шкале (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (M-MCI), позволит наиболее оптимально выбрать персонифицированные терапевтические подходы для пациентов с MM и прогнозировать неблагоприятный исход.

Резюме. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что важность оценки коморбидности у пациентов с MM 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 MM наиболее доступным и надежным является индекс коморбидности множественной миеломы (MCI), показавший достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю общей выживаемости. Добавление биомаркера, отражающего биологические свойства опухоли (соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65), увеличивает прогностическую значимость индекса MCI в отношении оценки риска неблагоприятного исхода у больных MM, что позволяет 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.

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 ($50 \% \leq \text{ОФВ1} < 80$ %) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ1} < 50$ %) 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 ВВП 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- $\kappa \geq 702$ мг/л, СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л, а также их соотношение κ/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65) (ОШ – 3,851 (95 % ДИ 3,122–6,481, $p < 0,001$) 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 ($50 \% \leq \text{ОФВ1} < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ1} < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной обструкции, а также

соотношение k/λ СЛЦ $< 0,04$ или > 65 , обладает большей способностью, в сравнении с прототипом (индексом MCI), стратифицировать пациентов с ММ на терапевтические группы и прогнозировать неблагоприятный исход (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-MCI составила $(19,5 \pm 2,5) \%$ против $(76,6 \pm 2,7) \%$ в группе стандартного риска М-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 М-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 М-MCI), 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 (MCI) или модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-MCI), показавших в клинических исследованиях достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю общей выживаемости.

3. У пациентов, отнесенных к группе высокого риска ($\text{М-MCI} \geq 3$ балла или MCI 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 ($\text{М-MCI} < 3$ баллов или MCI = 0–1 балл) должна проводиться стандартная терапия ММ по программам, соответствующим возрастной группе.

4. Биомаркеры: СЛЦ-k ≥ 702 мг/л, СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$ мг/л, их соотношение (k/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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка эффективности применения золендроновой кислоты для предупреждения и лечения костных осложнений у пациентов с множественной миеломой / **Н. В. Скворцова**, Т. И. Поспелова, С. Ю. Ковальчук [и др.] // **Фарматека**. – 2008. – № 18. – С. 91–96.

2. Поспелова, Т. И. Результаты лечения множественной миеломы препаратом бортезомиб / Т. И. Поспелова, **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева // **Онкогематология**. – 2009. – Т. 4. – № 2. – С. 35–41.

3. Эффективность таргетной терапии множественной миеломы с

использованием ингибиторов протеасом / **Н. В. Скворцова**, Т. В. Мельникова, Е. В. Мельниченко, А. В. Мишенин // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2011. – Т. 31, № 2. – С. 94–100.

4. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы / **Н. В. Скворцова** Т. И. Пospelова, И. Н. Нечунаева [и др.] // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2013. – Т. 33, № 1. – С. 76–81.

5. Современная модель организации специализированной гематологической помощи / Т. И. Пospelова, М. И. Лосева, И. Н. Нечунаева [и др., в т.ч. **Н. В. Скворцова**] // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2014. – Т. 34, № 6. – С. 5–12.

6. Частота и структура коморбидных состояний у пациентов с множественной миеломой по данным городского гематологического центра г. Новосибирска / **Н. В. Скворцова**, Т. И. Пospelова, И. Б. Ковынев [и др.] // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2014. – Т. 34, № 6. – С. 47–53.

7. Сравнительная эффективность подкожного и внутривенного применения бортезомиба у больных множественной миеломой по данным городского гематологического центра Новосибирска / Т. И. Пospelова, **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева, С. А. Таирова // **Гематология и трансфузиология.** – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 15–20.

8. Пospelова, Т. И. Множественная миелома: 7 лет таргетной терапии и ее результаты в г. Новосибирске / Т. И. Пospelова, **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева, // **Клиническая онкогематология.** – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 267–273.

9. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л. П. Менделеева, О. М. Вотякова, О. С. Покровская [и др., в т.ч. **Н. В. Скворцова**] // **Гематология и трансфузиология.** – 2016. – Т. 61. № 1-S2. – С. 1–24.

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

11. Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике / **Н. В. Скворцова**, Т. И. Пospelова, К. В. Хальзов [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2020. – №2. – С. 4–19.

12. Коморбидность и персонализированная терапия множественной

миеломы в реальной клинической практике / **Н. В. Скворцова** И. Б. Ковынев, К. В. Хальзов [и др.] // **Клиническая онкогематология.** – 2020. – Т. 13, №3. – С. 322–334.

13. Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики / **Н. В. Скворцова**, И. Б. Ковынев, К. В. Хальзов, Т. И. Пospelова // **Онкогематология.** – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 38–50.

14. Прогностическое значение модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы в условиях реальной клинической практики / **Н. В. Скворцова**, И. Б. Ковынев, А. Б. Логинова [и др.] // **Онкогематология.** – 2020. – Т 15, № 3. – С. 51–62.

15. Сравнительный анализ индексов коморбидности при множественной миеломе / **Н. В. Скворцова** Т. И. Пospelова, И. Б. Ковынев, И. Н. Нечунаева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – Т. 153. № 2. – С. 29–36.

16. Эффективность препарата Велкейд при множественной миеломе по данным городского гематологического центра г. Новосибирска / Т. И. Пospelова, **Н. В. Скворцова**, Г. В. Шамаева [и др.] // Человек и лекарство : 14-й Российский национальный конгресс : сборник материалов конгресса. – Москва, 2007.–С. 624.

17. Результаты применения резорбы в терапии костных осложнений у пациентов с множественной миеломой / Т. И. Пospelова, **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева [и др.] // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : тезисы Всероссийской научно-практической конференции // Вестник гематологии. – 2009. – Т.5, №2. – С. 37.

18. Эффективность Бортезомиба в терапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы / Т. И. Пospelова, **Н. В. Скворцова**, И. Б. Ковынев [и др.] // Достижения в гематологии и трансфузиологии : тезисы научно-практической конференции // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т.54, №1. – С. 43

19. Эхокардиографические изменения у больных множественной миеломой / С. Ю. Ковальчук, Т. И. Пospelова, С. В. Третьяков [и др., в т.ч. **Н. В. Скворцова**] // Достижения в гематологии и трансфузиологии : тезисы научно-практической конференции // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т.54, №1. – С. 34.

20. **Скворцова, Н. В.** Эффективность Бортезомиба в терапии I и II линии множественной миеломы по данным городского гематологического центра города Новосибирска / **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: тезисы Всероссийской научно-практической конференции, г. Санкт-Петербург // Вестник гематологии. – 2010. –Том VI, № 2. –

С. 86–87.

21. Результаты лечения рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы / Т. И. Поспелова, **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева [и др.] // Материалы 1-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № S3. – С. 21–22.

22. Сравнительная эффективность подкожного и внутривенного применения бортезомиба у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой по данным Городского гематологического центра г. Новосибирска / Т. И. Поспелова, **Н. В. Скворцова**, И. Б. Ковынев [и др.] // Материалы 2-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1–S1. – С. 24–25.

23. Семилетние результаты терапии множественной миеломы ингибиторами внутриклеточных протеасом / **Н. В. Скворцова** [и др.] // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // Вестник гематологии. – 2014. – Т. X, № 2. – С. 67–68.

24. **Скворцова, Н. В.** Анализ коморбидности у пациентов с множественной миеломой по данным городского гематологического центра г. Новосибирска / **Н. В. Скворцова**, Т. И. Поспелова, И. Н. Нечунаева // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Киров, 2015. – С. 367–370.

25. Анализ эффективности подкожного и внутривенного применения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой в терапии первой и последующих линий по данным городского гематологического центра г. Новосибирска / Т. И. Поспелова, **Н. В. Скворцова**, И. Н. Нечунаева, Е. В. Мельниченко // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Киров, 2015. – С. 332–335.

26. **Скворцова, Н. В.** Сопутствующие заболевания при множественной миеломе / **Н. В. Скворцова**, Т. И. Поспелова // Материалы 5-го Евразийского гематологического форума // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 579.

27. **Skvortsova, N.** Antitumor activity of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients / **N. Skvortsova**, T. Pospelova, I. Nechunaeva / Abstract book of 15-th congress of the EHA // Haematologica – 2010. – Vol. 95, S 2. - P. 590.

28. **Skvortsova, N.** Six Year results of the therapy of multiple myeloma

intracellular proteasome inhibitor / **N. Skvortsova**, T. Pospelova, I. Nechunaeva / Abstract book of 18-th congress of the EHA // Haematologica – 2013. – S 1. – P. 614.

29. **Skvortsova, N.** Comparative efficacy of subcutaneous and intravenous administration of bortezomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma / **N. Skvortsova**, T. Pospelova, I. Kovynev / Abstract book of 19-th congress of the EHA // Haematologica. – 2014. – Vol. 99. – C. 657.

30. Comorbidity as a factor of prognosis in multiple myeloma / **N. V. Skvortsova**, T. I. Pospelova, I. N. Nechunaeva, I. B. Kovynev // Abstract book of the 21st Congress of the European Hematology Association // Haematologica. – 2016. – Vol. 101 (s1). – P. 796.

31. Multiple myeloma in Russia (first results of the registration trial) / L. P. Mendeleeva, M. V. Solovetv, A. Alexeeva [et. al., в т.ч. **N. Skvortsova**] / Abstract book of 59-th congress of the ASH // Blood. – 2017. – Vol. 130, S1. –C. 5408.

32. **Skvortsova, N.** Epidemiology of multiple myeloma in a large metropolitan area of Russia (Novosibirsk) / **N. Skvortsova**, T. Pospelova, I. Nechunaeva // Abstract book of 23-th congress of the EHA // Haematologica. – 2018. – S1. – P. 587.

33. **Skvortsova, N.** Prognostic value of serum free light chain in patients with newly diagnosed multiple myeloma / **N. Skvortsova**, T. Pospelova, I. Kovynev // Abstract book of 24-th congress of the EHA // Haematologica. – 2019. – C. 972.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБП	– выживаемость без прогрессии
ИМТ	– индекс массы тела
ММ	– множественная миелома
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ОВ	– общая выживаемость
ОССН-РКО-РНМОТ	– общество специалистов по сердечной недостаточности - Российское общество кардиологов - Российское национальное 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 k и λ	– сывороточные свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда
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)
GM-CSF	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IL	– интерлейкин
TNF- α	– фактор некроза опухоли альфа
IFN γ	– интерферон гамма
ISS	– Международная система стадирования (International staging system)
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
ROC	– receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов