

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования. КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Кафедра терапии ИПО

**РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:
«Миеломная болезнь»**

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Выполнила: Ординатор 1 года обучения
Красноярского государственного
медицинского университета
Пасичник Александра Николаевна

Красноярск , 2023

Определение

Множественная миелома (миеломная болезнь, генерализованная плазмоцитома, болезнь Рустицкого-Каллера) - это В-клеточная злокачественная опухоль, парапротеинемический гемобластоз, характеризующийся злокачественной опухолевой пролиферацией плазматических клеток одного клона с гиперпродукцией моноклонального иммуноглобулина или свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов.

Парапротеинемические гемобластозы — группа опухолевых заболеваний зрелых В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции иммуноглобулинов и продуцирующих в избыточном количестве патологические моноклональные иммуноглобулины и (или) различные фрагменты их молекул. Характерной особенностью парапротеинемических гемобластозов является то, что патоморфологический субстрат опухоли составляют или плазматические клетки (при миеломе) или переходные лимфоидные и лимфоидно-плазмоклеточные элементы (при болезни Вальденстрема). И те, и другие возникают из клеток-предшественниц, принадлежащих к В-клеточной линии гемопоэза.

Этиология

Специфические этиологические факторы миеломной болезни неизвестны. Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ. Установлено определенное значение ионизирующей радиации в развитии заболевания, что подтверждается повышением через 20 лет частоты заболевания среди японцев, подвергшихся атомной бомбардировке. Существуют доказательства генетической предрасположенности к развитию миеломной болезни. Большую роль играют также цитогенетические нарушения. Имеются указания на возможную роль в развитии миеломной болезни длительных контактов с нефтепродуктами, бензолом, асбестом. Необходимо также подчеркнуть большое значение недостаточной активности Т-лимфоцитов-супрессоров, что способствует неограниченной пролиферации В-клеток.

Патогенез

При миеломной болезни происходит опухолевая трансформация на уровне В-лимфоцитов-клеток памяти или плазмобластов, сохраняющих

способность созреть и дифференцироваться в плазматические клетки. Формируется клон плазматических клеток, продуцирующих однородные по иммунологическим признакам иммуноглобулины (парапротеины), принадлежащие к классам IgG, IgA, IgD, IgM, IgE. Существуют также формы миеломной болезни, при которых опухолевые клетки синтезируют только свободные легкие или тяжелые цепи. Свободные легкие цепи обнаруживаются в моче в виде белка БенсДжонса. В последние годы установлена большая роль цитокинов в пролиферации миеломных клеток. Интерферон в высоких дозах ее ингибирует. Можно выделить две патогенетических стадии заболевания: хроническую (развернутую) и острую (терминальную). В хронической стадии патоморфологический субстрат опухоли представлен однородными опухолевыми миеломными клетками с умеренной или даже низкой пролиферативной активностью, при этом миелодепрессия и симптомы интоксикации выражены умеренно, опухоль практически не выходит за пределы костного мозга и кортикального слоя кости. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания происходят онкогенные мутации в опухолевом клоне, формируются субклоны злокачественных клеток с высокой способностью к пролиферации, нарушается апоптоз опухолевых клеток, развивается терминальная стадия болезни. В этой стадии опухоль выходит за пределы костного мозга, метастазирует во внутренние органы, развиваются тяжелая миелодепрессия, выраженная интоксикация. В терминальной стадии может измениться морфологический субстрат опухоли и произойти трансформация в лимфосаркому.

Классификация

Плазмоклеточные опухоли подразделяются на:

1. моноклональную гаммапатию неясного генеза (не Ig-M тип);
2. моноклональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей;
3. плазмоклеточную (множественную) миелому;
4. варианты плазмоклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) миелому, несекретирующую миелому и плазмоклеточный лейкоз;
5. плазмоцитому.

Стадии множественной миеломы определяются классификацией по В. Durie, S. Salmon, которая была заменена на международную систему

стадирования (International Staging System – ISS). В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы.

Стадии по В. Durie, S. Salmon определяют по совокупности признаков: уровень гемоглобина, кальция, количество очагов поражения костей, уровню М-протеина и белку Бенс-Джонса.

Клинические проявления

В течении миеломной болезни выделяют бессимптомный период, развернутую клиническую и терминальную стадии.

Бессимптомный период.

Развитию клинической картины миеломной болезни всегда предшествует бессимптомный период, который имеет различную продолжительность (от 5 до 15 лет, редко — дольше). В этом периоде больные чувствуют себя удовлетворительно, остаются трудоспособными, клинических проявлений поражения внутренних органов и костной системы нет. Однако практически всегда обнаруживаются (обычно при случайном обследовании) высокая СОЭ, М-компонент в сыворотке крови при электрофорезе белков и необъяснимая протеинурия. На этой стадии заболевания количество плазматических клеток в костном мозге еще остается нормальным.

Развернутая клиническая стадия.

Период выраженных клинических проявлений характеризуется многочисленными субъективными ощущениями и симптомами поражения костей и внутренних органов. Больные жалуются на выраженную общую слабость, снижение трудоспособности, головокружение, усталость к концу рабочего дня, снижение аппетита, похудание, частые рецидивирующие воспалительные заболевания дыхательной системы, боли в костях. Указанные симптомы заставляют больного обратиться к врачу, и обычно на этой стадии клинико-лабораторное обследование больного позволяет поставить диагноз заболевания. В клинической картине развернутой стадии заболевания можно выделить следующие синдромы:

- синдром костной патологии;
- поражение системы кроветворения;
- синдром белковой патологии;
- синдром поражения почек (миеломная нефропатия);
- синдром висцеральной патологии;
- синдром вторичного иммунодефицита;

- синдром повышенной вязкости крови;
- неврологический синдром;
- гиперкальциемический синдром.

Поражение костей при миеломной болезни является ведущим клиническим синдромом и в развернутой стадии заболевания наблюдается у всех больных. В первую очередь деструкции подвергаются плоские кости (череп, таз, грудина, ребра) и позвоночник, реже — трубчатые кости (преимущественно эпифизы). Боли в костях (оссалгии) являются важнейшим клиническим признаком миеломной болезни и наблюдаются у 80-90% больных. Вначале боли в костях неинтенсивные, непостоянные, чаще всего локализуются в области пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области, в грудной клетке, быстро стихают при соблюдении постельного режима (в отличие от болей при метастазах рака в кости). Однако по мере прогрессирования заболевания боли в костях становятся более интенсивными, мучительными, резко усиливаются при движениях, поворотах, наклонах туловища. Внезапное появление острых болей может быть признаком переломов костей, которым подвержены больные миеломной болезнью.

Система кроветворения поражается при миеломной болезни с начала заболевания, однако на ранних стадиях может не быть ярких клинических проявлений. По мере прогрессирования заболевания развивается анемия. Иногда анемия является начальным и доминирующим клиническим симптомом. Анемия обусловлена сокращением красного кроветворного ростка за счет выраженной плазмоклеточной (миеломной) пролиферации. Анемия проявляется выраженной бледностью кожи и видимых слизистых оболочек, одышкой при нагрузке. Анемия обычно нормохромно-нормоцитарного характера, количество ретикулоцитов нормальное или пониженное. В мазках периферической крови иногда удается видеть образование «монетных столбиков» из эритроцитов, это затрудняет их подсчет. Количество тромбоцитов и лейкоцитов, как правило, нормальное. При далеко зашедших формах миеломной болезни отмечают нейтропения и даже тромбоцитопения (вытеснение соответствующих кроветворных ростков опухолевой тканью). Таким образом, при миеломной болезни может иметь место синдром панцитопении. В периферической крови обнаруживаются плазматические клетки.

Синдром белковой патологии является третьим важнейшим клиническим и диагностическим синдромом при миеломной болезни и обусловлен гиперпродукцией плазматическими (миеломными) клетками парапротеинов — патологических иммуноглобулинов или белка Бенс-

Джонса (легких цепей иммуноглобулинов). егких цепей иммуноглобулинов). Синдром белковой патологии имеет следующие клинико-лабораторные проявления.

1. Гиперпротеинемия — содержание общего белка в крови возрастает, как правило, выше 90-100 г/л и достигает в некоторых случаях 150-180 г/л. Гиперпротеинемия обусловлена гиперглобулинемией, количество альбуминов в сыворотке крови снижается. Гиперпротеинемией объясняются жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, резкое увеличение СОЭ, спонтанная агглютинация эритроцитов.
2. Снижение содержания в крови нормального гамма-глобулина;
3. Наличие М-компонента (градиента) на электрофореграмме белков сыворотки крови в виде четкой интенсивной гомогенной полосы, располагающейся в области γ -, β -, реже альфа2 -глобулиновой фракции; при миеломе Бенс-Джонса М-градиент обычно отсутствует. В типичных случаях миеломной болезни обычно увеличен уровень какого-либо одного класса иммуноглобулинов и в то же время снижено содержание иммуноглобулинов других классов.
4. Стойкая протеинурия, обусловленная наличием в моче патологических иммуноглобулинов или избыточной секрецией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов (белковое тело Бенс-Джонса)
5. Развитие амилоидоза наблюдается у 15% больных миеломной болезнью. Установлено, что в основе амилоидоза лежат моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов. Амилоидоз может быть локальным или системным.

Миеломная нефропатия — наиболее частый вариант поражения почек при ММ, обусловленный секрецией и экскрецией с мочой моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса), характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальца, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Достигая дистального отдела канальца, легкие цепи связываются с белком Тамма-Хорсфалла и образуют белковые цилиндры. Вследствие внутриканальцевой обструкции содержимое канальцев проникает в интерстиций. Этот процесс сопровождается миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов, индуцирующих тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз.

Миеломная нефропатия в дебюте вызывает острое повреждение почек, однако в последующем может сформироваться интерстициальный фиброз и ХБП. При редукции легких цепей в результате ХТ белковые цилиндры регрессируют, что приводит к улучшению функции почек.

Для миеломной нефропатии характерна высокая секреция моноклональных легких цепей. Их секрецию выявляют при исследовании сыворотки крови и мочи методом иммуноэлектрофореза и иммунофиксации. Если указанными методами белок Бенс-Джонса в сыворотке не выявляется и содержание его в моче не превышает 200 мг/сут, а также у пациентов с анурией целесообразно использовать количественное определение свободных ЛЦ сыворотки и их соотношение. Риск развития миеломной нефропатии увеличивается при концентрации моноклональных свободных ЛЦ в сыворотке более 500-1000мг/л, количестве белка Бенс-Джонса в моче более 2г/сут.

Дифференциальную диагностику проводят, прежде всего, с другими вариантами поражения почек при ММ, прежде всего с AL-амилоидозом и болезни депозитов легких цепей.

Синдром висцеральной патологии - выраженное поражение многих внутренних органов наблюдается при генерализации патологического процесса и развитии в них опухолевой плазмоклеточной инфильтрации. Наиболее частыми локализациями экстрамедуллярных поражений при миеломной болезни являются печень, селезенка, реже — плевральные оболочки, желудочно-кишечный тракт.

Синдром вторичного иммунодефицита - вторичный иммунодефицит при миеломной болезни развивается вследствие резкого уменьшения продукции нормальных иммуноглобулинов, чему способствует высокая активность трансформирующего ростового фактора β . Синдром недостаточности антител проявляется частыми инфекционными бактериальными осложнениями со стороны легких и бронхов (частые, рецидивирующие бронхиты, пневмонии), мочевыводящих путей (циститы, пиелонефриты).

Неврологический синдром - поражение нервной системы у больных миеломной болезнью обусловлено плазмоклеточной инфильтрацией твердой мозговой оболочки, наличием экстрадуральных миелом, изменениями костей черепа и позвонков, компрессией нервных стволов миеломными разрастаниями. Наиболее часто поражение нервной системы проявляется периферической нейропатией и выражается в мышечной слабости, снижении тактильной и болевой чувствительности, парестезиях, снижении сухожильных рефлексов.

Гиперкальциемический синдром -повышение содержания кальция в крови регистрируется у 20-40% больных, чаще всего в терминальной стадии заболевания. Гиперкальциемия обусловлена вымыванием кальция из костей в связи с остеоллизисом и проявляется тошнотой, рвотой, сонливостью,

затемнением сознания, потерей ориентации. Кристаллы кальция также в большом количестве откладываются в интерстициальную ткань почек.

Терминальная стадия.

Терминальная стадия миеломной болезни характеризуется тяжелым клиническим течением, резким обострением всей симптоматики заболевания, выраженным прогрессированием хронической почечной недостаточности вплоть до развития уремической комы, усугублением анемии, тяжелыми инфекционно-воспалительными процессами. В терминальной стадии заболевания быстро происходит разрушение костей, миелома прорастает в окружающие мягкие ткани, внутренние органы, мозговые оболочки; резко усиливаются симптомы интоксикации, появляется выраженная лихорадка, больные худеют; возможна трансформация миеломной болезни в лимфосаркому или острый плазмобластный лейкоз.

Лабораторная и инструментальная диагностика.

Помимо общеклинических лабораторных исследований пациентам с множественной миеломой необходимо провести выполнить коагулограмму и оценку суточной потери белка. Также необходимо определить соотношение белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов и β_2 -микроглобулина и исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента. Рекомендуются определение содержания свободных легких цепей в крови для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию.

Бета2-микроглобулин представляет собой легкую цепь иммуноглобулина, антигенов I класса HLA-системы (HLA-A, -B, -C) на поверхности клеток. Количество его повышается при миеломной болезни и остается нормальным при вторичных моноклоновых гаммапатиях.

Также проводится определение уровня поликлонального иммуноглобулина, определение маркеров гепатита В и С, ВИЧ.

Выполняется стерильная пункция костного мозга, цитологическое (миелограмма) и иммунофенотипическое (методом проточной цитофлуориметрии) исследование мазка КМ для подтверждения и формулирования диагноза, а также трепанобиопсия.

Необходимо выполнить цитогенетическое исследование ПК (кариотипирование и FISH) для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), del13, плоидности и изменений хромосомы 1.

Для диагностики поражений скелета выполняется КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных плазмочитом с определением их размеров. При невозможности – выполнить рентгенографию.

Всем пациентам с верифицированной ММ перед началом терапии рекомендуется для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, определения необходимости профилактики или лечения соответствующей коморбидности выполнить следующие исследования:

- электрокардиографию;
- эхокардиографию;
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;
- рентгенографию или КТ органов грудной клетки;
- эзофагогастродуоденоскопию.

Лечение

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Пациентам с симптоматической ММ рекомендуется начало специфической противоопухолевой терапии. тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с ММ без серьезной сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК.

Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – рекомендуется лечение одной из программ с включением бортезомиба – VMP или VD, в качестве альтернативы применяется леналидомид (Rd, MPR), либо проведение терапии комбинацией бендамустина и преднизолона (BP).

Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых

сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии рекомендуется применять один из следующих режимов терапии:

Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (VCD)

Бортезомиб/доксорибицин/дексаметазон (PAD)

Бортезомиб/дексаметазон (VD).

Сбор ГСК крови производится под лабораторным контролем количества стволовых кроветворных клеток в периферической крови и аферезном продукте методом проточной цитометрии для последующего выполнения аутоТГСК. Пациентам, достигшим полной ремиссии или частичной ремиссии после индукционной терапии, в случае успешного сбора ГСК крови рекомендуется выполнение ВДХТ мелфаланом и последующей трансплантации ауто-ТГСК. После трансплантации проводится консолидирующая терапия. консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 мес. после аутоТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания. Консолидирующая терапия включает в себя проведение 2–3 курсов (например, VCD, VRD). Одним из вариантов консолидирующего лечения у пациентов, у которых было собрано достаточное количество ГСК, может рассматриваться 2-я (тандемная) ауто-ТГСК. В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после 1-й или 2-й ауто-ТГСК. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе 1,3 мг/м каждые 2 нед. в течение 2 лет или до прогрессии и леналидомид в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии.

Лечение пациентов с миеломной нефропатией подразумевает кроме проведения химиотерапии, коррекцию факторов, ухудшающих функцию почек. Для борьбы с дегидратацией исключают применение диуретиков. Вводят не менее 3л физиологического раствора в сутки при отсутствии олиго и анурии. При снижении диуреза контроль введения жидкости осуществляется по ЦВД. Не следует использовать гипоосмолярные растворы (5% раствор декстрозы). При гипервискозном синдроме проводят сеансы плазмафереза. Отменяются препараты, снижающие СКФ (иАПФ, БРА), исключается применение нефротоксических препаратов. При развитии гиперкальциемии используется кальцитонин, бисфосфонаты, бескальциевый раствор для гемодиализа. При развитии метаболического ацидоза (снижение pH до 7,12 и ниже) необходимовнутривенное введение 5% раствора натрия

гидрокарбоната 200-400мл. При хроническом метаболическом ацидозе назначают основания перорально (таблетка NaHCO_3).

Почечная недостаточность при ММ – показание к немедленному началу ХТ, так как улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. ХБП, в том числе диализ-зависимая, не является противопоказанием к выполнению высокодозной ХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

Рецидивы при ММ неизбежно наступают у большинства пациентов. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах (спустя 12 мес. после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, когда ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2–3 года.

Пациентам с ММ, у которых выявляется уровень иммуноглобулина G <5 г/л и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, рекомендовано при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином для снижения риска инфекционных осложнений. Пациентам с ММ при возникновении острого или хронического болевого синдрома рекомендуется уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Множественная миелома. Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России. Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. 2020. – 73 с.
2. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 856 с.
3. Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови: — М.: Мед. лит., 2018. — 512 с.: ил.
4. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Химиотерапия больных множественной миеломой, осложненной тяжелой почечной недостаточностью // Гематол. и трансфузиол. 2010. №6. С. 9 - 13