

Применение расширенного гемодиализа в лечении пациентов с множественной миеломой

К.А. Вишнеvский^{1,2}, О.М. Домашенко³, Е.В. Карягина¹, А.Ю. Земченков^{2,4}, А.В. Новицкий¹

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница №15»,

198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России,

191015, Санкт-Петербург, Кирочная, 41, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,

191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, Российская Федерация

Для цитирования: Вишнеvский К.А., Домашенко О.М., Карягина Е.В. и соавт. Применение расширенного гемодиализа в лечении пациентов с множественной миеломой. Нефрология и диализ. 2022; 24(2):329-338. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-329-338

Expanded hemodialysis in the treatment of patients with multiple myeloma

К.А. Vishnevskii^{1,2}, О.М. Domashenko³, Е.В. Karyagina¹, А.Ю. Zemchenkov^{2,4}, А.В. Novitskii¹

¹ City hospital 15, 4 Avangardnaya str., Saint-Petersburg, 198205, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State medical university,

41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

³ City Mariinsky hospital – City nephrology center, 56 Liteiny pr., Saint-Petersburg, 191104, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State medical university,

6-8 Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Vishnevskii K.A., O.M. Domashenko, Karyagina E.V. et al. Expanded hemodialysis in the treatment of patients with multiple myeloma. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(2):329-338. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-329-338

Ключевые слова: миелома, миеломная нефропатия, ОПП, расширенный гемодиализ, онконейрология, свободные легкие цепи, плазматочные дискразии

Резюме

Цель: миеломная каст-нефропатия является одним из самых серьезных осложнений течения множественной миеломы (ММ), значимо ухудшающим прогноз для жизни больных. Так как в большей мере развитие ОПП при ММ ассоциировано с продукцией свободных легких цепей (СЛЦ), снижение их концентрации с помощью экстракорпоральных методик может оказывать положительное влияние на течение заболевания. В последнее время появляются все больше работ, в которых демонстрируется значимая эффективность новой методики расширенного гемодиализа (Expanded HD, HDx) в отношении удаления веществ средней молекулярной массы, однако имеются лишь единичные исследования, показывающие влияние использования данной методики в лечении больных с ММ. Целью данной работы являлась оценка эффективности использования методики HDx в отношении удаления СЛЦ в сравнении с низкопоточным ГД (нПГД) и высокопоточной ГДФ.

Адрес для переписки: Вишнеvский Константин Александрович

e-mail: hd15gb@mail.ru

Corresponding author: Dr. Konstantin Vishnevskii

e-mail: hd15gb@mail.ru

Материалы и методы: в исследование включались больные с ОПП на фоне миеломной нефропатии и показаниями для экстренного начала ГД. Последовательно каждому больному проводились процедуры нпГД, ГДФ и HDx. До начала процедур и далее – каждые 30 минут проводилось определение концентрации САЦ (κ и λ), b-2-микрoглобулина (β 2M) и альбумина крови.

Результаты: в исследование было включено 7 пациентов, средний возраст 68 ± 8 лет. В отличие от нпГД, наблюдалось достоверное снижение концентрации β 2M как на фоне ГДФ (в среднем на $49 \pm 12\%$, $p < 0,001$), так и на фоне HDx (в среднем на $59 \pm 6\%$, $p < 0,001$) к концу процедуры. Также имело место достоверное снижение концентрации κ -САЦ (ГДФ – $35 \pm 34\%$, $p < 0,05$; HDx – $32 \pm 12\%$, $p < 0,001$) и лямбда САЦ (ГДФ – $40 \pm 20\%$, $p < 0,01$; HDx – $31 \pm 21\%$, $p < 0,05$). На фоне нпГД динамика изменения САЦ не отмечена. Достоверных отличий в динамике снижения β 2M и концентрации САЦ при использовании ГДФ и HDx не получено. Ни одна из методик не приводила к снижению уровня альбумина сыворотки.

Выводы: использование методики HDx у больных с MM способствует существенному снижению уровня β 2M и САЦ и не сопровождается потерями альбумина.

Abstract

Aim: myeloma cast nephropathy is one of the most serious complications in the course of multiple myeloma (MM), worsening the life prognosis significantly. Since the development of AKI in MM is associated with the production of free light chains (FLC), a decrease in its concentration using extracorporeal techniques can provide a positive effect in the course of the disease. Recently, more and more studies have demonstrated the significant efficiency of the new expanded HD (HDx) technique in removing substances of average molecular weight, but there are only a few studies of the effect of using this technique in the treatment of patients with MM. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of HDx technique in FLC removal in comparison with conventional HD (cHD) and high-flow HDF.

Method: The study included patients with myeloma nephropathy AKI and indications for an emergency HD start. Each patient underwent sequential procedures: cHD, HDF and HDx. Before the start of the treatment and every 30 minutes during the procedures, the concentration of FLC (κ and λ), b-2-microglobulin (β 2M), and serum albumin was determined.

Results: the study included 7 patients, with a mean age of 68 ± 8 years. In contrast to cHD, a significant decrease in β 2M concentration by the end of the procedure was observed both with HDF (by an average of $49 \pm 12\%$, $p < 0,001$) and with HDx (by an average of $59 \pm 6\%$, $p < 0,001$). There was also a significant decrease in the κ FLC concentration (HDF – $35 \pm 34\%$, $p < 0,05$; HDx – $32 \pm 12\%$, $p < 0,001$) and λ FLC (HDF – $40 \pm 20\%$, $p < 0,01$; HDx – $31 \pm 21\%$, $p < 0,05$). With cHD, the FLC concentration did not change. There were no significant differences in β 2M and FLC concentration decrease between HDF and HDx. None of the techniques resulted in a decrease in serum albumin levels.

Conclusion: the HDx technique in patients with MM contributes to a significant decrease in the level of β 2M and FLC and does not lead to albumin loss.

Key words: myeloma, myeloma nephropathy, AKI, Expanded hemodialysis, onconeurology, free light chains, plasma cell dyscrasias

Введение

Множественная миелома (MM) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин, именно с этим процессом связана органная дисфункция [1, 2]. MM в России составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10-15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, и является второй по частоте опухолью кроветворения после неходжкинской лимфомы [3]. Отмечается рост случаев MM в России и в мире, при этом MM является причиной чуть более 1% среди всех смертей, вызванных онкологическими заболеваниями в России [4, 5]. Средний возраст заболевших около 70-ти лет, 37% пациентов – моложе

65 лет и не более 2% – моложе 40 лет [4, 6, 7]. По статистике, имеется значимая тенденция к росту числа случаев MM в мире – так, за период с 1990 по 2016 гг. частота этого заболевания возросла на 126% [8].

Появление в последние десятилетия новых схем терапии MM, включающих ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб и противоопухолевые иммуномодуляторы, в том числе талидомид, леналидомид, помалидомид, позволило улучшить исходы и выживаемость у таких пациентов [7-10]. Помимо этого, трансплантация стволовых клеток (SCT), в том числе аутотрансплантация (ASCT), показывают лучшие эффекты на выживаемость и прогноз. Так, метаанализ трех больших исследований третьей фазы, показал лучшие исходы ASCT в сравнении с применением схем, включающих новые препараты [11]. Терапия

стволовыми клетками, вопреки ранее существовавшему мнению, может улучшить исходы даже для пациентов старшей возрастной группы (65+) [12]. Однако, несмотря на работы, показывающие возможность такой терапии у пациентов с ХБП и даже на заместительной почечной терапии, наличие почечной недостаточности ухудшает исходы терапии стволовыми клетками по сравнению с пациентами с сохранной почечной функцией [13].

У 20-40% пациентов с впервые выявленной ММ обнаруживается почечная недостаточность, чаще всего связанная с развитием миеломной нефропатии [14, 15], по мере прогрессирования заболевания до 60% пациентов с ММ страдают почечной недостаточностью на одном из этапов течения болезни [16, 17], что может быть связано как с нефротоксичностью химиотерапии, так и с развитием других осложнений, в том числе сепсиса, AL амилоидоза и даже инфильтрации почечной ткани плазматическими клетками [18]. Почечная недостаточность является фактором риска для общей выживаемости при ММ [19], а также может негативно повлиять на принятие решения об ASCT, особенно на поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП), хотя для более легких и умеренных стадий ХБП по сравнению с нормальной функцией почек ранее были показана сходная эффективность в лечении [20].

Возникновение клинических проявлений ММ связаны как с ростом патологического клона самих плазматических клеток в костном мозге с его постепенным замещением и последующим остеолитом, так и с выработкой патологических моноклональных легких цепей иммуноглобулинов – мономеров Каппа (κ) с молекулярным весом 22,5 kDa или димеров Лямбда (λ) с молекулярным весом 45 kDa, что ведет к критическому росту их концентраций в крови и моче, а также aberrантной секреции цитокинов [21]. Плазматические клетки в норме производят несколько больше легких цепей, чем тяжелых, избыток легких цепей выводится из организма или катаболизируется почками [22], перегрузка этого механизма выведения при массивном избыточном синтезе свободных легких цепей (СЛЦ) играет ведущую роль в развитии почечного повреждения в рамках миеломной нефропатии. СЛЦ, концентрация которых в крови больного ММ в несколько тысяч раз превышает физиологические показатели, легко фильтруются в клубочках и оказывают непосредственное токсическое воздействие на клетки эпителия проксимальных канальцев, где реабсорбируясь, вызывают переполнение клеточных лизосом, что в свою очередь ведет к вакуолизации, кристаллизации и десквамации эпителиальных клеток. Ещё один механизм почечного повреждения реализуется цилиндровой (cast) нефропатией, обусловленной формированием цилиндров в канальцах в результате образования нерастворимого соединения при взаимодействии СЛЦ с уромулином (белком Тамма-Хорсфалла)

[23]. При этом оба этих процесса происходят одновременно. В ряде исследований продемонстрирована корреляция высоких уровней концентрации СЛЦ в сыворотке со снижением почечной функции и повышением таких биомаркеров СКФ, как креатинин и цистатин-С [24, 25]. Также было показано, что концентрации СЛЦ и λ повышаются по мере снижения функции почек и являются самыми высокими у пациентов, находящихся на гемодиализе, а кроме того, уровень СЛЦ и λ коррелирует с показателями смертности и некоторыми проявлениями сердечно-сосудистой патологии, такими как сосудистая кальцификация [26]. Наличие почечной недостаточности, наравне с высоким уровнем СЛЦ и λ , а также β 2М, достоверно связано с худшим прогнозом для жизни и у пациентов, переносящих SCT, в том числе и аутологичную [20].

Существенно наличие взаимосвязи между быстрым снижением уровня СЛЦ в сыворотке и улучшением функции почек при развитии ОПП на фоне миеломной нефропатии [27]. Исходя из этого, ранее предпринимались попытки снижения концентрации СЛЦ экстракорпоральными методами, такими как плазмообмен [28] и плазмаферез [29], однако существенных результатов при использовании данных методик достичь не удавалось, по всей видимости, ввиду значимого тканевого распределения СЛЦ (внутрисосудистый пул составляет от 15 до 20% от общего объема СЛЦ). Тем не менее, имеются отдельные сообщения об успешном применении плазмообмена в сочетании с химиотерапией. В частности, в описании случая лечения Kawabe M et al. курс бортезомиба и дексаметазона в сочетании с двумя сеансами плазмообмена способствовали существенному улучшению функции почек и выходу в ремиссию течения ММ [30]. Впрочем, нельзя исключить, что на фоне эффективной химиотерапии можно было бы добиться того же результата без применения двух сеансов плазмообмена.

В других работах, где экстракорпоральная терапия выполнялась при развитии диализ-зависимого повреждения почек, применялся гемодиализ на мембранах с высокой точкой отсечения (High-molecular weight cut-off hemodialysis, HCO-HD), позволявший не только значительно снизить концентрацию СЛЦ, но и существенно улучшающий прогноз в отношении частичного восстановления почечной функции – как было показано в ранних работах [31-33]. Однако в сравнительно недавно опубликованных результатах РКИ 2 фазы E λ LITE в выборке из 90 пациентов (HCO-HD N=43, обычный ГД N=47) не было выявлено лучших почечных исходов в группе HCO-HD, а в отношении выживаемости эта методика показала худший результат по сравнению с обычным ГД [34]. На основании полученных данных исследователи сделали вывод о нерациональности проведения 3 фазы исследования. В недавно опубликованной работе Steiner et al.

(2020), включившей 61 пациента с ОПП на фоне миеломной нефропатии, применение НСО-НД в сочетании с химиотерапией бортезомибом и дексаметазоном позволило добиться существенного снижения концентрации САЦ (от 66,5 до 89,2%). При этом у 30 пациентов функция почек не восстановилась, что потребовало продолжения терапии ГД. Авторы отмечают, что широко используемая стратегия, сочетающая НСО-НД и химиотерапию на основе бортезомиба, неудовлетворительна для половины пациентов и явно нуждается в улучшении [35]. Таким образом, на текущий момент совокупность отрицательных аспектов проведения НСО-НД, таких как высокая стоимость фильтров, необходимость восполнения альбумина и электролитов, недостаточная доказательная база, ставят под сомнение рациональность использования данной методики при лечении пациентов с ММ [36] и требуют новых подходов к экстракорпоральной гемокоррекции при данной патологии.

В поисках альтернативы НСО-НД исследователями применялись конвекционные методики (гемодиализация, ГДФ), позволяющие добиться достоверного снижения уровня κ -цепей (22,5 kDa), практически не влияя на λ -цепи (45 kDa), не приводя при этом к снижению уровня альбумина (66 kDa) [37, 38]. Отдельные сообщения касаются эффективности применения мембран с абсорбционными свойствами (полиметилметакрилат, ПММА), с достоверным снижением концентрации САЦ, увеличением вероятности восстановления почечной функции и снижением смертности [39]. Тем не менее, использование ПММА мембран сопряжено со значительными материальными затратами и пока не имеет достаточной доказательной базы в лечении пациентов с множественной миеломой (ММ).

Новой альтернативой ранее применяемым экстракорпоральным методикам в комплексной терапии ММ может стать использование мембран со средней точкой отсечения (расширенный ГД, Expanded HD, HDx). Высокая порозность при узкой полосе распределения размеров пор мембраны HDx способствует эффективному удалению как малых средних молекул (small middle molecules, SMM, масса 0,5-25 kDa), к которым относятся κ -цепи, так и элиминации больших средних молекул (large middle molecules, LMM, масса >25 kDa), в том числе – λ -САЦ, но не затрагивает альбумин и не приводит к его потерям во время процедуры [40]. Как и при ГДФ, клиренс средних молекул во время процедуры HDx обеспечивается конвекционным механизмом. Однако при HDx данный механизм полностью реализуется непосредственно в фильтре – за счет фильтрации и последующей обратной фильтрации, что не требует применения какого-либо дополнительного оборудования и расходных материалов, а также инфузии замещающего раствора [41].

В ряде исследований было продемонстрировано преимущество HDx в элиминации САЦ как по сравнению с обычным (в том числе – высокопоточным) ГД [42-44], так и в некоторых работах – по сравнению с ГДФ [45, 46]. Однако данные работы были ориентированы на больных хронического ГД, получавших стандартную заместительную почечную терапию, а пациенты с ММ чаще всего не включались в исследования. На текущий момент данные об эффективности удаления САЦ при миеломной нефропатии с помощью HDx и влиянии на восстановление почечной функции весьма ограничены [47], подтверждение этого еще предстоит получить в более детальных исследованиях [48]. Целью данного исследования была оценка эффективности использования методики HDx в отношении удаления САЦ у больных с ММ в сравнении с низкопоточным ГД и высокопоточной ГДФ.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с ОПП на фоне миеломной нефропатии, имеющие показания для начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом. Все пациенты проходили стационарное лечение в отделении гематологии СПбГБУЗ «Городская больница №15», заместительная почечная терапия осуществлялась на базе отделения хронического гемодиализа этого же учреждения. Процедуры ГД выполнялись в ежедневном режиме с момента выявления показаний для начала ГД. Длительность процедур составляла 2 часа и более. Назначение индукционной терапии, в том числе химиотерапии, осуществлялось согласно рекомендациям в комплексе с проводимыми процедурами ЗПТ.

Для сравнительного определения степени снижения САЦ, β -2-микроглобулина и потерь альбумина при разных диализных модалностях первая процедура ГД проводилась с использованием стандартного низкопоточного фильтра, вторая – с применением высокопоточного диализатора в режиме ГДФ постдилюции (фильтр Xevonta HI 20 (B Braun, Германия), объем субституата 15 литров на 2 часа), третья – ГД с использованием фильтра Theranova 400 (Baxter, Германия). В течение этих трех последовательных процедур ГД концентрации САЦ (κ и λ), альбумина и β -2-микроглобулина (β 2М) определялись до начала процедуры и далее каждые 30 минут до завершения диализа с дальнейшим подсчетом степени снижения концентрации данных веществ.

Определение β 2М выполнялось с использованием автоматизированной аналитической системы IMMULITE 2000, Siemens (Германия). Определение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке выполнялось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), полуавтомат ELx800, BioTek (Финляндия).

Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 21.0, SPSS Ink (США). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При описании и сравнении количественных переменных с распределением, близким к нормальному, использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение – $\bar{X} \pm \sigma$, при распределении существенно отличным от нормального выполнялся анализ динамики в процентах от исходных значений; соответственно, достоверность различий переменных между группами или отличие от 0 оценивали с помощью t-теста или методом непараметрической статистики Mann-Whitney. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 7 пациентов, средний возраст 68 ± 8 лет. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов до начала ЗПТ представлены в таблице 1.

Динамика уровней $\beta 2M$, κ - и λ -СЛЦ во время различных по типу процедур представлена в таблице 2. Как видно из таблицы, в начале процедур уровни не отличались. Значимое снижение уровня $\beta 2M$ наблюдалось на фоне проведения HDx и ГДФ уже через полчаса после начала процедур, в то время как при нпГД имела место тенденция к росту концентрации данных молекул.

К концу процедуры степень снижения $\beta 2M$ при использовании ГДФ составила около 50%, при применении HDx – почти 60% (Рисунок 1). Так как распределение значений $\beta 2M$ не отличалось от нормального, возможность определения значимости динамики имела в отношении изменения как абсолютных величин, так и выраженной в про-

Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов до начала ЗПТ

Table 1 | Table 1
Basic clinical and laboratory characteristics of patients before starting RRT

Показатель	Значение	Норма
Возраст, лет	68±8	-
Пол, м/ж	2/5	-
Тип	IgG, κ – 100% больных	-
Стадия Salmon-Durie	IIIB – 100% больных	-
Гемоглобин, г/л	79,4±12,5	120-180
Креатинин, мкмоль/л	848±31	64-111
Мочевина, ммоль/л	30,7±10,9	3-9,2
Кальций сыворотки, ммоль/л	2,65±0,70	2,1-2,55
$\beta 2M$, мг/л	30,5±10,5	0,7-2,3
κ -СЛЦ, мкг/мл	876±727	3,3-15,8
λ -СЛЦ, мкг/мл	84±112	3,23-28,05
Альбумин, г/л	34±1	35-52
Линия химиотерапии	CVP N=2, VD N=2, VCD N=3	-

Примечания: CVP – циклофосфан + винкристин + преднизолон; VD – Бортезомиб + дексаметазон; VCD – Циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон.

Notes: CVP – cyclophosphamide + vincristine + prednisolone; VD – Bortezomib + dexamethasone; VCD – Cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone.

центах. Ввиду существенного разброса значений κ - и λ -СЛЦ анализ статистической значимости полученных изменений выполнялся только в отношении процентного изменения показателей в течение процедур.

При использовании HDx снижение концентрации κ -СЛЦ наблюдалась уже через первые 30 минут процедуры, в отличие от нпГД. Значимые отличия динамик снижения κ -СЛЦ на фоне HDx и нпГД имели место начиная с 90-й минуты процедуры. К концу сеанса степень снижения κ -СЛЦ на фоне HDx достигала 32% (Рисунок 2). Сходная динамика имела место при использовании ГДФ, где к 120-й минуте процедуры степень снижения κ -СЛЦ достигала 35%. Динамика снижения κ -СЛЦ на фоне HDx и ГДФ значимо не различалась.

Таблица 2 | Table 2

Динамика уровней $\beta 2M$, κ - и λ -СЛЦ в зависимости от типа процедуры
Dynamics of $\beta 2M$, κ - and λ -FLC levels depending on the procedure type

Тип процедуры	Время процедуры, мин				
	0	30	60	90	120
$\beta 2M$, мг/л / % изменения от исходного					
HDx	27,6±11,9	11,6±9,6* / -36±10***	14,9±6,8*# / -45±11***	11,9±5,8*** / -57±8***	10,8±4,3***## / -59±6***
ГДФ	31,8±12,4	19,9±8,9 / -38±10###	15,9±7,9# / -49±17###	16,6±6,8# / -47±14###	15,7±5,5## / -49±12###
нпГД	28,4±11,2	31,3±12,9* / +10±11***##	32,3±13,5* / +13±18***	35,3±14,3** / +24±27***##	33,8±12,8*** / +21±25***##
κ-СЛЦ, мкг/мл / % изменения от исходного					
HDx	953±1270	925±1295 / -9±22	883±1084 / -15±20	775±991 / -20±15**	701±992 / -32±12***
ГДФ	949±1402	891±1483 / -19±13#	841±1478 / -23±22#	943±1497 / -15±22	772±1367 / -35±34#
нпГД	920±974	1004±1204 / +3±15#	1160±1446 / +12±33#	1062±1322 / +7±18**	948±1059 / +1±7***
λ-СЛЦ, мкг/мл / % изменения от исходного					
HDx	12,6±14,7	9,0±10,4 / -13±12	11,3±15,4 / -18±12	9,9±13,4 / -16±27	8,0±9,8 / -31±21*
ГДФ	21,3±16,2	17,2±16,2 / -20±21	15,3±14,2 / -29±19#	16,1±16,2 / -27±29	10,1±7,3 / -45±20##
нпГД	18,6±15,2	17,5±14,6 / -4±18	18,4±16,0 / -0,3±17#	18,2±14,3 / -2±11	17,5±13,6 / -1±13***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$

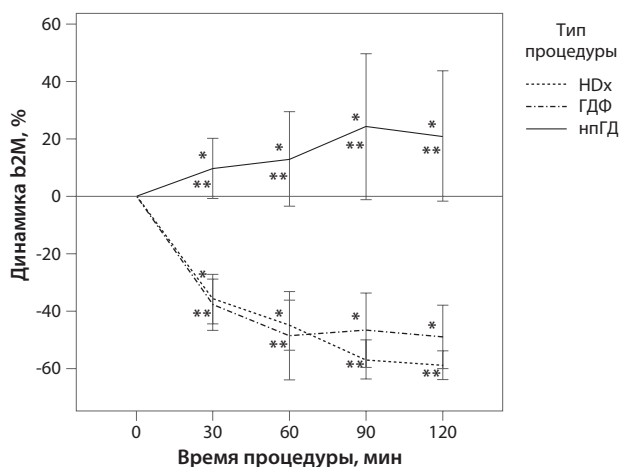


Рис. 1. Изменение концентрации β-2-микроглобулина (β2M) в % от исходного уровня на фоне проведения разных типов процедур.

Примечания: * $p < 0,05$ между HDx и нпГД; ** $p < 0,05$ между ГДФ и нпГД; HDx – расширенный гемодиализ (ГД), ГДФ – гемодиализация, нпГД – низкопоточный ГД.

Fig. 1. Change in the β-2-microglobulin (β2M) concentration in % of the initial level with different types of procedures.

Notes: * $p < 0,05$ between HDx and IfHD; ** $p < 0,05$ between HDF and IfHD; HDx – advanced hemodialysis (HD), HDF – hemodiafiltration, IfHD – low-flux HD.

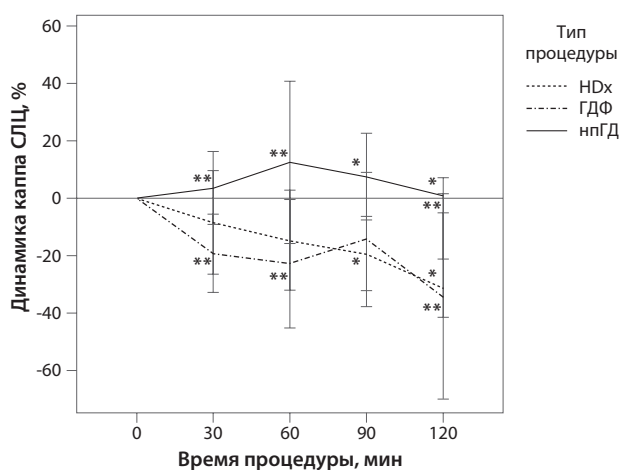


Рис. 2. Изменение концентрации κ-СЛЦ в % от исходного уровня на фоне проведения разных типов процедур.

Примечания: * $p < 0,05$ между HDx и нпГД; ** $p < 0,05$ между ГДФ и нпГД; HDx – расширенный гемодиализ (ГД), ГДФ – гемодиализация, нпГД – низкопоточный ГД.

Fig. 2. Change in the κ-FLC concentration in % of the initial level with different types of procedures.

Notes: * $p < 0,05$ between HDx and IfHD; ** $p < 0,05$ between HDF and IfHD; HDx – advanced hemodialysis (HD), HDF – hemodiafiltration, IfHD – low-flux HD.

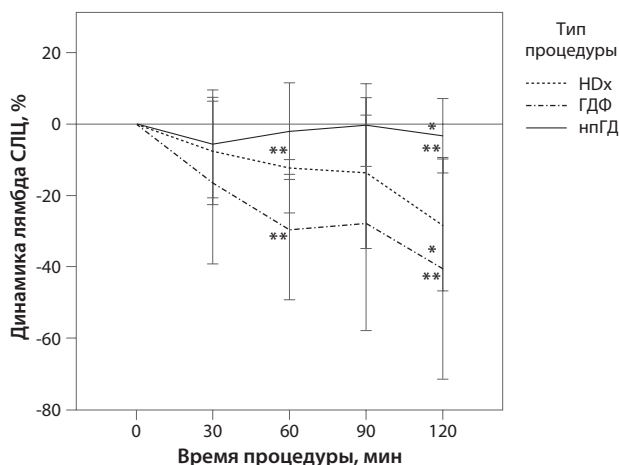


Рис. 3. Изменение концентрации λ-СЛЦ в % от исходного уровня на фоне проведения разных типов процедур.

Примечания: * $p < 0,05$ между HDx и нпГД; ** $p < 0,05$ между ГДФ и нпГД; HDx – расширенный гемодиализ (ГД), ГДФ – гемодиализация, нпГД – низкопоточный ГД.

Fig. 3. Change in the λ-FLC concentration in % of the initial level with different types of procedures.

Notes: * $p < 0,05$ between HDx and IfHD; ** $p < 0,05$ between HDF and IfHD; HDx – advanced hemodialysis (HD), HDF – hemodiafiltration, IfHD – low-flux HD.

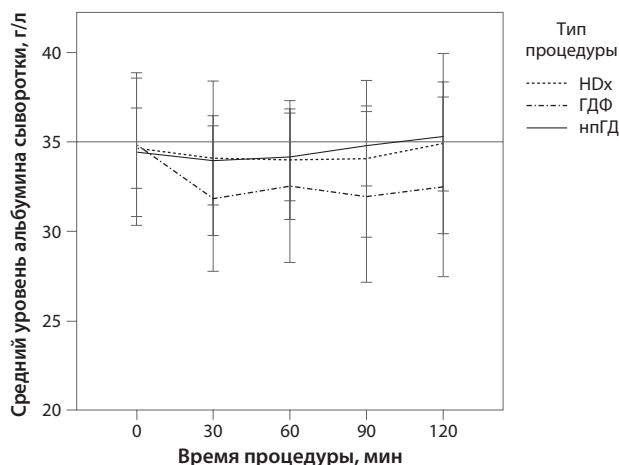


Рис. 4. Изменение концентрации альбумина сыворотки на фоне проведения разных типов процедур.

Примечания: HDx – расширенный гемодиализ (ГД), ГДФ – гемодиализация, нпГД – низкопоточный ГД.

Fig. 4. Changes in serum albumin concentration during different procedures.

Notes: HDx – advanced hemodialysis (HD), HDF – hemodiafiltration, IfHD – low-flux HD.

Также сходная динамика наблюдалась в отношении снижения уровня λ-СЛЦ при использовании HDx и ГДФ, но не на фоне применения нпГД. Степень снижения уровня данных молекул при использовании ГДФ была несколько выше (45%), чем при применении HDx (31%), однако разница не была статистически значимой (Рисунок 3).

Концентрации альбумина значительно не менялись ни при одном из видов терапии. На фоне процедуры ГДФ в первые 30 минут лечения имела место тенденция к снижению уровня альбумина, не достигающая, однако, уровня достоверности (Рисунок 4).

Обсуждение

По данным ряда авторов, использование гемодиализации (ГДФ) способствовало существенному снижению концентрации САЦ, причем в большей степени удавалось добиться элиминации относительно меньших и-цепей [37, 38]. Ограничением данной методики является зависимость эффективности от объема субституата, который у больных с миеломной нефропатией при экстренном начале ЗПТ может быть ограничен возможностями сосудистого доступа (чаще – центрального венозного катетера) обеспечить достаточный экстракорпоральный кровоток. Кроме того, при наличии синдрома гипервязкости увеличение объема субституата до эффективного резко увеличивает риск тромбоза экстракорпорального контура. Наконец, ГДФ возможно провести только на аппаратуре, специально предназначенной для ГДФ, которая имеется далеко не во всех диализных отделениях.

Альтернативой ГДФ в данном случае может служить применение расширенного ГД (Expanded HD, HDx), реализующего принципиально новую концепцию микст-дилуции без использования дополнительного оборудования и позволяющую расширить возможности для удаления средних молекул [48]. По некоторым данным, этот вид терапии может сравниться по эффективности или даже быть более эффективным, чем высокопоточная ГДФ [49]. В доступных литературных источниках на настоящее время имеет место всего одна работа, посвященная применению ЕНД при лечении пациентов с ММ [47]. В данной работе описаны три клинических случая лечения пациентов с миеломной нефропатией, которым ЗПТ была начата в экстренном порядке. На фоне применения фильтров Theranova 400 во всех трех случаях наблюдалось существенное снижение концентрации и-цепей в крови без влияния на уровни альбумина. Сходные данные были получены и в нашем исследовании: снижение концентрации и-САЦ при использовании фильтров Theranova 400 в течение процедуры достигало в среднем 32% от исходной концентрации, в отличие от отсутствующей динамики при применении низкопоточных фильтров. Более того, по сравнению с предыдущими работами, в нашем исследовании была продемонстрирована динамика снижения концентрации λ -САЦ (в среднем на 31%) на фоне применения HDx. Существенно, что эффективность удаления как и, так и λ -САЦ была сходной при использовании ГДФ и HDx (с достоверным отличием от низкопоточного ГД). Таким образом, процедура расширенного ГД столь же эффективна в отношении элиминации САЦ, как и использование высокопоточной ГДФ.

В нашем исследовании также наблюдалось снижение концентрации β -2-микроглобулина (β 2М), как во время процедуры ГДФ, так и при использовании

HDx. Применение низкопоточного ГД не способствовало снижению концентрации β 2М. Общепринятой является концепция использования показателя клиренса β 2М в качестве характеристики различных диализных мембран в отношении эффективности элиминации средних молекул [50]. Использование конвекционных методик, таких как ГДФ, позволяет существенно увеличить выведение β 2М в отличие от диффузии при низкопоточном ГД, причем эффективность конвекции в значимой мере определяется объемом замещения [51]. Соответственно, при невозможности по техническим причинам достичь эффективного объема субституата (например – вследствие ограничений кровотока сосудистого доступа), элиминация средних молекул, таких как β 2М, существенно снижается. Напротив, при использовании методики HDx эффективность конвекционного транспорта определяется лишь характеристиками мембраны, а не объемом субституата, как при ГДФ. Это было показано в нашем исследовании в виде достоверного снижения концентрации β 2М на фоне использования расширенного ГД, сравнимого по степени с таковым при высокопоточной ГДФ. Таким образом, HDx может быть столь же эффективен в элиминации средних молекул, как и методика ГДФ, однако не предполагает использования дополнительного оборудования и не ограничен принципиальной зависимостью эффективности от объема замещения.

Необходимо отметить, что эффективность выведения β 2М может иметь принципиальное значение в лечении больных с ОПП на фоне ММ, возможно не меньшее, чем элиминация САЦ. Согласно многочисленным свидетельствам, уровень β 2М является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у больных с ОПП практически вне зависимости от причин возникновения почечного повреждения [52]. Кроме того, в клинических исследованиях β 2М изучали как биомаркер прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП С5 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [53-55]. Клиническая система оценки прогноза исходов ММ Salmon & Durie (S&D), помимо степени анемии и остеопороза, включала в себя почечную недостаточность, значимо ухудшающую прогноз [56]. В 2005 году в Международную систему стадирования ММ (ISS) были включены уровни альбумина и β 2М как комплексные показатели, отражающие опухолевую нагрузку, скорость обмена, почечную недостаточность и статус питания [57]. Таким образом, использование диализных методик, способствующих снижению уровня β 2М у больных ММ может способствовать улучшению прогноза как в отношении течения основного заболевания, так и в плане исхода ОПП.

В нашем исследовании использование методики расширенного ГД не приводило к снижению уровня альбумина сыворотки больных ММ. Таким образом, при достаточной эффективности в отношении

удаления СЛЦ и $\beta 2M$, процедура HDx не влечет за собой необходимость восполнения потерь альбумина, что неизбежно при использовании НСО-HD.

Представленная работа имеет ряд ограничений. Так как основной целью исследования было сравнение эффективности описанных методик в отношении удаления СЛЦ, в задачи исследования не входил анализ исходов лечения, как в отношении восстановления функции почек, так и в плане выживаемости. С учетом небольшого объема выборки делать какие-либо выводы в отношении твердых исходов мы сочли нерациональным.

Заключение

Согласно полученным данным, использование методики расширенного ГД у пациентов с ОПП на фоне миеломы нефропатии способствует существенному снижению уровня свободных легких цепей (как κ , так и λ) и концентрации $\beta 2$ -микроглобулина в крови. Необходимы дальнейшие исследования с большими выборками для изучения влияния использования данной методики как на восстановление почечной функции у больных с ОПП при множественной миеломе, так и на выживаемость в целом.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов: К.А.В. – концепция и дизайн исследования, поиск литературы, обработка данных, написание исходного варианта текста; О.М.Д. – сбор и обработка данных, поиск литературы, координация клинического исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Е.В.К. – окончательное редактирование текста рукописи; А.Ю.З. – окончательное редактирование текста рукописи; А.В.Н. – окончательное редактирование текста рукописи.

Authors contribution: K.A.V. – the concept and design of the study, literature search, data processing, writing the original version of the text; O.M.D. – collection and processing of data, literature search, coordination of clinical trial, final manuscript editing; E.V.K. – final manuscript editing; A.Yu.Z. – final manuscript editing; A.V.N. – final manuscript editing.

Список литературы

1. Менделеева А.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Москва, 2018. С. 213-241.

Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rehtina I.G. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Москва, 2018. С. 213-241.

2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2004; 351(18): 1860-73. doi: 10.1056/NEJMra041875.

3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016; 43(6): 676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.

4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.

Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIОI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIС radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 250 s.

5. Росстат. Демографические данные 2020 г. Число умерших по причинам смерти.

Rosstat. Demograficheskie dannye 2020 g. Chislo umer-shih po prichinam smerti.

6. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review, 1975- 2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER, 2010. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/

7. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W. et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J Clin Oncol. 2007; 25(15): 1993-9. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0100.

8. Cowan A.J., Allen C., Barac A. et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol. 2018; 4(9): 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128

9. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008; 111(5): 2516-20. doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.

10. Andronesi A.G., Tanase A.D., Sorohan B.M. et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Cancer Med. 2019; 8(6): 3278-3285. doi: 10.1002/cam4.2187.

11. Dhakal B., Szabo A., Chhabra S. et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4(3): 343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4600.

12. Kumar S.K., Dingli D., Lacy M.Q. et al. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. Am J Hematol. 2008; 83(8): 614-7. doi: 10.1002/ajh.21191.

13. Bashir Q., Shah N., Parmar S. et al. Feasibility of autologous hematopoietic stem cell transplant in patients aged ≥ 70 years with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2012; 53(1): 118-22. doi: 10.3109/10428194.2011.606942.

14. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of

1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(1): 21-33. doi: 10.4065/78.1.21.

15. *Dimopoulos M.A., Kastritis E., Rosinol L. et al.* Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008; 22(8): 1485-93. doi: 10.1038/leu.2008.131.

16. *Bladé J., Sonneveld P., San Miguel JF et al.* Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008 Dec; 8(6):352-5. doi: 10.3816/CLM.2008.n.051.

17. *Tariman, J., & Faïman, B.* Multiple myeloma. In C.H. Yarbro, D. Wujcik, & B.H. Gobel (Eds.), *Cancer nursing: Principles and practice* (7th ed., pp. 1513-1545). Boston, MA: Jones and Bartlett, 2011.

18. *Takano J., Mine S., Mochizuki M. et al.* Late-stage myeloma invades kidney without significant effect on renal function: findings from 53 autopsies in a single institute. *Int J Hematol.* 2019; 109(2): 147-153. doi:10.1007/s12185-018-2546-8.

19. *Khan R., Apenokin S., Graziutti M. et al.* Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 2015; 29(5): 1195-201. doi: 10.1038/leu.2015.15.

20. *Antlanger M., Reiter T., Lamm W. et al.* Does renal failure affect outcome after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma? *Blood.* 2016; 128:4642.

21. *Kumar S.K., Rajkumar V., Kyle R.A. et al.* Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.

22. *Solomon A.* Light chains of human immunoglobulins. *Methods Enzymol.* 1985; 116: 101-21. doi: 10.1016/s0076-6879(85)16008-8.

23. *Sanders P.W.* Mechanisms of light chain injury along the tubular nephron. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(11): 1777-81. doi: 10.1681/ASN.2012040388.

24. *Hutchison C.A., Harding S., Hewins P. et al.* Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(6): 1684-90. doi: 10.2215/CJN.02290508.

25. *Haynes R., Hutchison C.A., Emberson J. et al.* Serum free light chains and the risk of ESRD and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(12): 2829-37. doi: 10.2215/CJN.03350411.

26. *Desjardins L., Liabenf S., Lenglet A. et al.* Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2013; 5(11): 2058-73. doi: 10.3390/toxins5112058.

27. *Hutchison C.A., Cockwell P., Stringer S. et al.* Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(6): 1129-36. doi: 10.1681/ASN.2010080857.

28. *Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. et al.* Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143(11): 777-84. doi: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00005.

29. *Yu X., Gan L., Wang Z. et al.* Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53(5): 391-7. doi: 10.5414/CP202245.

30. *Kanabe M., Yamamoto I., Katsuma A. et al.* Successful treatment of myeloma cast nephropathy using bortezomib-based chemotherapy plus selective plasma exchange. *CEN Case Rep.* 2016; 5(2): 232-237. doi: 10.1007/s13730-016-0231-4.

31. *Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. et al.* Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(4): 745-54. doi: 10.2215/CJN.04590908.

32. *Gerth H.U., Pohlen M., Görlich D. et al.* Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0154993. doi: 10.1371/journal.pone.0154993.

33. *Sáez M.I., Camarero V., Rosales A. et al.* Acute renal failure in patients with myeloma: Experience with extended high cut-off hemodialysis. *Nefrologia.* 2017; 37(4): 429-431. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.014.

34. *Hutchison C.A., Cockwell P., Moroz V. et al.* High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(4): e217-e228. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30014-6.

35. *Steiner N., Abdel Hamid A., Kronbichler A. et al.* Real world analysis of high-cut-off (HCO) hemodialysis with bortezomib-based backbone therapy in patients with multiple myeloma and acute kidney injury. *J Nephrol.* 2021; 34(4): 1263-1270. doi:10.1007/s40620-020-00939-2.

36. *Sallée M., Burtsey S.* Myeloma cast nephropathy: the dusk of high cutoff haemodialysis. *Lancet Haematol.* 2019; 6(4): e174-e176. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30044-4.

37. *Lamy T., Henri P., Lobbedez T. et al.* Comparison between on-line high-efficiency hemodiafiltration and conventional high-flux hemodialysis for polyclonal free light chain removal. *Blood Purif.* 2014; 37(2): 93-8. doi: 10.1159/000357968.

38. *Granger Vallée A., Chenine L., Leray-Moragues H. et al.* Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux haemodialysis in multiple myeloma patients: preliminary quantitative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(11): 3627-33. doi: 10.1093/ndt/gfr180.

39. *Sens F., Chaintreuil D., Jolivot A. et al.* Effectiveness of IHD with Adsorptive PMMA Membrane in Myeloma Cast Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2017; 46(5): 355-363. doi: 10.1159/000481461.

40. *Ciceri P., Cozzolino M.* Expanded Haemodialysis as a Current Strategy to Remove Uremic Toxins. *Toxins (Basel).* 2021; 13(6): 380. doi: 10.3390/toxins13060380.

41. *Cozzolino M., Magagnoli L., Ciceri P. et al.* Effects of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. *Clin Kidney J.* 2019; 14(1): 382-389. doi: 10.1093/ckj/sfz155.

42. *Zickler D., Schindler R., Willy K. et al.* Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169024. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.

43. *Belmouaz M., Bauwens M., Hauet T. et al.* Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(2): 328-335. doi: 10.1093/ndt/gfz189.

44. *Krishnasamy R., Hawley C.M., Jardine M.J. et al.* A tRial

Evaluating Mid Cut-Off Value Membrane Clearance of Albumin and Light Chains in HemoDialysis Patients: A Safety Device Study. *Blood Purif.* 2020; 49(4): 468-478. doi: 10.1159/000505567.

45. *Kirsch A.H., Lyko R., Nilsson L.G. et al.* Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(1): 165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(8): 1555-1556.

46. *Kim T.H., Kim S.H., Kim T.Y. et al.* Removal of large middle molecules via haemodialysis with medium cut-off membranes at lower blood flow rates: an observational prospective study. *BMC Nephrol.* 2019; 21(1): 2. doi: 10.1186/s12882-019-1669-3.

47. *Cazorla López J.M., García García-Doncel A., Naranjo Muñoz J. et al.* Experience of using hemodialysis with medium cut-off dialyzer in cast nephropathy. *Nefrologia (Engl Ed).* 2020; 40(3): 367-369. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2019.09.008.

48. *Румянцев А.ИИ.* Инновации в гемодиализе. *Нефрология и диализ.* 2019. 21(2): 199-212. doi: 10.28996/2618-9801-2019-2-199-212.

Rumyantsev A.S.H. Innovation in hemodialysis. *Nephrology and dialysis.* 2019; 21(2): 199-212. doi: 10.28996/2618-9801-2019-2-199-212.

49. *Florens N., Juillard L.* Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(suppl_3):iii48-iii52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.

50. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis II.2 Haemodialysis dose quantification: middle molecules. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17, Suppl. 7: 21-23. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_7.21.

51. *Wizemann V., Lotz C., Teichert F., Uthoff S.* On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 1: 43-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027963.

52. *Wang R., Hu H., Hu S. et al.* β 2-microglobulin is an independent indicator of acute kidney injury and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(8): e19212. doi: 10.1097/MD.00000000000019212.

53. *Astor B.C., Muth B., Kaufman D.B. et al.* Serum β 2-microglobulin at discharge predicts mortality and graft loss following kidney transplantation. *Kidney Int.* 2013; 84(4): 810-7. doi: 10.1038/ki.2013.172.

54. *Foster M.C., Coresh J., Hsu C.Y. et al.* Serum β -Trace Protein and β 2-Microglobulin as Predictors of ESRD, Mortality, and Cardiovascular Disease in Adults With CKD in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(1): 68-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.015.

55. *Astor B.C., Shafi T., Hoogveen R.C. et al.* Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(5): 653-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.042.

56. *Sanchez E., Li M., Kitto A. et al.* Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol.* 2012; 158(6): 727-38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x.

57. *Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412-20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.

Дата получения статьи: 19.12.2021

Дата принятия к печати: 20.02.2022

Submitted: 19.12.2021

Accepted: 20.02.2022