

doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-395-409

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.Н. АБДУЛЛАЕВА

Кафедра внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

В статье проведён обзор литературы, посвящённой эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению множественной миеломы (ММ). Литературные данные показывают, что ММ имеет неоднозначный характер распространения, и отмечается тенденция к ежегодному её росту. Хотя этиология ММ до конца не изучена, по мнению большинства исследователей, к факторам риска (ФР), приводящим к прогрессирующему росту заболеваемости населения, относятся пожилой и старческий возраст, мужской пол, воздействие негативных факторов окружающей среды (ионизирующая радиация, химические агенты), семейная предрасположенность, увеличение числа хронических аутоиммунных процессов и ожирение. Характерными для ММ являются неспецифичность симптоматики и схожесть её клинических проявлений с другими заболеваниями, что является одной из причин поздней диагностики. Повреждения внутренних органов, в частности сердца и почек, являются одним из частых осложнений ММ, сочетанная встречаемость которых приводит не только к взаимному отягощению, но и является одним из факторов ранних неблагоприятных исходов. Применение диагностических критериев, разработанных Международной рабочей группой по миеломе, а также проведение дополнительных методов исследования позволяют с большой точностью диагностировать ММ, а также её осложнения. Несмотря на разработку и внедрение новых лекарственных средств и методов лечения, частота выживаемости пациентов в отдалённом периоде остаётся на низком уровне, в связи с чем имеется необходимость в проведении дальнейших научных исследований в этом направлении.

Ключевые слова: множественная миелома, кардиоренальные осложнения, диагностика, свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов, лечение.

Для цитирования: Абдуллаева С.Н. Некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения множественной миеломы. *Вестник Авиценны*. 2021;23(3):395-409. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-395-409>

SOME ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

S.N. ABDULLAEVA

Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

A literature review article provides a comprehensive overview of literature related to epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of multiple myeloma (MM). Literature data show that MM has unclear patterns of the disease distribution, and there are trends in rising incidence. Although the aetiology of MM is not fully understood, according to most researchers, risk factors (RFs) leading to a progressively high incidence of MM include advanced age, male gender, exposure to harmful environmental factors (ionising radiation, chemical agents), family predisposition, an increased prevalence of autoimmune diseases and obesity. MM is characterised by the absence of specific clinical manifestations and similarity with other conditions, which is one of the factors associated with delay in diagnosis of MM. Damage to internal organs, particularly the heart and kidneys, a frequent complication of MM, leads to mutual burdening and is also one of the factors of adverse outcomes early during the disease. The International Myeloma Working Group (IMWG) diagnostic criteria and additional investigation techniques allow high accuracy to diagnose MM and its complications. Despite the development and introduction of new drugs and treatments, the long-term survival rates in MM patient remains low. Therefore there is a need for further research in this direction.

Keywords: Multiple myeloma, cardiorenal complications, diagnostics, free light chains of immunoglobulins, treatment.

For citation: Abdullaeva S.N. Nekotorye voprosy epidemiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya mnozhestvennoy mielomy [Some aspects of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of multiple myeloma]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(3):395-409. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-395-409>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ММ, являясь одной из самых распространённых злокачественных опухолей кроветворной системы, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относится к опухолям с преимущественным поражением В-клеток [1]. В структуре всех злокачественных опухолей человека на долю ММ приходится около 1,5% случаев, и она ежегодно выявляется у 1-4 человек среди 100000 населения [1, 2]. Опухоли кроветворной системы и лимфоидной ткани в 10-20% случаев представлены ММ,

EPIDEMIOLOGY

MM, one of the most common malignancies of the hematopoietic system, is classified by the World Health Organization (WHO) as a clonal neoplasm of terminally differentiated B-cells [1]. MM accounts for about 1.5% of cases of all human cancers, and new cases of MM ranges from 1 to 4 per 100,000 persons [1, 2]. Furthermore, MM accounts for 10-20% of all hematopoietic and lymphoid tissue tumours, and there are trends in the rising incidence of the disease annually [1-3].

и имеет место тенденция к ежегодному увеличению числа пациентов с данной патологией [1-3].

В зависимости от региона проживания наиболее высокая заболеваемость отмечается среди населения США [2], Европы [3] и Австралии [4], наименьшая – у жителей Японии [5], Южной Кореи [6] и Китая [7]. Так, по данным Siegel RL et al (2018), ежегодно в США диагностируется более 30000 новых случаев, и более 12000 пациентов умирают от ММ [8]. По мнению Kazandjian D (2016), в мировом масштабе отмечается динамика ежегодного роста заболеваемости, как среди мужчин, так и женщин, составляя в среднем 1,4-1,6 случаев на 100000 лиц обоих полов соответственно [9].

По данным исследования Chen XC, Chen XZ (2014) в Китае заболеваемость ММ составляет 1,3 на 100000 человек, и абсолютное число пациентов – это лица пожилого и старческого возрастов [7]. Согласно данным недавно опубликованного исследования других китайских исследователей было показано, что общая распространённость ММ в 2000 году составила 5,81 случаев (6,40 среди мужчин и 4,94 среди женщин) на 100000 населения, и произошло значимое её снижение в 2016 году до 1,17 (1,35 среди мужчин и 0,98 среди женщин) случаев на 100000 населения [10].

Анализ данных, проведённый корейскими авторами под руководством Park EH (2015), показал, что распространённость ММ составляет 1,7% в структуре всех онкологических заболеваний, и наиболее часто заболевание отмечается среди лиц мужского пола в возрасте 70 лет и старше [11].

Согласно данным Каприна АД и соавт. (2016) в 2016 году в Российской Федерации 5,7% пациентов, находящихся на учёте в онкологических учреждениях страны, страдали злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани, распространённость составила 135,8 случаев на 100000 населения, пятилетний индекс накопления составил всего лишь 13,7 ед., впервые новообразования были диагностированы у 8% пациентов, летальность составила 22,5% [12]. Вместе с тем, по мнению Мерабишвили ВМ (2019), отмечается значимое снижение стандартизованного показателя смертности в основном среди лиц мужского пола на 14,33% [13].

В исследовании Виноградовой ОВ и соавт. (2019), посвящённом изучению эпидемиологии ММ среди населения Москвы, было показано, что заболеваемость в среднем составляет 2,5 случая на 100000 лиц, и отмечается ежегодная тенденция к увеличению числа больных. Так, согласно данным авторов, за период с 2009 (n=219) по 2018 (n=385) годы количество пациентов с впервые диагностированной ММ возросло на 75,8%, в основном среди лиц в возрасте 60-69 лет, что было обусловлено увеличением продолжительности жизни населения. Вместе с тем, по данным этого же исследования отмечается значимое снижение частоты летальных исходов с 19% (в 2009 г.) до 10% (в 2018 г.), что авторы связывают с применением новых лекарственных средств и эффективных схем лечения, а также трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [14].

В опубликованной работе Maluskova D et al (2017) распространённость ММ в Чешской Республике в 2014 году составила 4,8 случаев на 100000 населения, случаи впервые диагностированной ММ в этот период увеличились на 26,9%, а летальных исходов – на 8,3%. Пятилетняя выживаемость пациентов, по данным авторов, составила около 40% [15].

Одним из крупных эпидемиологических исследований, посвящённых ММ, является работа Curado MP et al (2018), где авторы проанализировали заболеваемость и смертность среди населения Латинской Америки. Было выявлено, что наиболее высокий средний уровень заболеваемости ММ зафиксирован в Колумбии,

Geographically, the highest incidence was found in the United States [2], Europe [3] and Australia [4], the lowest – in Japan [5], South Korea [6] and China [7]. Thus, according to Siegel RL et al (2018), more than 30,000 new cases are diagnosed annually in the United States and MM is expected to cause more than 12,000 deaths [8]. Furthermore, according to Kazandjian D (2016), globally, there is a trend of the increased global annual incidence in both men and women, with an average of 1.4-1.6 cases per 100,000 persons for both sexes, respectively [9].

According to Chen XC and Chen XZ (2014), in China, the incidence of MM is 1.3 per 100,000 persons, predominantly patients of advanced age [7]. However, according to recently published research papers by other Chinese authors, the prevalence standardised by China 2000 population census data was 5.81 per 100,000 population, with 6.40 in males and 4.94 in females, respectively. There was a significant decrease in incidence in 2016 to 1.17 with 1.35 in males and 0.98 in females, respectively [10].

According to Park EH et al (2015), who reported on a nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea, the prevalence of MM was 1.7% of all cancers, and the disease was most often observed among males aged over 70 years [11].

According to Kaprin AD et al (2016), in 2016 in the Russian Federation, 5.7% of patients registered at oncological care institutions for follow-up suffered from hematopoietic and lymphoid tissue malignancies, the incidence rate was 135.8 cases per 100,000 population, 5-year cumulative incidence was 13.7, new cases were diagnosed in 8% of patients, the mortality rate was 22.5% [12]. At the same time, according to Merabishvili VM (2019), there is a significant decrease in the standardised mortality rate, mainly among males, by 14.33% [13].

Vinogradova OV et al (2019) reported on the epidemiology of MM among the population of Moscow. The study shows an average prevalence of 2.5 cases per 100,000 population, and there is an annual trend towards an increase in the number of patients. Thus, between 2009 (n=219) and 2018 (n=385), the number of newly diagnosed MM cases increased by 75.8%, mainly among the population aged 60-69 years, putatively linked to an increase in the life expectancy. At the same time, according to the research, there is a significant decline in death rates from 19% (in 2009) to 10% (in 2018), which the authors attribute to effective treatment regimens, including the use of new drugs and hematopoietic stem cell transplantation [14].

According to Maluskova D et al (2017), the prevalence of MM in the Czech Republic in 2014 was 4.8 cases per 100,000 population, newly diagnosed MM cases during this period increased by 26.9%, and deaths by 8.3%.

In a major epidemiological study on MM, Curado MP et al (2018) analysed morbidity and mortality among the population of Latin America. It was found that the highest average incidence of MM was recorded in Colombia, amounting to 14.2 and 12.8 cases per 100,000 in men and women, respectively. However, mortality rates were the highest among the Guatemalan population. The respective figures for men were 12.5% and 8.8% for women). It was mainly due to the limited availability of modern methods of early diagnosis and treatment of MM [16].

Chang-Chan DYL et al. (2021) showed that for 23 years of observation of the population of Girona and Granada in Spain, the incidence of MM in residents of these regions remained stable.

составив 14,2 и 12,8 на 100000 жителей среди мужчин и женщин, соответственно. Вместе с тем, смертность была выше среди населения Гватемалы (12,5% у мужчин и 8,8% у женщин в течение года) и в основном было связано с ограниченной доступностью современных методов ранней диагностики и лечения ММ [16].

Совсем недавно опубликованная работа Chang-Chan DYL et al (2021) показала, что за период 23-летнего наблюдения населения городов Жироны и Гранады Испании заболеваемость ММ у жителей этих регионов оставалась стабильной, а пятилетняя выживаемость в период 1994-2001 и 2010-2016 годов увеличилась с 27,4% до 47,4% [17].

По данным канадских исследователей средний уровень заболеваемости ММ в этой стране составляет 54,29 случаев на 100000 населения в год, и отмечался устойчивый ежегодный прирост. Средний возраст пациентов на момент диагностики ММ составил $70 \pm 12,1$ лет, а 53,7% из них явились лицами мужского пола. По мнению авторов, более высокие показатели заболеваемости были отмечены у населения небольших городов и сельских местностей, что было связано с экологическими факторами, в частности, воздействием пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве [18].

В Таджикистане точная распространённость ММ неизвестна, как по причине трудной диагностики патологии из-за неспецифичности клинических её проявлений, так и отсутствия специализированных онкогематологических центров на регионарном уровне. Согласно данным Мустафакуловой НА и соавт. (2019) за 10-летний период (2010-2019) ММ была диагностирована у 130 человек в возрасте 63-77 лет. Авторы отмечают, что 27,7% пациентов обратились в Республиканский научный центр онкологии МЗ и СЗН РТ, а 72,3% – в гематологическое отделение Согдийской областной клинической больницы им. С. Кутбиддинова [19]. Однако осталось неизвестным число пациентов с диагностированной ММ, получивших лечение в других специализированных отделениях, в том числе и Национальном медицинском центре Республики Таджикистан, где базируется крупнейшее в республике отделение гематологии. Это подтверждает необходимость создания единого регистра по заболеваемости ММ в нашей стране и проведения научных исследований с целью раннего скрининга и адекватного лечения.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что распространённость ММ имеет неравномерный характер, кроме того, отмечается тенденция к росту заболеваемости среди населения большинства регионов мира, в основном среди лиц мужского пола, пожилого и старческого возрастов. Хотя этиология ММ остаётся до конца не изученной, по мнению большинства исследователей [1-4, 9, 14, 15, 18], к ФР, приводящим к прогрессирующему росту заболеваемости населения относятся пожилой и старческий возраст, мужской пол, воздействие негативных факторов окружающей среды (ионизирующая радиация, химические агенты), семейная предрасположенность, увеличение числа хронических аутоиммунных процессов и ожирение. Внедрение новых методов лечения, включая фармакохимиотерапию и пересадку гемопоэтических клеток, способствовали значительному увеличению пятилетней выживаемости пациентов.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ ММ

Классический вариант развёрнутого клинического течения ММ включает в себя гиперкальциемию ($>2,75$ ммоль/л), хроническую почечную дисфункцию (показатели креатинина в сыворотке

The five-year survival rate in 1994-2001 and 2010-2016 increased from 27.4% to 47.4% [17].

Based on the study, the average incidence rate in Canada was 54.29 cases per million individuals per year, and there was a steady rise in the annual rate. The mean age at the time of diagnosis was 70 ± 12.1 years, and 53.7% were males. At the same time, high incidence rates were observed in smaller municipalities and rural areas due to environmental factors, particularly the impact of pesticides used in agriculture [18].

In Tajikistan, the exact prevalence of MM is unknown because of diagnostic challenges caused by the non-specificity of its clinical manifestations and the lack of specialised regional oncohematological centres. According to Mustafakulova NA et al (2019), from 2010 to 2019, MM was diagnosed in 130 patients aged 63-77 years old. 27.7% of patients were admitted to the Republican Oncological Scientific Center and 72.3% – to the haematology department of the Clinical Hospital of the Sughd Region named after S. Kutbiddinov [19]. However, the number of patients diagnosed with MM who received treatment in other specialised centres, including the National Medical Center of the Republic of Tajikistan, where the largest haematology department in the Republic of Tajikistan is based, remained unknown. This emphasises the need to create a united MM patient registry in our country and conduct scientific research for early screening and appropriate treatment.

Thus, the literature analysis shows that the distribution of MM is uneven across the globe. In addition, there are trends in rising incidence worldwide, mainly among elderly men. According to most authors, the aetiology of MM remains to be fully elucidated [1-4, 9, 14, 15, 18]. The RFs leading to a progressive increase in the incidence of MM include advanced age, male sex, exposure to harmful environmental factors (ionising radiation, chemical agents), family predisposition, an increased prevalence of autoimmune diseases and obesity. Nevertheless, the introduction of new treatments protocols, including chemotherapy and hematopoietic cell transplantation, has contributed to a significant increase in the five-year survival rate for MM patients.

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF HEART AND KIDNEY DAMAGE IN MM

The classic pattern of the advanced clinical course of MM includes hypercalcaemia (>2.75 mmol/l), chronic renal failure (serum creatinine indicators >173 μ mol/l), anaemia (haemoglobin level <100 g/l), bone lesions (foci of lysis or a decrease in bone mineral density with compression fractures detected by imaging studies) and changes in the blood and the bone marrow (monoclonal paraprotein and plasma cell infiltration of the bone marrow) [1, 4, 20]. In addition, the above changes can act as directly damaging internal organs and indirectly aggravating the course of existing chronic cardio-respiratory diseases.

It is known that MM in the vast majority of cases is diagnosed among men of advanced age, which is per se a risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVDs) [20]. According to various authors, 34.2-53.1% of patients newly diagnosed with MM have at least one comorbidity, 17.1-36.7% – two comorbidities, and 7.1-24.2% – three or more diseases of various organs and systems that make up the comorbid status [3, 5, 7, 10, 11, 14-18]. Among the concomitant diseases, cardiovascular

крови >173 мкмоль/л), анемию (уровень гемоглобина <100 г/л), поражения костной системы (очаги лизиса или снижение минеральной плотности костей с компрессионными переломами по данным лучевых методов исследования) и изменения клеточного состава сыворотки крови (моноклональный парапротеин и плазмоклеточная инфильтрация костного мозга) [1, 4, 20]. Вышеуказанные изменения могут выступить в качестве как прямого повреждающего агента внутренних органов, так и опосредованно приводят к ухудшению течения имеющихся хронических кардиореспираторно-ренальных заболеваний.

Известно, что ММ в абсолютном большинстве случаев диагностируется среди лиц в основном мужского пола и преклонного возраста, что уже является факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [20]. Согласно данным различных авторов у 34,2-53,1% пациентов при первичной диагностике ММ выявляется хотя бы одно сопутствующее заболевание, у 17,1-36,7% – две патологии, а у 7,1-24,2% – три и более поражений различных органов и систем, которые составляют коморбидный фон [3, 5, 7, 10, 11, 14-18]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявляются сердечно-сосудистая патология (12,1-47,9%), хроническая болезнь почек (ХБП) (7,2-63,4%), респираторные (3,4-18,2%), эндокринные (1,2-6,5%) и церебральные (1,4-5,1%) нарушения [3, 5, 7, 10, 11, 14-18]. Вместе с тем, как отмечается в вышеуказанных исследованиях, частота обнаружения сопутствующих заболеваний, а также коморбидного фона напрямую зависит от увеличения возраста пациентов.

Кроме того, происходящие в организме значительные изменения при ММ приводят к прямому или косвенному негативному воздействию, главным образом, на сердечно-сосудистую систему (ССС), а применяемые химиопрепараты, кроме пользы, также имеют кардиотоксичный эффект, что приводит к ухудшению течения имеющихся кардиальных осложнений [21]. Именно комбинация факторов риска увеличивает возможность поражения ССС или же ухудшает течение патологии.

Одним из ключевых механизмов поражения сердечной мышцы, приводящих к снижению не только сократительной её способности, но и органическим изменениям, являются свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦИ), которые вырабатываются неопластами плазматических клеток и приводят к их амилоидозу [22]. Данное явление отмечается не у всех пациентов: согласно исследованиям некоторых авторов, амилоидоз регистрируется у 15-50% больных, в основном имеющих бурное течение заболевания, не поддающегося химиотерапии [22, 23].

Накопление и последующее воздействие СЛЦИ и парапротеинов на эндо- и миокард приводят к развитию иммунных реакций с последующей инфильтрацией и утолщению их стенок. Прогрессирование подобной цепочки приводит к развитию органических изменений сердечной мышцы, нарушению её сократительной способности и рестриктивной кардиомиопатии [24, 25]. У 2-7% пациентов также отмечается откладывание нитей СЛЦИ на поверхности эндокарда и клапанов сердца, что в последующем приводит к их органической перестройке и развитию клапанного стеноза или недостаточности с развитием сердечной недостаточности [24, 25].

Некоторыми исследованиями было продемонстрировано, что в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ММ, кроме иммунных реакций, также играют роль такие факторы риска, как гиперкальциемия, анемия и хроническая почечная дисфункция [26]. При этом последняя приводит к развитию кардиоренального континуума, при котором развивается порочный круг, где ССО ухудшают течение почечной недостаточности, а почечная

pathology accounts for 12.1-47.9%, chronic kidney disease (CKD) – 7.2-63.4%, respiratory – 3.4-18.2%, endocrine – 1.2-6.5%) and cerebral – 1.4-5.1% disorders [3, 5, 7, 10, 11, 14-18]. At the same time, as noted in the above studies, the incidence of comorbidities is directly associated with increased age.

Significant changes due to MM result in direct or indirect adverse effects, mainly on the cardiovascular system (CVS). In addition, the chemotherapy drugs, in addition to benefits, also have a cardiotoxic impact, which aggravates the course of cardiac comorbidities [21]. Thus, the combination of risk factors increases the possibility of cardiovascular damage or exacerbates the disease.

Immunocyte-associated amyloidosis is one of the critical mechanisms of damage to the heart muscle, decreasing myocardial contractility. The monoclonal proliferation of plasma cells, with excessive production of light chains, underlies this form of amyloidosis [22]. However, this phenomenon is not observed in all patients: according to studies by some authors, amyloidosis is recorded in 15-50% of patients, mainly having a rapid course of the disease, not amenable to chemotherapy [22, 23].

Serum free light chains (sFLC) and paraproteins misfold, aggregate and deposit as interstitial fibrils of amyloid in the endo- and myocardium. Infiltration of the heart by amyloid deposits results in restrictive cardiomyopathy and reduced myocardial contractility [24, 25]. In 2-7% of patients, amyloid fibrils deposits consisting of whole or fragments of immunoglobulin light chains are also found in cardiac valves, which show the thickening of leaflets and cusps. These morphological changes result in valvular stenosis or insufficiency and heart failure [24, 25].

Some studies have demonstrated that risk factors such as hypercalcemia, anaemia, and chronic renal failure (CRF) also play a role in the pathogenesis of cardiovascular complications (CVC) in MM, in addition to immune responses [26]. At the same time, the latter leads to the development of a cardiorenal syndrome, in which a vicious circle is created, where CVC worsens CRF, characterised by azotemia and other metabolic disorders, which in turn aggravate CVC [27, 28]. Excessive calcium release from the bones with subsequent hypercalcemia shortens the QT interval and leads to arrhythmias, triggering chronic heart failure development [26].

In the MM cardiac lesions development, a critical role is played by derangements in haemostasis and homeostasis, directly caused by the tumour process [26]. Thus, the abnormal sFLC, interacting with erythrocytes and platelets, leads to their dysfunction, a decrease in deformability and an increase in their aggregation ability, resulting in hypercoagulation and microcirculation derangements [29]. Furthermore, capillary congestion subsequently leads to tissue hypoxia, the development of metabolic disorders and activation of the pro-inflammatory cascade [29]. Such changes mainly occur in the heart, kidneys, liver and lungs. Furthermore, abnormal hemorheology leads to metabolic changes in cardiomyocytes and their dystrophy, decreasing myocardial contractility and deteriorating the heart's pumping function [24, 25].

Humoral disorders also play a role in the pathogenesis of CVC. Thus, CRF caused by the damage to the renal tissue results in an excessive release of renin [30]. In turn, renin leads to the activation of angiotensin II, an extremely potent vasoconstrictor, which increases blood pressure and stimulates aldosterone syn-

дисфункция, характеризующаяся азотемией и другими метаболическими нарушениями, приводит к ухудшению течения ССЗ [27, 28]. Избыточное высвобождение кальция из костей с последующей гиперкальциемией приводит к укорочению интервала QT и аритмиям, являясь пусковым механизмом в развитии хронической сердечной недостаточности [26].

В генезе кардиальных поражений при ММ немаловажная роль принадлежит нарушениям в системе гемо- и гомеостаза организма, обусловленным непосредственно опухолевым процессом [26]. Так, образованные патологические СЛЦИ, взаимодействуя с эритроцитами и тромбоцитами, приводят к нарушению их нормального функционирования, снижению их деформируемости и повышению их агрегационной способности, что является основным звеном в развитии гиперкоагуляционного синдрома и нарушений микроциркуляции [29]. Застой крови на микроциркуляторном уровне в последующем приводит к гипоксии тканей, развитию метаболических нарушений и активации провоспалительной системы [29]. Подобные изменения, в основном, возникают в тканях сердца, почек, печени и лёгких. Отмеченные нарушения реологии крови приводят к метаболическим изменениям кардиомиоцитов и их дистрофии, являясь, тем самым, одной из причин снижения сократимости сердечной мышцы и ухудшения насосной функции желудочков сердца [24, 25].

Также в патогенезе ССО играют роль гуморальные нарушения. Так, вследствие поражения почечной ткани, развивается почечная дисфункция, из-за чего происходит избыточное высвобождение ренина [30]. В свою очередь, ренин приводит к активации ангиотензина II, который оказывает сосудосуживающее действие, повышает артериальное давление и способствует стимуляции синтеза альдостерона в надпочечниках [31]. Активация ренин-ангиотензин-адреналовой системы способствует ремоделированию сердца путём повышения АД, увеличения пред- и постнагрузки а также развития гипертрофии миокарда [22]. Таким образом, вышеуказанные факторы, являясь основными в патогенезе развития ССО у больных ММ, имеют порочный круг взаимодействия и, в конечном итоге, способствуют развитию хронической сердечной недостаточности.

Повреждения почечной паренхимы при ММ встречаются в абсолютном большинстве случаев, и степень их прогрессирования является определяющей в выживаемости пациентов [31, 32]. Так, согласно данным Heher EC et al (2013), различные стадии ХБП при первичной диагностике ММ выявляются у 72% пациентов, а в 30-50% случаев она развивается уже в период клинической манифестации ММ и/или при проведении лечения [33].

Аналогичные данные приводят и Salahuddin AZ et al (2019), которые при первичной диагностике ММ выявили хроническую почечную дисфункцию у 70% пациентов. Медианы сывороточного креатинина и суточной протеинурии, по данным авторов, составили 256 мкмоль/л и 1,24 г/сутки соответственно. Однако авторы отмечают, что протеинурия Бенс-Джонса была обнаружена у 27% пациентов, а в проведении диализа нуждались только 15% больных [30].

Патогенез почечного повреждения при ММ выглядит следующим образом. Продуктируемые плазматическими клетками СЛЦИ накапливаются не только в печени и сердце, но и током крови достигают почек. В последующем, взаимодействуя с уромодулином (белком Тамма-Хорсфалла), образующимся в восходящей части петли Генле, образуют цилиндры, которые приводят к обструкции последней [34]. Также СЛЦИ, взаимодействуя с мегалином и кубулином, являющимися рецепторами проксимальных канальцев, путём эндоцитоза проникают внутрь клеток и приво-

thesis in the adrenal glands [31]. Furthermore, activation of the renin-angiotensin-adrenal axis promotes remodelling of the heart by increasing blood pressure, increasing pre- and post-loading, and developing myocardial hypertrophy [22]. Thus, these critical pathogenetic factors of CVC in MM patients create a vicious circle of interaction and, ultimately, contribute to the development of chronic heart failure.

In most MM cases, damage to the renal parenchyma occurs, and its extent is critical for patient survival [31, 32]. Thus, according to Heher EC et al (2013), various stages of CRF in the initial diagnosis of MM are detected in 72% of patients. In 30-50% of cases, CRF develops during symptomatic MM and/or treatment [33].

Similar data are given by Salahuddin AZ et al (2019), which revealed CRF in 70% of patients newly diagnosed with MM. The mean serum creatinine and daily proteinuria were 256 $\mu\text{mol/l}$ and 1.24 g/day, respectively. However, Bens-Jones proteinuria was found in 27% of patients, and only 15% needed dialysis [30].

The pathogenesis of renal damage in MM is as follows. First, produced by plasma cells, sFLC accumulates in the liver and heart and with the blood flow reaches the kidneys. Subsequently, interacting with uromodulin or Tamm-Horsfall protein (THP), proteinaceous obstructing casts are formed in the distal convoluted tubules and collecting ducts [34]. Also, megalin and cubilin, proximal tubules receptors mediate light chain endocytosis and trafficking of light chains in renal proximal tubule cells. This activates pro-inflammatory cytokines and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) [35]. Subsequently, immune-mediated inflammation and fibrosis develop, leading to tubulopathy and amyloidosis, culminating in complete loss of excretory function of the nephron [34-36]. In addition, sFLC, interacting with the glomeruli vessels, leads to their inflammation and the development of thrombotic microangiopathy or, so-called, Ig-induced endothelial injury of the glomeruli, resulting in loss of the filtration function of the kidney [36].

In some cases, there can be acute kidney injury. According to Hutchison CA et al (2011), excessive excretion of sFLC by tumour cells and massive, widespread tubular obstruction play a significant role in its pathogenesis [32]. This type of renal parenchymal damage, according to the authors, mainly occurs in the fulminant form of MM, as well as with reduced functional capacities of the kidneys affected by secondary nonspecific inflammatory processes. Also, in renal failure development and/or exacerbation, the following comorbid conditions play a role, including CVC, hypercalcemia, infectious processes, and direct invasion of the renal parenchyma by plasma cells [34].

Thus, renal impairment with a decline in renal excretory function is a common complication of MM. Although it is present at the time of diagnosis of MM in most cases, its acute development is likely associated with a reduced functional capacity of the kidneys and excessive production of sFLC. In addition, the development of cardiorenal syndrome aggravates cardiac and renal complications and is one of the most critical factors contributing to the early mortality of patients.

MM DIAGNOSTIC CRITERIA

MM is characterised by the non-specificity of symptoms and their similarity with clinical manifestations seen in other diseases,

дят к активации провоспалительных цитокинов и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [35]. В последующем развиваются иммунное воспаление и фиброз, что в конечном итоге приводит к тубулопатии и амилоидозу, финалом которых является полная потеря экскреторной функции нефрона [34-36]. Кроме того, СЛЦИ, взаимодействуя с сосудами клубочков, приводят к их воспалению и развитию тромботической микроангиопатии или, так называемому, Ig-индуцированному эндотелиальному повреждению клубочков, что является причиной нарушения фильтрационной способности нефрона [36].

В ряде случаев повреждение почек носит острый характер и, согласно данным Hutchison CA et al (2011), в его патогенезе значительную роль играет чрезмерное избыточное выделение СЛЦИ опухолевыми клетками и массивная закупорка ими канальцев почек [32]. Такой тип повреждения почечной паренхимы, по данным авторов, в основном встречается при молниеносной форме ММ, а также при снижении резервных возможностей почек вследствие их вторичного повреждения другими неспецифическими воспалительными процессами. Также в развитии и/или ухудшении течения почечной дисфункции играют роль имеющиеся ССО, гиперкальциемия, инфекционные процессы, прямая инвазия паренхимы почек плазматическими клетками [34].

Таким образом, повреждение почек со снижением их экскреторной функции является одним из ключевых среди всех возможных осложнений ММ. Оно в большинстве случаев уже имеет место при первичной диагностике ММ, кроме прочего, возможно острое его развитие на почве как снижения резервных возможностей самой почки, так и чрезмерной выработки СЛЦИ. Развитие кардиоренального континуума приводит к ухудшению течения как кардиальных, так и почечных осложнений, и являются одним из факторов ранней смертности пациентов.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ММ

Характерными для ММ являются неспецифичность симптоматики и схожесть её клинических проявлений с другими заболеваниями, что является одной из причин поздней диагностики. Необходимо отметить, что ММ может поражать любой орган и систему организма, вызывая тем самым разнообразные симптомы.

Предложенные ранее Durie BG, Salmon SE критерии диагностики и стадирования ММ (Durie-Salmon Staging) [37] и международная система стадирования ММ [38] в настоящее время представляют исторический интерес, так как имеют множество недостатков и не отвечают требованиям современной науки.

В этой связи, Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group – IMWG) были предложены диагностические критерии, носящие название CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia and Bone lesions) [39]. В последующем было проведено небольшое изменение этих критериев для удобства использования в ежедневной клинической практике, а также проведения научных исследований [40].

Разнообразие и схожесть клинических признаков ММ с другими моноклональными гаммапатиями, а также разработка и внедрение новых лабораторно-инструментальных методов исследования явились основными в пересмотре CRAB-критериев диагностики ММ. В этой связи, IMWG в 2014 году были предложены усовершенствованные диагностические критерии ММ, которые включают в себя:

- гиперкальциемию ($>2,75$ ммоль/л);
- хроническую почечную недостаточность (клиренс креатинина 40 мл/мин или уровень креатинина в сыворотке крови >173 мкмоль/л);

which is one of the factors associated with delay in diagnosis of MM. In addition, it should be noted that MM can affect any organ and system, resulting in a variable clinical picture.

The previously proposed Durie BG, Salmon SE criteria for diagnosing and staging MM (Durie-Salmon Staging) [37] and the international staging system for multiple myeloma (MM) [38] are currently of historical interest, as they have many shortcomings and do not meet higher scientific standards.

In this regard, the International Myeloma Working Group (IMWG) proposed diagnostic criteria called CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia and Bone lesions) [39]. Subsequently, these criteria were slightly adjusted to make it more comfortable in daily clinical practice and scientific research [40].

The variety and similarity of the clinical signs of MM with other monoclonal gammopathies, as well as the development and implementation of new laboratory and instrumental diagnostic methods, were the main reasons behind the revision of the CRAB criteria for the MM diagnosis. In this regard, IMWG in 2014 proposed improved diagnostic criteria for MM, which include:

- hypercalcemia (>2.75 mmol/l)
- chronic renal failure (creatinine clearance <40 ml/min or serum creatinine >173 μ mol/l)
- anaemia (haemoglobin value <100 g/l)
- bone lesions: foci of osteolysis or a decrease in bone mineral density with compression fractures on skeletal radiography, CT, or PET/CT)
- clonal bone marrow plasma cells $>10\%$
- 60% or greater clonal plasma cells on bone marrow examination
- serum involved/uninvolved free light chain ratio of 100 or greater
- more than one focal lesion on MRI that is at least 5mm or greater in size [26].

These diagnostic criteria allow the widespread use of modern instrumental diagnostic methods for the diagnosis verification and following up the pattern of regression and progression of MM. Also, these criteria are helpful in the early detection of target organ damage among high-risk patients, more accurately predicting the survival outcomes.

In addition to anamnesis and clinical examination of MM patients, in all cases, the diagnosis of the disease should rely on laboratory and imaging studies e results. The identification of MM biomarkers more accurately determines the latent form of MM and further clarify the nature of the disease course for the prevention and appropriate treatment of patients with target organ damage.

One of the main laboratory methods for diagnosing MM is the detection of monoclonal immunoglobulins and their fragments – sFLC. More than half of patients have monoclonal IgG, in 25% of cases – IgA [41]. However, in up to 20% of cases, only sFLCs are identified. In 0.5-3% cases, none of the biochemical markers of MM is determined [26]. Furthermore, in most patients with active MM, the revealed changes in the blood serum are confirmed by the changes in urine, indicating renal complications of MM [26]. At the same time, the sFLC detection is used to diagnose MM, and it is one of the evaluative criteria for the treatment efficacy and a predictive factor for unfavourable outcomes [42]. The study results by Kyrtsolis MC et al (2007) showed the diagnostic accuracy of sFLC in predicting the five-year survival rate of

- анемию (уровень гемоглобина <100 г/л);
- поражения костной системы (очаги лизиса или снижение минеральной плотности костей с компрессионными переломами по данным лучевых методов исследования);
- изменения клеточного состава сыворотки крови (моноклональный парапротеин и плазмноклеточная инфильтрация костного мозга $\geq 10\%$);
- уровень клональных плазматических клеток костного мозга $\geq 60\%$;
- концентрацию СЛЦИ в сыворотке крови ≥ 100 ;
- один и более очагов поражения костей при МРТ исследовании [26].

Данные критерии позволяют широко использовать современные инструментальные методы диагностики с целью более точной верификации диагноза, а также отследить характер регресса или прогрессирования ММ. Также на основании данных критериев возможен ранний скрининг повреждения органов-мишеней у лиц высокого риска, наиболее точно прогнозировать выживаемость пациентов.

Кроме клинично-анамнестического обследования пациентов с ММ, во всех случаях диагностика заболевания должна базироваться на данных лабораторных и лучевых методов исследования. Определение биомаркёров ММ позволяет более точно выявить скрытую форму ММ, а также уточнить характер её течения, чтобы провести профилактику и адекватное лечение патологии органов-мишеней.

Одним из основных лабораторных методов диагностики ММ является определение моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов – СЛЦИ. У более половины пациентов выявляется моноклональный IgG, в четверти случаев – IgA [41]. До 20% наблюдений в крови пациентов выявляются только СЛЦИ, а в 0,5-3% наблюдений в крови больных не определяется ни один из биохимических маркёров ММ [26]. Следует отметить, что у большинства пациентов с активной ММ, кроме выявленных изменений в сыворотке крови, последние также подтверждаются при исследовании мочи, что свидетельствует о почечных осложнениях ММ [26]. Вместе с тем, определение СЛЦИ используется не только в качестве диагностики ММ, но и как один из критериев оценки эффективности лечения, а также фактора неблагоприятного исхода [42]. Подтверждением тому являются результаты исследования Kurtsonis MC et al (2007), где авторы показали, что диагностическая точность СЛЦИ в прогнозировании пятилетней выживаемости пациентов составила 82%, и рекомендуют этот показатель в качестве независимого прогностического фактора исхода ММ [43].

Однако, по данным Larsen JT et al (2013), содержание свободных лёгких цепей в сыворотке <100 имело более низкую степень чувствительности (16%) в прогнозировании двухлетней выживаемости пациентов, хотя при уровне его более 100 степень чувствительности увеличилась до 98% [44].

Обнаружение белка Бенс-Джонса в моче пациентов с ММ не всегда возможно, так как у отдельной группы больных отмечается несекреторная ММ [26]. В связи с этим, для её диагностики целесообразно опираться на другие критерии, предложенные IMWG, в частности, выявление плазматических клеток в пунктате костного мозга.

Пункция костного мозга является одним из ключевых в диагностике ММ, при исследовании которого выявляются двух- и трёхъядерные опухолевые плазматические клетки [26]. Согласно критериям IMWG диагноз ММ ставится тогда, когда количество опухолевых плазматических клеток составляет более 10% в ис-

82%. Therefore, the authors recommend this parameter as an independent prognostic factor for MM outcome [43].

However, according to Larsen JT et al (2013), serum-free light chain level <100 had a lower sensitivity (16%) in predicting two-year patient survival, although, at a level of more than 100, sensitivity increased to 98% [44].

Detection of Bence-Jones protein in the urine of patients with MM is not always possible since some patients have a non-secretory MM [26]. In this case, to make the diagnosis, it is advisable to rely on other criteria proposed by IMWG, particularly the identification of plasma cells in the bone marrow.

Bone marrow investigation is one of the keys in the diagnosis of MM, the study of which reveals neoplastic plasma cells containing 2 or 3 nuclei [26]. According to the IMWG criteria, the diagnosis of MM is made when the number of clonal plasma cells is more than 10% in the studied aspirate [26]. Along with plasma cells, a characteristic of MM is detecting their immature forms – plasmablasts and proplasmocytes. In addition, their nuclei contain characteristic Roussel bodies (hyaline intracytoplasmic and intranuclear inclusions).

According to Rugal VI and Bessmeltsev SS (2009), in the study of bone trephine biopsies of MM patients, five distinct types of its lesion were identified: interstitial, diffuse, nodular, interstitial-nodular and interstitial-endosteal [45].

Imaging studies (CT, MRI or X-ray) are performed to verify bone lesions detected in more than 80% of patients. It should be noted that when performing radiologic imaging, it is first necessary to examine flat bones (scapula, bones of the pelvis and skull, ribs and sternum). Since, in MM, where the first destructive changes are detected in these sites. Then, it is recommended to perform imaging studies of the bones in two dimensions, enhancing the chances of detecting foci of osteolysis [26].

The characteristic changes in the vertebrae detected by radiologic imaging are the presence of low-energy fractures with spinal cord compression. The latter is also possible when a tumour process spreads into the spinal cord [46].

The detection of bone destruction depends on the stage of the disease and therapeutic protocols. Lytic lesions of long tubular bones are rare. They are mainly localised in their proximal areas leading to thinning of the cortical layer and pathological fractures [26].

Among the imaging techniques, positron emission tomography (level of evidence (LE) IB), CT and MRI (LE IIA), radiography (LE IIC) and densitometry (LE IIIA) have the highest diagnostic accuracy [26].

Most often, patients undergo MRI, which, in addition to assessing bone changes, makes it possible to obtain the most accurate information about the state of the marrow, spinal and brain also often affected by MM. Thus, according to Hillengass J et al (2010), who studied the results of 149 MRI examinations of the whole body in MM patients, focal lesions were detected in 28%, multiple foci – in 15% of patients. Furthermore, the authors note that the presence of multiple foci of bone destruction was highly associated with a significantly increased risk of MM progression (RR 4.05; 95% CI: 2.1-6.2; $p < 0.001$). The median time to progression was 13 months, and in 70% of patients, progression occurred after 2 years [46].

Similar data are reported by Kastritis E et al (2014). In 65 patients with asymptomatic MM, MRI revealed one focal lesion

следованном пунктате [26]. Наряду с плазматическими клетками, также характерным при ММ является обнаружение незрелых их форм – плазмобластов и проплазмоцитов, в ядре которых выявляются характерные тельца Русселя (преципитаты СЦЛИ).

Согласно данным Ругаль ВИ, Бессмельцева СС (2009), при исследовании костного пунктата у пациентов с ММ выявляются пять характерных типов его поражения: интерстициальный, диффузный, нодулярный, интерстициально-нодулярный и интерстициально-эндостальный [45].

Лучевые методы исследования (КТ, МРТ или рентгенография) проводятся для верификации поражения костей, которые выявляются у более 80% пациентов. Следует отметить, что при проведении лучевых методов исследования, в первую очередь, необходимо исследовать плоские кости (лопаточная кость, кости таза и черепа, рёбра и грудина), так как при ММ первые деструктивные изменения выявляются именно в них. Рекомендуется исследование костей в двух проекциях, где шансы выявления очагов остеолитического поражения увеличиваются [26].

Характерными изменениями позвонков, выявляемыми при лучевых методах исследования, являются наличие низкоэнергетических переломов с компрессией спинного мозга. Последняя возможна также при прорастании опухолевого процесса в спинной мозг [46].

Частота выявления костных деструкций напрямую зависит как от стадии заболевания, так и характера проводимой терапии. Поражения длинных трубчатых костей носят редкий характер и, в основном, локализируются в проксимальных их отделах в виде истончения кортикального слоя и развития патологических переломов [26].

Среди лучевых методов исследования наибольшую диагностическую точность имеет позитронно-эмиссионная томография (уровень доказательности (УД) IV), КТ и МРТ (УД IIА), рентгенография (УД IIС) и денситометрия (УД IIIА) [26].

Наиболее часто пациентам выполняется МРТ, которая, кроме оценки костных изменений, позволяет получить наиболее точную информацию о состоянии костного, спинного и головного мозга, которые также поражаются при ММ. Так, по данным Hillengass J et al (2010), изучавших результаты 149 МРТ исследований всего тела у пациентов с ММ, очаговые поражения выявлены у 28%, множественные очаги – у 15% пациентов. Авторы отмечают, что наличие множественных очагов костных деструкций имело высокую ассоциацию со значительным увеличением риска прогрессирования ММ (ОР 4,05; 95% ДИ: 2,1-6,2; $p < 0,001$). Среднее время до прогрессирования составляло 13 месяцев, а у 70% пациентов прогрессирование наступило через 2 года [46].

Аналогичные данные приводят и Kastritis E et al (2014), где у 65 пациентов с бессимптомной ММ при МРТ одно очаговое поражение обнаружено в 14% случаев, через 2 года – в 69% и через 3 года – в 85% наблюдений [47].

Таким образом, применение диагностических критериев, разработанных IMWG, а также проведение дополнительных методов исследования позволяют с большой точностью диагностировать ММ, а также её осложнения.

ЛЕЧЕНИЕ

Из-за того, что ММ в основном диагностируется среди лиц старческого возраста с коморбидным фоном, стратегия лечения должна быть направлена не только на терапию основного заболевания, но и на нивелирование негативного их воздействия на ССС, печень и почки [20, 27]. Вместе с тем, сам опухолевой процесс, яв-

ляющийся в 14% случаев, после 2 лет – в 69%, и после 3 лет – в 85% от пациентов [47].

Thus, using the diagnostic criteria developed by the IMWG and additional methods of investigation make it possible to diagnose MM and its complications with high accuracy.

TREATMENT

Since MM is a common disease among the elderly, often with multiple comorbidities, the treatment strategy should treat the underlying disease and alleviate the impact of comorbid factors affecting the CVS, liver and kidneys [20, 27]. At the same time, the cancer process per se, being incurable, has a direct or indirect adverse influence on the CVS, hepatic and renal parenchyma [1, 4]. In addition, additional investigations, in particular, MRI or CT imaging with intravenous contrast administration, can also lead to kidney damage [26].

Success in preventing and timely treating cardiac, renal, hepatic and pulmonary complications is achievable only if an interdisciplinary approach is adopted, ensuring sufficient focus on the attainment of remission of the tumour process and the avoidance of target organ damage [20, 40].

The development and introduction of new drugs, as well as the elucidation of the main links of the pathogenesis of MM, secured significant success in the treatment of the disease, including not only an increase in the five-year survival rate but also in a substantial decrease chemotherapy-induced cardiorenal complications [1-4, 26].

Currently, two treatment tactics are employed depending on the patients' age, the spread of the tumour process, the duration of the disease, and other factors. Based on the IMWG recommendations, for the newly diagnosed MM patients under 60-65 years of age with minimal risk factors for cardiovascular, pulmonary, and renal complications, high-dose chemotherapy (HDC) is administered, followed by hematopoietic stem cell transplantation [48]. In older patients with comorbidities, combined palliative treatment is used without high-dose chemotherapy and stem cell transplantation [49, 50].

Despite all the advances in haematological oncology, good responses to MM treatment are not achieved in all cases. The exacerbation of comorbidities and the adverse effect of HDC are the factors of unfavourable outcomes in elderly patients and a low five-year survival rate [51].

Challenges in treatment also arise in the settings of end-stage renal failure. According to the IMWG recommendations, in all patients with MM, the severity of renal excretory function should be determined (grade A) before treatment has commenced since renal complications of MM are observed in up to 72% of cases. High-dose dexamethasone is recommended to use for at least the first month of treatment (grade B). No dose adjustment of thalidomide is required due to a lack of nephrotoxicity (grade B). Lenalidomide is effective and safe, mainly in patients with early CKD (stage I-III) (grade B). Lenalidomide (grade B) is recommended for programmed dialysis patients with severe renal injury, with dose reduction as required. HDC with autologous stem cell transplantation (with melphalan 100-140 mg/m²) therapy can be used in patients with renal impairment (grade C) [48].

A worldwide multicenter study carried out by scientists from 24 countries in Europe, North America and the Asia-Pacif-

ляясь инкурабельным, имеет прямое или косвенное негативное влияние на ССС, печёночную и почечную паренхиму [1, 4]. Кроме того, проводимые дополнительные методы исследования, в частности МРТ или КТ с внутривенным контрастированием, тоже могут привести к ренальным повреждениям [26].

Успехи в профилактике и своевременной коррекции сердечных, почечных, печёночных и лёгочных осложнений возможны только при соблюдении междисциплинарного подхода, когда уделяется достаточное внимание не только ремиссии опухолевого процесса, но и состоянию органов-мишеней [20, 40].

Следует отметить, что начало XXI века, в связи с разработкой и внедрением новых лекарственных средств, а также выяснением основных звеньев патогенеза ММ, характеризуется значительными успехами в лечении данной патологии, заключающимися не только в увеличении пятилетней выживаемости пациентов, но и в значительном уменьшении ассоциированных с химиотерапией кардиоренальных повреждений [1-4, 26].

На сегодняшний день известно две тактики лечения, которые зависят как от возраста пациентов, так и от степени распространённости опухолевого процесса, давности заболевания и многих других факторов. Согласно рекомендациям IMWG при первичной диагностике ММ у лиц моложе 60-65 лет с минимальными факторами риска сердечно-сосудистых, лёгочных и почечных осложнений проводится высокодозная химиотерапия (ВХТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [48]. У пациентов более преклонного возраста с коморбидным фоном проводятся комбинированная паллиативная терапия без высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток [49, 50].

Вместе с тем, несмотря на все достижения в онкогематологии, эффективность лечения ММ отмечается не во всех случаях, а наличие коморбидного фона, обострение хронических сопутствующих заболеваний, а также негативное влияние ВХТ являются факторами неблагоприятного исхода заболевания у пациентов пожилого возраста и небольшого процента их пятилетней выживаемости [51].

Сложности терапии также возникают при лечении пациентов, имеющих терминальные стадии почечного повреждения. Так, согласно рекомендациям IMWG всем пациентам с ММ перед лечением необходимо определить степень нарушения экскреторной функции почек (УД, степень А), так как до 72% случаев отмечаются почечные осложнения ММ. При лечении дексаметазон в высоких дозах рекомендуется использовать, как минимум, в течение первого месяца лечения (УД, степень В). Коррекции дозы талидомида не требуется из-за отсутствия нефротоксичности (УД, степень В). Леналидомид эффективен и безопасен, главным образом, у пациентов с начальными формами ХБП (I-III стадии) (УД, степень В). Пациентам с тяжёлым почечным повреждением, находящимся на программном диализе, рекомендуется леналидомид (УД, степень В) с уменьшением дозы по мере необходимости. ВХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (с мелфаланом от 100 до 140 мг/м²) возможна у пациентов с почечным повреждением (УД, степень С) [48].

В многоцентровом исследовании учёных из 24 странах Европы, Северной Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона, где проводилось сравнение эффективности двух схем лечения (изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон) и (помалидомид + дексаметазон), было показано, что при среднем сроке наблюдения 11,6 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования ММ составила 11,5 и 6,5 месяцев соответственно ($p=0,001$). Не имелось значимых различий по частоте нежелательных явлений

ic region, on completion of the effectiveness of two treatment regimens (isatuximab + pomalidomide + dexamethasone) and (pomalidomide + dexamethasone) showed that with an average follow-up of 11.6 months, the median progression-free survival in MM patients was 11.5 and 6.5 months, respectively ($p=0.001$). Furthermore, there were no significant differences in the incidence of fatal adverse events, reported as 8% and 9% of patients in both groups, respectively [52].

Another study comparing the efficacy of elotuzumab + pomalidomide + dexamethasone with pomalidomide + dexamethasone showed that the response to therapy in the first and second groups was 53% and 26%, respectively ($p<0.001$). In addition, the median progression-free survival in MM patients was 10.3 and 4.7 months, respectively ($p<0.001$) [53].

In a randomised, open-label study within the OPTIMISM clinical trial, the efficacy and safety of triple-combination therapy (pomalidomide + bortezomib + dexamethasone) in patients with recurrent or refractory MM was assessed. It was noted that the administration of pomalidomide in addition to bortezomib and dexamethasone increases patient survival by an average of 11 months. However, serious adverse events were reported in 57% and 42% of patients with and without pomalidomide, respectively [54].

Analysis of the literature data shows that every year the emergence of new drugs for the treatment of MM allows to slightly improve therapeutic efficacy and increase the survival rate of patients. However, despite impressive progress in the therapy of the disease, MM remains incurable. Therefore, further research is needed to find a solution to the problem. The main goal of any treatment regimen is to increase the rate of positive response and reduce the incidence of complications and deaths [55].

The main predictors of unfavourable outcomes are male gender, advanced age, delay in the diagnosis of the disease, the presence of many foci of bone destruction, comorbidities, lack of response to chemotherapy, and the development of various non-specific complications. Thus, according to Blimark C et al (2015), patients with MM had a 7-fold (RR 7.1; 95% CI: 6.8-7.4) increased risk of developing any infection, including bacterial and viral, 7-fold and 10-fold, respectively. Furthermore, according to the authors, infection was the leading cause of 22% of deaths after a year of follow-up. Therefore the authors recommend developing new drugs that affect the incidence of infectious complications [56].

Another critical issue in treating elderly patients is the lack of uniform recommendations for preventing cardiorenal complications. Thus, according to Kistler KD et al (2012), among 22076 patients with MM, cardiac comorbidities were diagnosed in 63% of cases, including arrhythmia (14%), coronary artery disease (14%), and chronic heart failure (8%). At the same time, more than 70% of MM patients developed cardiac complications during treatment, and therefore their timely diagnosis and appropriate treatment are highly recommended [57]. Furthermore, other studies have demonstrated that concomitant CVD at the time of MM diagnosis was found in 48.1-57%, correlating with age, gender and stage of the disease [58, 59].

A study by Hari P et al (2018) showed that among 628 patients, the incidence of CVD and/or CKD increased from 47.7% at the time of MM diagnosis to 67.8% at the time of the first re-

с летальным исходом, который был зарегистрирован у 8% и 9% пациентов обеих групп соответственно [52].

В другом исследовании, где сравнивалась эффективность элутузумаб + помалидомид + дексаметазон с помалидомид + дексаметазон, было показано, что ответ на терапию в первой и второй группах составляет 53% и 26% соответственно ($p < 0,001$). Средняя минимальная выживаемость без прогрессирования ММ составила 10,3 и 4,7 месяцев соответственно ($p < 0,001$) [53].

В рандомизированном открытом исследовании в рамках проекта OPTIMISMM trial investigators была оценена эффективность и безопасность тройной комбинированной терапии (помалидомид + бортезомиб + дексаметазон) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Было отмечено, что назначение помалидомида дополнительно к бортезомибу и дексаметазону увеличивает выживаемость пациентов в среднем на 11 месяцев. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 57% и 42% пациентов соответственно с и без применения помалидомида [54].

Анализ данных литературы показывает, что с каждым годом появление новых лекарственных средств в лечении ММ позволяет несколько улучшить результаты терапии и увеличить выживаемость пациентов. Однако, несмотря на все предпосылки, данное заболевание в настоящее время является инкурабельным, и необходимы дальнейшие научные исследования для решения данной проблемы. Основной целью любой схемы лечения является увеличение частоты положительного ответа и уменьшение частоты осложнений и летальных исходов [55].

Основными прогностическими факторами неблагоприятных исходов являются мужской пол, пожилой возраст, поздняя диагностика заболевания, наличие множества очагов костных деструкций, коморбидный фон, отсутствие ответа на химиотерапию, а также развитие различных неспецифических осложнений. Так, согласно данным Blimark C et al (2015), пациенты с ММ имели 7-кратный (ОР 7,1; 95% ДИ: 6,8-7,4) повышенный риск развития любой инфекции, в том числе бактериальной в 7 раз, вирусной – в 10 раз. По данным авторов, через год наблюдения инфекция была основной причиной 22% летальных исходов, в связи с чем авторы рекомендуют разработку новых препаратов, влияющих на частоту инфекционных осложнений [56].

Вместе с тем, другим важным вопросом терапии пожилых пациентов является отсутствие единых рекомендаций по профилактике кардиоренальных осложнений. Так, согласно данным Kistler KD et al (2012), среди 22076 пациентов с ММ, сопутствующая сердечная патология была диагностирована в 63% случаев, в том числе у 14% отмечалась аритмия, у 14% – ишемическая болезнь сердца, у 8% – хроническая сердечная недостаточность. Вместе с тем, авторы отмечают, что у более 70% пациентов с ММ во время лечения развились сердечные осложнения, в связи с чем рекомендуют своевременную их диагностику и адекватную коррекцию [57]. В ряде других исследований было продемонстрировано, что сопутствующие ССЗ у пациентов с ММ при первичной диагностике онкопатологии имели место в 48,1-57% наблюдений и коррелировали не только с возрастом и полом, но и со стадией заболевания [58, 59].

В исследовании Hari P et al (2018) было показано, что среди 628 пациентов частота ССЗ и/или ХБП увеличилась с 47,7% при первичном диагнозе ММ до 67,8% при первом её рецидиве. По данным авторов, наличие ХБП (ОР 1,51; 95% ДИ: 1,01-2,26) и ССЗ (ОР 1,75; 95% ДИ: 1,03-2,96) как в отдельности, а также в комбинации (ОР 1,95; 95% ДИ: 1,29-2,93;) было связано с повышенным риском летальных исходов [60].

lapse. According to the authors, the presence of CKD (RR 1.51; 95% CI: 1.01-2.26) and CVD (RR 1.75; 95% CI: 1.03-2.96) alone or in combination (RR 1.95; 95% CI: 1.29-2.93;) was associated with an increased risk of death [60].

In this regard, according to the recommendations of the European Society for Medical Oncology and the European Society of Cardiology, the following principles should be followed in MM patients treatment [61]. First, before commencing any type of treatment with a potential risk of cardiotoxicity, it is necessary to further examine patients for CVD, assess their RFs and carry out therapy to reduce RFs impact. Secondly, it is essential to evaluate the initial status of the CVS based on the parameters of blood pressure, ECG and echocardiography [62]. In addition, it is recommended to assess the left ventricular ejection fraction, the geometry of the cardiac chambers, and the structure and function of the valve apparatus. Moreover, finally, cardiovascular monitoring is necessary during the treatment or remission and screening for early signs of its damage. In cases of cardiac complications development, the decision to continue the MM treatment is made individually, taking into account the potential benefits and harms of the therapy.

CONCLUSION

Literature data show that MM has unclear patterns of the disease distribution, and there are trends in rising incidence. One of the main reasons for the increase in the incidence of MM is considered to be an increase in the life expectancy of the population, especially among men, as well as the impact of adverse environmental (exposure to ionising radiation causes DNA damage and mutation) as well as host factors, including obesity and autoimmune processes. At the same time, a plausible explanation of the higher incidence of MM in some regions, and the lower in others, has yet to be received, requiring further research.

Damage to the heart, lungs, and kidneys is one of the frequent manifestations and complications of MM, in combination leading to mutual burdening and resulting in early unfavourable outcomes. In this regard, there is a sheer need to carry out comprehensive research on the early diagnosis and target organ complications of multiple myeloma.

Despite the development and introduction of new drugs and treatment methods, the long-term survival rates of MM patients remain at a low level. Therefore, there is a need for further research aimed at improving treatment outcomes.

В связи с этим, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) при лечении пациентов с ММ необходимо руководствоваться следующими принципами [61]. Во-первых, до начала любого вида лечения, имеющего потенциальный риск кардиотоксичности, необходимо дообследовать пациентов на предмет ССЗ и их ФР и провести параллельную их коррекцию. Во-вторых, необходима оценка исходной функции ССС на основании параметров АД, ЭКГ и ЭхоКГ [62]. Рекомендуется особо оценить фракцию выброса левого желудочка, геометрию полостей сердца, а также структуру и функцию клапанного аппарата. И, наконец, в период проведения лечения или ремиссии заболевания необходим программный контроль функционирования ССС, а также ранний скрининг признаков её поражения. В случаях развития кардиальных осложнений решение о продолжении лечения ММ принимается индивидуально с учётом пользы и вреда проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы показывает, что, хотя ММ и имеет неоднозначный характер распространения, однако отмечается

тенденция к ежегодному её росту. Одними из основных причин роста заболеваемости ММ считаются увеличение продолжительности жизни населения, особенно среди мужчин, а также воздействие негативных факторов окружающей среды (мутации, воздействия ионизирующего излучения) на организм, ожирение, а также аутоиммунные процессы. Вместе с тем, остаётся до конца невыясненной частая встречаемость ММ в одних регионах, и наименьшая – в других, что требует научных изысканий.

Повреждения сердца, лёгких и почек являются одним из частых проявлений, а также осложнений ММ, сочетанная встречаемость которых приводит не только к взаимному отягощению, но и является одним из факторов ранних неблагоприятных исходов. В связи с этим, имеется необходимость в выполнении научных исследований по ранней диагностике и профилактике развития висцеральных осложнений ММ.

Несмотря на разработку и внедрение новых лекарственных средств и методов лечения, частота выживаемости пациентов в отдалённом периоде остаётся на низком уровне, в связи с чем и здесь имеется необходимость в проведении дальнейших научных изысканий, направленных на улучшение результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: An epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(8):871-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/pds.3927>
- Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-29. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812>
- Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>
- Ozaki S. Treatment algorithms for multiple myeloma in Japan. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(8):1014-23. Available from: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.58.1014>
- Hong J, Lee JH. Recent advances in multiple myeloma: A Korean perspective. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5):820-34. Available from: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.408>
- Chen XC, Chen XZ. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e471-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70441-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70441-3)
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-681. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- Wang S, Xu L, Feng J, Liu Y, Liu L, Wang J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis. *Front Oncol*. 2020;9:1513. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01513>
- Park EH, Lee H, Won YJ, Ju HY, Oh CM, Ingabire C, et al. Nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea: Incidence and survival rate from 1999 to 2012. *Blood Res*. 2015;50(4):204-17. Available from: <https://doi.org/10.5045/br.2015.50.4.204>


REFERENCES

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: An epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(8):871-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/pds.3927>
- Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-29. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812>
- Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>
- Ozaki S. Treatment algorithms for multiple myeloma in Japan. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(8):1014-23. Available from: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.58.1014>
- Hong J, Lee JH. Recent advances in multiple myeloma: A Korean perspective. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5):820-34. Available from: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.408>
- Chen XC, Chen XZ. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e471-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70441-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70441-3)
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-681. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- Wang S, Xu L, Feng J, Liu Y, Liu L, Wang J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis. *Front Oncol*. 2020;9:1513. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01513>
- Park EH, Lee H, Won YJ, Ju HY, Oh CM, Ingabire C, et al. Nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea: Incidence and survival rate from 1999 to 2012. *Blood Res*. 2015;50(4):204-17. Available from: <https://doi.org/10.5045/br.2015.50.4.204>

12. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году*. Москва, РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 236 с.
13. Мерабишвили ВМ. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(4):5-12. Available from: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>
14. Виноградова ОЮ, Птушкин ВВ, Черников МВ, Кочкарёва ЮБ, Жеребцова ВА. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92. Available from: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000305>
15. Maluskova D, Svobodová I, Kucerova M, Brozova L, Muzik J, Jarkovský J, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol*. 2017;30(S2):35-42. Available from: <https://doi.org/10.14735/amko20172535>
16. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: An update. *Cancer Med*. 2018;7(5):2101-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1347>
17. Chang-Chan DY, Ríos-Tamayo R, Rodríguez Barranco M, Redondo-Sánchez D, González Y, Marcos-Gragera R, et al. Trends of incidence, mortality and survival of multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02541-1>
18. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer*. 2019;125(14):2435-44. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.32128>
19. Мустафакулова НИ, Мирзокаримова НС, Камолова ГН, Абдуллаева СН, Холова ШК. Коморбидный статус и негативно влияющие факторы на течение миеломной болезни в зависимости от сезона года в Республике Таджикистан. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2019;9(4):387-94.
20. Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):26. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y>
21. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma. *Cardiol Rev*. 2018;26(3):122-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000183>
22. Mathur P, Thanendrarajan S, Paydak H, Vallurupalli S, Jambhekar K, Bhatti S, et al. Cardiovascular complications of multiple myeloma in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(12):933-43. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1409114>
23. Arous S, Bensahi I, Noureddine M, Habbal R. A typical case of a multiple myeloma revealed by cardiac amyloidosis. *Angiol*. 2015;3:163. Available from: <https://doi.org/10.4172/2329-9495.1000163>
24. Denguir H, Ben-Hamda K, Gharbi M, Addad F, Hammami S, Mlika A, et al. Cardiac amyloidosis revealing multiple myeloma. *Tunis Med*. 2005;83(5):300-4.
25. Sedaghat D, Zakir RM, Choe J, Klapholz M, Saric M. Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: A case report and review of literature. *J Clin Ultrasound*. 2009;37(3):179-84. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcu.20552>
26. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
27. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
28. Гулов МК, Рафиев ХК, Абдуллоев СМ. Эпидемиология, факторы риска и диагностика хронической почечной недостаточности. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2-3):190-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-190-196>
29. Horváth-Puhó E, Suttorp MM, Frederiksen H, Hoekstra T, Dekkers OM, Pedersen L, et al. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1371-80. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S172306>
12. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году* [The state of cancer care to the population of Russia in 2016]. Moscow, RF: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIIRC» Minzdrava Rossii; 2017. 236 p.
13. Merabishvili VM. Srednesrochnyy variantnyy prognoz smertnosti naseleniya Rossii ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2019;18(4):5-12. Available from: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>
14. Vinogradova OYu, Ptushkin VV, Chernikov MV, Kochkaryova YuB, Zherebtsova VA. Epidemiologiya mnozhestvennoy mielomy v gorode Moskva [Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow]. *Terapevticheskij arkhiv*. 2019;91(7):83-92. Available from: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000305>
15. Maluskova D, Svobodová I, Kucerova M, Brozova L, Muzik J, Jarkovský J, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol*. 2017;30(S2):35-42. Available from: <https://doi.org/10.14735/amko20172535>
16. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: An update. *Cancer Med*. 2018;7(5):2101-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1347>
17. Chang-Chan DY, Ríos-Tamayo R, Rodríguez Barranco M, Redondo-Sánchez D, González Y, Marcos-Gragera R, et al. Trends of incidence, mortality and survival of multiple myeloma in Spain. A twenty-three-year population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02541-1>
18. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer*. 2019;125(14):2435-44. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.32128>
19. Mustafakulova NI, Mirzokarimova NS, Kamolova GN, Abdullaeva SN, Kholova SHK. Komorbidnyy status i negativno vliyayushchie faktory na techenie mielomnoy bolezni v zavisimosti ot sezona goda v Respublike Tadjikistan [Comorbid status and factors that negative influence on the course of myeloma disease depending on the season of the year in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana*. 2019;9(4):387-94.
20. Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):26. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0183-y>
21. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma. *Cardiol Rev*. 2018;26(3):122-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000183>
22. Mathur P, Thanendrarajan S, Paydak H, Vallurupalli S, Jambhekar K, Bhatti S, et al. Cardiovascular complications of multiple myeloma in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(12):933-43. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1409114>
23. Arous S, Bensahi I, Noureddine M, Habbal R. A typical case of a multiple myeloma revealed by cardiac amyloidosis. *Angiol*. 2015;3:163. Available from: <https://doi.org/10.4172/2329-9495.1000163>
24. Denguir H, Ben-Hamda K, Gharbi M, Addad F, Hammami S, Mlika A, et al. Cardiac amyloidosis revealing multiple myeloma. *Tunis Med*. 2005;83(5):300-4.
25. Sedaghat D, Zakir RM, Choe J, Klapholz M, Saric M. Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: A case report and review of literature. *J Clin Ultrasound*. 2009;37(3):179-84. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcu.20552>
26. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
27. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
28. Gulov MK, Rafiev KhK, Abdulloev SM. Epidemiologiya, faktory riska i diagnostika khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Epidemiology, risk factors and diagnosis of chronic renal failure]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(2-3):190-6. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-190-196>
29. Horváth-Puhó E, Suttorp MM, Frederiksen H, Hoekstra T, Dekkers OM, Pedersen L, et al. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1371-80. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S172306>

30. Salahuddin AZ, Alam MR, Hossain RM, Feroz S, Zannat H, Mondal MC, et al. Renal involvement as a presenting feature of multiple myeloma. *Mymensingh Med J.* 2019;28(3):527-35.
31. Gödecke V, Schmidt JJ, Bräsen JH, Koenecke C, Haller H. Diagnosis and treatment of kidney involvement in plasma cell diseases: Renal involvement in multiple myeloma and monoclonal gammopathies. *Internist (Berl).* 2019;60(1):10-22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0538-7>
32. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(1):43-51. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.168>
33. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):2007-17. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.12231212>
34. Салогуб ГН. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции. *Вестник гематологии.* 2014;10(3):39-50.
35. De S, Kuwahara S, Saito A. The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells. *Membranes (Basel).* 2014;4(3):333-55. Available from: <https://doi.org/10.3390/membranes4030333>
36. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(8):875-9. Available from: [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2004\)128<875:RPSIAA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2004)128<875:RPSIAA>2.0.CO;2)
37. 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. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u)
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>
39. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-57.
40. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.291>
41. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv Clin Chem.* 2019;89:1-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.001>
42. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood.* 2008;111(2):785-9. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-108357>
43. Kyrtonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;137(3):240-3. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x>
44. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(4):941-6. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2012.296>
45. Ругаль ВИ, Бессмельцев СС. Оценка опухолевой инфильтрации костного мозга при множественной миеломе по результатам исследования трепанобиоптатов. *Вестник гематологии.* 2009;5(1):49-50.
46. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1606-10. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5356>
47. Kastritis E, Mouloupoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(12):2402-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.230>
48. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the
30. Salahuddin AZ, Alam MR, Hossain RM, Feroz S, Zannat H, Mondal MC, et al. Renal involvement as a presenting feature of multiple myeloma. *Mymensingh Med J.* 2019;28(3):527-35.
31. Gödecke V, Schmidt JJ, Bräsen JH, Koenecke C, Haller H. Diagnosis and treatment of kidney involvement in plasma cell diseases: Renal involvement in multiple myeloma and monoclonal gammopathies. *Internist (Berl).* 2019;60(1):10-22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0538-7>
32. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(1):43-51. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.168>
33. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):2007-17. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.12231212>
34. Salogub GN. Oslozhneniya mnozhestvennoy mielomy i metody ikh korrektsii [Complications of multiple myeloma and methods of their correction]. *Vestnik gematologii.* 2014;10(3):39-50.
35. De S, Kuwahara S, Saito A. The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells. *Membranes (Basel).* 2014;4(3):333-55. Available from: <https://doi.org/10.3390/membranes4030333>
36. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(8):875-9. Available from: [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2004\)128<875:RPSIAA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2004)128<875:RPSIAA>2.0.CO;2)
37. 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. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u)
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>
39. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-57.
40. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.291>
41. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv Clin Chem.* 2019;89:1-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.001>
42. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood.* 2008;111(2):785-9. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-108357>
43. Kyrtonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;137(3):240-3. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x>
44. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(4):941-6. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2012.296>
45. Rugal VI, Bessmeltsev SS. Otsenka opukholevoy infiltratsii kostnogo mozga pri mnozhestvennoy mielome po rezul'tatam issledovaniya trepanobiop-tatov [Evaluation of tumor infiltration of the bone marrow in multiple myeloma based on the results of a study of trepanobiop-tates]. *Vestnik gematologii.* 2009;5(1):49-50.
46. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1606-10. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5356>
47. Kastritis E, Mouloupoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(12):2402-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.230>
48. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the di-

- diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544-57. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>
49. Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. *Blood Rev.* 2020;39:100616. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100616>
 50. Talamo G, Dimaio C, Abbi KK, Pandey MK, Malysz J, Creer MH, et al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Front Oncol.* 2015;5:40. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00040>
 51. Bringhen S, Milan A, D'Agostino M, Ferri C, Wäsch R, Gay F, et al. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib: A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med.* 2019;286(1):63-74. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.12882>
 52. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
 53. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811-22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762>
 54. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
 55. Wildes TM, Rosko A, Tuchman SA. Multiple myeloma in the older adult: Better prospects, more challenges. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2531-40. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1028>
 56. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-13. Available from: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
 57. Kistler KD, Rajangam K, Faich G, Lanes S. Cardiac event rates in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma in US clinical practice. *Blood.* 2012;120(21):2916. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.2916.2916>
 58. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer.* 2015;15:850. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1857-x>
 59. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, Andersen NF, Pedersen RS, Frølund UC, et al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: A Danish nationwide population-based study. *Cancer Med.* 2017;6(7):1807-16. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1128>
 60. Hari P, Romanus D, Luptakova K, Blazer M, Yong C, Raju A, et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(2):138-44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.09.007>
 61. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60. Available from: <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
 62. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v277-82. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>
 - agnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544-57. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>
 49. Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. *Blood Rev.* 2020;39:100616. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100616>
 50. Talamo G, Dimaio C, Abbi KK, Pandey MK, Malysz J, Creer MH, et al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Front Oncol.* 2015;5:40. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00040>
 51. Bringhen S, Milan A, D'Agostino M, Ferri C, Wäsch R, Gay F, et al. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib: A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med.* 2019;286(1):63-74. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.12882>
 52. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
 53. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811-22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762>
 54. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
 55. Wildes TM, Rosko A, Tuchman SA. Multiple myeloma in the older adult: Better prospects, more challenges. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2531-40. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1028>
 56. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-13. Available from: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
 57. Kistler KD, Rajangam K, Faich G, Lanes S. Cardiac event rates in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma in US clinical practice. *Blood.* 2012;120(21):2916. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.2916.2916>
 58. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer.* 2015;15:850. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1857-x>
 59. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, Andersen NF, Pedersen RS, Frølund UC, et al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: A Danish nationwide population-based study. *Cancer Med.* 2017;6(7):1807-16. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1128>
 60. Hari P, Romanus D, Luptakova K, Blazer M, Yong C, Raju A, et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(2):138-44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.09.007>
 61. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60. Available from: <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
 62. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v277-82. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллаева Ситора Наврузовна, докторант PhD кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-6834-3972
E-mail: saidxoja@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получила

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Абдуллаева Ситора Наврузовна
докторант PhD кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (44) 6003659
E-mail: saidxoja@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АСН
Сбор материала: АСН
Анализ полученных данных: АСН
Подготовка текста: АСН
Редактирование: АСН
Общая ответственность: АСН

Поступила 31.05.21
Принята в печать 30.09.21

 AUTHOR INFORMATION

Abdullaeva Sitora Navruzovna, PhD Student, Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-6834-3972
E-mail: saidxoja@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The author did not receive financial support from companies manufacturing medications and medical equipment

Conflicts of interest: The author has no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Abdullaeva Sitora Navruzovna
PhD Student, Department of Internal Diseases № 3, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (44) 6003659
E-mail: saidxoja@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ASN
Data collection: ASN
Analysis and interpretation: ASN
Writing the article ASN
Critical revision of the article: ASN
Overall responsibility: ASN

Submitted 31.05.21
Accepted 30.09.21