

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: ДМН, Профессор, Демко И.В.

Руководитель ординатуры: КМН, доцент. Мосина В.А.

Реферат

Тема: Миеломная болезнь, осложнения и лечение

Выполнила: ординатор 1 года
Пасова А.А

Красноярск 2022

План

План	2
1.Введение	3
2.Этиология	3
3.Патогенез	3
4.Патологическая анатомия	5
5.Клиническая картина, лабораторные инструментальные данные	5
6.Синдром костной патологии	6
7.Поражение системы кроветворения	7
8.Синдром белковой патологии	9
9.Синдром висцеральной патологии	12
10.Синдром вторичного иммунодефицита	13
11.Клинико-лабораторные особенности редких вариантов миеломной болезни	15
12.Клинико-анатомическая классификация миеломной болезни	17
13.Список литературы	20

Введение

Миеломная болезнь (множественная миелома, генерализованная плазмоцитома, болезнь Рустицкого-Каллера) - парапротеинемический гемобластоз, характеризующийся злокачественной опухолевой пролиферацией плазматических клеток одного клона с гиперпродукцией моноклонального иммуноглобулина или свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов.

Рассматриваемое заболевание является, очевидно, следствием патологической мутации В-лимфоцитов. В основе процесса лежит диффузное или очаговое разрастание патологических плазматических клеток, продуцирующих парапротеины. Проплиферация плазматических клеток в костном мозге приводит в большинстве случаев к разрушению костного вещества, так как миеломные клетки продуцируют остеокластический фактор. Деструкции, в первую очередь, подвергаются плоские кости, позвонки, проксимальные отделы трубчатых костей. Поражение плоских костей проявляется овальными или круглыми дефектами костной ткани, соответствующие форме опухолевых узлов, без реактивных изменений миеломные дефекты не замещаются новообразованным костным веществом.

Этиология

Специфические этиологические факторы миеломной болезни неизвестны. 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. Описана мутация супрессорных генов p53 и Rb-1. Не исключается роль в развитии заболевания хронической антигенной стимуляции В-лимфоцитов и их трансформации в плазматические клетки с последующей продукцией парапротеинов. 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 созревать 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 Бенс-Джонса. В последние годы установлена большая роль цитокинов в пролиферации миеломных клеток.

Плазматические клетки синтезируют наряду с иммуноглобулинами также остеокластактивирующий фактор (интерлейкин-1-в), интерферон, фактор некроза опухоли, интерлейкин-5. В настоящее время большое внимание уделяется цитокину интерлейкину-6, который продуцируется фибробластами, макрофагами и остеобластами, является фактором роста плазматических (миеломных) клеток и тормозит их апоптоз, чему способствует также мутация генов p53 и Rb-1. В сыворотке крови больных миеломной болезнью содержание интерлейкина-6 в крови повышено, и это обусловлено гиперфункцией стромальных клеток костного мозга и гиперсекрецией ими этого цитокина.

Доказано также, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-3 усиливают стимулирующее влияние интерлейкина-6 на миеломноклеточную пролиферацию, а б-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.

Патологическая пролиферация плазматических клеток обуславливает следующие важнейшие патофизиологические сдвиги при миеломной болезни:

- деструкцию костей и поражение костного мозга, нарушение кроветворения (анемию, лейкопению, тромбоцитопению);
- иммунный дефицит и повышенную предрасположенность к инфекционно-воспалительным процессам в связи с подавлением нормальной функции иммунной системы продуктами жизнедеятельности миеломных клеток;
- развитие манифестных клинических проявлений, связанных с секрецией парапротеинов - синдрома повышенной вязкости крови, криоглобулинемии, амилоидоза, нарушений гемостаза, миеломной нефропатии.

Патологическая анатомия

Опухоль (плазмоцитомы) локализуется в костях таза, позвоночника, ребрах и вызывает развитие остеолитических и остеопорозных изменений. Характерно тяжелое поражение почек (атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, образование цилиндров в почечных канальцах, у 10% больных отложение амилоида). Наблюдаются дистрофические изменения в других органах.

Клиническая картина, лабораторные инструментальные данные

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.

Синдром костной патологии

Поражение костей при миеломной болезни является ведущим клиническим синдромом и в развернутой стадии заболевания наблюдается у всех больных. Основными факторами поражения костей являются:

- опухолевые (миеломатозные) разрастания в костях;
- продукция опухолевыми клетками остеокластактивирующего фактора (интерлейкина-1-в), активность которого усиливают лимфотоксин, фактор некроза опухоли-в, интерлейкин-6.

Указанные факторы вызывают лизис костной ткани. В первую очередь деструкции подвергаются плоские кости (череп, таз, грудина, ребра) и позвоночник, реже - трубчатые кости (преимущественно эпифизы).

И.А.Кассирский и Г.А.Алексеев (1970) подчеркивают, что клинические проявления поражения костей при миеломной болезни включают классическую триаду симптомов - боли, опухоли, переломы.

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. У некоторых больных могут появляться боли в крупных суставах рук и ног, многим ошибочно ставится диагноз ревматоидного артрита.

Внезапное появление острых болей может быть признаком переломов костей, которым подвержены больные миеломной болезнью. Переломы легко возникают под влиянием даже небольшого физического воздействия, неловкого движения, надавливания на кости.

При осмотре больных нередко можно увидеть, особенно в позднем периоде заболевания, опухолевидные деформации костей, главным образом, черепа, ребер, грудины, позвонков и реже - эпифизов длинных трубчатых костей.

Часто у больных при внешнем осмотре деформации костей нет, но определяется выраженная болезненность костей при их перкуссии.

Характерными признаками являются уменьшение роста больного в связи с уплощением тел и компрессионными переломами позвонков, а также компрессионная параплегия. Нередко опухолевые разрастания видны при осмотре, хорошо пальпируются в области костей черепа, ребер и других плоских костей.

Чрезвычайно характерные признаки поражения костей выявляются при рентгенологическом исследовании. На рентгенограммах пораженных костей соответственно расположению опухоли определяются дефекты (очаги деструкции) округлой формы различного диаметра (от нескольких миллиметров до 2-5 см и больше). Особенно демонстративны очаги деструкции на рентгенограммах черепа («дырявый череп», «симптом пробойника»). В связи с небольшой толщиной костных пластинок черепа происходит быстрое их разрушение опухолью, прорастающей из губчатого вещества. Поэтому при подозрении на миеломную болезнь необходимо в первую очередь делать рентгенографию костей черепа. Очаги деструкции и остеолизиса выявляются и в других плоских костях - лопатках, ребрах, тазовых костях. Довольно часто определяется множество мелких остеолитических очагов, что напоминает «пчелиные соты». Хорошо видны очаги деструкции также в эпифизах трубчатых костей. Деструктивный процесс в костях осложняется переломами, что хорошо выявляется на рентгенограммах. В 2% случаев солитарные миеломы рентгенологически сходны с кистами.

Деструктивно-остеопоротический процесс в позвонках приводит к их уплощению, изменению формы (клиновидная, чечевицепоподобная, «рыбьи» позвонки), компрессионным переломам. При тяжелом поражении позвонков возможно полное исчезновение их контуров.

У многих больных поражение костей проявляется не отдельными очагами деструкции (osteolysis), а диффузным остеопорозом, который часто осложняется развитием переломов.

В некоторых случаях, особенно на ранних этапах развития миеломной болезни, рентгенологические признаки поражения костей могут отсутствовать (рентгенонегативные формы заболевания), однако в этой ситуации выявить деструкцию и истончение трабекул помогает микрорадиографическое исследование.

Рентгенологические признаки поражения костей (очаги деструкции, остеопороз) вследствие миеломной болезни следует дифференцировать с поражением костей при метастазах рака щитовидной железы, предстательной железы, молочной железы, гипернефроидного рака и других злокачественных опухолей, а также с системным остеопорозом другой этиологии, в частности, сенильным.

Поражение системы кроветворения

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, а также токсическим влиянием продуктов азотного

обмена при миеломной нефропатии с развитием ХПН. Большое значение в развитии анемии имеет также снижение продукции эритропоэтина под влиянием цитокинов ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- α .

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 отмечаются 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. Классическим признаком миеломной болезни является стойкое увеличение СОЭ.

Исследование стернального костномозгового пунктата

Исследование миелограммы является важнейшим методом диагностики миеломной болезни. В стернальном пунктате отмечается пролиферация плазматических (миеломных) клеток, их количество превышает 15%. Плазматические клетки характеризуются полиморфизмом и различной степенью зрелости, в миелограмме можно видеть плазмобласты, проплазмоциты, зрелые плазматические клетки. Прогноз миеломной болезни зависит не только от количества плазматических клеток, т.е. степени пролиферации опухолевого клона, но и от степени зрелости опухолевых клеток. Чем моложе клетки, составляющие патоморфологический субстрат опухоли, тем хуже прогноз.

Согласно данным И. А. Кассирского (1970), наиболее характерны для миеломной болезни атипичные клетки типа плазмобластов - крупные клетки с базофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенным ядром, в котором содержится одна или несколько нуклеол. Встречаются плазмобласты с полиплоидными или множественными ядрами. Наряду с плазмобластами в костном мозге можно видеть более зрелые клетки - проплазмоциты и, как указывалось выше, выраженное увеличение количества зрелых плазматических клеток. Типичная плазматическая клетка характеризуется эксцентрично расположенным пикнотическим ядром с колесовидным расположением хроматина, околядерным просветлением и интенсивной базофильной цитоплазмой. Довольно часто в цитоплазме определяются вакуоли. Иногда в миеломных клетках при окраске фуксином обнаруживаются капельные фуксинофильные включения - тельца Рассела. В некоторых случаях в миеломных клетках определяются белковые кристаллы в виде палочек, ромбиков, прямоугольников. Предполагается, что это кристаллы белка Бенс-Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов).

При генерализованной диффузной форме миеломной болезни плазматические (миеломные) клетки всегда закономерно обнаруживаются в миелограмме. При множественно-очаговой или солитарной форме миеломной болезни отсутствует

диффузное поражение костного мозга, и стернальный пунктат может оказаться нормальным. В этом случае необходимо производить повторные стеральные пункции в различных участках грудины, трепанобиопсию или даже исследовать резецированные пораженные участки костей (ребер, лопатки и др.). Иногда для верификации диагноза производят прицельную пункцию очагов деструкции костей.

Синдром белковой патологии

Этот синдром является третьим важнейшим клиническим и диагностическим синдромом при миеломной болезни и обусловлен гипер-продукцией плазматическими (миеломными) клетками парапротеинов - патологических иммуноглобулинов или белка Бенс-Джонса (легких цепей иммуноглобулинов).

Синдром белковой патологии имеет следующие клинико-лабораторные проявления:

- 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 (образование «монетных столбиков» в мазке крови);
- снижение содержания в крови нормального γ -глобулина;
- наличие М-компонента (градиента) на электрофореграмме белков сыворотки крови в виде четкой интенсивной гомогенной полосы, располагающейся в области γ -, β -, реже β_2 -глобулиновой фракции; при миеломе Бенс-Джонса М-градиент обычно отсутствует. Для количественного определения классов секретируемого плазматическими клетками парапротеина применяют метод иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови с использованием моноспецифических иммунных сывороток против отдельных классов и типов легких и тяжелых цепей.

Иммуноэлектрофорез позволяет также определить количество нормальных иммуноглобулинов и величину опухолевой массы. В этих же целях может применяться метод радиальной иммунодиффузии. В типичных случаях миеломной болезни обычно увеличен уровень какого-либо одного класса иммуноглобулинов и в то же время снижено содержание иммуноглобулинов других классов. При снижении содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов G, A, M и одновременном присутствии М-градиента в моче и отсутствии его на электрофореграмме белков сыворотки крови следует думать о миеломе Бенс-Джонса (болезни легких цепей). В зависимости от класса секретируемого парапротеина различают несколько иммунохимических вариантов миеломы. Наиболее часто встречающимися иммунохимическими вариантами являются G- (уровень онклонального IgG обычно > 35 г/л) и A-миелома (уровень моноклонального IgA в крови обычно > 20 г/л). Именно эти варианты обуславливают типичную клиническую картину миеломной болезни. Варианты D, E, M являются редкими вариантами, имеют некоторые особенности клинического

течения, о чем сказано ниже. У некоторых больных в крови могут определяться моноклональные криоглобулины - холодовые антитела, реципитирующие при низкой температуре (ниже 37°C). Клинически криоглобулинемия проявляется холодовой крапивницей, акроцианозом, феноменом Рейно, трофическими изменениями конечностей;

- стойкая протеинурия, обусловленная наличием в моче патологических иммуноглобулинов или избыточной секрецией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов (белковое тело Бенс-Джонса). Легкие цепи обнаруживаются с помощью теплового теста - моча мутнеет при подогревании до 60°C за счет белка, при дальнейшем нагревании помутнение исчезает. Тепловая проба имеет низкую чувствительность и позволяет определить белок Бенс-Джонса при уровне экскреции легких цепей выше 1 г/сутки. Поэтому для достоверного выявления белка Бенс-Джонса необходимо производить электрофорез белков мочи и сравнивать полученные данные с электрофореграммой белков сыворотки крови. При наличии белка Бенс-Джонса (легких цепей иммуноглобулинов) на электрофореграмме мочи появляется гомогенная полоса (М-градиент), не совпадающая с М-градиентом сыворотки крови. Для определения типа белка Бенс-Джонса производится иммуноэлектрофоретическое исследование.

Следует учесть, что легкие цепи иммуноглобулинов в небольшом количестве могут обнаруживаться в моче при туберкулезе, вторичном амилоидозе, системных аутоиммунных заболеваниях. Однако при названной патологии в моче присутствуют одновременно легкие цепи обоих типов -- к и л, в то время как при миеломной болезни - только моноклональные легкие цепи к или л. Необходимо указать, что моноклональные легкие цепи в моче обнаруживаются не только у больных с миеломой Бенс-Джонса, но и в 50-60% случаев при G- и A-миеломе и практически у всех больных с D-миеломой. Белок Бенс-Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов) проникает в каналы почек, вызывает повреждение канальцевого эпителия, инфильтрирует интерстициальную ткань почек, что приводит к их склерозированию и развитию хронической почечной недостаточности. Установлено, что повреждение почек тяжелее и продолжительность жизни ниже при выделении с мочой л-цепей;

- развитие амилоидоза наблюдается у 15% больных миеломной болезнью.

Установлено, что в основе амилоидоза лежат моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов. Амилоидоз может быть локальным или системным. Амилоид откладывается в органы и ткани, богатые коллагеном (мышцы, околосуставные сумки и близлежащие мягкие ткани, кожу, сухожилия, суставы), вследствие чего появляются участки уплотнения кожи и клиническая симптоматика, имитирующая картину моно- или полиартрита, артроза, периартрита. Отложением амилоида объясняются значительное увеличение губ и языка (макроглоссия) и затруднения при разговоре у многих больных миеломной болезнью. Возможно развитие системного амилоидоза с поражением внутренних органов - миокарда (прогрессирующая сердечная недостаточность), желудочно-кишечного тракта (диспептические расстройства, поносы, синдром мальабсорбции), легких (дыхательная недостаточность вследствие диффузных интерстициальных изменений), почек, роговицы (слепота). Наряду с этим

амилоидное поражение печени и селезенки встречается редко. Диагностика амилоидоза трудна. Следует учитывать вышеизложенную симптоматику. Однако для верификации диагноза необходимо производить биопсию кожи, слизистых оболочек, мышц с последующим окрашиванием биоптатов на амилоид.

Поражение почек при миеломной болезни (миеломная нефропатия) наблюдается у 70-80% больных и является одним из важнейших прогностических факторов.

Основными механизмами поражения почек являются:

- избыточная экскреция легких цепей иммуноглобулинов, преципитация их при pH мочи 4,5-6,0, что приводит к повреждению канальцев почек. В связи с малыми размерами легких цепей они легко фильтруются клубочками почек, поступают в большом количестве в канальцы, реабсорбируются в них, поступают в интерстициальную ткань с последующим развитием в ней интерстициального склероза. Большое количество белка в моче приводит к образованию цилиндров, блокирующих просвет многих канальцев. В связи с избытком белка происходит также его накопление в гломерулярных и тубулярных мембранах с повреждением и некрозом стенок канальцев. В норме небольшое количество легких цепей фильтруется клубочками, полностью реабсорбируется в канальцах и расщепляется;

- инфильтрация почек миеломными клетками;
- отложение кристаллов кальция в интерстиции почек при наличии гиперкальциемии, возникающей в связи с поражением костей;
- отложение параамилоида в почках (у 10% больных миеломной болезнью).

В развитии миеломной нефропатии выделяют три стадии.

В I стадии (доклинической) изменений клубочков и почечного интерстиция еще нет, но имеются явления белковой дистрофии эпителия почечных канальцев.

Во II стадии имеются выраженная белковая дистрофия и умеренная атрофия части канальцев; изменения клубочков минимальные; в моче определяются белок, лейкоциты, эритроциты, цилиндры.

В III стадии большинство почечных канальцев заблокировано белковыми цилиндрами, эпителий канальцев атрофирован, имеется выраженный склероз интерстиция почек, значительно уменьшено количество клубочков, отмечается отложение кристаллов кальция в интерстициальной ткани. Клиническая картина в этой стадии характеризуется симптоматикой прогрессирующей почечной недостаточности.

Таким образом, для амилоидной нефропатии характерно прежде всего поражение канальцев почек, клубочки в процесс вовлекаются позже и поражение их по сравнению с канальцами менее выражено. При развитии амилоидоза поражение клубочков выражено более значительно.

Клиническая картина миеломной нефропатии характеризуется тремя основными синдромами: протеинурией, патологией мочевого осадка и хронической почечной недостаточностью. Самым первым проявлением миеломной нефропатии является протеинурия. Продолжительное время она остается изолированной. Степень выраженности ее различная и может колебаться от 1 г/сутки до 15 г/сутки и даже более. Основную массу белков мочи составляют легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса), которые выявляются с помощью тепловой пробы, электрофореза

и иммуноэлектро-фореза белков мочи. В то же время в моче, как правило, мало альбумина, так как функция клубочков долгое время остается ненарушенной, и почти весь белок мочи представлен легкими цепями иммуноглобулинов. Несмотря на значительную потерю белка с мочой, нефротический синдром не развивается.

Ранним проявлением поражения канальцев почек является синдром де Тони-Дебре-Фанкони. Он обусловлен нарушением реабсорбции в канальцах почек и характеризуется полиурией, глюкозурией, аминокацидурией, фосфатурией, нарушением способности почек подкислять и концентрировать мочу (плотность мочи остается низкой, реакция мочи обычно щелочная).

Патология мочевого осадка при миеломной нефропатии не является специфической и характеризуется цилиндрурией (гиалиновые, зернистые, реже - эпителиальные цилиндры). Микрогематурия наблюдается сравнительно редко и преимущественно у больных с геморрагическим синдромом. Выраженная лейкоцитурия появляется при присоединении инфекции мочевыводящих путей.

По мере прогрессирования поражения почек развивается хроническая почечная недостаточность. В ряде случаев течение миеломной нефропатии может осложниться развитием острой почечной недостаточности (ПРЗ). Развитию ПРЗ способствуют дегидратация (в этих условиях сильнее проявляется нефротоксическое влияние белка Бенс-Джонса), внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ. У некоторых больных миеломная нефропатия может сразу проявиться развитием острой анурии вследствие массивного выпадения белковых цилиндров в канальцах и блокадой большинства нефронов.

Необходимо обратить внимание на следующие клинические особенности миеломной нефропатии, облегчающие ее диагностику:

- миеломная нефропатия практически никогда не сопровождается развитием нефротического синдрома, несмотря на значительную протеинурию, т.е. для миеломной нефропатии не характерны отеки, асцит, гидроторакс, гиперхолестеринемия;
- содержание общего белка в сыворотке крови высокое, альбумина - нормальное, несмотря на выраженную протеинурию; поражение почек не сопровождается развитием артериальной гипертензии;
- тяжелая ангиоретинопатия при миеломной нефропатии обычно не развивается. В редких случаях при офтальмоскопии выявляются неравномерное расширение вен, гиперемия, кровоизлияния, белковые преципитаты на глазном дне.

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.

Гепатомегалия наблюдается у 15-18% больных, пункция печени выявляет плазмоклеточную инфильтрацию.

Увеличение селезенки небольшой степени отмечается у 10-15% больных.

Редко при миеломной болезни наблюдается вовлечение в патологический процесс плевральных листков, при этом развивается одно- или двусторонний геморрагический выпот. Цитологическое исследование плевральной жидкости выявляет наличие в ней плазматических клеток различной степени зрелости, кроме того, в плевральном выпоте можно обнаружить миеломные парапротеины и белок Бенс-Джонса методом электрофореза или иммуноэлектрофореза белков.

Поражение желудочно-кишечного тракта вследствие плазмоклеточной инфильтрации - довольно редкое явление. Основные его симптомы - анорексия, тошнота, упорные поносы, чрезвычайно редко выявляются язвы желудка или 12-перстной кишки. Необходимо отметить, что сходная симптоматика наблюдается и при выраженной хронической почечной недостаточности вследствие миеломной нефропатии. Возможно развитие специфической плазмоклеточной инфильтрации легких, миокарда.

По результатам патолого-анатомических исследований плазмоклеточная инфильтрация наблюдается практически во всех внутренних органах, но редко проявляется клинически.

Синдром вторичного иммунодефицита

Вторичный иммунодефицит при миеломной болезни развивается вследствие резкого уменьшения продукции нормальных иммуноглобулинов, чему способствует высокая активность трансформирующего ростового фактора в.

Синдром недостаточности антител проявляется частыми инфекционными бактериальными осложнениями со стороны легких и бронхов (частые, рецидивирующие бронхиты, пневмонии), мочевыводящих путей (циститы, пиелонефриты). В развитии этих осложнений определенную роль играет нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов. Довольно часто больные миеломной болезнью болеют острыми респираторными вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей, опоясывающим герпесом.

Синдром повышенной вязкости крови

Синдром повышенной вязкости крови наблюдается у 10% больных и представляет собой нарушение микроциркуляции вследствие высокой гиперпротеинемии. Чаще всего наблюдается при IgA-парапротеинемии.

Основные проявления гипервискозного синдрома: неврологические симптомы (головная боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, ощущение онемения и слабости в руках и ногах); нарушение зрения (снижение остроты зрения, мелькание мушек и пятен перед глазами, выявление при офтальмоскопии расширения вен); нарушение периферического кровотока в руках и ногах с трофическими изменениями кожи вплоть до акрогангрены в наиболее тяжелых случаях; геморрагический синдром. Следует подчеркнуть, что геморрагический синдром при миеломной болезни - сравнительное редкое и маловыраженное проявление заболевания в отличие от болезни Вальденстрема. Он обусловлен не только высокой вязкостью крови, но и тем, что парапротеины как бы «окутывают» тромбоциты и нарушают их функциональную активность, в первую очередь агрегацию. Кроме того, парапротеины снижают активность факторов свертывания крови. Геморрагический синдром проявляется кровоточивостью слизистых оболочек, кожными геморрагиями, иногда - носовыми кровотечениями.

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. Поражение тел позвонков может приводить к развитию синдрома сдавления корешков с расстройством чувствительности по корешковому типу, появлению выраженных болей, а в тяжелых случаях - параплегии. У некоторых больных наблюдается симптоматика поражения черепно-мозговых нервов.

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 (нефрокальциноз), что способствует развитию хронической почечной недостаточности. Нефрокальциноз выявляется при ультразвуковом исследовании и обзорной рентгенографии 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. В терминальной стадии в периферической крови могут обнаруживаться плазматические клетки в большом количестве, что объясняется снижением активности на их мембране адгезивных молекул CD44, CD56, обеспечивающих физическое взаимодействие плазматических клеток со стромальными клетками костного мозга. Продукция моноклональных иммуноглобулинов нередко снижается, несмотря на увеличение опухолевой массы.

Клинико-лабораторные особенности редких вариантов миеломной болезни

D-миелома

Этот вариант составляет 2-5% всех случаев миеломной болезни и развивается в более молодом возрасте, преимущественно у мужчин.

Характерными клинико-лабораторными особенностями D-миеломы являются:

- тяжелое течение заболевания;
- быстрая опухолевая прогрессия заболевания и развитие плазмоклеточных инфильтратов в лимфоузлах, печени, селезенке, коже, внутренних органах, мозговых оболочках;
- высокая частота почечной недостаточности;
- нормальное содержание в сыворотке крови общего белка;
- редкое выявление в сыворотке крови М-градиента в связи с тем, что IgD имеет высокую скорость катаболизма (скорость полураспада около 3 дней);
- нормальное СОЭ;
- обнаружение в моче белка Бенс-Джонса;
- неблагоприятный прогноз, средняя продолжительность жизни - 22 месяца.

E-миелома

Чрезвычайно редкий вариант миеломной болезни, в мировой литературе имеются описания лишь 20 больных с этой формой заболевания. Характерными особенностями являются быстрое прогрессирование заболевания, развитие тяжелой анемии и трансформация в острый плазмоклеточный лейкоз.

М-миелома

Заболевание встречается редко, описано 40 больных с этим вариантом миеломной болезни. М-миелома характеризуется прогрессирующим течением, гепатоспленомегалией, частым развитием ДВС-синдрома и частой трансформацией в острый плазмоклеточный лейкоз.

Миелома Бенс-Джонса

Болезнь легких цепей встречается у 12-20% больных миеломной болезнью. Основными характерными особенностями миеломы Бенс-Джонса являются:

- быстрое развитие почечной недостаточности;
- нормальное содержание общего белка и частое отсутствие М-градиента на электрофореграмме белков сыворотки крови;
- выраженная протеинурия и присутствие М-градиента на электрофореграмме белков мочи;
- гипогаммаглобулинемия;
- нормальная СОЭ.

Несекретирующая миелома

При этой форме миеломной болезни нарушается процесс секреции иммуноглобулинов плазматическими клетками в кровь, вследствие чего уровень общего белка в сыворотке крови нормальный, а М-градиент на электрофореграмме белков отсутствует. Наряду с этим отмечается гипогаммаглобулинемия за счет снижения уровня нормальных иммуноглобулинов.

Выявление патологических иммуноглобулинов (парапротеинов) в плазматических клетках производится методами иммунофлуоресценции, иммунопероксидазным методом с использованием моноспецифических антисывороток против легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Солитарная миелома

Солитарная миелома составляет 1-5% всех миелом и может быть костная и внекостная. Солитарная костная миелома проявляется опухолевым образованием в какой-либо кости, внекостномозговые могут располагаться в любых внутренних органах и тканях, но чаще всего в носоглотке, верхних дыхательных путях, коже, желудочно-кишечном тракте. При солитарной миеломе показатели периферической крови остаются нормальными, отсутствует парапротеин в крови и моче, содержание иммуноглобулинов в крови нормальное, количество плазматических клеток в костном мозге не превышает 10%. При рентгенологическом исследовании пораженного участка кости солитарная миелома определяется в виде ограниченного очага поражения, похожего на кисту. При исследовании пунктатов из солитарных миелом обнаруживаются плазматические клетки. Других очагов костных поражений не обнаруживается даже при использовании таких методов исследования, как

компьютерная томография, ядерный магнитный резонанс. В настоящее время существует точка зрения, что солитарная миелома представляет собой начальную стадию генерализованной миеломы.

Генерализация патологического процесса может произойти в любое время. У большинства больных с солитарной миеломой продолжительность жизни достигает 10 лет.

Солитарная миелома диагностируется с помощью исследования пунктата костной или внекостной опухоли, при исследовании доступной резекции пораженной кости (ребро, лопатка) и на основании рентгеновских данных.

Клинико-анатомическая классификация миеломной болезни

Клинико-анатомическая классификация миеломной болезни основана на данных рентгенологического исследования скелета и морфологическом анализе пунктатов и трепанатов костей.

Различают следующие формы миеломной болезни:

- а) солитарная миелома (костная или внекостная),
- б) генерализованная (множественная) миелома:
 - множественно-опухолевая (без диффузного распространения) - 15% всех миелом;
 - диффузно-узловая - 60% всех миелом;
 - диффузная - 24% всех миелом.

Иммунохимическая классификация

Иммунохимическая классификация основана на определении принадлежности сывороточных и мочевых парапротеинов к определенным классам Ig.

Иммунохимические варианты: G-миелома, A-миелома, D-миелома, E-миелома, M-миелома, диклоновая миелома, болезнь легких цепей, несекретирующая миелома.

Формы миеломной болезни в зависимости от «агрессивности» процесса

Н.Е.Андреева (1998) на основании комплексного клинико-лабораторного обследования больных, включая определение содержания в крови креатинина, билирубина, кальция, лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз, в2-микροглобули-на, C-реактивного протеина, митотической активности опухоли предлагает выделять:

- «тлеющую» миеломную болезнь без признаков прогрессирования в течение многих месяцев (лет);
- медленно прогрессирующую;
- быстро прогрессирующую - «агрессивную», в том числе миелому, трансформировавшуюся в саркому или острый плазмобластный лейкоз.

Э.И.Подольцова (1996), приводит следующую клиническую классификацию миеломной болезни в зависимости от активности течения заболевания:

- индолентное течение (пациенты находятся в стадии ремиссии 5 лет и более без поддерживающей химиотерапии; 5-летняя выживаемость 87,5%);
- активное течение (пациенты, у которых в результате химиотерапии 1-й линии были достигнуты ремиссия или плато; 5-летняя выживаемость 65%, 10-летняя - 17,5%, медиана выживаемости - 72 мес.);
- агрессивное течение (пациенты с первичной или вторичной резистентностью к химиотерапии и носительством HLA-B13; 5-летняя и 10-летняя выживаемость - 0%, медиана выживаемости - 24 мес.). Кроме того, как указывалось ранее, различают периоды (фазы) в течении миеломной болезни - бессимптомный, развернутый, терминальный.

Диагноз миеломной болезни

Выявление остеодеструкций (остеолизиса, остеопороза) плоских костей с помощью рентгенологического метода является важным методом диагностики, однако отсутствие поражения костей еще не исключает диагноз миеломной болезни.

Как указывалось выше, важнейший диагностический признак миеломной болезни - плазматизация костного мозга (увеличение количества плазматических клеток $> 15\%$, по некоторым данным $> 10\%$). Величины $< 10\text{-}15\%$ могут наблюдаться при реактивной плазматизации костного мозга, что бывает при инфекционно-воспалительных заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани (системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др.), аутоиммунном гепатите. И.А.Кассирский описал выраженную плазматизацию костного мозга при гипернефроидном раке.

При множественно очаговых формах миеломной болезни наблюдаются рассеянные очаги костной деструкции, но нет диффузного поражения костного мозга. При однократном исследовании стерильного пунктата плазматизация не выявляется. В этом случае необходимо произвести повторные пункции в разных участках грудины. Кроме того, приходится делать трепанобиопсию крыла подвздошной кости, проводить пункции в местах остеолитических дефектов или костных опухолей. Если поражен доступный участок кости (ребро, лопатка), то делают ее резекцию и проводят гистологическое исследование.

При невозможности выявления плазматической инфильтрации костного мозга диагноз миеломной болезни, как пишет З. Е. Андреева (1998), высоко вероятен лишь при наличии одного или более из следующих симптомов:

- М-компонент > 30 г/л;
- М-компонент < 30 г/л + выраженное снижение содержания нормальных иммуноглобулинов;
- выделение с мочой белка Бенс-Джонса > 50 мг/л.

Список литературы

1. Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. 4-е изд., перераб. и доп. К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. 656 с.
2. Патологическая анатомия. Курс лекций. Под ред. В. В. Серова, М. А. Пальцева. М.: Медицина, 1998.
3. Внутренние болезни. В двух томах. Под. ред. А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, В. С. Моисеева. ГЭОТАР-МЕД, 2001.