

УДК 616-006.4;616-006.44

https://doi.org/10.33619/2414-2948/65/22

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА И КОМОРБИДНЫЕ ПАТОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

- ©**Муркамилов И. Т.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, канд. мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, murkamilov.i@mail.ru
- ©**Айтбаев К. А.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук., Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Кудайбергенова И. О.**, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, д-р мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Фомин В. В.**, ORCID:0000-0002-2682-4417, SPIN-код: 8465-2747, д-р мед. наук., член-корреспондент РАН, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия, fomin_vic@mail.ru
- ©**Муркамилова Ж. А.**, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-код: 3574-1870, Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан, murkamilovazh.t@mail.ru
- ©**Юсупов Ф. А.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

MULTIPLE MYELOMA AND COMORBIDAL DISEASES IN THE PRACTICE OF A DOCTOR: A LITERATURE REVIEW AND A CLINICAL CASE DESCRIPTION

- ©**Murkamilov I.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, M.D., Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru
- ©**Aitbaev K.**, ORCID:0000-0003-4973-039X, SPIN-code:9988-2474, Dr. habil., Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Kudaibergenova I.**, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, Dr. habil., Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Fomin V.**, ORCID: 0000-0002-2682-4417, SPIN-code: 8465-2747, Dr. habil., corresponding member of RAS, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, fomin_vic@mail.ru
- ©**Murkamilova Zh.**, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-code:3574-1870, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilovazh.t@mail.ru
- ©**Yusupov F.**, ORCID:0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil., Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

Аннотация. Цель: на примере собственного клинического случая продемонстрировать сложности диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе множественной миеломы, протекающей на фоне коморбидных патологий и новой коронавирусной болезни 2019, ассоциированной с пневмонией. **Материал и методы.** На основе данных медицинской карты амбулаторного пациента проанализирован диагностический поиск у пациента 70 лет с болями в грудном отделе позвоночника. **Результаты.** В статье описывается случай множественной миеломы, протекающей под маской торакалгии на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также коморбидных патологий. Во время обследования компьютерная томография органов грудной клетки по поводу присоединения инфекционных осложнений в виде пневмонии (COVID-19) показала характерные костные изменения

множественной миеломы. Во всех костях грудной клетки на уровне грудного отдела позвоночника были выявлены множественные солидные образования с неровными контурами, вызывающие деструкцию костной ткани. При биохимическом исследовании обнаружены анемия, гиперкальциемия, гиперкреатининемия. У пациента М-градиент (белок Бенс-Джонса) в моче представлен легкими цепями каппа в составе моноклонального компонента и свободными легкими цепями каппа. По результатам исследования установлен клинический диагноз: множественная миелома III В стадии, впервые выявленная, с поражением ребер и грудного отдела позвоночника. *Заключение.* Диагностика множественной миеломы является трудной задачей для практического врача-терапевта вследствие отсутствия настороженности и гетерогенности клинической картины. У лиц пожилого возраста диагноз множественной миеломы значительно затрудняется ввиду наличия значительного числа коморбидных патологий.

Abstract. Purpose: using the example of our own clinical case to demonstrate the complexity of diagnostics at the outpatient stage of multiple myeloma, occurring against the background of comorbid pathologies and the new coronavirus disease 2019 associated with pneumonia. *Materials and methods.* Based on the data from the medical record of an outpatient patient, a diagnostic search in a 70-year-old patient with pain in the thoracic spine was analyzed. *Results.* The article describes a case of multiple myeloma proceeding under the guise of thoracalgia against the background of concomitant cardiovascular diseases, as well as comorbid pathologies. During the examination, computed tomography of the chest organs for the addition of infectious complications in the form of pneumonia (COVID-19) showed characteristic bone changes in multiple myeloma. In all bones of the chest at the level of the thoracic spine, multiple solid formations with irregular contours were found, causing destruction of bone tissue. Biochemical examination revealed anemia, hypercalcemia, hypercreatininemia. In the patient, the M-gradient (Bence-Jones protein) in the urine is represented by kappa light chains in the monoclonal component and free kappa light chains. According to the results of the study, the clinical diagnosis was established: multiple myeloma stage III B, first diagnosed, with lesions of the ribs and thoracic spine. *Conclusion.* Diagnosis of multiple myeloma is a difficult task for a practicing therapist due to the lack of alertness and heterogeneity of the clinical picture. In elderly people, the diagnosis of multiple myeloma is much more difficult due to the presence of a significant number of comorbid pathologies.

Ключевые слова: множественная миелома, белок Бенс-Джонса, свободные легкие цепи, возраст, коморбидная патология, COVID-19, гиперкальциемия, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, бортезомиб.

Keywords: multiple myeloma, Bence-Jones protein, free light chains, age, comorbid pathology, COVID-19, hypercalcemia, heart failure, renal failure, bortezomib.

Введение

Множественная миелома (ММ) характеризуется распространенным поражением костей скелета в результате инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, что клинически проявляется болевыми синдромами, переломами костей [1–2]. Характерным для ММ является присутствие моноклонального белка в крови и/или моче. Название ММ происходит от древнегреческого μυελός — костный мозг, и ωμα — окончание в названиях опухолей, от ὄγκωμα — опухоль. Термин «множественная миелома» ввел в 1873 г. известный

российский хирург Осип Александрович Рустицкий (31.03.1839-13.04.1912), проработавший долгие годы в Казанском университете Императорского университета Святого Владимира [3–5].

В 2020 г. в первом номере журнала «Клиническая онкогематология» была опубликована стенограмма интервью С. В. Семочкина на тему множественная миелома, где исследователь детально изложил происхождение ММ [6]. Так, в 1873 году в поле зрения О. А. Рустицкого попадает 47-летний пациент, у которого была обнаружена опухоль в правой височной области, осложненная правосторонней офтальмоплегией. В последующем выявлена вторая опухоль, локализованная в VI грудном позвонке, которая проникала в позвоночный канал, что осложнилось нижней параплегией. При аутопсии у пациента были выявлены восемь отдельных опухолей, исходящих из плоских костей, красноватого цвета, которые он и назвал множественной миеломой. Позднее, симптоматология ММ была исследована и дополнена немецким патологом Отто Каллером (8.01.1849-24.01.1893), который проанализировал и установил связь анемии, протеинурии и боли в костях с ММ [3–5]. В настоящее время в медицинском лексиконе множественная миелома нередко упоминается как генерализованная плазмоцитома, миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы, ММ — это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

В 2017 г. термин «множественная миелома» был заменен на «плазмноклеточная миелома» — заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток и ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Эпидемиологические аспекты множественной миеломы

В структуре злокачественных опухолей ММ составляет 1%, а среди гемопоэтических опухолей частота встречаемости ММ доходит до 13%. Как указано в международных клинических рекомендациях, только в 2007 г. в Российской Федерации ММ была диагностирована у 2 272 вновь заболевших пациентов, из них умерли 1728 больных ММ или другими плазмноклеточными заболеваниями. Показатель заболеваемости ММ составил 2,00 на 100 тыс населения. Спустя через 10 лет, в Российской Федерации заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, а впервые было диагностировано 4 075 случаев, умерли 2587 пациентов. ММ сравнительно чаще обнаруживается у лиц женского пола, преобладающий возраст 55–75 лет, медиана возраста 70 лет [1].

Среди лиц моложе 30 лет встречаются лишь единичные случаи, хотя в последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» заболевания. В целенаправленных работах, посвященных ММ отмечено, что только 37% пациентов с впервые выявленным заболеванием моложе 65 лет, тогда как, у 26% лиц ММ диагностируется в возрасте 65–74 года, а у 37% — в 75 лет и старше [7].

Как показано на Рисунке 1, наибольшая заболеваемость ММ отмечается среди жителей Европы. По данным зарубежных исследователей, показатели заболеваемости ММ отличаются у людей различных рас. Так, среди афроамериканцев показатель заболеваемости ММ составляет 6,7–10,2 на 100 тыс населения в год, а среди представителей белой расы намного ниже, то есть, 3,2–4,7 на 100 тыс населения в год [8–10].

В аналитическом обзоре А. А. Фильченкова подчеркнуто, что каждый год в мире впервые диагностируется примерно 750 тыс пациентов с ММ [11]. По другим данным,

ежегодно выявляется около 2 тыс человек ММ и столько же погибает [12]. В странах СНГ уровень заболеваемости ММ составляет 2,0–3,0 на 100 тыс. населения в год. В США заболеваемость ММ составляет 5–10 случаев на 100 тыс человек в год.

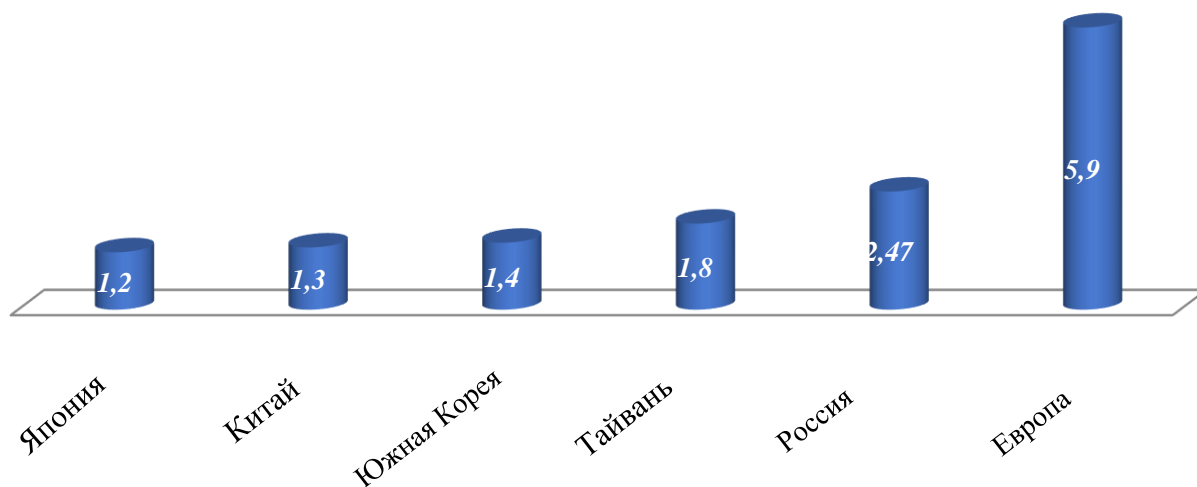


Рисунок 1. Ежегодная заболеваемость множественной миеломой, на 100 тыс населения

Недавние исследования продемонстрировали, что общие коэффициенты распространенности и заболеваемости ММ в Китае составляют 6,88 на 100 тыс населения (95% доверительный интервал = 5,75–8,00) и 1,60 на 100 тыс человеко-лет (1,28–1,92), соответственно [13]. В рамках данного исследования было установлено, что показатели распространенности (7,89 против 5,79; $p < 0,05$) и заболеваемости (1,84 против 1,30; $p < 0,05$) ММ были выше у мужчин по сравнению с женщинами. По сведениям исследователей, в Российской Федерации среди пациентов ММ преобладают женщины [7].

С. Г. Болотин и соавт. (2019) изучили клинико-эпидемиологические характеристики ММ в Рязанской области. Согласно результатам исследования, заболеваемость ММ по Рязанской области за 2019 г. составила 3,23 на 100 тыс. населения. Среди пациентов с ММ в Рязанской области в 2019 г. преобладали городские жители — 61,32% [7].

Как утверждают исследователи, в возрастной структуре ММ преобладают пациенты в возрасте 60–74 лет, а в гендерной структуре преобладают лица женского пола [7].

Заболеваемость и распространенность ММ были статистически значимо выше среди женщин, чем мужчин. Эти данные были приведены в исследовании Н. В. Скворцовой с соавторами [14]. Важно отметить, что по данным этой работы средняя регистрируемая заболеваемость ММ в г. Новосибирск за последние 10 лет увеличилась в 1,6 раза и составила 2,4 случая на 100 тыс. населения в год. Как утверждают исследователи, показатель распространенности ММ в Новосибирске за анализируемый период увеличился с 2,8 до 13,8 случая на 100 тыс человек в год (в 4,9 раза) [14].

По отчетам сотрудников из ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» ДЗМ среди 3942 пациентов с активной ММ было 1707 (43%) мужчин и 2241 (57%) женщина. Количество случаев впервые диагностируемой ММ в год за период с 2009 (n, 219) по 2018 г. (n, 385) возросло на 75,8% [15].

В ранее опубликованном исследовании также показано, что среди пациентов с ММ численность женщин превалирует по сравнению с мужчинами [2].

В. В. Войцеховский и Т. Ю. Кучеренко (2017) сообщают, что за 9 лет (2008–2016 гг.) в

гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы на лечении находились 100 пациентов с впервые выявленной ММ. Миелома G диагностирована у 58 (58%), А — у 20 (20%), миелома Бенс-Джонса у 12 (12%) и не секреторная миелома у 10 пациентов (10%). У 65 пациентов была диагностирована диффузно-очаговая ММ (65%), у 16 диффузная (16%), у 15 множественно-очаговые формы ММ (15%) и в 4 случаях (4%) — солитарная плазмацитома [16]. 70 (70%) пациентов находились в подстадии А и 30 (30%) — с наличием хронической почечной недостаточности (подстадия В).

Клинические аспекты множественной миеломы

Клинические проявления ММ обусловлены разрастанием патологических плазматических клеток. Как показано в публикации М. А. Михалева с соавторами, на начальных этапах ММ злокачественные клетки, формируясь в костном мозге, вызывают воспалительные процессы и разрушение костей ребер, позвоночника, черепа, таза, а также плечевых и бедренных костей [17]. От начала развития опухоли до появления первых клинических проявлений ММ может пройти несколько месяцев и даже лет. Здесь стоит подчеркнуть, что клинические проявления ММ довольно разнообразны и в значительной степени они определяются степенью нарушения продукции кроветворных клеток, содержанием циркулирующего М-протеина, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием и выраженностью литических изменений в костях скелета (главным образом, плоских) и нарушением функции почек [18]. Нужно отметить, что патологические изменения развиваются чаще всего в плоских костях (череп, ребра, грудина, кости таза, позвоночник) и значительно реже — в проксимальных отделах трубчатых костей. Как известно, плоские кости образованы двумя тонкими пластинами компактного вещества, между которыми располагается губчатое вещество, содержащее красный костный мозг, который отвечает за образование эритроцитов. В свою очередь, красный костный мозг состоит из ретикулярной ткани и, как орган кроветворения, продуцирует примерно 25 млн эритроцитов в секунду. Ведущим клиническим проявлением заболевания является боль в костях, возникающая в результате разрушения костной ткани миеломными клетками. Боль локализуется чаще всего по ходу пораженных позвонков, ребер, в области костей таза. По данным отдельных работ, ММ нередко начинается внезапно, резкими болями в костях по типу острого радикулита или спонтанным переломом одной из костей. Подобный дебют ММ отмечается у 29–54% пациентов [19]. Выраженность болей зависит от стадии заболевания: от мигрирующих, возникающих при смене положения — в начале заболевания, до нестерпимых, резко ограничивающих движения — на поздних стадиях. Нередко возникают патологические переломы костей. Для ММ весьма характерно развитие литических очагов. По мере прогрессирования ММ воспалительный процесс распространяется в кровь и развивается развернутая стадия заболевания. По многочисленным данным, ММ часто дебютирует с гиперкальциемией, дисфункцией почек и анемией [20–22].

Увеличение активности остеокластов и подавление остеобластов служат причиной резорбции костной ткани. Разрушение костей приводит к мобилизации кальция из депо (кость) и развитию гиперкальциемии. Костные повреждения могут становиться множественными и достигать значительных размеров [23]. Длительный болевой синдром, ограничение функций и нарушение дыхания являются следствием компрессионных переломов позвоночника. Практически у каждого второго пациента в момент установления диагноза ММ выявляются деструктивные изменения со стороны плоских костей. При ММ боли в костях нередко начинаются внезапно в каком-либо отделе скелета или спонтанным

переломом одной из костей. Вследствие лизиса костей наблюдается гиперкальциемия, которая сопровождается слабостью, тошнотой, рвотой и запорами. Почечным проявлением гиперкальциемии является полиурия. На электрокардиографии при гиперкальциемии фиксируются удлинение комплекса QRS и зубца Т, укорочение интервала Q-T и сегмента S-T, замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до блокады [24]. Примерно в 10–20% случаев ММ протекает бессимптомно и выявляется случайно при плановых обследованиях. У таких пациентов регистрируются необъяснимая повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ, ESR Erythrocyte Sedimentation Rate) и/или протеинурия. Нельзя забывать и о неврологических масках ММ, таких как: транзиторные ишемические атаки, потеря чувствительности, мышечная слабость, парезы и параплегии нижних конечностей, периферическая нейропатия, а также нарушения функции тазовых органов. Нередко первыми клиническими проявлениями ММ могут служить сенсорные нейропатии (демиелинизация нервных волокон), полинейропатия (синдром запястного канала), а также периферическая сенсомоторная нейропатия по типу «чулки-перчатки» [25]. У небольшой части пациентов с ММ могут отмечаться кровоизлияния в сетчатку глаз, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения, тромбоз глубоких вен, синдром Рейно как результат синдрома гипервязкости крови.

Согласно недавним исследованиям, лечение пациентов с ММ с помощью талидомида или леналидомида в комбинации с дексаметазоном и/или химиотерапией повышает риск венозных тромбозных осложнений [26]. Так, при ММ частота случаев венозных тромбозных осложнений увеличивается до 58% у лиц, находящихся в режиме полихимиотерапии [27]. Интересно отметить, что частота случаев венозных тромбозных осложнений выше у пациентов с впервые диагностированной ММ, чем у пациентов с рецидивом опухоли или страдающих от ММ рефрактерного течения, получающих иммуномодулирующие средства в качестве лечения [28]. Следует отметить, что органные дисфункции, обусловленные повреждением тканей, обозначаются как *CRAB*:

С (Calcium) — гиперкальциемия (кальций > 2,75 ммоль/л или на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы);

Р (Renal) — нарушение функции почек (креатинин в сыворотке > 2 мг/дл, или > 173 ммоль/л);

А (Anaemia) — нормохромная, нормоцитарная анемия (гемоглобин < 100 г/л или на 20 г/л меньше нижней границы нормы);

В (Bone) — поражение костей скелета (очаги лизиса, тяжелая остеопения, патологические переломы, компрессия тел позвонков с уменьшением их высоты).

Традиционно различают I, II, III стадии ММ, а в зависимости от функции почек также А и В подстадии. При установлении стадии ММ учитываются, прежде всего, лабораторные признаки дисфункции органов (уровень гемоглобина, креатинина, кальция, альбумина, β_2 -микроглобулина, иммуноглобулина G и A, а также белка Бенс-Джонса в моче). У лиц с ММ в моче всегда выявляется белок Бенс-Джонса. Важно подчеркнуть, что при ММ парапротеин Бенс-Джонса не содержит тяжелых цепей. Выявляясь в моче, в сыворотке крови он может отсутствовать. Белок Бенс-Джонса выпадает в осадок при нагревании мочи до 50–60 °С, а при дальнейшем кипячении – растворяется. Вместе с тем, у пациентов с ММ наблюдается увеличение содержания общего белка в сыворотке и увеличение СОЭ. Избыточная секреция патологического моноклонального белка приводит к увеличению содержания общего белка в сыворотке. Нужно помнить, что гиперпротеинемия обусловлена гиперглобулинемией и сочетается со снижением концентрации альбуминов в сыворотке крови. Гипоальбуминемия

выявляется у большинства пациентов ММ как результат нарушения белок-синтетической функции печени и повышенной потери альбуминов с мочой. В связи с гипоальбуминемией, анемией, снижением продукции нормальных антител, а также ростом концентрации моноклонового патологического белка происходят изменения в гуморальном иммунитете, увеличивается риск инфекционных осложнений. Лица с ММ часто подвержены инфекционным заболеваниям и поэтому попадают в поле зрения инфекционистов. Во многих случаях инфекционные заболевания затрагивают верхние дыхательные пути, проявляясь осложнениями в виде пневмоний [29–30]. Стоит отметить, что восприимчивость пациентов ММ к инфекционным заболеваниям обусловлена активизацией эндогенной инфекции. Особенно подобные осложнения наблюдаются при проведении высокодозной химиотерапии или после трансплантации костного мозга. У этой категории пациентов на первом месте среди причин смертности стоят инфекционные осложнения. Инфекционно-воспалительные осложнения способствуют прогрессированию ММ, значительно утяжеляя состояние пациента. Даже адекватная противовирусная и/или антибактериальная терапия не всегда способствуют купированию инфекционных осложнений.

Специалисты из ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра гематологии Российской Федерации исследовали структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие у 156 пациентов ММ в период первого курса полихимиотерапии [30]. Медиана периода наблюдения составила 26 дней, первый курс полихимиотерапии включал препарат бортезомиб. По данным анализа, инфекционные осложнения развились у 77 (49,4%) пациентов с впервые выявленной ММ, из них у 29 (37,7%) — при поступлении, у 48 (62,3%) — во время лечения. В этом исследовании инфекционные осложнения были изолированными у 47 (61%) пациентов, у 30 (39%) протекали с поражением нескольких органов. Можно заметить, что ведущие позиции среди инфекционных осложнений занимали пневмонии (62,3%), затем инфекции мочевыводящих путей (27,3%) и герпесвирусные инфекции (24,7%). Обращает на себя внимание то, что летальность после первого курса полихимиотерапии составила 1,9% по причине пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Как утверждают исследователи, в представленной когорте пациентов ММ факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, были III стадия заболевания, тяжелое состояние, перевод из другого стационара, гуморальный иммунодефицит, почечная недостаточность [30]. Происхождение анемии у лиц с ММ объясняется замещением нормального гемопоэза опухолевидными клетками — с одной стороны, и секрецией опухолью факторов, подавляющих пролиферацию нормальных гемопоэтических клеток — с другой [31]. Уменьшение числа ретикулоцитов в периферической крови свидетельствует о сниженной пролиферативной активности эритроидных клеток [32]. Кроме того, в возникновении анемии при ММ играют роль такие факторы как ослабление реактивности эритроидных элементов на пролиферативные сигналы, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточная продукция эритропоэтина, гемодилюция, обусловленная увеличением объема плазмы вследствие наличия парапротеинов, нарушение утилизации железа (функциональный дефицит железа), а также вытеснение клеток нормального кроветворения опухолевыми, снижение числа клеток-предшественниц эритроидного ряда [33]. В последние годы стало известно, что развитие анемии при ММ во многом связано с продукцией провоспалительных цитокинов, которые подавляют эритропоэз и снижают синтез эритропоэтина перитубулярными клетками канальцев почек. По данным исследователей, в дебюте ММ почечная недостаточность выявляется примерно у 20–30% пациентов [34]. В публикации С. С. Бессмельцева (2013)

подробно изложены патогенетические механизмы развития поражения почек при ММ [35]. Так, клетки, продуцирующие иммуноглобулины, избыточно секретируют легкие цепи (Immunoglobulin light chains). Нужно отметить, что молекулы иммуноглобулинов класса G состоят из двух легких и двух тяжелых цепей (Рисунок 2).

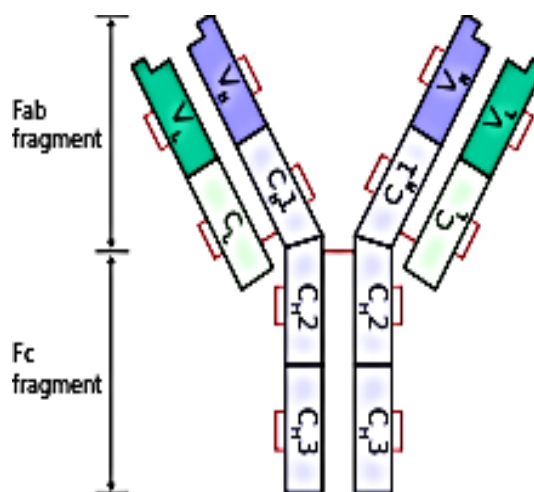


Рисунок 2. Синим цветом представлены две тяжелые цепи, соединенные дисульфидными связями с легкими цепями (обозначены зеленым). Показаны константный (С) и переменный (V) домены

Легкие цепи иммуноглобулинов имеют молекулярную массу около 28 кДа и представлены двумя типами: лямбда (λ) цепи (1, 2, 3, и 4) и каппа (каппа, κ) цепи (только один тип). Концентрация легких цепей в сыворотке крови зависит от баланса между их продукцией и скоростью выведения. В физиологических условиях выведение легких цепей осуществляется почками. В частности, легкие цепи иммуноглобулинов проходят через клубочковый барьер, полностью реабсорбируются и подвергаются метаболизму в проксимальных канальцах почек. У пациентов с ММ гиперпродукция легких цепей при наличии дисфункции почек приводит к быстрому накоплению их в крови. С другой стороны, повышенные уровни легких цепей иммуноглобулинов провоцируют повреждение канальцев и запускают механизмы тубулоинтерстициального фиброза. В связи с чем, оценку уровня легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови можно использовать в целях ранней доклинической диагностики ММ. Показано, что соотношение каппа/лямбда используется при диагностике и мониторинге ММ [36]. Нормальное соотношение свободных легких цепей каппа/лямбда колеблется от 0,26 до 1,65 [37]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что нарушение соотношения свободных легких цепей каппа/лямбда указывает на избыток одной из них и является косвенным маркером пролиферации опухолевого клона плазматических клеток. Так, соотношение свободных легких цепей каппа/лямбда, не достигающее 0,26, указывает на наличие моноклональных лямбда-цепей. Тогда как, соотношение, превышающее 1,65 подтверждает наличие моноклональных каппа-цепей. Согласно исследователям из РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН, вовлеченными в патологический процесс считают каппа-свободные легкие цепи у пациентов с вариантом болезни каппа, при этом варианте лямбда-свободные легкие цепи рассматривают как не вовлеченные. Лямбда-свободные легкие цепи расценивают как вовлеченные при секреции моноклонального белка лямбда, при этом не вовлеченными считают каппа-свободные легкие цепи [37]. По литературным данным, концентрация легких цепей у здоровых лиц в сыворотке

крови составляет: каппа, 10 (1,6–15,2) мкг/мл, а lambda, 3 (0,4–4,2) мкг/мл [36]. Нормальными значениями легких цепей (каппа и lambda) у здоровых лиц в моче считаются $2,96 \pm 1,84$ мкг/мл и $1,07 \pm 0,69$ мкг/мл, соответственно [36].

Как отмечено в недавно проведенном исследовании, при ММ клональные плазматические клетки продуцируют парапротеин (моноклональный иммуноглобулин), представляющий собой полную молекулу и состоящий из 2 легких цепей (каппа или лямбда) и двух тяжелых цепей. При клональных процессах плазматические клетки синтезируют интактный парапротеин одного изотипа легкой (каппа или лямбда) и тяжелой цепи, хотя их синтез в клетке происходит отдельно. При этом небольшое количество несвязанных свободных легких цепей попадает в сыворотку, где они могут быть определены нефелометрическим методом на автоматических анализаторах [38].

Как утверждают исследователи, нарушение синхронизации синтеза легких цепей и тяжелых цепей в миеломной клетке при ММ с интактным парапротеином следует учитывать в клинической практике (диагностика, прогноз и оценка лечения ММ) [38]. Несколько лет назад, международная группа по изучению ММ (International Myeloma Working Group — IMWG) разработала рекомендации по анализу свободных легких цепей при ММ и близких плазмноклеточных заболеваниях. Согласно им, нарушение соотношения свободных легких цепей каппа/лямбда сыворотки можно рассматривать в качестве одного из критериев диагностики симптоматической миеломы у пациентов без М-градиента в сыворотке и/или моче. Аномальное соотношение свободных легких цепей каппа/лямбда сыворотки в этих редких случаях расценивают в качестве маркера моноклонального белка [39].

Установлено, что свободные легкие цепи имеют короткий период полувыведения из крови (для цепей типа каппа — 2–4 часа, лямбда — 3–6 часов), поэтому снижение их уровня в сыворотке при серийном определении можно использовать в качестве раннего маркера ответа на терапию у лиц с ММ [40]. Примерно у 20% пациентов с ММ секретируемый моноклональный белок представлен только легкими цепями иммуноглобулинов. Исследование концентрации свободных легких цепей в сыворотке ценно не только для диагностики, но и для контроля терапии этой патологии, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью [41].

Как показано в вышеупомянутом исследовании, при ММ свободные легкие цепи в большом количестве фильтруются через канальцы почек и вызывают их повреждение вследствие токсического действия [35]. Избыточная реабсорбция легких цепей иммуноглобулинов приводит к повреждению эпителия канальцев и образованию цилиндров внутри канальцев с последующей их обструкцией. Лабораторно у таких пациентов протеинурия (неселективная) представлена легкими цепями. Убедительно доказано, что протеинурия запускает повреждение тубулоинтерстициальной ткани и активирует локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [42].

В развитие дисфункции почек при ММ вносят вклад также гиперкальциемия, гиперурикемия, отложение депозитов амилоида и инфильтрация миеломных клеток в паренхиму органа. Повышенные уровни мочевой кислоты в сыворотке крови, обусловленные усиленным распадом клеток, который часто усиливается на фоне химиотерапии, приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в дистальных отделах канальцев, мочеточниках, уретре [43].

Стоит заметить, что, несмотря на снижение ренальной функции у пациентов ММ, почки не уменьшаются в размере, а напротив, увеличиваются. Кроме того, у лиц старших возрастных групп с ММ дополнительное значение в прогрессировании дисфункции почек

имеют такие факторы, как коморбидные патологии, применение диуретиков, нестероидных противовоспалительных средств с целью купирования боли в костях скелета, введение внутривенных контрастных веществ, применение цитостатических лекарственных средств и бисфосфонатов, обладающих нефротоксичностью.

Поражение почек при ММ проявляется протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Нередко ММ протекает атипично, в частности, с ревматологической симптоматикой [44].

Исследователи А. В. Невожай и Н. Д. Татаркина сообщают, что среди 85 пациентов с ММ 38 длительно обследовались и лечились у разных специалистов. Поскольку большинство пациентов с ММ составляют лица пожилого возраста, то наиболее часто у них диагностируются пояснично-крестцовый радикулит, остеохондроз, ревматоидный артрит, опухоль неуточненной локализации и, реже, хронический гломерулонефрит [19]. Ранее было показано, что в миеломных клетках функционирует множество сигнальных систем, которые запускаются взаимодействием факторов роста и цитокинов со своими рецепторами, а также активацией молекул клеточной адгезии [45].

В частности, идентифицированы молекулы адгезии ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), H-CAM (CD44/Hermes antigen), N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) и LFA-3 (Lymphocyte Function-associated Antigen 3), которые считаются признаками, подтверждающими злокачественный характер плазматических клеток [46–47].

В прогрессировании органных поражений при ММ определенную роль играют интерлейкин (IL) 6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Так, высокие уровни IL-6 способствуют росту гепатоцитов и стимулируют остеокластную активность, подавляя остеобласты [48]. При прогрессировании ММ цитокины, такие как, TNF- α и IL-6, способствуют стимуляции и пролиферации миеломных клеток и их предшественниц. Несколько лет тому назад исследователями показано, что активация рецептора IL-6 после связывания со специфическим лигандом стимулирует резорбцию костной ткани [49]. Вместе с тем IL-6 может усиливать экспрессию фактора роста остеобластами, что приводит к стимуляции остеокластогенеза. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), связываясь со своими рецепторами, расположенными преимущественно на цитоплазматической мембране остеокластов, индуцирует резорбцию костной ткани за счет стимуляции выживания зрелых остеокластов [50]. Считается, что ангиогенез, вызванный нарушением баланса между про- и антиангиогенными факторами, является необходимым условием роста опухоли, ее инвазии и метастазирования. Под влиянием сигнальных молекул опухолевые плазматические клетки начинают вырабатывать VEGF, который способствует развитию новых кровеносных сосудов в костном мозге [51–52]. Таким образом, цитокиновые механизмы прогрессирования ММ и, как следствие, почечной недостаточности, становятся в настоящее время объектом усиленного внимания исследователей.

При стеральной пункции у лиц с ММ в костномозговом пунктате обнаруживаются двух- и трехъядерные опухолевые клетки и обилие «пламенеющих» плазматических клеток. При этом количество опухолевых плазматических клеток более 10% считается достоверным признаком ММ [35, 53]. По литературным данным, опухолевые плазмоциты имеют широкую базофильную цитоплазму и зону эозинофильного просветления возле ядра, смещенного к периферии клетки [35, 54]. Важно заметить, что опухолевые плазмоциты экспрессируют моноклональные цитоплазматические иммуноглобулины, чаще G и одну из легких цепей иммуноглобулинов каппа или лямбда, а также CD38+, CD79 α и CD138+ [55–56]. В настоящее время экспертами IMWG дополняются диагностические критерии и лечебные стратегии ММ

[57]. Клиницистам нужно запомнить, что наличие у пациента таких признаков как гиперкальциемия (кальций сыворотки крови $>2,75$ ммоль/л), азотемия (креатинин сыворотки крови >177 мкмоль/л), анемия (гемоглобин <100 г/л), а также хотя бы одного остеолитического очага (по данным рентгенографии, компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии) достаточно для установления диагноза и лечения ММ.

Накопленные данные свидетельствуют, что у 15–20% пациентов ММ протекает бессимптомно [58], а у 80–85% лиц ММ прогрессирует или рецидивирует после очередных линий терапии. Лица с ММ, имеющие бессимптомное течение, подлежат только наблюдению. В клинической практике широко используются следующие схемы (протокола) терапии ММ [59–60].

- I. VTD: бортезомиб/талидомид/дексаметазон;
- II. VCD: бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон;
- III. PAD: бортезомиб/доксорубин/дексаметазон;
- IV. STD: циклофосфамид/талидомид/дексаметазон.

В апреле 2016 года исследователи Athleen Scott, Patrick J Hayden, Andrea Will, Keith Wheatley и Imelda Соупе представили результаты рандомизированных контролируемых исследований по применению бортезомиба в лечении пациентов с ММ. Систематический обзор включал 16 исследований с участием 5626 пациентов с ММ. Показано, что у пациентов, получающих бортезомиб, были лучшие показатели ответа на лечение, более длительный период без прогрессирования заболевания, а также более длительная выживаемость, по сравнению с теми, кто не получал бортезомиб [61]. Надо сказать, что бортезомиб, за исключением небольших нежелательных эффектов, продемонстрировал лучший терапевтический потенциал. В этой связи препарат входит практически во все режимы терапии ММ. Имеются также альтернативные варианты: VMP: бортезомиб/мелфалан/преднизон или MPT: мелфалан/преднизон/талидомид; или VD: бортезомиб/дексаметазон. При наличии солитарной плазмоцитарной опухоли рекомендуется оперативное вмешательство или облучение. При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин (креатинин сыворотки крови >800 мкмоль/л, калий $> 6,2$ ммоль/л), а также сопутствующей систолической дисфункции левого желудочка необходимо решить вопрос о почечной-заместительной терапии (гемодиализ). В лечении анемии при почечной недостаточности используются препараты эритропоэтина под контролем артериального давления, активности печеночных трансаминаз, мочевой кислоты, калия и кальция сыворотки крови. С целью торможения остеолита используются бисфосфонаты в течение более двух лет в случае активного заболевания. Рекомендуются золедроновая кислота (2–8 мг каждые 3–4 недели), памидронат (90 мг каждые 3–4 недели или 30 мг 1 раз в неделю), а также клодронат (1600–2400 мг в сутки), длительно. При отсутствии симптомов застойной сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии в качестве дополнительной терапии используются препараты кальция и витамина D (если пациент получает золедроновую кислоту).

Не так давно в журнале *Haematologica* был опубликован консенсус European Myeloma Network по применению CAR T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) — клеточной терапии при ММ [62]. В отчете Американского общества онкологии за 2018 год CAR T-клеточная терапия признана одним из главных достижений года и внедрена в программу лечения пациентов онкогематологического профиля. CAR является рекомбинантным рецептором, который запускает активацию CD-8 T-лимфоцитов и взаимодействие с опухолевой клеткой [63–64].

Молекула CAR состоит из таргетного домена (используется для поиска и распознавания раковой клетки), трансмембранного домена (необходим для фиксации химерного рецептора на поверхности иммунной клетки), гибкой шарнирной области (улучшает идентификацию мишени, обеспечивает подвижность рецептора), а также внутриклеточного трансмембранного домена (расположен внутри иммунной клетки, на ее мембране) [64–65]. Нужно сказать, что мишенями для воздействия CAR являются антигены, которые отсутствуют на здоровых клетках, но присутствуют на опухолевых. Сведения о клинической эффективности применения CART-клеточной терапии при ММ накапливаются [64–65].

Протокол терапии ММ зависит от клинического статуса пациента, лабораторного проявления заболевания, ранее применяемого лечения, продолжительности ответа, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, доступности лекарственных средств, а также динамики заболевания. В период лечения необходимо мониторировать функцию почек и электролитов сыворотки крови.

Цель представления данного клинического случая — демонстрация сложностей диагностики множественной миеломы на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).

Клиническое наблюдение

Женщина, 70 лет, направлена на консультацию к нефрологу по поводу впервые выявленной протеинурии и почечной недостаточности. В течение многих лет наблюдается у терапевта и кардиолога по поводу хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии, хронического коронарного синдрома, осложненного хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Принимает бета-блокаторы (небиволол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), диуретики (торасемид), антагонисты минералокортикоидных рецепторов альдостерона (спиронолактон), антиагреганты (клопидогрел) и статины (аторвастатин). Впервые боли в позвоночнике появились в августе 2018 года, была осмотрена неврологом. В этом же году получала стационарное лечение на базе ГКБ №6 г. Бишкек по поводу острой декомпенсации ХСН. При обследовании выявлены следующие изменения. На электрокардиографии обнаружены рубцовые изменения миокарда передней стенки левого желудочка. На эхокардиографии — увеличение толщины стенок левого желудочка (межжелудочковая перегородка 1,5 см, задняя стенка левого желудочка 1,48 см), систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса 26% по формуле Тейхольца), дилатация левых отделов сердца (размер левого предсердия 5,3 см, конечный диастолический размер левого желудочка 6,05 см, конечный систолический размер левого желудочка 5,3 см) и расширение правого желудочка 3,2 см. Признаки легочной гипертензии (систолическое легочное давление 65 мм рт. ст.), экзонегативное пространство в полости перикарда и в плевре. Диффузный гипокинез стенок левого желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и сосудов нижних конечностей патологических изменений выявлено не было. Размеры почек: справа 93,0×42,0 мм, паренхима 15 мм, чашечно-лоханочный комплекс уплотнен, слева 95,0×50,0 мм, паренхима 16 мм, чашечно-лоханочный комплекс уплотнен. При лабораторном исследовании: гемоглобин 122 г/л, СОЭ 12 мм/час, глюкоза венозной крови натощак 7,40 ммоль/л, креатинин сыворотки крови 81,3 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 64 мл/мин. Отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза 92,15 Е/л, аспартатаминотрансфераза 87,94 Е/л). После выписки из стационара в амбулаторно-поликлинических условиях регулярно принимала вышеуказанные медикаментозные

препараты, однако временами отмечала боли в костях. В марте 2020 года проходила обследование по поводу боли тазовых костей, где на рентгенографии костей таза и тазобедренных суставов отмечались признаки диффузного остеопороза, асептический некроз головки бедра слева? Осмотрена ревматологом, установлен клинический диагноз «остеопороз». В начале октября 2020 года проходила компьютерную томографию органов грудной клетки по поводу кашлевого синдрома и субфебрильного повышения температуры тела, где выявлялись признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (Рисунок 3), площадь поражения паренхимы легких менее 20%) — COronaVirus Disease 2019 (COVID-19).

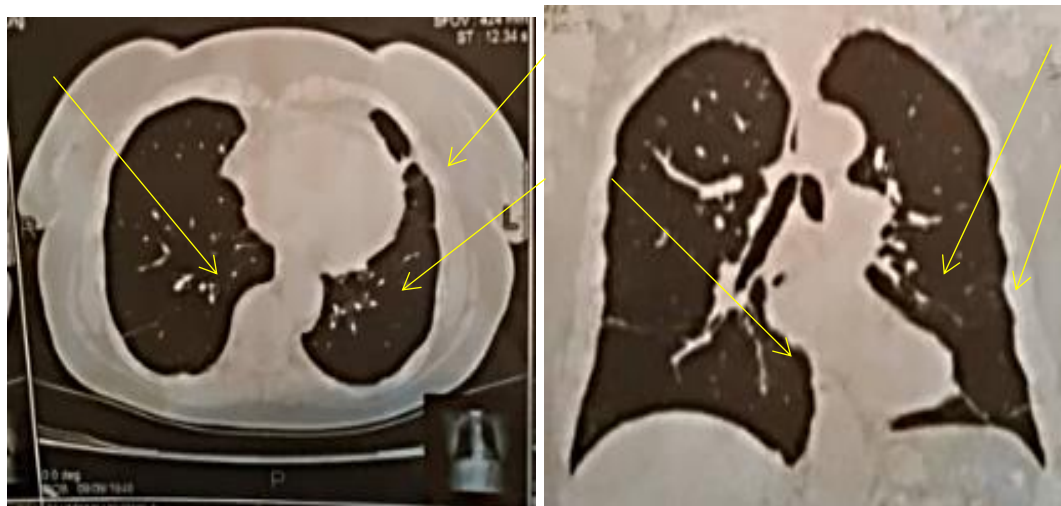


Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки 70 лет

Исследование выполнено в начале коронавирусной инфекции. Визуализируются очаговые билатеральные участки консолидации (альвеолярной инфильтрации), широким основанием прилежащие к костальной плевре (слева). Картина компьютерной томографии характерна для COVID-19. Показатель сатурации артериальной крови кислородом (SpO_2) составил 92% на атмосферном воздухе в покое. Получала стационарное лечение по месту жительства. Обращает на себя внимание тот факт, что при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены диффузно-очаговые признаки остеопороза, патологические компрессионные переломы 8 и 10 грудных позвонков, переломы ребер 2–10 справа, 4-6, 10 слева (Рисунки 4–5).

Анализ периферической крови: гемоглобин 96 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, СОЭ 47 мм/час. Учитывая возраст и наличие сопутствующих заболеваний был проведен онкопоиск, который показал: раково-эмбриональный антиген = 0,992 нг/мл (норма до 5,00), Cancer Antigen 125 = 21,4 МЕ/мл (норма до 35,00), Carbohydrate Antigen 15-3 = 5,20 МЕ/мл (норма до 25,00), Carbohydrate Antigen 19-9 = 7,43 МЕ/мл (норма до 35,00), альфафетопротеин = 5,05 МЕ/мл (норма <10).

Концентрация тиреоидных гормонов, показатели печеночных трансаминаз и глюкозы венозной крови натощак были в пределах нормы. Однако выявлялись признаки почечной недостаточности: креатинин крови 265,0 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (формула СКД-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 15 мл/мин.

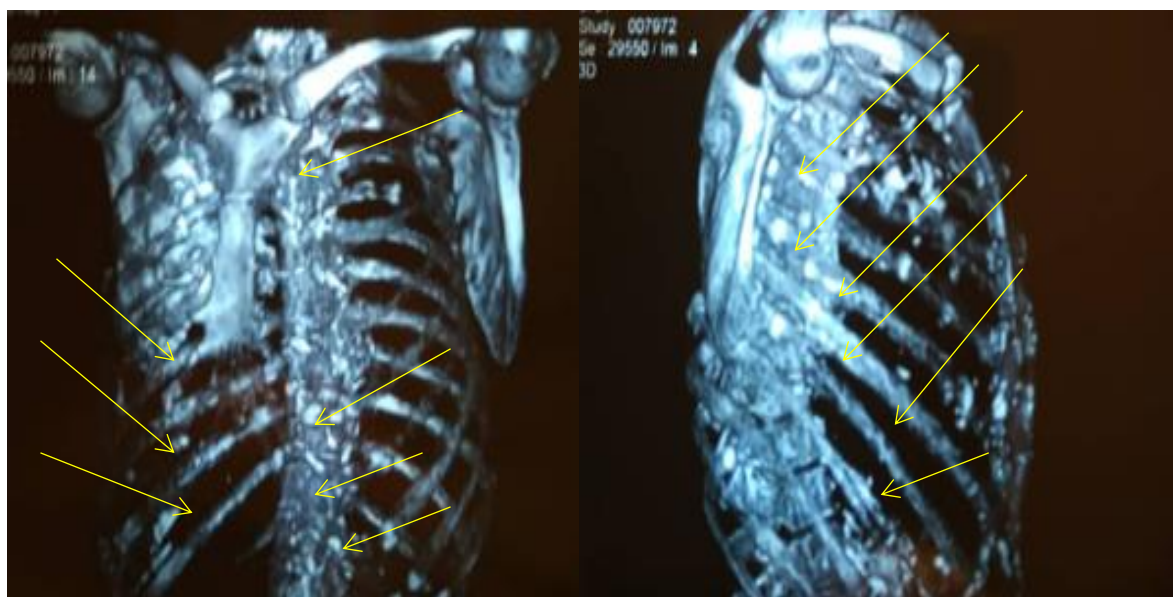


Рисунок 4. Пациентка, 70 лет с множественной миеломой. А — вид грудной клетки справа, видны очаги лизиса костей, остеопороза и компрессионные переломы. Б — вид грудной клетки с боку, видны очаги лизиса костей, остеопороза и компрессионные переломы

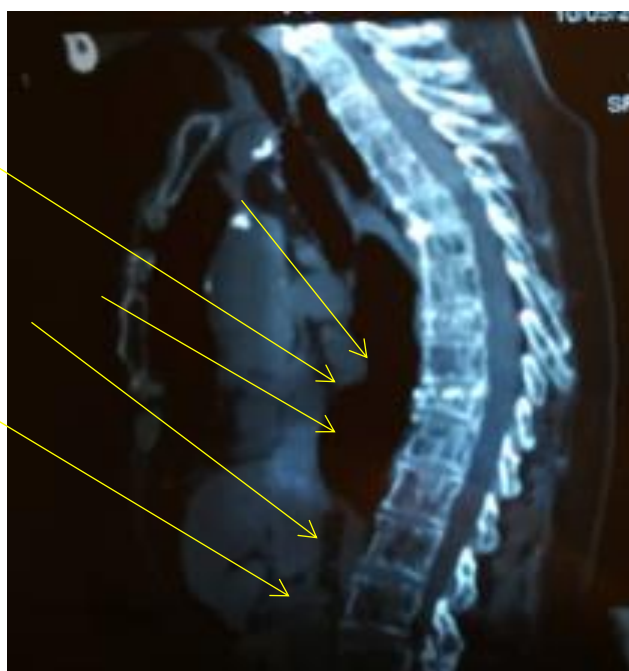


Рисунок 5. Пациентка, 70 лет с множественной миеломой. Шейно-грудной отдел позвоночника. Видны очаги лизиса костей, остеопороза и компрессионные переломы позвонков

На эхокардиографии: толщина межжелудочковой перегородки 1,5 см, толщина задней стенки левого желудочка 1,4 см, фракция выброса левого желудочка 49% (по формуле Тейхольца), размер левого предсердия 3,6 см, конечный диастолический размер левого желудочка 5,6 см, конечный систолический размер левого желудочка 4,2 см, правый желудочек 2,2 см. Систолическое легочное давление 35 мм рт. ст. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических изменений выявлено не было. Размеры почек: справа 93,0×45,0 мм, паренхима 16 мм, чашечно-лоханочный комплекс уплотнен, слева 93,0×40,0 мм, паренхима 16 мм, чашечно-лоханочный комплекс уплотнен.

Биохимический анализ крови: общий белок 82 г/л, альбумин 33 г/л, щелочная фосфатаза 40 Ед/л (норма 40–150). Электролиты сыворотки крови: магний 0,74 ммоль/л (норма 0,77–1,03), кальций 3,06 ммоль/л (норма 2,11–2,55), неорганический фосфор 1,35 ммоль/л (норма 0,9–1,32), калий 6,2 ммоль/л (норма 3,4–5,5). Цитокиновый профиль: TNF- α 6,376 пг/мл (норма до 6), IL-10 2,778 пг/мл (норма до 31), IL-6 3,850 пг/мл (норма до 10). VEGF 126,72 пг/мл (норма 10–700). Иммуноглобулин Е (общий) 18,9 МЕ/мл (норма < 87). Поиск причин анемии: фолиевая кислота 2,4 нг/мл (норма 3,1–20,5), витамин В12 482 пг/мл (норма 180–900), железо сыворотки крови 10,1 мкмоль/л (норма 9,0–30,4). Липидный спектр крови: общий холестерин 3,98 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 0,85 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2,00 ммоль/л, триглицериды 2,06 ммоль/л. Показатели биомаркеров дисфункции почек: гомоцистеин крови 34,34 мкмоль/л (норма 4,44–13,56), цистатин С крови 2,90 мг/л (норма 0,40–0,99), b2 микроглобулин крови 7,785 мг/л (норма 0,97–2,64). Расчетная скорость клубочковой фильтрации по методике Хоуке 23,38 мл/мин. Дополнительно проведено типирование М-градиента (белка Бенс-Джонса) в разовой моче. Так, содержание белка Бенс-Джонса в моче составило 0,24 г/л, содержание общего белка в моче 0,246 г/л. У пациента М-градиент в моче представлен легкими цепями каппа в составе моноклонального компонента и свободными легкими цепями каппа. Стерильная пункция не была проведена по техническим причинам (в связи с ограничениями во время пандемии коронавирусной инфекции). По результатам обследования установлен клинический диагноз: множественная миелома, III В стадии, впервые выявленная, с поражением грудного отдела позвоночника, ребер, бедренных костей. Имеются показания к началу проведения противоопухолевой терапии. В представленном случае ММ дебютировала болью в грудном отделе позвоночника, неотличимой от таковой при остеохондрозе. Долгое время у пациента отсутствовали признаки, которые бы помогли заподозрить иную природу заболевания. Частые эпизоды острой декомпенсации ХСН определяли объем клинико-инструментального обследования, и только наложение коронавирусной инфекции явилось основанием для проведения компьютерной томографии органов грудной клетки, где, помимо характерной для COVID-19 пневмонии, выявлялись костные изменения, свойственные для ММ.

В 2020 г. 22 мая в дистанционном режиме состоялся Совет экспертов Российской Федерации по проблемам терапии ММ в условиях пандемии коронавирусной инфекции, проведенный в целях внесения изменений и адаптации текущих подходов лечения к сложившейся эпидемиологической обстановке [66]. Основными обсуждаемыми вопросами в ходе совещания стали: влияние пандемии коронавирусной инфекции на подходы к диагностике ММ и мониторинг ответа на лечение в текущей эпидемиологической ситуации. Как отмечено в резолюции, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, лимфопения и инфекционные осложнения представляют собой важные характеристики пациентов с ММ [66]. Комплексное обследование пациентов с впервые диагностированной ММ и начальные курсы индукционной терапии в условиях пандемии коронавирусной инфекции следует проводить в стационаре. Здесь ради справедливости следует отметить, что в условиях сохраняющейся пандемии коронавирусной инфекции большая часть коечного фонда в стационарах были перепрофилированы для приема лиц с COVID-19. Внегоспитальные проявления осложнений коронавирусной инфекции нами были обобщены в серии обзорных исследований [67–68]. Необходимо подчеркнуть, что к настоящему времени уже накопились сведения о влиянии коронавирусной инфекции на течение ММ [69–72]. В представленном клиническом случае (у нашего пациента) особенностью течения инфекционного процесса, то

есть, пневмонии, была невысокая температура вплоть до нормальных цифр. Клинически доказанные инфекции (пневмонии) у нашего пациента с ММ мы верифицировали с помощью физикальных, инструментальных и лабораторных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Присоединение инфекции вполне определенно усугубляет состояние пациентов с ММ, что и нашло отражение в нашем наблюдении. В наши дни, важной чертой ММ является обилие сопутствующих заболеваний, таких как хронический коронарный синдром, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, ХСН. С возрастом увеличивается частота коморбидных патологий, в тени которых возможно и протекает ММ. А к моменту диагностики ММ многие пациенты уже нуждаются в проведении почечной заместительной терапии. Представленный клинический случай полностью согласуется с тем, что пациенты с ММ — это преимущественно лица старшей возрастной группы с множеством сопутствующих заболеваний.

Список литературы:

1. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Рехтина И. Г., Османов Е. А., Поддубная И. В., Гривцова Л. Ю., Фалалеева Н. А., Байков В. В., Ковригина А. М., Невольских А. А., Иванов С. А., Хайлова Ж. В., Геворкян Т. Г. Множественная миелома // Современная онкология. 2020. Т. 22. №4. С. 6-28. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
2. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma // Multiple myeloma. 2011. P. 25-35. https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2
3. Bence Jones, H. Papers On chemical pathology // The Lancet. 1847. V. 50. №1256. P. 88-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)86528-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)86528-X)
4. Rustizky J. Multiples myelom // Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1873. Т. 3. №1. S. 162-172. <https://doi.org/10.1007/BF02911073>
5. Kahler O. Zur Symptomalogii des multiple Myleoms: Beobachtung von Albomosurie // Prager Medizinische Wochenschrift. 1889. V. 14. S. 45.
6. Семочкин С. В. Множественная миелома (интервью проводил д-р мед. наук, профессор Е. А. Османов) // Клиническая онкогематология. 2020. Т. 13. №1. С. 1-24.
7. Болотин С. Г., Зенина М. С., Приступа А. С., Соловьева А. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Рязанской области // Наука молодых. 2020. Т. 8. №4. С. 541-548. <https://doi.org/10.23888/HMJ202084541-548>
8. Jemel A. Cancer statistics 2008 // Ca Cancer J. Clin. 2008. V. 58. P. 71-96.
9. Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Baggaley R. F., Leighton P., Werther W., Felici D., Cox A. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model // Pharmacoepidemiology and drug safety. 2016. V. 25. №8. P. 871-879. <https://doi.org/10.1002/pds.3927>
10. Rosenberg P. S., Barker K. A., Anderson W. F. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015. V. 125. №2. P. 410-412. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-609461>
11. Фильченков А. А. Адипоциты костного мозга при множественной миеломе // Онкогематология. 2019. Т. 14. №1. С. 60-75.
12. Harousseau J. L., Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2010. V. 21. P. v155-v157. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq178>
13. Wang S. et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a

national population-based analysis // *Frontiers in oncology*. 2020. V. 9. P. 1513. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01513>

14. Скворцова Н. В., Поспелова Т. И., Ковынев И. Б., Солдатова Г. С., Нечунаева И. Н. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ) // *Клиническая онкогематология*. 2019. Т. 12. №1. С. 86-94. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94>

15. Виноградова О. Ю., Птушкин В. В., Черников М. В., Кочкарева Ю. Б., Жеребцова В. А. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. №7. С. 83-92. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000305>

16. Кучеренко Т. Ю. Множественная миелома в Амурской области // *Молодежь XXI века: шаг в будущее*. 2017. С. 743-744.

17. Михалев М. А., Кузнецова Е. Ю., Сырцева Е. Б., Соколова-Попова Т. А. Клинический случай редкого сочетания множественной миеломы и миелопролиферативного заболевания // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. №5. С. 79-87.

18. Васильев В. И., Городецкий В. Р., Седышев С. Х., Пробатова Н. А., Павловская А. И., Варламова М. Ю., ... Насонов Е. Л. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы // *Научно-практическая ревматология*. 2010. №1. С. 81-87. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1410>

19. Невожай А. В., Татаркина Н. Д. Клиническая картина больных множественной миеломой в Приморском крае // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009. Т. 85. №2. С. 85-88.

20. Смирнов А. В., Афанасьев Б. В., Поддубная И. В., Добронравов В. А., Храброва М. С., Захарова Е. В., Никитин Е. А., Козловская Л. В., Бобкова И. Н., Рамеев В. В., Батюшин М. М., Моисеев И. С., Дарская Е. И., Пирогова О. В., Менделеева Л. П., Бирюкова Л. С. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии // *Архивъ внутренней медицины*. 2020. Т. 10. №2. С. 102-118. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118>

21. Буланов А. Ю., Симарова И. Б. Гемостазиологический портрет множественной миеломы // *Клиническая нефрология*. 2018. №2. С. 23-25. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.2.23-25>

22. Мисюрин Е. Н., Мисюрин А. В. Генетические аномалии у больных множественной миеломой // *Клиническая нефрология*. 2018. №2. С. 11-14. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.2.11-14>

23. Семочкин С. В. Диагностика и принципы терапии множественной миеломы // *Клиническая нефрология*. 2018. №2. С. 15-22. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.2.15-22>

24. Муркамилов И. Т., Сабиров И. С., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Электролитный дисбаланс и аритмии сердца при хронической болезни почек // *The scientific heritage*. 2021. №60.2. С. 55-70.

25. Шатохин Ю. В., Бакулина Е. С. Особенности течения множественной миеломы при длительной полихимиотерапии // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012. №5. С. 18.

26. Миронова Д. А., Королева Л. Ю., Самойлова О. С., Миронова Н. В. Венозные тромбоэмболические осложнения в онкогематологии (краткий обзор) // *Медицинский альманах*. 2020. Т. 62. №1. С. 20-26.

27. Leebeek F. W. G. Update of thrombosis in multiple myeloma // *Thrombosis research*. 2016. V. 140. P. S76-S80. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30103-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30103-7)

28. Carrier M., Le Gal G., Tay J., Wu C., Lee A. Y. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. V. 9. №4. P. 653-663. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x>

29. Смирнова О. В., Манчук В. Т., Агилова Ю. Н. Клиникоиммунологические особенности инфекционных осложнений у больных множественной миеломой // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015. Т. 70. №5. С. 534-540. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1439>

30. Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Охмат В. А., Рыжко В. В., Савченко В. Г. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии // *Онкогематология*. 2018. Т. 13. №3. С. 63-75. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75>

31. Bolli N., Martinelli G., Cerchione C. The molecular pathogenesis of multiple myeloma // *Hematology Reports*. 2020. V. 12. №3. P. 9054-9054. <https://doi.org/10.4081/hr.2020.9054>

32. Padala S. A., Barsouk A., Barsouk A., Rawla P., Vakiti A., Kolhe R., ... Ajebo G. H. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma // *Medical Sciences*. 2021. V. 9. №1. P. 3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>

33. Kaweme N. M., Changwe G. J., Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects // *Frontiers in Medicine*. 2021. V. 8. P. 180. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.612696>

34. Рехтина И. Г., Менделеева Л. П. Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. №7. С. 112-117. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017897112-117>

35. Бессмельцев С. С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть 2 // *Клиническая онкогематология*. 2013. Т. 6. №4. С. 379-414.

36. Самойлович М. П., Грязева И. В., Мазинг А. В., Лапин С. В., Климович В. Б. Иммунометрический метод определения концентраций свободных легких цепей иммуноглобулинов человека // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18. №4. С. 385-394. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-385-394>

37. Вотякова О. М., Любимова Н. В., Турко Т. А., Якимович О. Ю., Когарко И. Н. Клиническое значение исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2010. V. 4. №21. P. 16-22.

38. Голенков А. К., Трифонова Е. В., Катаева Е. В., Митина Т. А., Высоцкая Л. Л., Черных Ю. Б., Клинушкина Е. Ф., Белоусов К. А., Когарко И. Н., Захаров С. Г., Караулов А. В., Когарко Б. С., Марьина С. А. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным измеряемым парапротеином // *Гематология и трансфузиология*. 2019. Т. 64. №1. С. 7-15. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15>

39. Durie B. G., Harousseau J. L., Miguel J. S., Blade J., Barlogie B., Anderson K., ... Rajkumar S. V. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. 2006. V. 20. №9. P. 1467-1473. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284>

40. Martín-Nares E., Saavedra-González V., Fagundo-Sierra R., Santinelli-Núñez B. E., Romero-Maceda T., Calderón-Vasquez K., Hernandez-Molina G. Serum immunoglobulin free light

chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease // *Scientific Reports*. 2021. V. 11. №1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81321-5>

41. Hutchison C. A., Bladé J., Cockwell P., Cook M., Drayson M., Femand J. P., Winearls C. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney // *Nature Reviews Nephrology*. 2012. Т. 8. №4. С. 234-243. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.14>

42. Albayrak M., Celebi H., Albayrak A., Sayilir A., Yesil Y., Balcik O. S., ... Celik T. Elevated serum angiotensin converting enzyme levels as a reflection of bone marrow renin-angiotensin system activation in multiple myeloma // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012. V. 13. №2. P. 259-264. <https://doi.org/10.1177/1470320312437070>

43. Zamagni E. Introduction: Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma // *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma*. Springer, Cham, 2021. P. 1-5. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63662-3_1

44. Исраелян Э. Р., Головатая К. С., Бондаренко О. К., Найда А. В., Пудеева А. Х. Дебют множественной миеломы с ревматической полимиалгии // *Медицинский вестник Юга России*. 2019. №4. С. 98-104. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-98-104>

45. Maneix L. et al. The Mitochondrial Protease LonP1 Promotes Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma // *Cancers*. 2021. V. 13. №4. P. 843. <https://doi.org/10.3390/cancers13040843>

46. Barker H. F., Ball J., Drew M., Hamilton M. S., Franklin I. M. The role of adhesion molecules in multiple myeloma // *Leukemia & lymphoma*. 1992. V. 8. №3. P. 189-196. <https://doi.org/10.3109/10428199209054904>

47. Zhang Y., Zhang C., Zhou J., Zhang J., Chen X., Chen J., ... Li C. Case Report: Reversible Neurotoxicity and a Clinical Response Induced by BCMA-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Multiple Myeloma With Central Nervous System Involvement // *Frontiers in immunology*. 2021. V. 12. P. 236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.552429>

48. Giuliani N., Costa F., Marchica V. The Pathophysiology of Myeloma Bone Disease: Role of Osteoblasts and Osteocytes // *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma*. Springer, Cham, 2021. P. 37-51. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63662-3_3

49. Moonga B. S., Adebajo O. A., Wang H. J., Li S., Wu X. B., Troen B., ... Zaidi M. Differential effects of interleukin-6 receptor activation on intracellular signaling and bone resorption by isolated rat osteoclasts // *Journal of Endocrinology*. 2002. V. 173. №3. P. 395-405. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1730395>

50. Гельцер Б. И., Жилкова Н. Н., Ануфриева Н. Д., Кочеткова Е. А. Поражение костей при множественной миеломе // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011. №3. С. 11–16.

51. Andrews R. E., Chantry A. D., Ashcroft A. J. The Pathophysiology of Myeloma Bone Disease: Bone Remodeling and the Role of Osteoclasts // *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma*. Cham.: Springer, 2021. P. 7-36. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63662-3_2

52. Wiszniak S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A // *Biomolecules*. 2021. V. 11. №1. P. 128. <https://doi.org/10.3390/biom11010128>

53. Takasu M., Tanitame K., Baba Y., Akiyama Y., Tamura T., Kondo S., ... Awai K. Does chemical shift imaging offer a biomarker for the diagnosis and assessment of disease severity in multiple myeloma? A cross-sectional study // *Medicine*. 2021. V. 100. №6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024358>

54. Lin Z. S., Qin A. B., Wang S. X., Yu X. J., Dong B., Xiong Z. Y., ... Zhao M. H. A non-

invasive differential diagnostic model for light chain cast nephropathy in newly diagnosed multiple myeloma patients with renal involvement: a multicenter study // *Journal of nephrology*. P. 1-9. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00926-7>

55. Tabata R., Yasumizu R., Tabata C., Kojima M. CD20-negative low-grade B cell lymphoma showing immunophenotypic and genotypic features resembling plasma cell myeloma // *Pathology-Research and Practice*. 2013. V. 209. №7. P. 459-462. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.04.007>

56. Mykytiv V., Alwaheed A., Hashim N. A. M. Double CD38-/CD138- negative multiple myeloma // *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2019. V. 12. №1. P. 64-66. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.08.003>

57. Stege C. A. M., Nasserinejad K., Klein S. K., Timmers G.-J., Hoogendoorn M., Ypma P. F., ... Zweegman S. Improving the identification of frail elderly newly diagnosed multiple myeloma patients // *Leukemia*. 2021. P. 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01162-z>

58. Yavorkovsky L. L. Smoldering multiple myeloma 40 years later: a story of unintended disease // *Expert Review of Hematology*. 2021. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875815>

59. Terpos E., Zamagni E., Lentzsch S., Drake M. T., García-Sanz R., Abildgaard N. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group // *The Lancet Oncology*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3)

60. Garcia-Gomez A., Li T., de la Calle-Fabregat C., Rodríguez-Ubreva J., Ciudad L., Català-Moll F., ... Ballestar E. Targeting aberrant DNA methylation in mesenchymal stromal cells as a treatment for myeloma bone disease // *Nature Communications*. 2021. V. 12. №1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20715-x>

61. Scott K., Hayden P. J., Will A., Wheatley K., Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. №4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010816>

62. Moreau P., Sonneveld P., Boccadoro M., Cook G., Mateos M. V., Nahi H., ... Einsele H. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network // *Haematologica*. 2019. V. 104. №12. P. 2358. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224204>

63. Zuo X., Liu D. Progress in the application of minimal residual disease detection in multiple myeloma // *Journal of Hematopathology*. P. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s12308-020-00436-2>

64. O'Connor M. H., Madugula K., Smith M. Chimeric Antigen Receptor T Cells: Clinical Applications, Advances and Challenges // *Advanced Concepts in Human Immunology: Prospects for Disease Control*. Cham.: Springer, 2020. P. 319-333. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33946-3_7

65. Павлова В. Ю., Ливадный Е. С. Биотехнология CAR-T и новые возможности лечения опухолевых заболеваний // *Клиническая онкогематология*. 2021. Т. 14. №1. С. 149-156. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-1-149-156>

66. Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19 // *Онкогематология*. 2020. Т. 15. №2. С. 108-112. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-108-112>

67. Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта // *The Scientific Heritage*. 2020. №50-2 (50). С. 35-41.

68. Сабилов И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2020. №53-1 (53). С. 10-20.

69. López-Candales A., Mathur P., Xu J. Managing multiple myeloma during COVID-19: an ongoing saga. 2021. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1885882>

70. Camilleri M. et al. COVID-19 and myeloma clinical research—experience from the CARDAMON clinical trial // British Journal of Haematology. 2021. V. 192. №1. P. e14. <https://doi.org/10.1111/bjh.17168>

71. Gavriatopoulou M. et al. SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Multiple Myeloma // HemaSphere. 2021. V. 5. №3. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000547>

72. Tang A. S. O., Leong T. S., Chew L. P., Chua H. H. Successful Non-surgical Treatment of an Acute Calculous Cholecystitis in a Myeloma Patient with Covid-19: Case Report // SN comprehensive clinical medicine. 2021. V. 3. №2. P. 666-669. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00785-8>

References:

1. Mendeleeva, L. P., Votikova, O. M., Rekhina, I. G., Osmanov, E. A., Poddubnaya, I. V., Grivtsova, L. I., ... Gevorkian, T. G. (2021). Multiple myeloma. *Journal of Modern Oncology*, 22(4), 6-28. (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>

2. Becker, N. (2011). Epidemiology of multiple myeloma. *Multiple myeloma*, 25-35. https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2

3. Bence Jones, H. (1847). Papers on Chemical Pathology; *The Lancet*, 50(1247), 88-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)86528-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)86528-X)

4. Rustizky, J. V. (1873). Multiples myelom. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 3(1), 162-172. <https://doi.org/10.1007/BF02911073>

5. Kahler, O. (1889). Zur Symptomalogii des multiple Myleoms: Beobachtung von Albomosurie. *Prager Medizinische Wochenschrift*, 14. 45.

6. Semochkin, S. V. (2020). Mnozhestvennaya mieloma. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*, 13(1), 1-24. (in Russian).

7. Bolotin, S. G., Zenina, M. S., Pristupa, A. S., ... Solovieva, A. V. (2020). Clinical and Epidemiological Characteristics of Multiple Myeloma in the Ryazan Region. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*, 8(4), 541-548. (in Russian). <https://doi.org/10.23888/HMJ202084541-548>

8. Jemel, A. (2008). Cancer statistics 2008. *Ca Cancer J. Clin.*, 58, 71-96.

9. Cid Ruzafa, J., Merinopoulou, E., Baggaley, R. F., Leighton, P., Werther, W., Felici, D., & Cox, A. (2016). Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 25(8), 871-879. <https://doi.org/10.1002/pds.3927>

10. Rosenberg, P. S., Barker, K. A., & Anderson, W. F. (2015). Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(2), 410-412. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-609461>

11. Filchenkov A. A. (2019). Adipotsity kostnogo mozga pri mnozhestvennoi mielome. *Onkogematologiya*, 14(1), 60-75. (in Russian).

12. Harousseau, J. L., & Dreyling, M. (2010). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21, v155-v157. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq178>

13. Wang, S., Xu, L., Feng, J., Liu, Y., Liu, L., Wang, J., ... & Zhan, S. (2020). Prevalence and

incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis. *Frontiers in oncology*, 9, 1513. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01513>

14. Skvortsova, N., Pospelova, T., Kovynev, I., Soldatova, G., ... Nechunaeva, I. (2018). Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinical Oncohematology*, 12(1), 86-94. (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94>

15. Vinogradova, O. Y., Ptushkin, V. V., Chernikov, M. V., Kochkareva, Y. B., & Zherebtsova, V. A. (2019). Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv*, 91(7), 83-92. (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000305>

16. Kucherenko, T. Yu. (2017). Multiple myeloma in the Amur region. *Youth of the XXI century: a step into the future*, 743-744. (in Russian).

17. Mikhalev, M. A., Kuznetsova, E. Yu., Syrtseva, E. B., & Sokolova-Popova, T. A. (2016). Klinicheskii sluchai redkogo sochetaniya mnozhestvennoi mielomy i mieloproliferativnogo zabolovaniya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (5), 79-87. (in Russian).

18. Vasilev V. I., Gorodetskiy V. R., Sedyshev S. K., Probatova N. A., Pavlovskaya A. I., Varlamova M. Yu., Palshina S. G., Logunov A. L., Logvinenko O.A., Sokol E. V., Nasonov E. L., Vasilyev V. I., Gorodetsky V. R., Sedyshev S. K., Probatova N. A., Pavlovskaya A. I., Varlamova M. Yu., Palshina S. G., Logunov A. L., Logvinenko O., Sokol E. V., Nasonov E. L. (2010). Clinical manifestations of vasculitis at the onset of multiple myeloma. *Rheumatology Science and Practice*, 48(1), 81-87. (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1410>

19. Nevozhaj, A. V., & Tatarikina, N. D. (2009). Clinical picture of patients multiple myeloma in Primorye territory. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 85(2), 85-88. (in Russian).

20. Smirnov, A. V., Afanasyev, B. V., Poddubnaya, I. V., Dobronravov, V. A., Khrabrova, M. S., Zakharova, E. V., Nikitin, E. A., Kozlovskaya, L. V., Bobkova, I. N., Rameev, V. V., Batyushin, M. M., Moiseev, Ch. S., Darskaya, E. I., Pirogova, O. V., Mendeleeva, L. P., & Biryukova, L. S. (2020). Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. *Russian Archives of Internal Medicine*, 10(2), 102-118. (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118>

21. Bulanov, A. Yu., & Simarova I. B. (2018). Hemostasiological portrait of multiple myeloma. *Clinical Nephrology*, (2), 23-25. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.2.23-25>

22. Misyurina, E. N., & Misyurin, A. V. (2018). Genetic abnormalities in patients with multiple myeloma. *Clinical Nephrology*, (2), 11-14. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.2.11-14>

23. Semochkin, S. V. (2018). Diagnosis and principles of therapy of multiple myeloma. *Clinical Nephrology*, (2), 15-22. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.2.15-22>

24. Murkamilov, I., Sabirov, I., Fomin, V., Murkamilova, Zh., & Yusupov, F. (2021). Electrolytic imbalance and heart arrhythmies in chronic kidney disease. *Scientific heritage*, 60-2(60), 55-70. (in Russian). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-55-70>

25. Shatokhin, Y. V., & Bakulina, E. S. (2012). Features of clinical course of multiple myelomas at long-term polychemotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 5. (in Russian).

26. Mironova, D. A., Koroleva, L. Yu., Samoilova, O. S., & Mironova, N. V. (2020). Venous thromboembolic complications in oncohematology (brief review). *Meditinskii almanakh*, 62(1), 20-26. (in Russian).

27. Leebeek, F. W. (2016). Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thrombosis research*, 140, S76-S80. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30103-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30103-7)

28. Carrier, M., Le Gal, G., Tay, J., Wu, C., & Lee, A. Y. (2011). Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(4), 653-663. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x>
29. Smirnova, O. V., Manchuk, V. T., & Agilova, Y. N. (2015). Clinical and Immunological Features of Infectious Complications in Patients with Multiple Myeloma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 70(5), 534-540. (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1439>
30. Novikova, A. A., Klyasova, G. A., Griбанова, E. O., Okhmat, V. A., Ryzhko, V. V., & Savchenko, V. G. (2018). Infectious complications in patients with multiple myeloma on first chemotherapy cycle. *Oncohematology*, 13(3), 63-75. (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75>
31. Bolli, N., Martinelli, G., & Cerchione, C. (2020). The molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Hematology Reports*, 12(3). 9054-9054. <https://doi.org/10.4081/hr.2020.9054>
32. Padala, S. A., Barsouk, A., Barsouk, A., Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., ... & Ajebo, G. H. (2021). Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
33. Kaweme, N. M., Changwe, G. J., & Zhou, F. (2021). Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Frontiers in Medicine*, 8, 180. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.612696>
34. Rekhina, I. G., & Mendeleeva, L. P. (2017). Current approaches to treating of patients with multiple myeloma with renal failure: Questions and proofs. *Terapevticheskii arkhiv*, 89(7). 112-117. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2017897112-117>
35. Bessmeltsev, S. S. (2013). Multiple myeloma (management of newly diagnosed patients): literature review and our on data. Part II. *Clinical hematology oncology*, 6(4). 379-414. (in Russian).
36. Samoylovich, M. P., Griazeva, I. V., Mazing, A. V., Lapin, S. V., & Klimovich, V. B. (2016). Immunometric Assay to Determine Free Light Chain Concentrations of Human Immunoglobulins. *Medical Immunology (Russia)*, 18(4), 385-394. (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-385-394>
37. Votyakova, O. M., Lyubimova, N. V., Turko, T. A., Yakimovich, O. Yu., & Kogarko, I. N. (2010). Clinical implication of immunoglobulin free light chains study in patients with multiple myeloma. *Bulletin of the Russian Oncology Center N.N. Blokhin RAMS*, (4:21). 16-22. (in Russian).
38. Golenkov, A. K., Trifonova, E. V., Kataeva, E. V., Mitina, T. A., Vusotskaya, L. L., Chernykh, Yu. B., Klinushkina, E. F., Belousov, K. A., Kogarko, I. N., Zakharov, S. G., Karaulov, A. V., Kogarko, B. S., & Maryina, S. A. (2019). Assay of immunoglobulin free light chains in the serum for evaluating chemotherapy efficacy in patients suffering from multiple myeloma with intact measurable paraprotein. *Russian journal of hematology and transfusiology*, 64(1), 7-15. (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15>
39. Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., ... & Rajkumar, S. V. (2006). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9), 1467-1473. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284>
40. Martín-Nares, E., Saavedra-González, V., Fagundo-Sierra, R., Santinelli-Núñez, B. E., Romero-Maceda, T., Calderón-Vasquez, K., & Hernandez-Molina, G. (2021). Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease. *Scientific Reports*, 11(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81321-5>

41. Hutchison, C.A., Bladé, J., Cockwell, P., Cook, M., Drayson, M., Femand, J. P., & Winearls, C. (2012). Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nature Reviews Nephrology*, 8(4), 234-243. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.14>
42. Albayrak, M., Celebi, H., Albayrak, A., Sayilir, A., Yesil, Y., Balcik, O. S., ... & Celik, T. (2012). Elevated serum angiotensin converting enzyme levels as a reflection of bone marrow renin-angiotensin system activation in multiple myeloma. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 13(2), 259-264. <https://doi.org/10.1177/1470320312437070>
43. Zamagni, E. (2021). Introduction: Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma. *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma*. Cham., Springer, 1-5. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63662-3_1
44. Israelyan, E. R., Golovataya, C. S., Bondarenko, O. K., Nayda, A. V., & Pudeeva, A. K. (2019). Onset of multiple myeloma with rheumatic polymyalgia. *Medical Herald of the South of Russia*, 10(4), 98-104. (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-98-104>
45. Maneix, L., Sweeney, M. A., Lee, S., Iakova, P., Moree, S. E., Sahin, E., ... & Catic, A. (2021). The Mitochondrial Protease LonP1 Promotes Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma. *Cancers*, 13(4), 843. <https://doi.org/10.3390/cancers13040843>
46. Barker, H. F., Ball, J., Drew, M., Hamilton, M. S., & Franklin, I. M. (1992). The role of adhesion molecules in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*, 8(3), 189-196. <https://doi.org/10.3109/10428199209054904>
47. Zhang, Y., Zhang, C., Zhou, J., Zhang, J., Chen, X., Chen, J., ... & Li, C. (2021). Case Report: Reversible Neurotoxicity and a Clinical Response Induced by BCMA-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Multiple Myeloma With Central Nervous System Involvement. *Frontiers in immunology*, 12, 236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.552429>
48. Giuliani, N., Costa, F., & Marchica, V. (2021). The Pathophysiology of Myeloma Bone Disease: Role of Osteoblasts and Osteocytes. *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma*. Cham., Springer, 37-51. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63662-3_3
49. Moonga, B. S., Adebajo, O. A., Wang, H. J., Li, S., Wu, X. B., Troen, B., ... & Zaidi, M. (2002). Differential effects of interleukin-6 receptor activation on intracellular signaling and bone resorption by isolated rat osteoclasts. *Journal of Endocrinology*, 173(3), 395-405. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1730395>
50. Heltser, B. I., Zhilkova, N. N., Anufrieva, N. D., Kochetkova, E. A. (2011). Bone lesions in case of multiple myeloma. *Pacific Medical Journal*, (3), 11-16. (in Russian).
51. Andrews, R. E., Chantry, A. D., & Ashcroft, A. J. The Pathophysiology of Myeloma Bone Disease: Bone Remodelling and the Role of Osteoclasts. *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma*. Cham., Springer, 7-36. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63662-3_2
52. Wiszniak, S., & Schwarz, Q. (2021). Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*, 11(1), 128. <https://doi.org/10.3390/biom11010128>
53. Takasu, M., Tanitame, K., Baba, Y., Akiyama, Y., Tamura, T., Kondo, S., ... & Awai, K. (2021). Does chemical shift imaging offer a biomarker for the diagnosis and assessment of disease severity in multiple myeloma? A cross-sectional study. *Medicine*, 100(6). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024358>
54. Lin, Z. S., Qin, A. B., Wang, S. X., Yu, X. J., Dong, B., Xiong, Z. Y., ... & Zhao, M. H. A non-invasive differential diagnostic model for light chain cast nephropathy in newly diagnosed multiple myeloma patients with renal involvement: a multicenter study. *Journal of nephrology*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00926-7>
55. Tabata, R., Yasumizu, R., Tabata, C., & Kojima, M. (2013). CD20-negative low-grade B

cell lymphoma showing immunophenotypic and genotypic features resembling plasma cell myeloma. *Pathology-Research and Practice*, 209(7), 459-462. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.04.007>

56. Mykytiv, V., Alwaheed, A., & Hashim, N. A. M. (2019). Double CD38–/CD138– negative multiple myeloma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 12(1), 64-66. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.08.003>

57. Stege, C. A. M., Nasserinejad, K., Klein, S. K., Timmers, G.-J., Hoogendoorn, M., Ypma, P. F., ... Zweegman, S. (2021). Improving the identification of frail elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Leukemia*, 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01162-z>

58. Yavorkovsky, L. L. (2021). Smoldering multiple myeloma 40 years later: a story of unintended disease. *Expert Review of Hematology*. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875815>

59. Terpos, E., Zamagni, E., Lentzsch, S., Drake, M. T., García-Sanz, R., Abildgaard, N., ... & Myeloma Working Group. (2021). Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3)

60. Garcia-Gomez, A., Li, T., de la Calle-Fabregat, C., Rodríguez-Ubreva, J., Ciudad, L., Català-Moll, F., ... & Ballestar, E. (2021). Targeting aberrant DNA methylation in mesenchymal stromal cells as a treatment for myeloma bone disease. *Nature Communications*, 12(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20715-x>

61. Scott, K., Hayden, P. J., Will, A., Wheatley, K., & Coyne, I. (2016). Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010816>

62. Moreau, P., Sonneveld, P., Boccadoro, M., Cook, G., Mateos, M. V., Nahi, H., ... & Einsele, H. (2019). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network. *Haematologica*, 104(12), 2358. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224204>

63. Zuo, X., & Liu, D. Progress in the application of minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Journal of Hematopathology*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s12308-020-00436-2>

64. O'Connor, M. H., Madugula, K., & Smith, M. (2020). Chimeric Antigen Receptor T Cells: Clinical Applications, Advances and Challenges. *Advanced Concepts in Human Immunology: Prospects for Disease Control*. Cham., Springer, 319-333. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33946-3_7

65. Pavlova, V. Yu., & Livadnyi E. S. (2021). CAR-T Technology and New Opportunities for Tumor Treatment. *Clinical oncohematology*, 14(1), 149-156. (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-1-149-156>

66. Expert Council resolution on the specifics of multiple myeloma therapy during COVID-19 pandemic (2020). *Oncohematology*, 15(2), 108-112. (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-108-112>

67. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., Fomin, V. V. (2021). The functional state of the liver and pancreas in COVID-19: the view of the therapist. *Scientific Heritage*, (50-2 (50)), 35-41. (in Russian).

68. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., Fomin, V. V. (2020). Clinical and pathogenetic aspects of damage to the cardiovascular system in a new coronavirus infection (COVID-19). *Scientific Heritage*, (53-1 (53)), 10-20. (in Russian).

69. López-Candales, A., Mathur, P., & Xu, J. (2021). Managing multiple myeloma during COVID-19: an ongoing saga. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1885882>

70. Camilleri, M., Sive, J., Wilson, W., Pang, G., Jenner, R., Phillips, E., ... & Yong, K. (2021). COVID-19 and myeloma clinical research - experience from the CARDAMON clinical trial. *British Journal of Haematology*, 192(1), e14. <https://doi.org/10.1111/bjh.17168>

71. Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Multiple Myeloma. *HemaSphere*, 5(3), <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000547>

72. Tang, A. S. O., Leong, T. S., Chew, L. P., & Chua, H. H. (2021). Successful Non-surgical Treatment of an Acute Calculous Cholecystitis in a Myeloma Patient with Covid-19: Case Report. *SN comprehensive clinical medicine*, 3(2), 666-669. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00785-8>

Работа поступила
в редакцию 03.03.2021 г.

Принята к публикации
10.03.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Кудайбергенова И. О., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Множественная миелома и коморбидные патологии в практике врача: литературный обзор и описание клинического случая // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №4. С. 186-211. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/65/22>

Cite as (APA):

Murkamilov, I., Aitbaev, K., Kudaibergenova, I., Fomin, V., Murkamilova, Zh., & Yusupov, F. (2021). Multiple Myeloma and Comorbital Diseases in the Practice of a Doctor: A Literature Review and a Clinical Case Description. *Bulletin of Science and Practice*, 7(4), 186-211. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/65/22>