

В. К. Кошелев¹, В. К. Милькаманович², С. В. Хидченко¹

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

¹ Белорусский государственный медицинский университет;

² Белорусский государственный университет

Парапротеинемические гемобластозы — группа гематологических заболеваний, характеризующаяся пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих электрофоретически и иммунологически гомогенный (моноклональный) протеин.

Большинство моноклональных гаммапатий являются злокачественными парапротеинемиями (множественная миелома — ММ, плазмоцитомы, болезнь Waldenström, болезнь тяжелых цепей). Также существуют моноклональные гаммапатии неопределенного значения (monoclonal gammopathy of unknown significance — MGUS).

Как и большинство гематологических и онкологических аберраций, данная группа заболеваний не имеет четкой клинической симптоматики, что значительно затрудняет процесс диагностики, особенно на ранних этапах развития патологии. Даже при далеко зашедших процессах злокачественного цитогенеза, инициатива поисков его нозологической принадлежности базируется не столько на патогномности клинических проявлений, но является результатом анализа лабораторных параметров, их сочетаний, дальнейшего целенаправленного поиска биохимических, морфологических и иммунологических параметров, подтверждающих диагноз. Тем не менее, правильный сбор анамнеза, адекватная оценка жалоб пациента, физикальные методы исследования могут явиться базисом для предварительной (*in suspecto*) диагностики.

Вне зависимости от нозологической формы гемобластоза для большинства пациентов характерен анемический синдром.

Жалобы, свидетельствующие об анемическом синдроме: упорные головные боли, головокружение и шум в ушах, одышка, ощущение «нехватки воздуха», сердцебиение, реже боли в области сердца, обморочные состояния, мелькание «мушек» перед глазами, повышенная раздражительность и ослабление памяти, быстрая утомляемость и снижение работоспособности. Жалобы обусловлены гипогемоглобинемией, развитием гипоксии клеток и нарушением тканевого метаболизма. Недостаток кислорода при анемии приводит в действие ряд приспособительных механизмов, в первую очередь, со стороны органов дыхания и кровообращения. Необходимость в дополнительных механизмах особенно выражена при малейшем физическом напряжении больного, и зача-

стью это является основным предметом жалоб. Следует отметить, что анемический синдром включает в себя симптомы, общие для всех форм анемий.

Общепатологические жалобы присущи не только анемиям. Комплексная оценка анамнеза и объективных проявлений позволяет выделить такие, присущие парапротеинемиям, симптомокомплексы, как остеоартропатии и нефропатии.

Следует помнить, что анемия может стать преимущественной или единственной причиной для обоснования целенаправленного диагностического поиска. В небольшом числе случаев наблюдаются проявления, характерные для синдрома повышенной вязкости крови. Его симптомами являются периферическая нейропатия, синдром пястного канала, патологическая кровоточивость. Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия не характерны. В некоторых случаях основой предварительного диагноза могут стать язвенно-некротический, геморрагический, лихорадочный и иммунодефицитный синдромы.

Множественная миелома, как типичная злокачественная плазмоклеточная опухоль, продуцирует моноклональные иммуноглобулины, которые внедряются в прилежащую костную ткань и разрушают ее. К характерным проявлениям относятся литические поражения костей, вызывающие боль и/или переломы.

Жалобы, свидетельствующие об остеоартропатическом синдроме: боли в костях (оссалгии), боли в суставах (артралгии), припухлость, гиперемия и нарушение функции суставов (артропатия).

Оссалгии нередко наблюдаются при миеломной болезни и локализуются обычно в позвонках, ребрах, подвздошных костях, грудице, реже в трубчатых костях и черепе. Эти боли бывают спонтанными. Они хорошо выявляются при давлении на кость или легком поколачивании по ней. Могут быть корешковые боли, обусловленные прорастанием нервных стволов лейкозной опухолевой тканью.

Артралгии вызываются токсикозом и иммунными нарушениями. Нередко артралгия бывает в начале заболевания единственным симптомом не только парапротеинемий, но и гемолитической анемии, острого лейкоза, лимфогрануломатоза и др. Вследствие того при длительных упорных артралгиях неясного происхождения нужно исследовать костный мозг.

Гемобластозная артропатия обусловлена воспалением сустава и деструкцией его костных структур. Пациенты при этом жалуются на боли в суставах различной интенсивности, их припухлость и гиперемию, нарушение функции сустава различной степени. Характерно развитие диффузного остеопороза или появление отдельных остеолитических поражений, обычно в костях малого таза, черепа, позвонках, ребрах, бедренных и плечевых костях. Остеолитические поражения чаще носят множественный характер, в редких случаях образуются

солитарные интрамедуллярные массы. Увеличенная потеря костной ткани может сопровождаться гиперкальциемией. Признаками гиперкальциемии могут являться полидипсия, обезвоживание, может развиваться почечная недостаточность.

Часто отмечаются патологические переломы — нетравматические переломы или возникающие при минимальных травмах. Из-за поражения позвонков может происходить компрессия спинного мозга с развитием параплегии.

Жалобы, свидетельствующие об интоксикационном синдроме: нарастающая слабость, потливость, анорексия, похудание, кожный зуд и др. Общая слабость отмечается практически у всех гематологических больных в развернутой стадии заболевания. Она обусловлена либо циркуляторной гипоксией при анемиях, либо интоксикацией при лейкозах. Пациенты при этом жалуются на потливость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение и обморочные состояния. У пожилых людей умеренное снижение гемоглобина вызывает проявление или утяжеление признаков сердечной недостаточности.

Следует отметить, что потливость у гематологических больных чаще отмечается в дневное время, тогда как при хронических воспалительных процессах она обычно возникает ночью. Похудание, вплоть до кахексии, особенно выражено при хронических лейкозах и злокачественных лимфомах (например, лимфогрануломатозе). Кожный зуд в одних случаях обусловлен интоксикацией и распадом клеток в капиллярах дермы с высвобождением гистаминоподобных веществ, повышенным уровнем базофилов (например, при лимфогрануломатозе, хроническом миелолейкозе), в других случаях (например, при эритремии) вызывается нарушением микроциркуляции в коже, мелкими тромбами вследствие повышенной вязкости крови, гипертромбоцитозом. Иногда он сочетается с болями в кончиках пальцев рук и ног. Кожный зуд в начале заболевания возникает после бани или приема ванны, затем становится постоянным и мучительным.

Жалобы, свидетельствующие о иммунодефицитном синдроме: частые простудные заболевания, различные осложнения инфекционной природы. В связи со снижением противоинфекционного иммунитета у больных гемобластозами учащаются пневмонии, бронхиты, пиодермия, пиелонефрит и другие инфекционно-воспалительные процессы. Из-за дефектности иммунной системы могут вырабатываться антитела против нормальных клеток организма (эритроцитов, тромбоцитов, почечного эпителия) и возникать аутоиммунные осложнения — гемолиз, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гломерулонефрит и др. Развивается и прогрессирует почечная недостаточность

Почечная недостаточность обусловлена многими причинами. При парапротеинемиях наиболее часто она развивается при отложении легких цепей в дистальных канальцах нефронов или вследствие гиперкальциемии.

У 10 % пациентов развивается вторичный амилоидоз.

Признаки нефропатии, гиперкальциемия, анемия и рецидивирующие инфекции на фоне абсолютной лимфопении (вторичный иммунодефицит) обосновывают обязательное определение М-протеина (иногда присутствует в моче, а не в сыворотке крови, но в редких случаях отсутствует полностью) и/или протеинурии легких цепей, выполнения биопсии костного мозга.

Однако в большинстве случаев диагноз устанавливается по результатам обычных лабораторных тестов, которые выявляют повышение уровня общего белка в крови, протеинурию, необъяснимую анемию или почечную недостаточность. Необходимо отметить, что наличие анемии может быть преимущественной или единственной причиной диагностического поиска.

М-протеин (моноклональный иммуноглобулиновый белок), продуцируемый злокачественными плазматическими клетками, относится к IgG у 55 % пациентов, к IgA — у 20 % пациентов. Среди пациентов, продуцирующих IgG или IgA, у 40 % наблюдается протеинурия Бенс-Джонса, при которой в моче обнаруживаются свободные моноклональные легкие цепи каппа (κ) или лямбда (λ). У 15–20 % пациентов плазматические клетки секретируют только белок Бенс-Джонса. IgD-миелома составляет около 1 % случаев.

Безусловно, результаты направленного биохимического (протеинограмма), гистохимического исследования пунктата костного мозга являются ведущими доказательствами наличия у пациента парапротеинемического гемобластоза, однако в большинстве случаев диагноз устанавливается по результатам обычных лабораторных тестов, которые выявляют повышение уровня общего белка в крови, протеинурию, необъяснимую анемию или почечную недостаточность.

Лабораторная диагностика для выявления парапротеинемических гемобластозов включает следующие исследования:

- общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, мазок периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, кальций, мочева кислота, лактатдегидрогеназа, сывороточный β -2 микроглобулин);
- количественное определение иммуноглобулинов, уровень свободных легких цепей в сыворотке;
- электрофорез белка сыворотки крови с последующей иммунофиксацией;
- электрофорез мочи, исследование мочи на белок Бенс-Джонса;
- исследование костного мозга, включая обычные цитогенетические исследования и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), выявление избыточного количества плазматических клеток.

Всем пациентам необходимо выполнить рентгенографию скелета и позитронно-эмиссионную томографию или МРТ всего тела.

Анемия присутствует у 80 % пациентов, обычно она имеет нормоцитарно-нормохромный характер и отличается формированием «монетных столбиков», которые представляют собой стопки, содержащие от 3 до 12 эритроцитов. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, нормальное. Часто наблюдается повышение СОЭ > 100 мм/ч (Westergren). Возможно повышение уровней азота мочевины крови, сывороточного креатинина, лактатдегидрогеназы, бета-2 микроглобулина и сывороточной мочевой кислоты. Гиперкальциемия на момент установления диагноза присутствует у 10 % пациентов.

Сывороточный уровень бета-2 микроглобулина измеряют, если диагноз подтвержден или высоковероятен, эти данные используют вместе с уровнем сывороточного альбумина для оценки стадии поражения. Концентрация бета-2 микроглобулина напрямую зависит от опухолевой массы, а также степени тяжести почечной дисфункции.

При проведении электрофореза сыворотки крови выявляют наличие М-протеина приблизительно у 80–90 % пациентов. У остальных 10–20 % пациентов обычно присутствуют только свободные моноклональные легкие цепи (белок Бенс-Джонса) или IgD. В таких случаях наличие М-протеина почти всегда возможно выявить при проведении электрофореза белков мочи. Электроиммунофиксация может помочь идентифицировать класс иммуноглобулинов М-протеина (IgG, IgA или редко IgD, IgM либо IgE). Сывороточный анализ свободных легких цепей с определением соотношения каппа и лямбда или различий между вовлеченными и не вовлеченными легкими цепями помогает подтвердить диагноз, используется также для мониторинга эффективности терапии и обеспечения прогностических данных.

Аспирационная биопсия костного мозга выявляет наличие плазматических клеток, расположенных диффузно или в виде скоплений; диагноз миеломы устанавливается при наличии > 10 % клеток данного типа.

Рентгенография включает исследование костей скелета, при которой в 80 % случаев выявляют штампованные литические поражения костей или диффузный остеопороз.

Множественную миелому необходимо подозревать у пациентов > 40 лет с наличием персистирующих болей в костях неясной этиологии, особенно ночью или во время отдыха, других типичных симптомов, необъяснимых лабораторных отклонений или рентгенологических изменений, которые указывают на патологический перелом или литические поражения.