

COVID-19 ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск (КрасГМУ)

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Галанин В.В.^{1,2}, Демко И.В.^{1,2}, Бахтина В.И.^{1,2}, Гордо А.А.¹, Белоногов Д.В.¹, Кочергина Е.С.¹

Резюме

Распространение коронавирусной инфекции COVID-19 привело к значительному увеличению заболеваемости и смертности людей по всему миру. Пациенты с гемобластозами, в особенности пациенты с множественной миеломой, характеризуются большим риском тяжелых осложнений и высокой частотой неблагоприятных исходов COVID-19. Данная статья представляет собой обзор литературы, акцентированный на поиск факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 инфекции у пациентов с множественной миеломой. В настоящем обзоре рассмотрены современные сведения о причинах прогрессирования инфекционного процесса у больных множественной миеломой, а также последние литературные данные о возможных факторах неблагоприятного прогноза COVID-19 инфекции при множественной миеломе.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV, множественная миелома, инфекция, исход.

COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA (REVIEW ARTICLE)

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk (KrasSMU)

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St. 1

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3

Galanin V.V.^{1,2}, Demko I.V.^{1,2}, Bakhtina V.I.^{1,2}, Gordo A.A.¹, Belonogov D.V.¹, Kochergina E.S.¹

Resume

Spread of coronavirus infection COVID-19 entail to extremely high rate of morbidity and mortality people around the world. Blood cancer patients, especially patients with multiple myeloma have higher risk of severe complications and worse outcomes COVID-19 infection compared with the general population. This article presents is a review of recent literature focused on the search for risk factors were associated with adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with multiple myeloma. This article reviews current information about causes of progression infection in patients with multiple myeloma and modern literature data about risk factors which would be with adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with multiple myeloma.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV, multiple myeloma, infection, outcome.

Введение

Множественная миелома (ММ) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Согласно данным Европейского общества онкологов (ESMO) – ММ является вторым по распространенности онкогематологическим заболеванием и составляет от 1 – 1.8% всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов при избыточной секреции моноклонального ком-

понента (М-градиента) приводит к серьезному нарушению гуморального иммунитета. Кроме того, у пациентов с ММ наблюдается дисфункция клеточного иммунитета за счет снижения содержания CD4-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), угнетения фагоцитарной функции нейтрофилов и нарушения продукции цитокинов [3]; этот сложный сбой механизмов иммунологического надзора делает пациентов с ММ очень восприимчивыми к вирусным и бактериальным инфекциям [4]. Согласно данным крупных рандомизированных исследований, смертность от инфекционных ос-

ложений при ММ составляет от 20 – 50% [5, 6], что указывает на чрезвычайную актуальность данной проблемы. В свою очередь, повышенная восприимчивость к инфекциям у пациентов с ММ является результатом взаимодействия трех основных факторов – варианта противоопухолевой терапии, возраста пациента и осложнений, напрямую связанных с воздействием опухоли на организм больного [4, 6-9].

В декабре 2019 г. все мировое медицинское сообщество столкнулось с новым вызовом – пандемия коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2. Клинические проявления COVID-19 инфекции неспецифичны и могут варьировать от бессимптомного течения до распространенных вирусных пневмоний и смерти [10]. Основными клинико-лабораторными маркерами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются одышка, лихорадка, снижение сатурации кислорода, нейтрофилез и лимфопения [11]. Наиболее грозными осложнениями коронавирусной инфекции, помимо тяжелых пневмоний, являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок и т.п. [12, 13].

Еще в самом начале пандемии китайскими исследователями были установлены определенные особенности течения COVID-19 у разных групп пациентов в зависимости от их исходного состояния и коморбидного фона. Наиболее высокая частота осложнений и смертельных исходов была зафиксирована у пациентов с онкогематологической патологией, раком легких, или терминальной стадией онкологии какой-либо локализации, сопровождающейся метастазированием [14].

В частности, сообщалось о высокой частоте неблагоприятных исходов и госпитализаций по поводу COVID-19 у пациентов, имеющих в анамнезе ММ. Для этой группы были характерны – длительное стационарное лечение, частое развитие осложнений, исходный иммунодефицит, отсутствие данных о необходимости программной иммунохимиотерапии в текущих эпидемиологических условиях. Все перечисленное способствовало пересмотру прежних подходов к терапии и мониторингу ММ, а также поиску адекватных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в данной группе пациентов.

В настоящем обзоре рассмотрены современные представления об особенностях инфекционных осложнений у пациентов с ММ в контексте пандемии COVID-19, представлены данные о факторах риска неблагоприятного исхода.

Факторы риска развития инфекций при множественной миеломе

Как уже было сказано выше, инфекция является основной причиной смерти у больных с множественной миеломой. Так, согласно дан-

ным опубликованного онкологического регистра Швеции (от 2015 г.), включающего в себя 9253 пациента с диагностированной ММ в период с 1988 по 2004 гг. – бактериальные инфекции у пациентов с ММ составили 87% от общего числа осложнений, а вероятность их возникновения в 7 раз выше, чем в контрольной группе. Риск возникновения вирусных инфекций в исследуемой группе также оказался выше, чем в группе контроля – в 18 раз в течение первого года, и в 11 раз в течение всего периода наблюдения. Медиана наблюдения (в годах) составила 2,6 для больных ММ и 7,4 для контрольной группы. Считаем необходимым упомянуть, что особенно возросла частота тяжелых инфекций. Так у больных ММ в 7,7 раз чаще регистрировались пневмонии, в 15,6 раз чаще был диагностирован сепсис [4]. Согласно данным отечественной литературы, частота инфекций у больных de novo ММ в период проведения 1-го курса ПХТ составляет 49,5%. Среди наиболее распространенных из них – пневмонии (62,3%), инфекции мочевыводящих путей (27,3%) и герпесвирусные инфекции (24,7%) [15].

Повышенная восприимчивость организма пациента с ММ к инфекции, вероятно, является результатом взаимодействия противоопухолевой терапии и осложнений, связанных с возрастом больного и патогенезом опухоли [8].

Вторичный иммунодефицит у пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы в период до индукции химиотерапии, обусловлен следующими компонентами [9, 16, 17]:

- Гипогаммаглобулинемией, вызванной избытком моноклонального парапротеина и ингибированием поликлональных В-лимфоцитов плазматическими клетками ММ;

- Лимфопенией, в результате пролиферации опухолевых клеток в костном мозге, препятствующей нормальному кроветворению, что и определяет снижение продукции функционально активных лимфоцитов;

- Регуляторные нарушения Т-клеток (снижение активности Т-хелперов и повышение активности Т-супрессоров - инверсия соотношения CD4:CD8);

- Нарушение функции дендритных клеток и естественных киллеров;

- Изменения со стороны контрольных иммунных точек, в частности, CTLA-4 и PD-1.

Некоторые исследователи считают, что повышение уровня экспрессии ингибиторных сигнальных молекул, в частности гликопротеинового рецептора запрограммированной гибели (PD-1), может служить в качестве маркера степени тяжести инфекции, а подавление контрольных точек может в значительной степени облегчить течение сепсиса и септического шока, вызванного COVID-19 [18]. Эти данные пред-

ставляют особенный интерес в группе больных ММ, однако в настоящее время имеют исключительно теоретический характер и могут быть перспективным направлением для дальнейшего изучения.

В последние годы в литературе появляется все больше данных о роли иммунохимиопрепаратов в развитии инфекционных заболеваний. Несмотря на увеличение общей выживаемости больных благодаря применению новых лекарственных средств, на примере крупных популяционных исследований становится понятно, что в последнее десятилетие также отмечается рост числа инфекций и расширение спектра возбудителей. Blimark с соавт. [4] сообщает, что частота инфекционных осложнений особенно возросла в когорте молодых пациентов, что может быть объяснено применением новых терапевтических агентов и интенсификацией лечения; сходные результаты были получены

в других группах [8, 19]. Однако не все крупные исследования согласуются с данным утверждением, и некоторые группы не смогли продемонстрировать повышенный риск инфекций при применении иммуномодуляторов (Леналидомид, Талидомид) и ингибиторов протеасом (Бортезомиб) [6, 20]. Поэтому вопрос о том, изменились ли частота и тип инфекций с момента появления новых агентов, все еще остается предметом дискуссий.

Ниже приведена адаптированная таблица, где перечислены наиболее изученные лекарственные препараты, применяемые в терапии ММ, с указанием их влияния на риск развития инфекции и кратким описанием ключевых механизмов. За основу мы взяли таблицу из обзорной статьи итальянской группы исследователей А. Aleggria et al., дополнив ее актуальной информацией [8, 16, 21]:

Таблица 1

Иммунохимиопрепараты, используемые в лечении ММ и их связь с риском развития инфекционного процесса

Используемый препарат	Риск развития инфекции	Механизм
Дексаметазон	Повышается	Снижение клеточного иммунитета
Талидомид	Не изменяется	-
Леналидомид	Повышается	Нейтропения
Бортезомиб	Повышается	Нейтропения, уменьшение роста Т-клеток, супрессия и дисфункция дендритных и НК-клеток, изменение продукции цитокинов
Бифосфонаты	Повышается	Нарушение функции нейтрофилов
Моноклональные CD38+ антитела (Даратумумаб)	Повышается	Уменьшение количества НК-клеток и иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток

Продолжаются исследования более современных поколений таргетных препаратов и моноклональных антител. В настоящее время информации недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы. Тем не менее уже появляются первые публикации, где на примере терапии с применением Карфилозомиба и комбинаций Помалидомид+Даратумумаб продемонстрировано, что несмотря на высокую эффективность терапии опухоли и увеличение общей выживаемости пациентов, риск возникновения инфекции остается по-прежнему высоким, а состав возбудителей за последние годы претерпел значительные изменения [20, 22].

У пациентов ММ имеется ряд различных органных дисфункций и осложнений, вызванных

иммунохимиотерапией, которые повышают риск развития инфекции [6, 23, 24]:

- почечная недостаточность, как следствие почечного повреждения в результате воздействия моноклональных иммуноглобулинов, гиперкальциемии, тумор-лизис синдрома и др.);
- спинальная травма, в результате патологического перелома одного или нескольких позвонков;
- тяжелые поражения слизистых оболочек на фоне проводимой химио- и/или лучевой терапии, или вследствие реакции «трансплантат против хозяина»;
- гипергликемия, на фоне применения дексаметазона;
- трансфузионная перегрузка железом;

- мультисистемное поражение органов, в результате «отложения» моноклональных иммуноглобулинов (AL-амилоидоз, болезнь отложения легких цепей и др.).

Не стоит забывать, что ММ – болезнь пожилых людей с медианой возраста 70 лет [25, 26]. В данной возрастной группе отмечается закономерное снижение функции всех органов и систем с развитием старческой астении, различных гериатрических синдромов, когнитивных нарушений и т.п., что также может увеличить риск инфекции [6].

Особенности течения COVID-19 у пациентов с ММ

Пациенты с ММ представляют собой уязвимую группу населения с высоким риском госпитализации и смерти в случае инфицирования COVID-19 [14, 25, 27].

W. Liang с соавт. первыми сообщили о том, что пациенты с онкологией не только имели более высокий риск развития атипичной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV2, но также демонстрировали повышенный риск серьезных клинических событий (госпитализация в отделение интенсивной терапии, необходимость инвазивной вентиляции легких или смерть). Это в первую очередь связывали с исходной иммуносупрессией, проводимой химиотерапией и оперативным вмешательством по поводу опухоли [28].

Также вскоре при более детальном изучении выяснилось, что даже в группе онкологических больных можно выделить определенные нозологии, характеризующиеся более неблагоприятным течением инфекции. Так из анализа ретроспективных данных онкобольных, получавших лечение по поводу COVID-19 в госпиталях провинции Хубэй, было обнаружено, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями и метастатическими солидными опухолями имели относительно высокий риск развития тяжелых симптомов (66,67%) и смертности (34,29%) [28, 29].

Во время пандемии COVID-19 многие системы здравоохранения, в том числе и в странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи, оказались перегружены, что привело к отсутствию внимания к другим патологиям, которые требуют высокоспециализированных диагностических и терапевтических инструментов. Группа исследователей Martinez-Lopez с соавт. представила данные анализа уровня заболеваемости ММ в разных странах мира, согласно которым во время пандемии COVID-19 количество новых случаев впервые выявленной ММ уменьшилось на 15% (сравнивались показатели за 2020 и 2019 гг.), а также снизилась выживаемость пациентов с ранее установленным диагнозом ММ. Тем самым испанские коллеги сделали вывод, что многие случаи опухолевой

патологии не были вовремя диагностированы, либо пациенты умерли из-за серьезных последствий изменения работы системы здравоохранения [14]. Кроме того, прирост избыточной смертности в 2020 г. в популяции ММ был значимо выше, чем в популяции без онкологии [30]. Это отражает воздействие пандемии COVID-19 на выживаемость пациентов с ММ.

Показатели смертности пациентов с ММ от инфекции COVID-19 варьируются в широких пределах — от 24 до 55% [14, 27, 31, 32]. Так, например, согласно результатам испанских ученых, смертность у пациентов с ММ в исходе COVID-19 инфекции составила 34%, против 23% у пациентов того же возраста и пола без ММ [14]. По данным французской группы исследователей — общая смертность у всех госпитализированных пациентов по поводу COVID-19 инфекции составляет 16%, что значительно ниже, чем в группе больных ММ — 39% [33]. Таким образом, смертность у пациентов с ММ значительно выше, чем в группе пациентов без онкопатологии. Описанные здесь различия между разными странами отражают, по крайней мере частично, различные методы диагностики и лечения, а также ресурсы, доступные и используемые для лечения COVID-19 в разгар пандемии.

Прямые исследования, указывающие на повышенную восприимчивость пациентов с онкозаболеваниями, не проводились. Тем не менее, имеются сообщения, подтверждающие статистически значимо высокий риск выявления COVID-19 инфекции в этой группе больных, что может быть связано как с более частым взаимодействием пациентов с медицинскими учреждениями (риск инфекции, связанный с оказанием медицинской помощи), так и в связи с опухолевым заболеванием [34]. Эти же данные были подтверждены отдельно в группе ММ [30].

В проанализированных нами публикациях многие факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19, характерные для общей популяции, являлись статистически значимыми и для больных с ММ.

Мужской пол показал себя как независимый фактор неблагоприятного исхода как в общей популяции [35], так и для пациентов с ММ [14, 36]. Однако часть исследователей сообщают, что не смогли получить подтверждение этим данным, в том числе на довольно больших выборках пациентов [31, 37].

Такой известный предиктор неблагоприятного исхода COVID-19, как пожилой возраст пациента (старше 60-65 лет), также был подтвержден в группе ММ [14, 31, 36, 38, 39]. Более того, в одной из работ была продемонстрирована взаимосвязь между увеличением возраста больного с ММ и возрастанием риска неблагоприятного исхода инфекции COVID-19: оценочная вероятность госпитальной летальности у паци-

ентов с ММ в возрасте 40, 60 и 80 лет составляет 17,8%, 31,4% и 49,3% соответственно [32].

Имеются данные о более высокой смертности среди лиц негроидного и латиноамериканского происхождения [36, 38, 40, 41].

Клинические проявления инфекции, вызванной SARS-CoV2, крайне разнообразны. В одном из исследований при сравнении группы онкологических больных с общей популяцией - симптомы общей слабости, утомляемости и одышки чаще встречаются в первой группе [42], вероятно, это в большей степени обусловлено проявлениями основного заболевания, чем особенностями клиники коронавирусной инфекции у онкобольных.

Изменения определенных лабораторных показателей: лимфопения, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, Д-димера, интерлейкина-6 (ИЛ-6), доказано ассоциированы с риском развития неблагоприятных событий (госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), искусственная вентиляция легких или смерть) [27]. Повышение уровня вышеперечисленных лабораторных маркеров были более распространены у пациентов с ММ по сравнению с неонкологическими пациентами [14].

Патогенез ММ приводит к подавлению адаптивной иммунной системы и снижению продукции иммуноглобулинов, что в 85-90% случаев приводит к гипогаммаглобулинемии различной степени тяжести, часто именуемые в зарубежной литературе как «иммунопарез» [43, 44]. Гипогаммаглобулинемия прочно закрепились в практике врачей-онкогематологов как потенциальный фактор повышенной восприимчивости пациента к развитию тяжелых инфекций, и потенциально должна была стать фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ММ в период заболевания COVID-19 инфекцией. Тем не менее данные относительно роли иммунопареза в исходе заболевания противоречивы: от полного отсутствия взаимосвязи между выраженностью гипогаммаглобулинемии и риском смерти, до увеличения риска неблагоприятного исхода в случае глубокой гипогаммаглобулинемии (менее 400 мг/дл) [27, 31, 36]. На сегодняшний день неизвестно, предрасполагает ли иммуносупрессивное состояние онкологических больных к тяжелому заболеванию COVID-19, или же наоборот снижение иммунного ответа может снизить риск полиорганного осложнения.

В большинстве исследований неблагоприятный исход инфекции COVID-19 был связан с сопутствующими заболеваниями, в том числе у пациентов с онкологией и ММ; однако типы сопутствующих заболеваний были переменными. В том числе такие параметры как факторы сердечно-сосудистого риска (ГБ, сахарный ди-

абет, ИБС, ХСН), которые являются фактором риска неблагоприятного течения COVID-19 в общей популяции, имеют неоднозначные и противоречивые данные в группе пациентов ММ [14, 36, 37, 45, 46]. В свою очередь, наличие заболевания почек зарекомендовало себя как независимый предиктор неблагоприятного исхода в нескольких независимых исследованиях (вероятность смертельного исхода до 59%) [31, 32, 39, 42].

Численно большее количество пациентов с ММ нуждалось в неинвазивной и инвазивной вентиляции (21% и 9% соответственно) по сравнению с группой без рака (8% и 6% соответственно) [14].

Ранние данные о больных с онкологией предполагают более высокие риски у тех, кто получает системное/химиотерапевтическое лечение в течение 4 недель до начала симптомов [26, 47-49]. В последующих работах эта информация не получила подтверждения [39, 50].

Что касается больных с ММ, накопленные данные свидетельствуют об отсутствии связи между типом предшествующей системной противоопухолевой терапии с исходом коронавирусной инфекции [9, 31, 51]. Более того, активная противоопухолевая терапия в процессе лечения COVID-19 была связана с более низким риском осложнений инфекции [32, 37].

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе пациентов с ММ, ранее перенесших аутотрансплантацию костного мозга (ауто-ТГСК), смертность от COVID-19 инфекции была в разы ниже [14, 27, 31].

Ни в одной из рассмотренных нами публикаций не было данных, свидетельствующих о какой-либо значимой корреляции между активным применением определенного лекарственного средства, используемого в лечении ММ, и увеличением/уменьшением риска неблагоприятного исхода. Данное утверждение применительно и по отношению к дексаметазону, поскольку большинство пациентов получают дексаметазон в составе комбинированной терапии, ввиду чего невозможно судить о его независимом влиянии на исход. Это важно, поскольку дексаметазон один из немногих препаратов, с которыми связывают лучшую выживаемость у пациентов, получавших его в рамках терапии COVID-19 инфекции [52].

Статус заболевания ММ имеет важное значение для прогнозирования тяжести COVID-19 инфекции у конкретного больного. В исследовании Martínez-López с соавт. у пациентов с активной/прогрессирующей ММ уровень госпитальной летальности составил 49% по сравнению с 28 и 29% для пациентов с частичным или полным ответом соответственно [14]. Впоследствии еще две независимые группы ученых представили результаты, согласно которым у пациентов с хо-

рошим контролем ММ (полный ответ) частота осложнений и смертельных исходов была ниже, чем у пациентов с рецидивом заболевания или частичным ответом [31]. Таким образом, терапия ММ до достижения полного ответа может защитить пациентов от неблагоприятного исхода инфекции COVID-19.

Преимущество контроля над заболеванием (полный/частичный ответ) в контексте COVID-19 также объясняет благоприятный исход, наблюдаемый у пациентов, которые ранее получали ауто-ТГСК, поскольку у большинства из них был ответ [14, 32].

Значение цитогенетических аномалий, характерных для ММ высокого риска – (del 17p, t(4;14), amp 1q или t(14;16)), при коронавирусной инфекции требует дальнейшего изучения. Имеющиеся публикации противоречивы [14, 32].

Заключение

Инфекционные заболевания являются одними из самых частых и тяжелых осложнений в группе больных с множественной миеломой, а их возникновению предрасполагает ряд факторов, обусловленных патогенезом опухоли. Появление новой коронавирусной COVID-19 инфекции спровоцировало высокую смертность среди лиц с дефектами иммунной системы и заставила пересмотреть имеющиеся общепринятые алгоритмы и клинические протоколы лечения при многих нозологиях. Несмотря на большое количество зарегистрированных случаев COVID-19 у пациентов с множественной миеломой, остается много вопросов о взаимосвязи биологических характеристик опухоли с течением коронавирусной инфекции, о влиянии проводимой иммунохимиотерапии на исход инфекции. Количество имеющихся публикаций по данной теме все еще недостаточно, а некоторые утверждения исследователей порой противоречат друг другу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. *Leukemia*. 2017 Dec 18. doi: 10.1038/leu.2017.353. Epub ahead of print. PMID: 29251284.
3. Ivana von Metzler I, Campe J, Huenecke S, et al. COVID-19 in multiple-myeloma patients:

cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 in a short- and long-term view. *J Mol Med (Berl)*. 2022 Mar; 100(3):463-470. doi: 10.1007/s00109-021-02114-x. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34657968; PMCID: PMC8520766.

4. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan; 100(1):107-13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25344526; PMCID: PMC4281323.

5. Abbasi S, Roller J, Abdallah AO, et al. Hospitalization at the end of life in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2021 Mar 31; 21(1):339. doi: 10.1186/s12885-021-08079-x. PMID: 33789626; PMCID: PMC8011131.

6. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol*. 2019 Mar; 98(3):713-722. doi: 10.1007/s00277-019-03621-1. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680505.

7. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9219-26. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16275935.

8. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15; 49(8):1211-25. doi: 10.1086/605664. PMID: 19769539.

9. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 6; 17(1):33. doi: 10.1186/s12879-016-2155-1. PMID: 28056867; PMCID: PMC5217598.

10. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

11. Ма-Ван-дэ В.Д., Зайцев Д.Н., Филев А.П., и др. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Сибирское медицинское обозрение*. 2022; (3):40-48. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-40-48.

12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16; 325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

14. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. *Blood Cancer J*. 2020 Oct 19; 10(10):103. doi: 10.1038/s41408-020-00372-5. PMID: 33077708; PMCID: PMC7570395.

15. 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;13(3):63–75.

16. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol*. 2021 Oct 25; 12: 738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915. PMID: 34759921; PMCID: PMC8573331.

17. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г., Колядина И.В. Вторичные иммунодефициты в онкогематологии: учебно-методическое. М.: РМАНПО, 2019. 64.

18. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(6):35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-35-43.

19. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol*. 2015 Oct; 171(1):100-8. doi: 10.1111/bjh.13532. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26105211.

20. Wongsasengsak S, Kopel J, Behera TR, Chakraborty R, Ball S. Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2):e95-e97. doi: 10.1111/bjh.16735. Epub 2020 May 13. PMID: 32400886.

21. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

22. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun; 22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5. PMID: 34087126.

23. Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer*. 2020 Mar 3; 20(1):170. doi: 10.1186/s12885-020-6596-y. PMID: 32126974; PMCID: PMC7055060.

24. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov; 8(11):2007-17. doi: 10.2215/CJN.12231212. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868898; PMCID: PMC3817918.

25. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 20; 9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784.

26. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250.

27. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Jun 11:2020.06.09.20126516. doi: 10.1101/2020.06.09.20126516. Update in: *Blood Cancer Discov*. 2020 Jul 30; 1(3):234-243. PMID: 32577667; PMCID: PMC7302217.

28. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.

29. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020; 10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

30. Martinez-Lopez J, Hernandez-Ibarburu G, Alonso R, et al. Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network. *Blood Cancer J*. 2021; 11(12):198. Published 2021 Dec 10. doi:10.1038/s41408-021-00588-z.

31. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020 Dec 24; 136(26):3033-3040. doi: 10.1182/blood.2020008150. PMID: 33367546; PMCID: PMC7759145.

32. Munshi NC, Anderson KC. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic!. *Blood Cancer Discov*. 2020;1(3):218-220. Published 2020 Oct 13. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0151.

33. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020; 369(6500):208-211.
34. Roel E, Pistillo A, Recalde M, et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: A population-based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*. 2022 Mar 1; 150(5):782-794. doi: 10.1002/ijc.33846. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34655476; PMCID: PMC8652827.
35. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct; 95(10):2189-2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208.
36. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1):94. Published 2020 Jul 14. doi:10.1186/s13045-020-00934-x.
37. Krejci M, Pour L, Adam Z, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. *Ann Hematol*. 2021; 100(10):2541-2546. doi:10.1007/s00277-021-04594-w.
38. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang S-Y, Nunez-Smith M. Racial and ethnic disparities in population level COVID-19 mortality. *J Gen Intern Med*. 2020 Oct; 35(10):3097-3099. doi: 10.1007/s11606-020-06081-w. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32754782; PMCID: PMC7402388.
39. Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A, et al. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. *Haematologica*. 2020 Dec 1; 105(12):2872-2878. doi: 10.3324/haematol.2020.262758. PMID: 33256391; PMCID: PMC7716370.
40. Howard G, Safford MM, Moy CS, et al. Racial differences in the incidence of cardiovascular risk factors in older Black and White adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jan; 65(1):83-90. doi: 10.1111/jgs.14472. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27666895; PMCID: PMC5258649.
41. Cook G, Ashcroft AJ, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with Multiple Myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2):e83-e86. doi: 10.1111/bjh.16874. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32438482; PMCID: PMC7280609.
42. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020 Aug 15; 17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289. PMID: 32944387; PMCID: PMC7476081.
43. Sorrig R, Klaussen TW, Salomo M, et al. Immunoparesis in newly diagnosed multiple myeloma patients: effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. *Plos One*. 2017; 12(12):e0188988. doi: 10.1371/journal.pone.0188988.
44. Heaney JLJ, Cambell JP, Iqbal G, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. *Leukemia*. 2018; 32:1727-1738. doi: 10.1038/s41375-018-0163-4.
45. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov*. 2020 Jul 31; 10(10):1465-74. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0773. Epub ahead of print. PMID: 32737082; PMCID: PMC7668225.
46. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) cohort study. *Cancer Discov*. 2020 Oct; 10(10):1514-1527. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699031; PMCID: PMC7541683.
47. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7):893-903.
48. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul; 21(7):904-913. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7. Epub 2020 May 29. PMID: 32479787; PMCID: PMC7259917.
49. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020 Oct 8; 13(1):133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7. PMID: 33032660; PMCID: PMC7542567.
50. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1919-1926.
51. Kuderer NM, Choueiri TK, ShahDP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1907-1918.
52. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv*. 2020:2020.2006.2022.20137273.

References

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rechtna I.G., et al. Multiple myeloma. Clinical guidelines. *Modern Oncology*. 2020; 22(4): 6-28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457 (In Russ.)
2. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. *Leukemia*. 2017 Dec 18. doi: 10.1038/leu.2017.353. Epub ahead of print. PMID: 29251284.
3. Ivana von Metzler I, Campe J, Huenecke S, et al. COVID-19 in multiple-myeloma patients: cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 in a short- and long-term view. *J Mol Med (Berl)*. 2022 Mar; 100(3):463-470. doi: 10.1007/s00109-021-02114-x. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34657968; PMCID: PMC8520766.
4. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan; 100(1):107-13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25344526; PMCID: PMC4281323.
5. Abbasi S, Roller J, Abdallah AO, et al. Hospitalization at the end of life in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2021 Mar 31; 21(1):339. doi: 10.1186/s12885-021-08079-x. PMID: 33789626; PMCID: PMC8011131.
6. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol*. 2019 Mar; 98(3):713-722. doi: 10.1007/s00277-019-03621-1. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680505.
7. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20; 23(36):9219-26. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16275935.
8. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15; 49(8):1211-25. doi: 10.1086/605664. PMID: 19769539.
9. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 6; 17(1):33. doi: 10.1186/s12879-016-2155-1. PMID: 28056867; PMCID: PMC5217598.
10. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.
11. Ma-Van-de V.D., Zaitsev D.N., Filev A.P., et al. Clinical and laboratory markers of the severity of the course of new coronavirus infection (COVID-19). *Siberian Medical Review*. 2022; (3):40-48. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-40-48. (In Russ.)
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16; 325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
14. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. *Blood Cancer J*. 2020 Oct 19; 10(10):103. doi: 10.1038/s41408-020-00372-5. PMID: 33077708; PMCID: PMC7570395.
15. Novikova A.A., Klyasova G.A., Griбанова E.O., Ohmat V.A., Ryzhko V.V., Savchenko V.G. Infectious complications in patients with multiple myeloma during the first course of chemotherapy. *Onkogematologia*. 2018; 13(3):63-75. (In Russ.)
16. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol*. 2021 Oct 25; 12:738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915. PMID: 34759921; PMCID: PMC8573331.
17. Poddubnaya I.V., Babicheva L.G., Kolyadina I.V. Secondary immunodeficiencies in oncohematology: tutorial. M.: RMANPO, 2019. 64. (In Russ.)
18. Ziganshin A.M., Mulyukov A.R. Mechanisms of immunopathology of sepsis of viral etiology in COVID-19. *Siberian Medical Review*. 2021; (6):35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-35-43. (In Russ.)
19. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol*. 2015 Oct; 171(1):100-8. doi: 10.1111/bjh.13532. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26105211.
20. Wongsangsak S, Kopel J, Behera TR, Chakraborty R, Ball S. Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2):e95-e97. doi: 10.1111/bjh.16735. Epub 2020 May 13. PMID: 32400886.
21. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic

review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

22. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun; 22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5. PMID: 34087126.

23. Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer*. 2020 Mar 3; 20(1):170. doi: 10.1186/s12885-020-6596-y. PMID: 32126974; PMCID: PMC7055060.

24. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov; 8(11):2007-17. doi: 10.2215/CJN.12231212. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868898; PMCID: PMC3817918.

25. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 20; 9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784.

26. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow Regional Research Institute of Radiology - a branch of the Russian Ministry of Health, 2019. 250 p. (In Russ.)

27. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Jun 11:2020.06.09.20126516. doi: 10.1101/2020.06.09.20126516. Update in: *Blood Cancer Discov*. 2020 Jul 30; 1(3):234-243. PMID: 32577667; PMCID: PMC7302217.

28. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.

29. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020; 10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

30. Martinez-Lopez J, Hernandez-Ibarburu G, Alonso R, et al. Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network. *Blood Cancer J*. 2021; 11(12):198. Published 2021 Dec 10. doi:10.1038/s41408-021-00588-z.

31. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from

the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020 Dec 24; 136(26):3033-3040. doi: 10.1182/blood.2020008150. PMID: 33367546; PMCID: PMC7759145.

32. Munshi NC, Anderson KC. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic! *Blood Cancer Discov*. 2020; 1(3):218-220. Published 2020 Oct 13. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0151.

33. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020; 369(6500):208-211.

34. Roel E, Pistillo A, Recalde M, et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: A population-based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*. 2022 Mar 1; 150(5):782-794. doi: 10.1002/ijc.33846. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34655476; PMCID: PMC8652827.

35. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct; 95(10):2189-2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208.

36. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1):94. Published 2020 Jul 14. doi:10.1186/s13045-020-00934-x.

37. Krejci M, Pour L, Adam Z, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. *Ann Hematol*. 2021; 100(10):2541-2546. doi:10.1007/s00277-021-04594-w.

38. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang S-Y, Nunez-Smith M. Racial and ethnic disparities in population level COVID-19 mortality. *J Gen Intern Med*. 2020 Oct; 35(10):3097-3099. doi: 10.1007/s11606-020-06081-w. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32754782; PMCID: PMC7402388.

39. Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A, et al. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. *Haematologica*. 2020 Dec 1; 105(12):2872-2878. doi: 10.3324/haematol.2020.262758. PMID: 33256391; PMCID: PMC7716370.

40. Howard G, Safford MM, Moy CS, et al. Racial differences in the incidence of cardiovascular risk factors in older Black and White adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jan; 65(1):83-90. doi: 10.1111/jgs.14472. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27666895; PMCID: PMC5258649.

41. Cook G, Ashcroft AJ, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with Multiple Myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2):e83-e86.

doi: 10.1111/bjh.16874. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32438482; PMCID: PMC7280609.

42. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020 Aug 15; 17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289. PMID: 32944387; PMCID: PMC7476081.

43. Sorrig R, Klaussen TW, Salomo M, et al. Immunoparesis in newly diagnosed multiple myeloma patients: effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. *Plos One*. 2017; 12(12):e0188988. doi: 10.1371/journal.pone.0188988.

44. Heaney JLJ, Cambell JP, Iqbal G, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. *Leukemia*. 2018; 32:1727-1738. doi: 10.1038/s41375-018-0163-4.

45. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov*. 2020 Jul 31;10(10):1465-74. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0773. Epub ahead of print. PMID: 32737082; PMCID: PMC7668225.

46. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) cohort study. *Cancer Discov*. 2020 Oct; 10(10):1514-1527. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699031; PMCID: PMC7541683.

47. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7):893-903.

48. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul; 21(7):904-913. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7. Epub 2020 May 29. PMID: 32479787; PMCID: PMC7259917.

49. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020 Oct 8; 13(1):133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7. PMID: 33032660; PMCID: PMC7542567.

50. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1919-1926.

51. Kuderer NM, Choueiri TK, ShahDP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with

cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1907-1918.

52. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv*. 2020:2020.2006.2022.20137273.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Галанин Владислав Васильевич, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; врач-терапевт отделения гематологии и химиотерапии №1 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск. 660049, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, 19-29.

E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Телефон: +7 (913) 553 66 96

Информация об авторах

Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; зав. легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница, г. Красноярск.

E-mail: demko64@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Бахтина Варвара Ивановна, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; зав. отделением гематологии и химиотерапии №1, Краевая клиническая больница, г. Красноярск.

E-mail: doctor.gemat@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Гордо Арина Алексеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск.

E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Белоногов Дмитрий Владимирович, студент 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск.

E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Кочергина Елизавета Сергеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им.

профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ,
г. Красноярск.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Contact information

Corresponding author: Galanin Vladislav Vasilievich, Postgraduate student of Hospital Therapy and Immunology Department with the course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky MH of the Russian Federation; therapist of hematology and chemotherapy department №1 of KGBUZ "Krai Clinical Hospital", Krasnoyarsk. 660049, Krasnoyarsk Krai, Krasnoyarsk, Karla Marksa St., 19-29.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru
Phone: +7 (913) 553 66 96

Author information

Demko Irina Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with PE course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Head of the Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk.
E-mail: demko64@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Bakhtina Varvara Ivanovna, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with the course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Head of Hematology and Chemotherapy Department №1, Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, Krasnoyarsk.

E-mail: doctor.gemat@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Gordo Arina Alexeyevna, 6th-year student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Belonogov Dmitry Vladimirovich, 6th-year student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Kochergina Yelizaveta Sergeevna, 6th-year student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.10.2022

Принята к публикации 30.11.2022

Для цитирования: Галанин В.В., Демко И.В., Бахтина В.И., Гордо А.А., Белоногов Д.В., Кочергина Е.С. COVID-19 инфекция у пациентов с множественной миеломой (обзорная статья). *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 4(28): 116-127.

Citation: Galanin V.V., Demko I.V., Bakhtina V.I., Gordo A.A., Belonogov D.V., Kochergina E.S. COVID-19 infection in patients with multiple myeloma (review article). *Bulletin of Medical Science*. 2022; 4(28): 116-127. (In Russ.)