Клиническая онкогематология. 2025;18(3):218–26

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-218-226

Какие расчеты следует выполнять у больных множественной миеломой?

А.С. Лучинин*, *А.А. Семенова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

РЕФЕРАТ

Множественная миелома (ММ) составляет примерно 10 % среди всех гематологических опухолей. Разнообразие клинической картины, вариантов течения заболевания и широкий спектр потенциальных осложнений как самой болезни, так и противоопухолевого лечения диктуют необходимость дальнейшего совершенствования принципов персонализированного подхода к лечению пациентов. Использование медицинских калькуляторов (МК), интегрирующих клинические, лабораторные и генетические данные, становится важной частью современной медицинской практики. Применение МК способствует более достоверной оценке индивидуального прогноза. Кроме того, актуальны системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), предназначенные для оптимизации выбора терапии. В настоящем обзоре представлены наиболее значимые цифровые инструменты, используемые специалистами на всех этапах ведения пациентов с ММ. Они включают лабораторную диагностику, стадирование заболевания, оценку сопутствующих заболеваний, риск осложнений, расчет доз препаратов и анализ лекарственных взаимодействий. Отдельное внимание уделено СППВР, позволяющей учитывать клинические и генетические характеристики пациентов для выбора оптимальных лечебных программ на основе их эффективности и безопасности. Приведены практические рекомендации по применению описанных инструментов в ежедневной клинической практике, указаны ссылки на доступные онлайн-калькуляторы и цифровые сервисы. Внедрение МК и полезных цифровых сервисов способствует улучшению клинических исходов, повышению качества жизни пациентов и оптимизации ресурсов здравоохранения, делая лечение ММ более эффективным и безопасным.

Clinical oncohematology. 2025;18(3):218–26

ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-218-226

Which Calculations Are Required for Treating Patients with Multiple Myeloma?

A.S. Luchinin*, *A.A. Semenova

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) accounts for about 10 % of all hematologic tumors. The diversity of symptoms and variants of clinical course as well as a broad range of potential complications of both the disease itself and chemotherapy, indicate the need for further improvement of personalized treatment principles. The use of medical calculators (MC) integrating clinical, laboratory, and genetic data is becoming an important part of modern medical practice. The application of MC contributes to more credible assessment of the individual prognosis. Besides, current interest is attached to clinical decision support systems (CDSS) designed for the optimization of decision making. This paper reviews the major digital tools employed by professionals at all stages of management of patients with MM. They include laboratory diagnosis, disease staging, comorbidity assessment, complication risk, drug dosage calculations, and drug–drug interaction analysis. Special emphasis is laid on CDSS considering clinical and genetic characteristics of patients to ensure the optimal decision making on the treatment programs with regard to efficacy and safety. This paper provides practical recommendations on the application of the above tools in everyday clinical practice and contains the links to available online calculators and digital services. The implementation of MC and useful digital services facilitates better clinical outcomes, improves quality of life of patients, and optimizes healthcare resources as it contributes to efficacy and safety of MM treatment.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, медицинский калькулятор, система поддержки принятия врачебных решений.

KEYWORDS: multiple myeloma, medical calculator, clinical decision support system.

Получено: 14 февраля 2025 г.
Принято в печать: 10 июня 2025 г.

Received: February 14, 2025
Accepted: June 10, 2025

Для переписки: Александр Сергеевич Лучинин, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

For correspondence: Aleksander Sergeevich Luchinin, MD, PhD, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

Для цитирования: Лучинин А.С., Семенова А.А. Какие расчеты следует выполнять у больных множественной миеломой? Клиническая онкогематология. 2025;18(3):218–26. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-218-226.

For citation: Luchinin A.S., Semenova A.A. Which Calculations Are Required for Treating Patients with Multiple Myeloma? Clinical oncohematology. 2025;18(3):218–26. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-218-226.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) составляет 1 % в структуре злокачественных новообразований и примерно 10 % среди всех гематологических опухолей. Медиана возраста пациентов ко времени постановки диагноза 65 лет [1]. Гетерогенность клинической картины, разнообразие вариантов течения и широкий спектр потенциальных осложнений как самой болезни, так и противоопухолевого лечения диктуют необходимость персонализированного подхода к каждому пациенту [2]. Использование медицинских калькуляторов (МК), интегрирующих клинические, лабораторные и генетические данные, становится важной частью современной гематологической практики. Их применение способствует более точной оценке индивидуального прогноза и оптимизации лечебной тактики.

Обычно МК анализируют измеряемые клинические параметры, формально предлагая алгоритм диагностики, прогнозирования и лечения заболевания. Некоторые цифровые инструменты могут выполнять роль систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР), причем, когда они интегрируются с медицинскими информационными системами и становятся частью повседневного рабочего процесса, эффективность их применения значительно возрастает [3].

Технически МК представлены в виде простых инструментов с удобным интерфейсом для расчета условных баллов, используемых в качестве пороговых значений для принятия решений. Считается, что это способствует повышению качества лечения за счет лучшего соблюдения клинических рекомендаций и стандартизации терапевтических подходов [4]. Другие МК предназначены для вычисления расчетных, не измеряемых напрямую, лабораторных параметров в рутинной практике [5].

Цель настоящего исследования — описание и анализ МК и других цифровых инструментов у пациентов с ММ, которые можно применять в клинической практике врача-гематолога. В данном обзоре представлены наиболее полезные цифровые сервисы, предназначенные для оценки сопутствующих заболеваний у больных ММ, изучения прогноза заболевания, анализа осложнений. Кроме того, обсуждаются СППВР-подобные МК и предлагаются практические рекомендации по их использованию. Настоящая работа направлена на содействие онкологам и гематологам в повышении качества оказания медицинской помощи пациентам с ММ.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ММ

В процессе диагностики и лечения ММ специалисты сталкиваются с двумя лабораторными показателями, которые требуют математического расчета: скорректированный уровень кальция в крови и клиренс креатинина. Повышенный уровень кальция в крови (гиперкальциемия) — один из диагностических критериев ММ и CRAB-синдрома, который также используется рутинно для стадирования заболевания по классификации Durie—Salmon [6]. Гиперкальциемия у пациентов с ММ возникает в результате сложного взаимодействия опухолевых клеток и костной ткани. Миеломные клетки выделяют биологически активные вещества, включая интерлейкин-6, RANK-лиганд и макрофагальный воспалительный белок-1α, которые стимулируют остеокласты, разрушающие костную ткань. Одновременно происходит подавление функции остеобластов, ответственных за восстановление костной структуры. Этот дисбаланс между резорбцией и восстановлением костных структур приводит к выбросу кальция в кровоток [7]. Гиперкальциемия является не только маркером активности заболевания, но и ассоциируется с развитием клинических симптомов. Легкая гиперкальциемия обычно протекает незаметно для больного, тогда как тяжелая может сопровождаться тошнотой, рвотой, обезвоживанием, спутанностью сознания, сонливостью и даже комой [8].

Значительная часть кальция (около 50 %) находится в связанном с альбумином состоянии, остальная — представлена в виде свободной ионизированной биологически активной формы и в составе комплексов с фосфатами, цитратами и другими анионами [9]. Если уровень альбумина снижен (гипоальбуминемия), что часто наблюдается у пациентов с ММ, то общий уровень кальция в сыворотке также может быть ложно снижен, несмотря на нормальную концентрацию его ионизированной формы. Это

важно учитывать при интерпретации лабораторных данных, поскольку общий уровень кальция может казаться ложно низким из-за недостатка альбумина, а реальная концентрация активного ионизированного кальция остается в пределах нормы, что маскирует истинную гиперкальциемию [10].

Скорректированный уровень кальция в крови можно рассчитывать по следующей формуле:

$$Ca_{корр.} = Ca_{изм.} + 0{,}8 \times (40 - A),$$

где $Ca_{корр.}$ — скорректированный уровень кальция в крови (мг/дл), $Ca_{изм.}$ — измеренный уровень кальция (мг/дл), A — уровень альбумина в крови (г/л), 40 — стандартное значение уровня альбумина в крови (г/л).

Коррекция кальция по альбумину или измерение ионизированного кальция помогают точно оценить его реальный уровень и принять правильное решение о тактике лечения. Для расчета скорректированного уровня кальция в крови можно использовать МК в приложении или на сайте MDCalc, где содержатся сотни различных клинических калькуляторов, применяемых в рамках доказательной медицины [11]. Референсные интервалы уровня кальция в крови могут варьировать, поэтому следует ориентироваться на данные локальной лаборатории, где выполнялся анализ.

Однако следует отметить, что использование формул для расчета скорректированного уровня кальция поддерживается не всеми специалистами. Авторы некоторых исследований без учета больных ММ указывают, что от формул коррекции, которые часто построены на простых уравнениях линейной регрессии, следует отказаться в пользу использования нескорректированного кальция. В сомнительных случаях рекомендуется напрямую измерять уровень ионизированного кальция в крови [12, 13].

Клиренс креатинина (КК) представляет собой физиологический показатель, отражающий способность почек эффективно фильтровать кровь, удаляя из нее креатинин — побочный продукт метаболизма креатина в мышцах. Этот параметр используется для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что особенно важно у пациентов с ММ, которым предстоит терапия леналидомидом или высокодозная химиотерапия мелфаланом [14, 15]. Ведущей патогенетической причиной поражения почек при ММ является CAST-нефропатия — отложения легких цепей иммуноглобулинов в виде плохорастворимых образований (casts — цилиндры) в почечных канальцах. Ее диагностическим критерием служит содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в крови 500 мг/л и более в комбинации с острой или хронической болезнью почек по данным нарушения КК [16]. Именно CAST-нефропатия является одной из составляющей так называемого CRAB-синдрома (буква «R» — renal в аббревиатуре CRAB) и окончательно может быть подтверждена только при биопсии почек [1]. Снижение СКФ < 40 мл/мин/1,73 м^2 или уровень креатинина в сыворотке не менее 177 мкмоль/л (2 мг/дл) указывают на наличие клинически значимой миеломной нефропатии (стадия В по классификации Durie—Salmon) [6]. В то же время для стадирования хронической болезни почек по СКФ обычно используются клинические практические рекомендации KDIGO [17].

Оценка КК также служит индикатором эффективности проводимой терапии. Улучшение показателей СКФ может свидетельствовать о положительном ответе на лечение, что связано со снижением токсического повреждения почек парапротеином [18, 19]. Для оценки КК широко используется формула Кокрофта—Голта:

$$КК\ (для\ мужчин) = \frac{(140 - Возраст) \times Масса\ тела\ (кг)}{72 \times Уровень\ креатинина\ в\ сыворотке\ (мг/дл)}.$$

$$КК\ (для\ женщин) = \frac{(140 - Возраст) \times Масса\ тела\ (кг) \times 0{,}85}{72 \times Уровень\ креатинина\ в\ сыворотке\ (мг/дл)}.$$

Формула Кокрофта—Голта предполагает нормальную мышечную массу, а для пациентов с избыточной или недостаточной массой тела может потребоваться ее корректировка. Кроме того, существуют другие методы оценки СКФ, например по формуле MDRD или CKD-EPI 2021 г., последняя теперь является рекомендуемым стандартом для вычисления КК.

Интернет-ссылки на МК:

1. Скорректированный уровень кальция: https://www.mdcalc.com/calc/31/calcium-correction-hypoalbuminemia
2. Расчет КК по формуле Кокрофта—Голта: https://www.mdcalc.com/calc/43/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation
3. Расчет КК по формуле MDRD: https://www.mdcalc.com/calc/76/mdrd-gfr-equation
4. Расчет КК по формуле CKD-EPI: https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr

СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА РИСКА ПРИ ММ

Определение стадии и/или группы риска у больных ММ проводится только на этапе первичной постановки диагноза. Разные системы стратификации используют стадию (группу риска) в качестве отправной точки для прогнозирования течения заболевания у пациента с впервые диагностированной ММ (вдММ). За долгую историю изучения ММ было предложено большое число различных систем стадирования, которые постоянно эволюционировали по мере появления новых факторов риска.

Классификация Durie—Salmon, предложенная в 1975 г., была одной из первых систем стадирования ММ, основанной на косвенной оценке опухолевой нагрузки [6]. В эпоху традиционной химиотерапии

с применением алкилирующих агентов эта классификация представляла собой значимый шаг вперед в стандартизации оценки распространенности и тяжести заболевания. Однако в настоящее время ее клиническая значимость утратилась и она признается неактуальной. Прежде всего, классификация Durie—Salmon не применяется для принятия решений по выбору терапии, что связано с ее ограниченной прогностической ценностью в современных условиях. Кроме того, требованием данной классификации является выполнение рентгенографического исследования костей скелета, которое уступает по чувствительности и информативности современным методам визуализации, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

В 2005 г. была предложена Международная система стадирования (International Staging System, ISS), которая стала важным шагом в попытке упрощения и унификации оценки прогноза у пациентов с вдММ [20]. В отличие от классификации Durie—Salmon ISS основывается на двух ключевых параметрах: уровне β2-микроглобулина (β2-МГ) и альбумина в сыворотке. Несмотря на определенный прогресс, система ISS также имеет ряд ограничений, снижающих ее актуальность в современной клинической практике. Как и классификация Durie—Salmon, ISS не применяется для принятия решений по выбору терапии. Ее разработка пришлась на период традиционной химиотерапии, широкого применения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и начального этапа внедрения современных противоопухолевых препаратов. Кроме того, ISS имеет самостоятельное значение только при отсутствии данных цитогенетического анализа, который в настоящее время считается стандартом для оценки риска заболевания.

В 2015 г. была представлена пересмотренная Международная система стадирования (Revised International Staging System, R-ISS) [21]. Она учитывает ключевые параметры предыдущей системы ISS и интегрирует в себя новую ценную информацию, включая данные цитогенетического анализа и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Наибольшая ценность новой системы R-ISS состоит в ее использовании для принятия решений по выбору терапии. Включение в новую классификацию трех цитогенетических нарушений высокого риска: t(4;14), t(14;16) и del(17p) — позволяет идентифицировать пациентов с худшим прогнозом для дальнейшей адаптированной терапии. Цитогенетический анализ с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) стал обязательным компонентом диагностических мероприятий у большинства пациентов, что значительно повысило прогностическую точность системы. Критерии определения стадии заболевания согласно R-ISS включают в себя параметры, отражающие биологическую характеристику опухоли и степень ее активности. Так, например, III стадия диагностируется у пациентов с уровнем β2-МГ > 5,5 мг/л и, дополнительно, с наличием цитогенетических нарушений высокого риска и/или повышенным уровнем ЛДГ.

В 2022 г. была представлена обновленная версия пересмотренной системы стадирования R2-ISS с новым уровнем детализации и стратификации пациентов с ММ [22]. Одним из главных нововведений R2-ISS стало использование трех цитогенетических нарушений высокого риска: t(4;14), del(17p) и усиления/амплификации 1q+ (gain/amp 1q). Было показано, что эти генетические аномалии связаны с неблагоприятным прогнозом и требуют более интенсивных подходов к лечению. Кроме того, система учитывает уровень альбумина, β2-МГ и ЛДГ. Одной из ключевых целей новой классификации стали дальнейшие изучение и стратификация группы промежуточного риска, выделяемой согласно предыдущей системе R-ISS. Эта группа была разделена на две подгруппы: низкий-промежуточный и высокий-промежуточный риск.

В современной клинической практике наиболее точными и надежными критериями выбора терапии у больных вдММ являются системы стадирования R-ISS или R2-ISS. Для обеспечения максимально надежной стратификации риска важно иметь информацию о данных цитогенетического анализа, которые играют решающую роль в определении прогноза заболевания [23]. Оптимальная панель должна включать следующие цитогенетические исследования: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), gain/amp1q, del(1p) и t(11;14). В тех случаях, когда данные цитогенетического анализа недоступны, предпочтительным для использования остается система ISS. Несмотря на свою ограниченность, ISS может быть полезной для базовой оценки прогноза ММ.

Главной задачей стратификации больных вдММ является выделение группы высокого риска. В настоящее время к группе высокого риска относят пациентов с del(17p) в более 20 % клеток костного мозга и/или мутацией в гене *TP53* независимо от частоты вариантных аллелей, а также больных с хромосомными транслокациями t(4;14), t(14;16) либо t(14;20) в сочетании с амплификацией 1q и/или делецией 1p32. Кроме того, высоким риском считается наличие моноаллельной del(1p32) в сочетании с 1q+ либо биаллельной del(1p32), повышение β2-МГ в крови ≥ 5,5 мг/л при нормальном уровне креатинина (< 1,2 мг/дл). В эту группу могут быть также отнесены пациенты с числом циркулирующих плазматических клеток в периферической крови ≥ 2 % или с экстрамедуллярной миеломой. Эти критерии распространяются как на больных вдММ, так и на пациентов в рецидиве заболевания [24–27].

Интернет-ссылки на МК:

1. Определение стадии по системе R-ISS: https://www.mdcalc.com/calc/3842/revised-multiple-myeloma-international-staging-system-r-iss
2. Определение стадии по системе ISS: https://www.mdcalc.com/calc/3841/multiple-myeloma-international-staging-system-iss

ОЦЕНКА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И «ХРУПКОСТИ» У БОЛЬНЫХ ММ

Выбор терапии у больных ММ напрямую зависит от их общего соматического статуса, связанного с

возрастом, наличием и тяжестью сопутствующих заболеваний. Прежде всего, пациенты с вдММ традиционно оцениваются с точки зрения возможности проведения аутоТГСК [1]. Кроме того, в настоящее время обсуждаются такие новые параметры, как кандидат или некандидат на CAR Т-клеточную терапию либо четырехкомпонентную программу лечения. Все перечисленные статусы пациентов соотносятся с такими понятиями, как «хрупкость» или «немощность» (frailty), которые не имеют единого общепринятого определения. Согласно фенотипическому подходу, «хрупкость» оценивается на основании снижения трех из следующих пяти показателей: масса тела, скорость ходьбы, выносливость, самооценка уровня «жизненной энергии» и физическая активность [28]. «Хрупкость» представляет собой увеличивающий с возрастом дефицит различных активностей и ресурсов организма, что позволяет определить формальный индекс хрупкости (Frailty index) [29].

В настоящее время существует несколько подходов для оценки общего состояния пациентов с ММ. Одним из них является шкала Frailty score Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG). Данная шкала классифицирует пациентов на подходящих (fit), условно подходящих (intermediate-fitness или pre-frail) и слабых или «хрупких» (frail) на основе сопутствующих заболеваний и потребности в посторонней помощи при выполнении повседневных дел [30]. Следующей системой представляется пересмотренный индекс коморбидности миеломы (R-MCI), основанный на шкале Карновского, оценке функции легких и почек, возрасте и цитогенетических аномалиях [31]. Кроме того, существует простой метод стратификации пациентов с ММ на две группы (non-frail и frail), предлагаемый экспертами клиники Мейо и основанный на возрасте, индексе коморбидности по шкале Чарлсона и статусе по шкале ECOG [32].

Независимо от метода оценки пациенты с ММ и «frailty»-статусом не должны рассматриваться как кандидаты на высокоинтенсивные и токсичные программы лечения. Альтернативой может быть коррекция доз и режимов лекарственных препаратов в целях их лучшей переносимости.

Интернет-ссылки на МК:

1. Оценка «хрупкости» больных ММ по шкале IMWG: http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/
2. Индекс коморбидности миеломы (R-MCI): https://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html
3. Оценка «хрупкости» больных ММ по шкале клиники Мейо: https://eatoure.github.io/

ОЦЕНКА РИСКА ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ММ

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) продолжает оставаться значительной проблемой при лечении пациентов с ММ, особенно в случае применения иммуномодулирующих препаратов в сочетании с дексаметазоном. Общая частота ВТЭ у больных с вдММ и рецидивирующей/рефрактерной ММ составляет около 6 % или примерно 1,2 случая тромботических осложнений на 100 проведенных циклов [33]. Одной из возможных причин высокой частоты ВТЭ является применение неадекватных стратегий тромбопрофилактики. Профилактические меры по предотвращению ВТЭ должны использоваться у всех пациентов, получающих иммуномодулирующие агенты в комбинации с дексаметазоном, при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний, таких как почечная недостаточность или повышенный риск кровотечения. Для тромбопрофилактики рекомендуется отдавать предпочтение антикоагулянтам вместо антиагрегантных средств. Эти рекомендации связаны с данными исследования MELISSE, в котором показано, что ВТЭ наблюдались у 7 % пациентов, получавших аспирин, по сравнению с 3 %, которым назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ). Кроме того, у 1,7 % больных, принимавших аспирин, была диагностирована легочная эмболия, а в группе лечения НМГ аналогичный показатель был нулевым [34].

Во всех остальных случаях стратегия назначения тромбопрофилактической терапии носит риск-адаптированный характер [35]. Для вычисления риска ВТЭ существует несколько прогностических моделей: IMPEDE, SAVED, PRISM или шкала IMWG, сравнительная эффективность которых, по данным разных исследований, отличается [36–39]. Каждая из названных шкал включает в себя как общие, так и специфичные факторы: применение иммуномодуляторов и дексаметазона, наличие ВТЭ в анамнезе, расовые и этнические особенности пациентов, возраст, сопутствующие заболевания и др. В настоящее время не существует стандартных рекомендаций по выбору конкретной модели или критерия для оценки риска ВТЭ в клинической практике. Например, согласно шкале IMPEDE, тромбопрофилактика рекомендуется пациентам с высоким риском, определяемым по сумме баллов 8 и более. В то же время некоторые руководства, такие как Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN), устанавливают пороговое значение для высокого риска на уровне 4 балла и более. Это подчеркивает необходимость учета различных подходов при оценке тромботического риска и адаптации стратегии профилактики ВТЭ в соответствии со стандартами лечения, принятыми на местном или национальном уровне.

Интернет-ссылки на МК:

1. Оценка риска тромбоза у больных ММ по шкале IMPEDE: https://www.mdcalc.com/calc/10498/impede-vte

ВЫБОР ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ММ

Гематологи и онкологи довольно часто использует МК и другие цифровые инструменты в процессе выбора и

назначения терапии пациентам с ММ. Условно данные методы можно разделить на три основные группы: 1) калькуляторы для расчета дозировок противоопухолевых препаратов; 2) инструменты для оценки лекарственных взаимодействий и предотвращения полипрагмазии; 3) сервисы, предназначенные для выбора оптимальных терапевтических схем с учетом их эффективности и профиля токсичности. Последняя группа в значительной степени соответствует функциональным возможностям СППВР.

Дозы противоопухолевых препаратов чаще всего рассчитываются на основе площади поверхности тела (ППТ), т. к. этот метод позволяет лучше учитывать конституциональные особенности пациента, чем простой расчет на 1 кг массы тела [40]. Основными инструментами для расчета ППТ являются формулы Дюбуа и Мостеллера [41].

Формула Дюбуа:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0{,}007184 \times W^{0{,}425} \times H^{0{,}725},$$

где W — масса тела (кг), H — рост (см).

Формула Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = (W \times H / 3600)^{1/2},$$

где W — масса тела (кг), H — рост (см).

Инструменты для оценки лекарственных взаимодействий и предотвращения полипрагмазии функционируют как цифровые помощники, которые позволяют анализировать назначенные препараты и выявлять потенциальные риски их совместного применения. Основной принцип их работы заключается в использовании обширных баз данных о взаимодействиях между лекарственными средствами, включающих сведения о фармакокинетике, фармакодинамике и возможных побочных эффектах. Такие системы способны мгновенно распознавать потенциальные конфликты, например влияние одного препарата на метаболизм другого через изоферменты цитохрома P450 или риск усиления токсичности при сочетании определенных лекарственных средств. Помимо взаимодействий инструменты оценивают общее количество назначенных препаратов, анализируют их необходимость и предлагают оптимизировать схему лечения, чтобы снизить риск полипрагмазии. При этом они могут учитывать индивидуальные особенности пациента: возраст, пол, сопутствующие заболевания, функцию печени и почек, что позволяет максимально персонализировать рекомендации. Современные системы интегрируются с электронными медицинскими картами, обеспечивая автоматический анализ назначений в режиме реального времени. В итоге врач получает предупреждения о критических взаимодействиях, рекомендации по коррекции дозировок или даже подсказки по выбору альтернативных лекарственных средств. Это делает лечение безопаснее, снижает вероятность ошибок и побочных эффектов [42, 43]. В настоящее время существует множество профессиональных и доступных систем такого рода отечественного и зарубежного производства.

Полноценные СППВР имеют значительный потенциал для улучшения клинических исходов у больных ММ за счет предоставления врачам доступа к результатам анализа большого объема научной медицинской информации. Периодически экспертные сообщества в разных странах мира обновляют клинические рекомендации по лечению ММ, базируясь на новых результатах исследований и коллегиальных консенсусах. Одновременно число исследований и медицинских публикаций по проблеме ММ растет с каждым годом, вследствие чего специалистам сложно оперативно находить и отслеживать полезную и значимую информацию. Большинство программ терапии ММ не имеет прямого сравнения между собой в рандомизированных клинических исследованиях, а результаты лечения с одними и теми же терапевтическими подходами варьируют в разных публикациях. Несоответствие результатов реальной клинической практики и клинических исследований обусловлено рядом причин, связанных с нерепрезентативностью исследовательских выборок и популяции больных. Среди них разный клинический профиль включенных в анализ пациентов и неодинаковая приверженность к соблюдению протокола терапии, отличающиеся условия лечения больных, различия в длительности наблюдения за пациентами, предвзятость при публикации полученных данных.

Существующий кризис воспроизводимости результатов клинических исследований в рутинной клинической практике при ММ до сих пор не изучен всесторонне. Остается открытым вопрос об уровне достоверности данных реальной клинической практики по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями у разных категорий пациентов для корректного использования информации при принятии решений. Таким образом, сегодня существует острая потребность в цифровых системах, аккумулирующих результаты лечения большого числа больных ММ, с целью подбора максимально персонализированных рекомендаций в рамках доказательной медицины [44].

Технически СППВР могут повышать осведомленность врачей о существующих различных клинических рекомендациях для определенных когорт пациентов с ММ. Визуализация терапевтических стратегий, включая последовательность программ лечения и вероятные клинические исходы, упрощает процесс принятия решений [45]. Функционал СППВР может указывать на взаимосвязи между применяемыми схемами терапии, ответами на лечение и выживаемостью, что делает возможным создание новых клинических гипотез. Например, на основе данных исследования CoMMpass были разработаны карты состояния пациентов с ММ [46]. Эти карты отражают клинические состояния, включая их исходы, такие как ответ на терапию, выживаемость, с использованием диаграмм типа Санки. В исследование были включены данные из электронных медицинских карт за период 2016–2018 гг., причем пригодными для анализа оказались только 96 из 146 включенных в исследование больных ММ. На обработку информации 1 пациента в среднем требовалось 5,9 ч, что подчеркивает сложность и трудоемкость процесса. Статистически

было установлено, что для проведения значимых исследований со стратификацией необходимых когорт больных ММ потребуется 750–1000 полных записей. Тем не менее в исследовании продемонстрировано, что даже медицинская система среднего масштаба способна предоставить достаточный объем высококачественной информации для разработки СППВР.

Наиболее доступной на сегодня информационно-аналитической системой с постоянно обновляемой базой данных о результатах лечения больных ММ в опубликованных научных исследованиях является сервис М-БОТ (доступен на сайте: https://mdcopilot.ru). Приложение позволяет прогнозировать ответ на лечение при определенных заданных условиях и визуализировать результат в виде ранжирования терапевтических опций через интерфейс пользователя в реальном времени. Помимо характеристик, связанных с клиническим профилем пациента, которые учитываются при выборе терапии ММ, имеется возможность отбора исследований по их типу и числу включенных в них пациентов [45].

Интернет-ссылки на МК и цифровые сервисы:

1. Расчет площади поверхности тела: https://qxmd.com/calculate/calculator_28/bmi-and-bsa-mosteller (формула Мостеллера); https://qxmd.com/calculate/calculator_30/bmi-and-bsa-dubois (формула Дюбуа)
2. Проверка взаимодействия лекарственных средств: https://www.drugs.com/drug_interactions.html; https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker; https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker; https://www.vidal.ru/drugs/interaction/new
3. М-БОТ: https://oncotriage.ru

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ММ С НИЗКОЙ СЕКРЕЦИЕЙ М-ПРОТЕИНА

Оценка ответа на лечение у пациентов с секретирующей ММ, которая встречается в 97–98 % случаев заболевания, проводится согласно общепринятым критериям IMWG [47]. Примерно у 1–2 % пациентов с ММ диагностируют несекретирующую форму болезни. Несекретирующая ММ — вариант заболевания, при котором отсутствует секреция М-протеина в тесте иммунофиксации и моноклональная секреция свободных легких цепей [48]. Диагностика и лечение несекретирующей ММ не отличаются от таковых при других ее вариантах. Проблемой остается оценка эффективности терапии, которая обычно основывается на анализе процентного содержания клональных плазматических клеток в костном мозге и на данных различных методов визуализации опухоли.

В отдельных случаях у больных ММ может наблюдаться так называемая олигосекретирующая ММ с крайне низкой или неопределяемой секрецией М-протеина методом электрофореза белков сыворотки крови и мочи, что сильно затрудняет оценку ответа на лечение при ММ. Соотношение свободных легких цепей в процессе терапии также может меняться незначительно. Кроме того, не все клинические лаборатории могут делать тест на свободные легкие цепи (free-light chains test, FLC) и некоторые из них ограничиваются анализом на общие легкие цепи (total-light chains test, TLC). В этом случае для определения ответа на лечение по данным теста FLC или TLC используется критерий уменьшения разницы (дельты) в секреции между легкими цепями. Дельта вычисляется как разница между уровнем вовлеченных легких цепей, связанных с подтипом ММ, и уровнем невовлеченных цепей.

В качестве примера рассмотрим условного пациента с ММ и секрецией легких цепей κ, уровень которых был оценен до и после лечения.

Показатели до лечения:

- уровень κ-цепей — 350 мг/л;
- уровень λ-цепей — 50 мг/л;
- соотношение κ/λ — 7;
- дельта — 350 – 50 = 300 мг/л.

Показатели после лечения:

- уровень κ-цепей — 35 мг/л;
- уровень λ-цепей — 5 мг/л;
- соотношение κ/λ — 7 (осталось неизменным);
- дельта — 35 – 5 = 30 мг/л.

Таким образом, снижение дельты с 300 до 30 мг/л свидетельствует о ее уменьшении на 90 %, что соответствует очень хорошему частичному ответу на лечение, согласно критериям IMWG. Этот пример иллюстрирует, что соотношение κ/λ может оставаться неизменным, в то время как критерием эффективности лечения служит именно уменьшение дельты между уровнями вовлеченных и невовлеченных легких цепей иммуноглобулинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение МК и цифровых помощников в реальную клиническую практику специалистов, которые курируют пациентов с ММ, значительно повышает эффективность и безопасность лечения. Эти инструменты позволяют рассчитывать дозы лекарственных препаратов, стадировать и стратифицировать больных на разные группы риска, прогнозировать возможность развития осложнений. Кроме того, цифровые сервисы могут помочь в выборе оптимальной терапевтической тактики, т. к. оценивают взаимодействие препаратов, их эффективность и безопасность с учетом конкретного профиля пациента с ММ. Частичная автоматизация процессов диагностики и лечения сокращает время на принятие правильных клинических решений. В результате использование МК и полезных цифровых сервисов способствует улучшению клинических исходов, повышению качества жизни пациентов и оптимизации ресурсов здравоохранения, делая лечение ММ более эффективным и безопасным.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.
Оба автора, члены редакционной коллегии журнала

«Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи и заявляют об отсутствии других конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Both authors, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript and declare no other conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Оба автора подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: оба автора.
Сбор и обработка данных: А.С. Лучинин.
Предоставление материалов исследования: А.С. Лучинин.
Анализ и интерпретация данных: А.С. Лучинин.
Подготовка рукописи: оба автора.
Окончательное одобрение рукописи: оба автора.

AUTHOR CONTRIBUTION. Both authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: both authors.
Data collection and processing: A.S. Luchinin.
Research materials provision: A.S. Luchinin.
Data analysis and interpretation: A.S. Luchinin.
Manuscript writing: both authors.
Final approval of manuscript: both authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

А.С. Лучинин — https://orcid.org/0009-0006-0020-3168

А.А. Семенова — https://orcid.org/0000-0003-4951-3053

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(9):1802–24. doi: 10.1002/ajh.27422.
2. Schavgoulidze A, Cazaubiel T, Perrot A, et al. Multiple myeloma: heterogeneous in every way. Cancers. 2021;13(6):1285. doi: 10.3390/cancers13061285.
3. Green TA, Whitt S, Belden JL, et al. Medical calculators: prevalence, and barriers to use. Comput Methods Programs Biomed. 2019;179:105002. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105002.
4. Soleimanpour N, Bann M. Clinical risk calculators informing the decision to admit: a methodologic evaluation and assessment of applicability. PLoS One. 2022;17(12):e0279294. doi: 10.1371/journal.pone.0279294.
5. Dziadzko MA, Gajic O, Pickering BW, Herasevich V. Clinical calculators in hospital medicine: availability, classification, and needs. Comput Methods Programs Biomed. 2016;133:1–6. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.05.006.
6. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u.
7. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. Arthritis Res Ther. 2007;9(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar2168.
8. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. JAMA. 2022;328(16):1624–36. doi: 10.1001/jama.2022.18331.
9. Kelly MG, Winkler SS, Lentz SS, et al. Serum Calcium and Serum Albumin Are Biomarkers That Can Discriminate Malignant from Benign Pelvic Masses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(10):1593–8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0443.
10. Parent X, Spielmann C, Hanser A-M. “Corrected” calcium: calcium status underestimation in non-hypoalbuminemic patients and in hypercalcemic patients. Ann Biol Clin (Paris). 2009;67(4):411–8. doi: 10.1684/abc.2009.0348.
11. Elovic A, Pourmand A. MDCalc Medical Calculator App Review. J Digit Imaging. 2019;32(5):682–4. doi: 10.1007/s10278-019-00218-y.
12. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(11):1841–6. doi: 10.1093/ndt/15.11.1841.
13. Lian IA, Asberg A. Should total calcium be adjusted for albumin? A retrospective observational study of laboratory data from central Norway. BMJ open. 2018;8(4):e017703. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017703.
14. Ursu SG, Maples S, Williams KJ, et al. The Impact of Renal Impairment in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation With Melphalan Conditioning. J Hematol. 2023;12(5):201–7. doi: 10.14740/jh1148.
15. Salama E, Lam S, Gonsalves WI, et al. Estimation of Kidney Function in Patients With Multiple Myeloma: Implications for Lenalidomide Dosing. Ann Pharmacother. 2023;57(1):29–35. doi: 10.1177/10600280221087218.
16. Pratt G, Pinney JH, Cockwell P. How I Treat Light Chain Cast Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(5):650. doi: 10.2215/CJN.0000000000000400.
17. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825–30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
18. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2023;24(7):e293–e311. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1.
19. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. J Clin Oncol. 2016;34(13):1544–57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
20. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
21. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
22. D’Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol. 2022;40(29):3406–18. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
23. Maura F, Bergsagel PL. Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma: Clinical Implications. Hematol Oncol Clin North Am. 2024;38(2):267–79. doi: 10.1016/j.hoc.2023.12.010.
24. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, et al. More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia–Like Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2023;41(7):1383–92. doi: 10.1200/JCO.22.01226.
25. Rees MJ, D’Agostino M, Leypoldt LB, et al. Navigating High-Risk and Ultra-high-Risk Multiple Myeloma: Challenges and Emerging Strategies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024;44(3):e433520. doi: 10.1200/EDBK_433520.
26. Rees MJ, Kumar S. High-risk multiple myeloma: Redefining genetic, clinical, and functional high-risk disease in the era of molecular medicine and immunotherapy. Am J Hematol. 2024;99(8):1560–75. doi: 10.1002/ajh.27327.
27. Bladé J, Beksac M, Caers J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood Cancer J. 2022;12(3):45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146–56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
29. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005;173(5):489–95. doi: 10.1503/cmaj.050051.
30. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 2015;125(13):2068–74. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187.
31. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. Haematologica. 2017;102(5):910–21. doi: 10.3324/haematol.2016.162693.

32. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. Leukemia. 2020;34(1):224–33. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0.

33. Chakraborty R, Riaz IB, Malik SU, et al. Venous Thromboembolism Risk With Contemporary Lenalidomide-Based Regimens Despite Thromboprophylaxis in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer. 2020;126(8):1640–50. doi: 10.1002/cncr.32682.

34. Leleu X, Rodon P, Hulin C, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. Thromb Haemost. 2013;110(4):844–51. doi: 10.1160/TH13-02-0140.

35. Frenzel L, Decaux O, Macro M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and multiple myeloma patients in real-life: Results of a large survey and clinical guidance recommendations from the IFM group. Thromb Res. 2024;233:153–64. doi: 10.1016/j.thromres.2023.11.021.

36. Rola G, Elsabah H, Bakir L, et al. A Comparison of Different Venous Thromboembolism Prediction Scoring Systems in Newly Diagnosed Multiple Myeloma in an Arabic Population. Blood. 2024;144(Suppl 1):7719. doi: 10.1182/blood-2024-204728.

37. Da Costa IHF, de Pádua CAM, de Miranda Drummond PL, et al. Comparison of three risk assessment models for thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulators: a Brazilian historical cohort. J Thromb Thrombolysis. 2023;56(1):147–55. doi: 10.1007/s11239-023-02817-7.

38. Dima D, Li A, Granat LM, et al. External validation of the SAVED score for venous thromboembolism risk stratification in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory drugs. Br J Haematol. 2023;201(2):280–4. doi: 10.1111/bjh.18630.

39. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T-F, et al. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. Am J Hematol. 2019;94(11):1176–84. doi: 10.1002/ajh.25603.

40. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. Br J Cancer. 2002;86(8):1297–302. doi: 10.1038/sj.bjc.6600139.

41. Flint B, Hall CA. Body Surface Area. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

42. Roca B, Roca M. Assessment of Drug Interactions with Online Electronic Checkers in Multi-Pathological Patients. Pharmacology. 2022;107(1–2):111–5. doi: 10.1159/000518439.

43. Xiong G, Yang Z, Yi J, et al. DDInter: an online drug–drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety. Nucleic Acids Res. 2021;50(D1):D1200–D1207. doi: 10.1093/nar/gkab880.

44. Labkoff SE, Giusti KE, Giusti PA, et al. Evaluation of Multiple Myeloma Clinical Decision Support Tool Value When Populated with Community Health System Data. Blood. 2020;136(Suppl 1):18–9. doi: 10.1182/blood-2020-141458.

45. Лучинин А.С., Семенова А.А., Семочкин С.В. Множественная миелома: моделирование сценариев терапии с использованием метода Монте-Карло. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):246–55. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-246-255. [Luchinin A.S., Semenova A.A., Semochkin S.V. Multiple Myeloma: Simulation of Therapy Scenarios Using the Monte Carlo Method. Clinical oncohematology. 2024;17(3):246–55. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-246-255. (In Russ)]

46. Christofferson A, Nasser S, Aldrich J, et al. Integrative Analysis of the Genomic Landscape Underlying Multiple Myeloma at Diagnosis: An Mmrf Commpass Analysis. Blood. 2017;130(Suppl 1):326. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.326.326.

47. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

48. Charliński G, Jurczyszyn A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. Adv Clin Exp Med. 2022;31(1):95–100. doi: 10.17219/acem/141455.