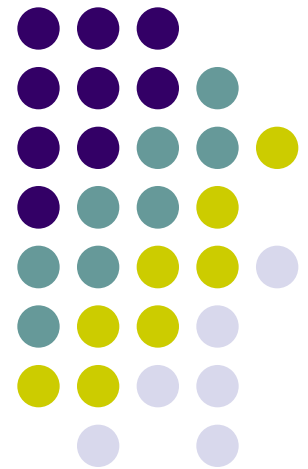


ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ



Доцент А.Т. Маринчук

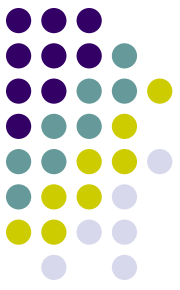
Кафедра внутренних болезней №1

Ростовский государственный медицинский
университет

Парапротеинемические гемобластозы.



- **ПГ** – опухоли В-лимфоцитов, которые дифференцируются до стадии секреции Ig.
- При **ПГ** опухолевые клетки сохраняют способность синтеза и секреции Ig.
- **ПГ** – В-клеточные лейкозы.
- **ПГ** – опухолевые заболевания иммунокомпетентной системы, являющейся составной частью кроветворения, основной субстрат этой опухоли представлен лимфоцитами и плазматическими клетками.
- Опухолевые клетки синтезируют парапротеин, состоящий из тяжелых и легких цепей.
- **Множественная миелома** – лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный Ig.



Классификация ПГ.

- 1) **Миеломная болезнь** (плазмоцитома) – наиболее распространенная форма (ее частота составляет 1:100000 населения в год). В основе развития лежат миеломноклеточная инфильтрация костного мозга и синтез опухолевыми клетками парапротеина. Наибольшая частота приходится на возраст 40-70 лет, одинаково часто поражает и мужчин и женщин.
- 2) **Болезнь Вальденстрема** (макроглобулинемический лимфоматоз).
- 3) **Болезнь тяжелых цепей** (болезнь Франклина).



Миеломная болезнь

Множественная



1. Множественно-узловая

2. Диффузная

3. Диффузно-узловая

Солитарная



1. Костная

2. Внекостная



Иммунопатологические варианты М.Б.

- G-миелома – 55-65%;
- A-миелома – 20-25%;
- D-миелома – 2-5%;
- Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса) – 12-20%;
- Несекретирующая миелома – 1-4%;
- M-миелома - 0,5%;
- Диклоновые миеломы – 1-2%.

Международная классификация множественной миеломы (Greipp et al., 2003г.)



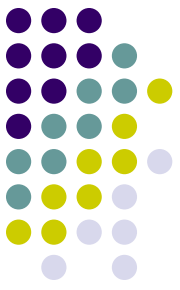
Стадия	Критерии	Медиана продолжительности жизни, мес.
I	В2-микροглобулин <3,5 мг/л, альбумин >35 г/л	62
II	Ни I, ни III *	45
III	В2-микροглобулин >5,5 мг/л.	29

Выделяют 2 подстадии:

- 1) уровень В2-мг <3,5 мг/л, уровень альбумина <35 г/л;
- 2) уровень В2-мг 3,5-5,5 мг/л, независимо от уровня альбумина.



- Вместо классификации Дьюри-Салмона рекомендовано использовать Международный прогностический индекс, учитывающий уровни В2-микροглобулина и альбумина в сыворотке.
- Прогноз необходимо оценить до лечения, опираясь на уровни В2-МГ и альбумина. При возможности – использование цитогенетических методов.



Клиническая картина.

- **В развернутой стадии** опухоль не выходит за пределы костного мозга и не прорастает кортикальный слой кости, признаки миелодепрессии отсутствуют или выражены умеренно, общие симптомы (лихорадка, потливость, истощение) нехарактерны, монокимioterapia эффективна у 75% больных.
- **В терминальной стадии** быстро нарастает разрушение костей с прорастанием опухоли в мягкие ткани, появляются mets во внутренние органы и в мозговые оболочки, иногда миелома лейкоцизируется, падают показатели красной крови, терапия дает короткий и неполный эффект.
- **Картина крови** : анемия. Увеличение СОЭ до 90 мм/час. Миелома Бенс-Джонса протекает с нормальной СОЭ. Вымывание единичных опухолевых клеток в периферическое русло не редкость при всех формах плазмоцитомы, однако появление высокого периферического плазмоцитоза в динамике болезни знаменует новый этап опухолевой прогрессии и предвещает близкий летальный исход. Часто моноцитоз, эозинофилия.

Костномозговой синдром.



- Выраженная тенденция к очаговому опухолевому росту. Пролиферирующие в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества.
- Остеокластактивирующий фактор секретируется миеломными клетками.
- В первую очередь деструктивные процессы развиваются в плоских костях и позвоночнике, иногда в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро).
- **Классическая триада:** 1) *Боли* (чаще по ходу пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области, в грудной клетке. Стихают от постельного режима, затем носят интенсивный характер). 2) *Опухоли*. 3) *Спонтанные переломы позвонков, ребер, бедренных костей*. При диффузных формах плазмоцитомы рентгенологические изменения в костях отсутствуют (рентгенонегативная форма).
- **Биохимическое исследование:** изменение кальциевого обмена – гиперкальциемия и гиперкальциурия в результате мобилизации Са из костей (конкременты в почках, легких).
- Наиболее часто картину МБ имитируют раковые остеолитические метастазы, исходящие из различных органов.
- **Цитология костномозговых пунктатов:** специфическая картина миеломноклеточной пролиферации у 90-96% больных.



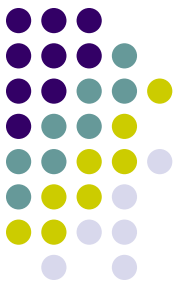
Висцеральные поражения.

- ✓ У 5-13% гепато- (или) спленомегалия.
- ✓ У половины из них увеличение органов связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных – смешанная миеломно- миелоидная или чисто миелоидная трехростковая пролиферация.
- ✓ Поражение лимфоузлов для развернутой стадии нетипично.
- ✓ Опухолевые плазмноклеточные инфильтраты могут обнаруживаться во всех внутренних органах.

Синдром белковой патологии.

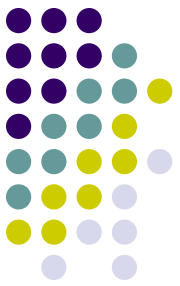


- Гиперпротеинемия и парапротеинемия связаны с патологически повышенной продукцией аномальных белковых тел – парапротеинов.
- Гиперпротеинемия достигает 150-170 г/л и обусловлена гиперглобулинемией.
- **Клиника:** сухость кожных покровов, нарушение периферического кровотока в конечностях в виде синдрома Рейно, акрогангрены, кровоточивость слизистых оболочек.
- **Лабораторные признаки:** гиперпротеинемия, гиперглобулинемия, резкое увеличение СОЭ, повышение вязкости крови, положительные осадочные пробы, наличие парапротеина в сыворотке.



- **Миеломная нефропатия**

(парапротеинемический нефроз) : упорная протеинурия и постепенно развивающаяся почечная недостаточность при отсутствии классических признаков нефротического синдрома. В основе развития – восходящий нефросклероз вследствие реабсорбции белка ВJ, выпадения в канальцах микромолекулярного парапротеина с развитием очагов внутрипочечного нефрогидроза, кальциноза почек, амилоидоза стромы.



Параамилоидоз.

- Выявляется у 15% больных МБ.
- Относится к группе вторичных форм амилоидоза с периколлагеновым типом распределения белковых отложений.
- Поражает органы, богатые коллагеном: адвентицию сосудов, мышцы (сердце, язык), дерму, сухожилия, суставы.
- Клинические проявления полиморфны: макроглоссия, сердечная недостаточность, разнообразные дерматозы, упорные ревматоидные боли в суставах с деформацией, диспептические расстройства, упорный геморрагический синдром.
- Прижизненный диагноз труден, необходима биопсия.

Периферическая сенсорная нейропатия.



- **Нарушения тактильной и болевой чувствительности, парестезии.**
- **Синдром не связан со сдавлением, инфильтрацией или амилоидозом нервных стволов.**
- **Гистологически обнаруживают демиелинизацию нервных волокон.**

Синдром недостаточности антител.



- **Резкое снижение уровня нормальных Ig вплоть до полного исчезновения. Вторичная гипогаммаглобулинемия сопровождается СНА, выражающимся склонностью больных к бактериальным инфекционным осложнениям, особенно в дыхательных и мочевыводящих путях. Выраженный геморрагический диатез явление редкое. Тромбоцитопеническое кровотечение – результат цитостатической терапии.**

Синдром повышенной вязкости.



- Кровоточивость слизистых оболочек, геморрагическая ретинопатия, расширение вен сетчатки, нарушение периферического кровотока, парестезии, синдром Рейно, изъязвления, гангрена дистальных отделов конечностей. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга – причина парапротеинемической комы.



Гиперкальциемия.

- Встречается у 20-40% больных чаще в терминальной стадии, особенно при азотемии.
- Патогенетическая связь с миеломным остеолизом доказывается эффективностью терапии цитостатиками, подавляющими опухолевую плазмноклеточную пролиферацию.
- Уровень Са резко повышается при вынужденном обездвижении больных.
- Клиника – тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации, иногда психотические эпизоды, сопорозные состояния и кома.

Диагностика.



- Морфологическое (цитологическое) подтверждение опухолевого процесса плазмноклеточной природы и выявление продукта синтеза опухолевых клеток – P_{lg}. Парапротеины определяются с помощью электрофореза сыворотки и мочи в виде узкой полосы моноклонового белка в зоне миграции гамма-альфа₂ глобулинов (M-градиент).
- На миелограмме - миеломноклеточная пролиферация опухолевых клеток более 15%. При невысоком проценте плазмоцитов в костном мозге (до 10-15%) диагноз вызывает сомнение.
- При множественно-очаговых формах, когда диффузного поражения костного мозга нет, миелограмма может быть в норме. Необходимы повторные проколы грудины.
- При болезни легких цепей (миелома Бенс-Джонса) P_{lg} обнаруживаются только в моче, в сыворотке – отсутствует M-компонент.

Солитарная миелома.



- Возможность генерализации.
- Различают костные (оссальные) и внекостные (экстраоссальные).
- Локализация – позвоночник, длинные кости, таз.
- Диагностика – цитологическое исследование пунктата опухоли и обнаружение характерных миеломных клеток.
- Дифференцируют с саркомой, эозинофильной гранулемой, mts в кости.
- **Отличия от множественно-узловой и диффузной формы МБ:**
 - 1) *Поражение единственной кости при R-исследовании.*
 - 2) *Отсутствии миеломных клеток в пунктате других костей.*
 - 3) *Отсутствии выраженных изменений в белковой картине крови и мочи.*

Дифференциальная диагностика.



1. **Онкопатология.**
2. **Заболевания почек.**
3. **Амилоидоз.**
4. **Реактивная моноклоновая гаммапатия (опухоли, коллагенозы, гепатиты).**
5. **Болезнь Вальденстрема.**

Макроглобулинемия Вальденстрема.



- **Формы течения:** бессимптомная, медленно прогрессирующая (продолжительность жизни более 5 лет), быстро прогрессирующая (длительность жизни около 2,5 лет).
- **Особенность болезни** – макроглобулинемия – появление в крови особых, гигантских глобулинов с молекулярным весом >1000000 дальтон, относящихся к классу IgM. Однако, макроглобулины в небольшом количестве (<5% общего белка) могут быть у клинически здоровых лиц. В повышенном количестве (10-15% общего белка) – при лейкозах, паразитарных заболеваниях.
- **Картина крови:** анемия, лейкопения с нейтропенией, лимфоцитоз, часто моноцитоз. По мере прогрессирования болезни нарастает тромбоцитопения. СОЭ всегда резко увеличена.

Клинические проявления МВ.

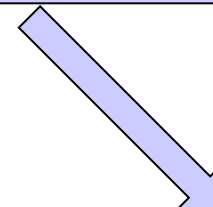
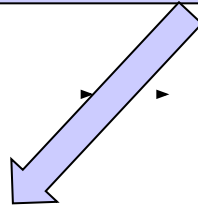


Обусловлены пролиферацией лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфоузлах и накоплением в сыворотке крови высокомолекулярных IgM.

- **Общие симптомы:** слабость, потливость, артралгии, субфебрилитет, похудание, кожный зуд.
- **Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.**
- **Геморрагический синдром** в результате гиперпротеинемии с резким повышением вязкости крови, замедлением кровотока, тромбозами, стазами и разрывами мелких сосудов. В связи с функциональной неполноценностью тромбоцитов, окутанных муфтой белка, нарушается тромбопластинообразование: избыток макроглобулина блокирует гемостаз на разных этапах, ингибируя различные факторы свертывания.
- **Синдром повышенной вязкости крови** (парапротеинемическая кома при нарушении кровообращения в артериолах и капиллярах головного мозга).
- **Макроглобулинемическая ретинопатия** (расширение вен сетчатки, кровоизлияния, отек сосков зрительного нерва, отложение на сетчатке белковых масс).
- **Синдром недостаточности антител.**
- **Протеинурия Бенс-Джонса.**



Диагностика МВ.



**Морфологическое
доказательство
преимущественно
костномозгового
лимфопролиферативного
процесса**

**Выявление
моноклоновой
макроглобулинемии
типа IgM
(не менее 10-15%
от общего белка)**

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи на бумаге выявляет узкую полосу макроглобулина в зоне миграции гамма- и альфа-глобулинов.

Проба с дистиллированной водой (Sia и Wu, 1921 год).



Основана на том, что макроглобулины растворяются даже в слабо концентрированных солевых растворах, но выпадают в осадок в дистиллированной воде.

- ❖ В пробирку, содержащую 5 мл дистиллированной воды, вводят несколько капель сыворотки больного.

В присутствии макроглобулинов появляется молочно-белая муть, не исчезающая при нагревании, но растворяющаяся при добавлении физиологического раствора.

При отсутствии макроглобулинов помутнения не происходит.

Лечение множественной миеломы преследует несколько целей:



- Подавление роста опухоли
- Максимальное увеличение качества жизни
- Увеличение продолжительности жизни

Терапия МБ.



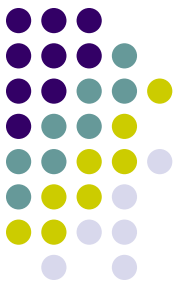
- 1) ***Цитостатические средства.***
- 2) ***Глюкокортикостероиды.***
- 3) ***Анаболические гормоны.***
- 4) ***Ортопедическое лечение.***
- 5) ***Хирургическое лечение.***
- 6) ***ЛФК.***



1. Индукция ремиссии.

- 1. ВЦСП** Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в/в 1 день
Циклофосфан 400 мг/м^2 в/в 1 день
Сарколизин $7,5 \text{ мг/м}^2$ внутрь 1-4 дня ежедневно
Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь 1-4 дня ежедневно
Интервал между курсами 21 день.
- 2. ЦСВП** Циклофосфан 5 мг/кг в/в 1-10 дней ежедневно
Сарколизин $0,15 \text{ мг/кг}$ внутрь 1-5 дней ежедневно
Винкристин $1,5 \text{ мг/кг}$ в/в 1 и 8 день
Преднизолон $0,8 \text{ мг/кг}$ внутрь 1-10 день ежедневно
Интервал между курсами 8 недель.

Периоды индукционной терапии имеют продолжительность 6-12 месяцев в зависимости от программы ПХТ, проводится 5-6 циклов, если эффекта нет – лечение проводят по программе резерва.



2. Консолидация.

Проводится 2-3 цикла ПХТ по программе эффективной в период индукции.

3. Поддерживающее лечение.

Проводят курсы ПХТ, интервалы между циклами в течение 1 года увеличиваются до 2-4 месяцев, затем до 6 месяцев. Интрон А по 3 млн ЕД в/м 3 раза в неделю после достижения ремиссии.

4. Противорецидивная терапия.

Проводится другая программа с иным набором цитостатических препаратов.

5. Лечение резистентных и быстро прогрессирующих форм.



При отсутствии ответа на цитостатическое лечение больные считаются резистентными к проводимой терапии.

Используют программы резерва:

Цитозар 150 мг/м² в/в 1 и 8 дни

Циклофосфан 600 мг/м² в/в 1 и 8 дни

Винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 и 8 дни

Преднизолон 30 мг/м² внутрь 1-8 дни ежедневно

Интервал 4 недели.

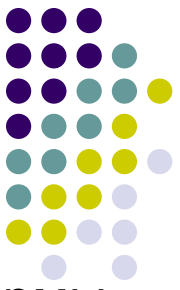
Критерии эффективности цитостатической терапии



Определяют через 3 мес от ее начала.

- Снижение экскреции белка Бенс-Джонса более чем на 50% (до 0,5г/сут);
- Снижение концентрации РІg в сыворотке более чем на 50%;
- Регрессия площади опухолей на 50%;
- Появление R-признаков заживления;
- Стабильные показатели ОАК (Hb>90г/л), альбумина >30г/л, кальция <3мм/л.

Побочные действия цитостатической терапии.



- Острые лейкозы 2%, чаще миелобластные и монобластные формы.
- У **сарколизина** наиболее опасен миелотоксический эффект, выражающийся иногда в поздних агранулоцитозах. При быстром уменьшении лейкоцитов и тромбоцитов - снизить дозу или временно прекратить терапию ($L < 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$).
- Диспепсические расстройства уменьшаются при приеме препарата после еды или на ночь со снотворным, церукалом, регланом.
- **Циклофосфан** приводит к облысению, гепатотоксичен, лечение проводится под контролем трансаминаз. При развитии геморрагического цистита, поражения сердца введение цитостатиков прекращают.
- **Винкристиновый** полиневрит – редкое осложнение, является противопоказанием для дальнейшего применения препарата.
- **Адриабластин** кардиотоксичен, гепатотоксичен, вызывает преходящее облысение.

Химиотерапия



- Если планируется высокодозная химиотерапия, перед ее проведением применяют схему VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) или VAMP (винкристин, доксорубин, метотрексат, преднизолон).
- Пожилым, которым не планируется проводить высокодозную химиотерапию, назначают мелфалан или циклофосфамид в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном.
- При печеночной недостаточности назначают VAD или только дексаметазон.
Дозу талидомида при печеночной недостаточности снижать не нужно.
- При первичной резистентности используют схемы типа VAD, а также мелфалан в высоких дозах; талидомид в виде монотерапии, или в комбинации с дексаметазоном. У молодых больных применяют более интенсивные схемы: ESHAP - этопозид, цисплатин, цитарабин, метилпреднизолон или DCEP (дексаметазон, цисплатин, циклофосфамид, этопозид).



- ***Наиболее широкое применение получила высокодозная терапия мелфаланом 140-200 мг/м² с пересадкой аутологичного костного мозга или стволовых клеток периферической крови у больных моложе 65 лет, но проводить ее нужно в специализированной клинике.***



- Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток должна входить в план начального лечения больных моложе 65 лет (она допустима и у пациентов старше 65 лет) при удовлетворительном общем состоянии и сохраненной функции внутренних органов.
- Рекомендуется подготовительная химиотерапия мелфаланом без облучения всего тела. Обычная доза мелфалана 200 мг/м², но у пожилых (старше 65-70 лет) при почечной недостаточности дозу снижают. При СКФ менее 30 мл/мин дозу мелфалана снижают до 140 мг/м². Роль поддерживающего лечения пока не ясна.
- При рецидиве после фазы стабилизации или ремиссии, достигнутых в результате начального лечения мелфаланом в комбинации с преднизолоном, лучше снова эту схему повторить. Остальным больным показан талидомид. Целесообразно начать с монотерапии; в отсутствие эффекта через 6-8 недель добавляют дексаметазон.
- Талидомид используют при миеломе, не поддающейся обычному лечению и при рецидивах болезни. Эффективность монотерапии талидомидом - 30%, в сочетании с дексаметазоном - 60%. Доза 200-300 мг/сут, продолжительность не известна.
- Эффективен ингибитор протеасом - бортезомиб как в идее монотерапии, так и в комбинации с дексаметазоном. Препарат вводят внутривенно струйно, курс лечения включает 4 инъекции с интервалом 3 сут. Курс повторяют каждые 3 недели.

Локальная лучевая терапия.



- ❖ Показана при ограниченных опухолевых узлах в костях и мягких тканях, радикулярных болях, связанных со сдавлением корешков спинного мозга опухолью или компрессируемыми телами позвонков.
- ❖ При отсутствии болевого синдрома – при всех случаях угрозы патологических переломов в опорных частях скелета.
- ❖ Предотвращает развитие парапареза и параплегии у больных с ярким радикулярным синдромом при экстрадуральной локализации метастазов плазмоцитами, когда R-признаков поражения позвоночника нет.
- ❖ 60-70% больных, подлежащих цитостатическому лечению, нуждаются в ЛТ.
- ❖ Генерализация процесса не исключает локальное облучение.
- ❖ В стадии терминальной резистентности к химиотерапии и у отдельно первично резистентных больных ЛЛТ – единственное средство реальной помощи.
- ❖ Радикальные дозы – 40-50 Гр в очаге.



- **При упорной боли и компрессионных переломах позвонков показано чрезкожная вертебропластика – чрезкожное введение в тело позвонков полиметакрилата или аналогичного биоматериала. Укрепляются тела позвонков, но их высота не восстанавливается.**
- **Чрезкожная баллонная кифопластика-чрезкожное введение в тело позвонков баллона, который при расширении восстанавливает высоту тела позвонка. Потом баллончик удаляют и образовавшуюся полость заполняют биоматериалом «костным цементом».**

Нормализация фосфорно-кальциевого обмена и повышение регенерации костной ткани.



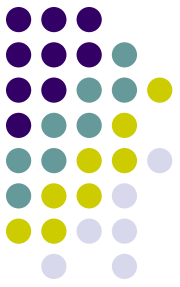
- 1) **Бифосфонаты : зомета (золедроновая к-та), 4мг в/в 1р в мес**
- 2) **Кальцитонин (миакальцик) п/к или в/м 50-100 МЕ ежедневно или через день.**
- 3) **Альфа-Д3-Тева (содержит альфакальцидол, являющийся предшественником витамина Д. Принимают 1 раз в день утром по 0,5-1,0 мкг.)**

Антибактериальная терапия.

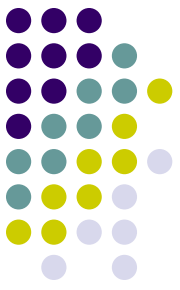


- ✓ *При инфекционных осложнениях проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, мокроты с подбором антибактериальных средств.*
- ✓ *Используют высокие дозы гамма-глобулина (7-10 доз в/м ежедневно или через день до ликвидации процесса).*
- ✓ *В комплекс лечения включают гемодез, физ. р-р, обильное питье, т.к. любая инфекция у больных МБ угрожает развитием ОПН.*

Лечение почечной недостаточности.

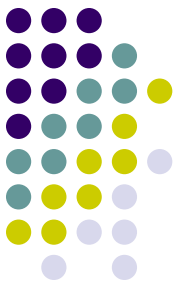


- ✓ Диета с ограничением белка до 0,5-1,0 кг/сутки.
- ✓ Обильная гидратация.
- ✓ При задержке жидкости – диуретики, ощелачивание.
- ✓ Противоазотемические препараты: гемодез, леспенефрил, хофитол.
- ✓ Повторные процедуры плазмафереза с удалением 1-1,5 л плазмы 2-3 раза в неделю.
- ✓ Гемосорбция.
- ✓ В тяжелых случаях гемодиализ.



Ликвидация гиперкальциемии.

- ✓ Цитостатическая и кортикостероидная терапия.
- ✓ Гидратация больных (обильное питье, в/в физ. р-р, 5% р-р глюкозы, гемодез).
- ✓ При выраженной неврологической симптоматики – в/в введение 60-100 мг преднизолона, плазмаферез. При сочетании с азотемией – гемодиализ.
- ✓ Максимальная физическая активность, ЛФК.
- ✓ Для устранения осложнений, связанных с гиперурикемией – милурит.



- **Синдром повышенной вязкости и кровоточивости** — при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов плазмаферез. Абсолютное показание для массивного плазмафереза — парапротеинемическая кома.
- **При развитии парапарезов и параплегии** необходима хирургическая декомпрессия спинного мозга, затем лучевая и цитостатическая терапия.
- **Патологические переломы ребер** не требуют специального лечения, они срастаются за 2-3 недели. Переломы трубчатых костей лечат по общим принципам.

Критерии эффективности лечения множественной миеломы

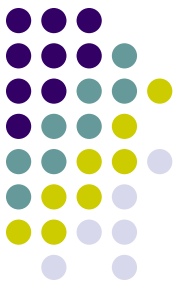


Полная ремиссия	Отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксационного электрофореза в течении как минимум 6 нед; доля плазматических клеток в костном мозге – менее 5%.
Частичная ремиссия	Снижение парапротеина – более 50%, или снижение экскреции легких цепей Ig с мочой на 90% в течении 6 нед.
Минимальный эффект	Снижение парапротеина – 25-49%, или снижение легких цепей Ig на 50-89% в течении 6 нед.
Отсутствие эффекта	Нет критерий минимального эффекта, нет критерий прогрессирования болезни.

Критерии эффективности лечения множественной миеломы



Стабилизация	Нет признаков продолжающегося поражения органов и тканей. Снижение парапротеина и легких цепей Ig – <25% в течении 3 мес.
Прогрессирование	Нарастание поражения органов и тканей (несмотря на лечение); повышение парапротеина и легких цепей Ig >25%, либо увеличение плазматических клеток >25%.
Рецидив	Повторное появление признаков заболевания, повышение парапротеина, на фоне полной ремиссии.



Прогноз при МБ.

- У нелеченных больных 7-13 месяцев.
- У адекватно леченых 50 месяцев.
- Из всех биохимических вариантов прогностически наиболее благоприятна миелома G.
- Длительность жизни зависит от чувствительности опухоли к цитостатической терапии и от почечной недостаточности.