

ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ТЕРАПЕВТУ О МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

УЗ «11-я городская клиническая больница», г. Минск²

В статье представлена информация о множественной миеломе в соответствии с рекомендациями международных рабочих групп по изучению заболевания. Врач общей практики может заподозрить тлеющую множественную миелому при наличии необъяснимой протеинурии, синдроме ускоренного СОЭ. Активная же множественная миелома характеризуется поражением органов мишеней: гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, костные повреждения. Дальнейшие диагностические действия предполагают подтверждение/исключение остеолитических очагов и обнаружение в препарате костного мозга повышенного количества клеток с признаками клональности. Знания врачей первичного звена о диагностических критериях, необходимых исследованиях при постановке диагноза, естественном течении заболевания, возможных осложнениях и лечебных стратегиях при множественной миеломе позволят улучшить диагностику и обеспечить эффективный мониторинг состояния пациентов, получающих специфическую терапию.

Ключевые слова: *терапевт, множественная миелома.*

N. I. Artishevskaya, T. G. Rayeuneva, M. A. Savchenko, T. G. Golovko, N. A. Kruchina

WHAT A PHYSICIAN NEEDS TO KNOW ABOUT MULTIPLE MYELOMA

An article provided information about multiple myeloma in accordance with the recommendations of the International Group for the study of the disease. A general practitioner may suspect smoldering multiple myeloma in the presence of unexplained proteinuria, and increased ESR. Active multiple myeloma is characterized by damage to target organs: hypercalcemia, renal failure, anemia, bone damage. Further diagnostic actions suggest the confirmation or exclusion of osteolytic foci and detection of an increased number of cells in the bone marrow preparation with signs of clonality. Knowledge of primary care physicians about the diagnostic criteria, necessary studies for diagnosis, the natural course of the disease, possible complications and treatment strategies for multiple myeloma will improve diagnosis and ensure effective monitoring of the condition of patients receiving specific therapy.

Key words: *therapist, multiple myeloma.*

Множественная миелома (ММ) для терапевта и врача общей практики является редким заболеванием. По данным литературы ММ составляет 1% всех онкологических заболеваний и 10–13% среди гематологических опухолей. В Республике Беларусь уровень заболеваемости ММ составляет 2,3 на 100 000 населения в год. Заболевают преимущественно пожилые люди: медиана возраста на момент установления диагноза около 70 лет, лишь 5–10% составляют люди моложе 70 лет [1].

За 7 месяцев (июнь 2017 – февраль 2018 гг.) в отделении ревматологии УЗ «11 городская клиническая больница» г. Минска мы наблюдали двоих пациентов с впервые диагностированной ММ. Каждый из представленных пациентов имел отличительные особенности клиники. Своеобразие и многоликость данной патологии в каждом конкретном случае приводит к затруднению терапевта и врача общей практики. Цель данной статьи напомнить врачам первичного звена о разнообразии клиники и диагностических подходах при ММ.

Определение. Множественная миелома – В-клеточное лимфопротеративное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге, реже – в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональный иммуноглобулин (IgG, IgA, IgM, IgE) и/или легкие цепи. На самом деле ММ – это часть спектра заболеваний неизвестной этиологии от моноклональной гаммапатии до плазмноклеточной лейкемии. Множественная миелома может быть как бессимптомной (тлеющей), так и активной (симптомной) [2].

Международная рабочая группа по ММ (International Myeloma Working Group (IMWG)) определяет множественную миелому (активную) как наличие в биопсии костного мозга более 10% плазматических клеток с признаками клональности или доказанная при биопсии экстрамедуллярная плазмноклеточная опухоль в сочетании с поражением одного или нескольких органов мишеней: гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, костные повреждения.

Признаками тлеющей миеломы по версии NCCN (National Comprehensive Cancer Network) являются:

- Уровень сывороточного IgG или IgA ≥ 3 г/дл, или белок Бенса-Джонса ≥ 500 мг / 24 ч и/или плазматические клетки с признаками клональности в препарате костного мозга от 10% до 60%.
- Отсутствие определяющих миелому клинических проявлений или амилоидоза [3].

Этиология заболевания не установлена. Множество факторов рассматривается в качестве воз-

можных, но весьма дискуссионных этиологических, включая генетические, экологические и профессиональные причины, радиацию, хроническое воспаление и инфекцию. Появившаяся тенденция к более частому возникновению миеломы в более молодом возрасте, указывает на влияние экологических факторов [4].

Патогенез. Основой патогенеза ММ является генетически детерминированное нарушение созревания В-лимфоцитов, включающее несколько этапов, на каждом из которых могут возникнуть генетические aberrации. В результате образуется В-лимфоцит, продуцирующий нефункциональный иммуноглобулин – М-белок. М-белок также называют М-компонентом, М-протеином, парапротеином. Синтез М-белка приводит к развитию амилоидоза, почечной недостаточности, снижению иммунитета. М-белок может быть представлен только легкими цепями Ig с низким молекулярным весом, что позволяет ему легко попадать из крови в мочу в виде белка Бенс-Джонса.

Клиника. ММ протекает от бессимптомного варианта (вялотекущая ММ) до развернутой клинической картины с осложнениями, угрожающими жизни. Развернутой клинической картине обычно предшествует довольно продолжительный бессимптомный период от 5 до 15 лет. Об опухолевом росте в это время свидетельствует лишь синдром ускоренного СОЭ, необъяснимая протеинурия, наличие М-градиента при электрофорезе белка сыворотки крови. Чаще пациенты жалуются на боли в костях, склонность к инфекциям, общую слабость, повышенную кровоточивость. Боли в костях связаны с очагами инфильтрации различных размеров в ребрах, груди, позвоночнике, черепе и др., вначале кратковременные, в дальнейшем становятся постоянными и изнурительными и приводят к патологическим переломам. В основе патогенеза литических поражений костной ткани лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов, что сопровождается гиперкальциемией. Клинически гиперкальциемия проявляется тошнотой, рвотой, сонливостью, дезориентированностью.

Неконтролируемый рост плазматических клеток приводит не только к костной деструкции, но и к угнетению нормального кроветворения в костном мозге с последующим развитием анемии, нейтропении, тромбоцитопении. Угнетение нормального кроветворения приводит к повышенной кровоточивости и уязвимости к инфекционным заболеваниям (частые респираторные инфекции, герпетическая и пневмококковая инфекции и др.).

Нарушения микроциркуляции из-за гиперпротеинемии проявляются неврологической симпто-

матикой (головная боль, головокружение, шаткость походки, слабость в ногах и руках); периферическими ишемическими расстройствами вплоть до гангрены; снижением остроты зрения.

В случае плазмоклеточной инфильтрации твердой мозговой оболочки, компрессии нервных стволов миеломными разрастаниями можно наблюдать периферические нейропатии (мышечная слабость, сниженная чувствительность), поражение черепно-мозговых нервов и сдавление корешков спинного мозга [5].

Наиболее частым вариантом поражения почек при ММ является цилиндр-нефропатия (каст-нефропатия). Возможно развитие и более редких вариантов: AL/АН амилоидоза, болезни депозитов легких и/или тяжелых цепей, тубулоинтерстициального нефрита, криоглобулинемического нефрита и др. Цилиндр-нефропатия отличается образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев с развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Эта форма парапротеинемической нефропатии характеризуется быстрым (в течение 1–3 месяцев) формированием интерстициального фиброза и хронической почечной недостаточности. Причем при эффективной терапии основного заболевания белковые цилиндры могут подвергаться обратному развитию. Воздействие легких цепей может привести и к разрыву лизосом с выбросом ферментов внутрь клеток кубического эпителия и острым канальцевым некрозом. Известно, что острое повреждение почек при парапротеинемической нефропатии наблюдается у 26–58% пациентов [6].

Экстремедуллярные поражения наблюдают нечасто. Преимущественная их локализация – пищеварительная трубка и верхние отделы респираторной системы. При объективном исследовании обнаруживают гепатоспленомегалию. Крайне редко миелома локализована на коже. Описаны единичные случаи кожной плазмоцитомы. Выглядит экстремедуллярная миелома как плотная безболезненная опухолевая бляшка до 1 см в диаметре. При изъязвлении очага появляется боль. Наиболее распространенная локализация кожных поражений – верхняя половина тела, лицо, волосистая часть головы.

Диагностика. Международная рабочая группа по миеломе при подозрении на множественную миелому рекомендует следующие диагностические шаги: [7]: определить наличие и уровень моноклонального белка в сыворотке и моче; бета 2-микроглобулина, альбумина, лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови; а так же провести исследование миелограммы. Рентгенологическое ис-

следование костных структур выполняется обычно в зоне оссалгий.

Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)) предлагают обосновывать диагноз множественной миеломы:

- Обнаружение и оценка моноклонального (М) компонента электрофорезом белка сыворотки и/или в суточной моче.
- Исследование костного мозга с оценкой числа и особенностей плазматических клеток, их иммунофенотипирование и генетический анализ.
- Оценка литических повреждений кости обычным рентгеном или с помощью компьютерной томографии. Магнитно-резонансная томография предпочтительнее, когда подозревается компрессия спинного мозга.
- Полный анализ крови с определением креатинина сыворотки, клиренса креатинина, кальция сыворотки [7].

При определении стадийности для ММ не используют систему TNM [8]. Характеризуют агрессивность болезни тремя стадиями на основании определения в сыворотке крови уровня β-2 микроглобулина, альбумина, уровня лактатдегидрогеназы, риска хромосомных аномалий.

По наиболее распространенной классификации ММ (Ourie/Salmon, 1975) стадии заболевания определяются на основании 4 параметров: содержание М-белка, гемоглобин, уровень кальция сыворотки крови, степень костной вовлеченности. Каждая стадия подразделяется на А и В в зависимости от почечной функции [1].

Средняя продолжительность заболевания без прогрессирования в I стадии составляет 66 месяцев, во II – 42 месяца, в III – 29 месяцев.

Дифференциальный диагноз симптомной ММ проводится с другими формами парапротеинемических гемобластозов, а также с первичным системным амилоидозом, лимфомами, метастатическими раковыми процессами, системными заболеваниями соединительной ткани и др. [9]. В то же время скрининг селекции моноклонального иммуноглобулина следует проводить во всех случаях впервые выявленной протеинурии; впервые выявленной почечной недостаточности; гиперпротеинемии; необъяснимом другими причинами повышением СОЭ; полинейропатии неясного генеза; патологических переломах и остеодеструкциях.

Лечение. Пациентам с тлеющей бессимптомной миеломой специфическая терапия не рекомендуется. В случае развернутой клинической картины цель терапии состоит в том, чтобы получить максимально полный ответ на первый тур терапии.

Применяют химиотерапию, трансплантацию костного мозга, пересадку стволовых клеток, лучевую терапию, хирургическое лечение, лечение любых осложнений заболевания [10, 11, 12].

Приводим собственные наблюдения.

Случай 1. Пациентка К., 80 лет, направлена в ревматологическое отделение 11 ГКБ г. Минска 15.06.2017 г. с диагнозом: «Двусторонний коксартроз 2–3 ст., инволютивный остеопороз, осложненный компрессией L3. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, Н IIА».

При поступлении больная жаловалась на выраженную слабость, плохой аппетит, боли в позвоночнике, области тазобедренных суставов, усиливающиеся при движении. Общее состояние больной средней тяжести в связи с выраженным болевым синдромом, тахикардией, слабостью.

Кожные покровы чистые, бледные, отеков голеней нет. Границы сердца смещены влево, тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 100 уд в мин. АД 160/90 мм.рт.ст. В легких дыхание везикулярное ослабленное, не прослушивается в задненижних отделах. Над всей поверхностью легких рассеянные мелкопузырчатые хрипы. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3–4 см, край закруглен, обычной консистенции.

В общем анализе крови при поступлении анемия легкой степени, макроцитарная (Hb 96 г/л) и синдром ускоренного СОЭ (70 мм/ч). В анализе мочи протеинурия донефротического уровня (2 г/л) и микрогематурия.

В биохимическом анализе крови повышение уровня общего белка до 82,9 г/л; мочевины до 15,9 ммоль/л; креатинина до 124 ммоль/л; мочевой кислоты до 680,4 ммоль/л и С-реактивного белка – 83,2.

Наличие очагов деструкции костной ткани, нарушение функции почек, синдром ускоренного СОЭ, повышение общего белка в сыворотке крови требовали исключения онкологического процесса, в первую очередь ММ.

В рамках онкопоиска при ультразвуковом исследовании обнаружены кальцинат печени и нефролитиаз справа; при рентгенографии, и далее компьютерной томографии – двусторонний гидроторакс, вторичные изменения костей грудной клетки и позвоночника.

Состояние пациентки ухудшалось за счет усугубления анемии и почечной недостаточности. Проводилось симптоматическое лечение.

На 12-й день госпитализации пациентка умерла на фоне полиорганной недостаточности. Заключительный клинический диагноз: Множественная миелома? Патологоанатомический эпикриз: паци-

ентка страдала диффузно-узловой формой миеломной болезни. Течение заболевания осложнилось парапротеинемическим нефритом. Смерть наступила от полиорганной недостаточности. В данном случае диагноз ММ основывался на следующих данных: чрезмерно ускоренная СОЭ; высокий уровень общего белка в сыворотке крови; протеинурия; возраст пациентки; характер повреждений костной ткани (ребра, позвоночник, крестец).

Согласно критериям IMWJ заключительный клинический диагноз ММ у данной больной выставлен по 2 из 4 диагностических критериев: поражение костей (множественные остеолитические очаги, выявленные методом КТ), патология почек. Выполнение стерильной пункции позволило бы сформулировать диагноз ММ без вопросительного знака. Причиной смерти у данной пациентки явилась почечная недостаточность в результате парапротеинемического нефрита. Приведенный случай свидетельствует о высоком уровне клинической подготовки врачей отделения.

Случай 2. Пациент Б., 57 лет госпитализирован в ревматологическое отделение УЗ «11 ГКБ» г. Минска по экстренным показаниям 21.02.2018 г. с диагнозом: «Артрит плечевых суставов». До госпитализации в течение 5 дней лихорадил до 38–39°, появились боли в области плечевых суставов, был выдан больничный лист. Принимал нимесулид, антибиотик внутрь. Ранее ничем не болел. Работает водителем автобуса. При поступлении общее состояние больного средней тяжести в связи с болевым синдромом в мышцах верхнего плечевого пояса, плечевых суставах, лихорадкой. При объективном осмотре границы сердца расширены влево; край печени выступает на 2 см. Объем движений в коленных, тазобедренных, суставах голеней и стоп сохранен, болезненности нет. Движения в плечевых суставах ограничены в связи с болями. Пальпация мышц спины, предплечий, плеч болезненна. В общем анализе крови лейкоцитоз $10,1 \times 10^9$ с палочкоядерным сдвигом до 11%; СОЭ 34 мм/час. В общем анализе мочи белок 1,9 г/л; лейкоциты покрывают все поле зрения; эритроциты редким слоем. В биохимическом анализе крови мочевины 19,22 ммоль/л; креатинин 315,49 ммоль/л, С-реактивный белок 210,6, билирубин 55,59 ммоль/л. Предварительный диагноз: двусторонний плече-лопаточный периартрит, миозит мышц спины, гипертермический синдром. Пациенту назначена антибактериальная терапия (цефотаксим); диклофенак, дезинтоксикационная терапия. Посевы крови на стерильность и ультразвуковое исследование сердца позволили исключить инфекционный эндокардит.

В динамике отмечалось нарастание СОЭ до 52 мм/час, мочевины до 26,52 мкмоль/л, снижение тромбоцитов до 79×10^9 /л.

На фоне антибактериальной, дезинтоксикационной терапии нарастают признаки острого воспалительного процесса неуточненной локализации. Изменения в анализах мочи, лабораторные признаки выраженного нарушения азотвыделительной функции почек (СКФ 17 мл/мин) свидетельствуют об остром повреждении почек. Выполнена консультация нефролога, который подтвердил острое повреждение почек инфекционно-токсического генеза, необходимость исключить миеломную болезнь.

На 6-й день госпитализации в дополнение к имеющимся оссалгиям появились очень интенсивные боли в позвоночнике (грудной и поясничный отделы). При МРТ обнаружены следующие изменения: S-образное искривление оси позвоночного столба во фронтальной плоскости в пояснично-крестцовом отделе с выраженными проявлениями артроза, артрозо-артрита МП-сочленения с умеренной инфильтрацией паравerteбральных мягких тканей в зоне МП-сочленений (больше справа) с наличием на уровне L4-L5 справа небольшого жидкостного скопления в мягких тканях. Отмечается инфильтрация заднего эпидурального пространства с сужением позвоночного канала преимущественно на уровне L3-L4, L4-L5. Выраженный артроз обоих тазобедренных суставов (больше справа) с признаками кистозной перестройки наружного края правой вертлужной впадины, визуализацией параартикулярного жидкостного скопления. Сигнал от костного мозга, костных структур (позвонков, костей таза, бедренных костей) значительно неравномерно изменен.

Консультация невролога, нейрохирурга (повторно): псоит на уровне L4-L5, эпидурит L3-L4, L4-L5 (гноиный?), коксит справа, вторичная люмбоишалгия.

При рентгенографии черепа констатировано наличие очагов деструкции округлой формы, различных размеров по всем костям свода черепа.

На 15 день госпитализации нормализовалась температура, уменьшилась интенсивность болей в позвоночнике, отмечена нормализация гемоглобина, тромбоцитов, снизилась мочевина до 15,3 мкмоль/л, креатинин до 180 мкмоль/л, С-РБ до 51,22.

Консультация гематолога с выполнением стерильной пункции. Диагноз: множественная миелома, диффузно-очаговая форма, с секрецией IgG, 1 В стадия. Рекомендовано продолжить АБ-терапию, после купирования инфекционно-воспалительного процесса направить к врачу-гематологу для решения вопроса о назначении специфической терапии.

Через 2 месяца амбулаторного лечения без использования специфической терапии больной госпитализирован в неврологическое отделение УЗ «9 ГКБ» г. Минска.

В общем анализе крови анемия легкой степени (Hb 110 г/л); в биохимическом анализе крови общий белок 89 г/л; мочевина 4,4 мкмоль/л; креатинин 88,8 мкмоль/л; к-легкие цепи 1241, л-легкие цепи 7,05. При компьютерной томографии позвоночника описаны дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника по типу остеохондроза, спондилоартроза и выпячивания дисков на исследуемом уровне. Узкий спинно-мозговой канал.

Клинический диагноз: спондилит на уровне сегмента L5-S1, спондилоартрит на уровне сегмента L3-L5 с формированием комбинированного стеноза позвоночного канала на уровне межпозвонковых дисков L4-L5, L5-S1, диффузные протрузии межпозвонковых дисков в сегменте L4-S1, легкий стойкий болевой синдром. Множественная миелома с секрецией IgG, II стадия. Остеодеструктивный синдром: множественное поражение костей свода черепа. Рекомендовано продолжить лечение у гематолога.

Таким образом, приведенные случаи свидетельствуют о том, что клиническая диагностика редких заболеваний (к которым относится и множественная миелома) возможна даже до проведения высокоспецифичных методов, которые являются завершающим этапом постановки диагноза.

Литература

1. Д. В. Кравченко, С. И. Ходулева, Д. К. Новик Множественная миелома. Практическое пособие для врачей. Гомель ГУ «РНПЦ и ЭЧ» 2016. – 83 с.
2. О. А. Рукавицын, Г. И. Сидорович Патаротеинемические гемобластозы. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 304 с.
3. Guideline National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma. Version 3. 2018. – November 22, 2017
4. Pratt, G. and T. C. Morris, Review of the NICE guidelines for multiple myeloma. Int J Lab Hematol, 2017. 39(1): p. 3–13.
5. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Менделеева М. П., Вотякова О. Н., Покровская О. С. и др. Гематология и трансфузиология, 2016, 61. (1. Приложение 2). – С. 1–24.
6. С. С. Бессмельцев. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Клиническая онкогематология. 2013. – № 3. – С. 237–254.
7. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, SanMiguel IJ, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myelo-

★ Случай из практики

ma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5. 117 (18):4701-5. [[Medline](#)].

8. *Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10. 33 (26):2863-9. [[Medline](#)]. [[FullText](#)]

9. *Нефрология*. Под. ред. Мухина Н. А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. – 608 с.

10. *Moreau, P., et al.*, Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017. 28(suppl_4): p. iv52-iv61.

11. *Kumar, S. K., et al.*, NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018. 16(1): p. 11–20.

12. *И. О. Стома, В. В. Смольникова, И. А. Искров, И. А. Карпов, В. Ю. Гриневич, И. Ю. Лендина, Е. А. Дерех, О. В. Герасимович* // Иммунологическое обоснование сроков вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский журнал*. 2019. – № 1. – С. 108–112.

Поступила 28.01.2019 г.