**Миеломная болезнь**

**Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней.**

Парапротеинемические гемобластозы (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей) представляют опухоли системы В-лимфоцитов (клеток, осуществляющих функции гуморального иммунитета). Главной особенностью данных гемобластозов является сохранение способности к дифференцировке до стадии иммуноглобулинсекретирующих клеток. Однако секретируемые иммуноглобулины отличаются однообразием структуры (моноклональный парапротеин – РIg), что объясняется происхождением их из одного опу-холевого клона клеток.

РIg могут соответствовать разным вариантам нормальных иммуноглобулинов (при плазмоклеточных опухолях – 1д0, 1дА, 1д0, 1дЕ; при лимфоклеточных – Ig М), отличаясь от них строгой однотипностью тяжелых и легких цепей, либо представляют структурно аномальные молекулы (субъединицы РIg М, изолированные фрагменты тяжелых цепей, свободные легкие цепи).

Миеломная болезнь (множественная миелома) характеризуется опухолевой пролиферацией плазматических клеток. Болезнь проявляется обычно у людей пожилого возраста, случаи заболевания в возрасте до 40 лет редки. Частота миеломной болезни составляет 3 на 100000 населения в год; мужчины болеют несколько чаще.

Этиология и патогенез. Этиология миеломной болезни неизвестна. Однако отмечена повышенная частота заболевания среди японцев, переживших ядерную бомбардировку во время второй мировой войны, через 20 лет латентного периода. Имеются также свидетельства о генетической предрасположенности к этому виду гемобластоза. Прямые доказательства вовлечения онкогенов при миеломе человека отсутствуют, однако высокая частота хромосомных транслокаций при В-клеточных опухолях и участие РНК типа С при формировании плазмоцитомы мыши позволяют предполагать роль цитогенетических нарушений в патогенезе болезни.

Клиническая картина. Заболевание может длительно протекать бессимптомно, сопровождаясь лишь увеличением СОЭ. В дальнейшем появляются слабость, похудание, боли в костях. Клинические проявления могут быть следствием поражения костей, нарушения функции иммунитета, изменений в почках, анемии, повышения вязкости крови.

Боли в костях являются наиболее частым признаком миеломы и отмечаются почти у 70% больных. Боли локализуются в позвоночнике и ребрах, возникают главным образом при движении в отличие от болей при метастазах опухолей в кости, которые усиливаются по ночам. Непрекращающиеся локализованные боли обычно указывают на патологические переломы. Разрушение кости при миеломе обусловлено пролиферацией опухолевого клона и активацией остеокластов под влиянием ост( кластактивирующего фактора, выделяемого миеломньп клетками. Лизис костей приводит к мобилизации каг ция из костей и гиперкальциемии с развитием ослож~ ний (тошнота, рвота, сонливость, сопорозное состояние, кома). Литические процессы в костях могут быть вы~ жены до такой степени, что опухолевые пролифераты и начинают пальпироваться, особенно в области черепа, ключиц и грудины. Оседание позвонков обусловливает появление признаков компрессии спинного мозга. На рентгенограммах выявляют либо очаги деструкции костной ткани, либо общий остеопороз, в первую очередь в плоских костях (рис. 16.8, на вклейке), затем в проксимального отделах трубчатых костей.

Частым клиническим признаком миеломной болезни является подверженность больных бактериальным инфекциям в связи с гипогаммаглобулинемией, снижением продукции нормальных антител.

Патология почек наблюдается более чем у полови: больных. Она связана с фильтрацией в клубочках почек избыточно продуцируемых легких цепей, которые не в гут полностью реабсорбироваться канальцевым эпителием и выделяются с мочой (протеинурия Бенс-Джонс большое количество экскретируемых легких цепей повреждает клетки канальцев, может закрывать их просвет, приводя к почечной недостаточности. В происхождении почечной недостаточности играет роль и гиперкальциемия. Ранним проявлением канальцевого поражения является синдром Де Тони – Дебре – Фанкони взрослых с нарушением реабсорбции глюкозы, аминокислот и способности почек к ацидификации и концентрированию мочи. Как правило, в моче бывает мало альбуминов поскольку функция клубочков чаще не нарушена, почти весь белок представлен легкими цепями иммуноглобулинов. При присоединении поражения клубочков возникает неселективная протеинурия, при этом возможно развитие артериальной гипертензии. Следствием гиперкальциемии может быть появление нефрокальцинатов. Кроме того, при миеломной болезни в 15% случаев развивается амилоидоз.

Покрытых иммуноглобулинами, и блокады факторов свертывания. Несмотря на гиперпротеинемию синдром повышенной вязкости крови не является частым проявлением миеломной болезни.. Гипервязкость крови, обычно при Ig А-парапротеинемии, обусповливает неврологические симптомы: головную боль, усталость, нарушение зрения, ретин.опатию. При образовании криоглобулинов отмечается синдром Рейно и нарушение микроциркуляции. Встречающиеся иногда полиневропатия, карпальный синдром и другие сенсомоторные нарушения могут быть связаны с отложением вдоль периферических нервов амилоидных масс.

У 5 – 13 % больных выявляют спленомегалию и(или) гепатомегалию вследствие инфильтрации плазматическими клетками, а также нередко и миелоидной метаплазии.

Лабораторные данные. В начальной стадии болезни изменения крови могут отсутствовать, но с генерализацией процесса у 70 % больных развивается прогрессирующая анемия нормохромного типа, связанная с замещением костного мозга опухолевыми клетками и угнетением гемопоэза опухолевыми факторами. Однако может наблюдаться и мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом фолатов и цианокобаламина. Иногда анемия является начальным и основным проявлением заболевания.

Классическим симптомом миеломной болезни является также резкое и стабильное увеличение СОЭ, порой до 80 – 90 мм/ч. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула весьма варьируют, при развернутой картине заболевания возможна лейкопения (нейтропения), иногда в крови можно выявить миеломные клетки, особенно методом лейкоконцентрации.

Для цитологической картины костномозгового пунктата характерно наличие более 10 % плазматических (миеломных) клеток, отличающихся большим многообразием структурных особенностей; наиболее специфичны для миеломной болезни атипические клетки типа плазмобластов.

По характеру пролиферации в костном мозге различают множественные опухолевые, диффузные и диффузно-узловые формы.

Для плазмоцитомы характерно обнаружение гиперпротеинемии с высокой парапротсинемией (РIg ) 30 г/л), сопровождающейся снижением нормоглобулинов, протеинурии Бенс-Джонса (легкие цепи Ig ).

Для выявления Р1д используют метод электрофореза сыворотки и концентрированной мочи в агаровом геле и ацетатцеллюлозе и метод радиальной иммунодиффузии в геле с антисыворотками к иммуноглобулинам.

Электрофорез позволяет выявить М-градиент ( полосу моноклонового белка в зоне миграции глобулинов и снижение фракции вне этой зоны). Исследование сыворотки методом радиальной иммунодиффузии позволяет определить класс РIg, выявить и оценить степень дефицита Х Ig.

Сывороточный М-ком понент в 53 % случаев относится к 1дб-, в 25 % – 1дА-, в 1 % – 1~0-типам; в 20 % случаев М-градиент отсутствует, в сыворотке и моче больных обнаруживают легкие цепи иммуноглобулинов (миелома Бенс-Джонса, болезнь легких цепей); в 1% случаев в сыворотке не обнаруживают ни М-градиента, ни легких цепей иммуноглобулинов (несекретирующая миелома). При несекретирующей миеломе РIg выявляют только внутри опухолевых клеток ИФА с моноспецифическими антисыворотками против легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов).

Обнаружена корреляция между изотипом легких цепей и длительностью жизни больных: пациенты с Х-типом легких цепей имеют более короткую продолжительность жизни, чем больные с х-типом. Остается неясным, обусловлено ли это генетически детерминированными особенностями клеточной пролиферации или тем, что зацепи более часто вызывают повреждение почек и образуют амилоид.

Несмотря на массивное вовлечение костей, уровень щелочной фосфатазы обычно не увеличен из-за отсутствия остеобластической активности.

Продолжительность жизни больных зависит от стадии, на которой диагностирована опухоль.

Причинами смерти могут быть прогрессирование миеломы, почетная недостаточность, сепсис, часть больных умирает от инфаркта миокарда, инсульта и других причин.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Классической триадой симптомов миеломной болезни является плазмоцитоз костного мозга (более 10%), сывороточный или мочевой М-компонент и остеолитические повреждения. Диагноз можно считать достоверным при выявлении двух первых признаков. Рентгенологические изменения костей имеют дополнительное значение. Исключение составляет экстрамедуллярная миелома, при которой часто вовлекается в процесс субсерозная лимфоидная ткань носоглотки и параназальных синусов без плазматизации костного мозга.

Дифференциальную диагностику проводят с макроглобулинемией Вальденстрема, характеризующейся клональной пролиферацией 1дМ-секретирующих плазматизированных лимфоцитов. Как и при миеломе, в сыворотке крови обнаруживают М-компонент (более 30 г/л), который представлен в основном 1дМ. У 20% наблюдается экскреция с мочой легких цепей, в основном м-типа.

Повышенная продукция моноклонального Ig М обусловливает синдром повышенной вязкости крови, который рачительно более выражен, чем при миеломе, отмечается неврологические нарушения, повышенная кровоточивость, инсульты. Преципитация Р1дМ на холоде (криоглобулинемия) обусловливет синдром Рейно, периферические сосудистые окклюзии с развитием язвенно-некротических осложнений. Может развиться холодовая гемолитическая агглютининовая анемия. Чаще, чем при миеломе, отмечается спленомегалия и лимфаденопатия, но отличие от миеломы отсутствуют изменения костей и ги-еркальциемия. Поражение почек наблюдается редко. костном мозге отмечается пролиферация плазматизированных лимфоидных клеток (более мелкие, чем плазматические, с вакуолизированной базофильной цитолазмой).

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике миеломной болезни и доброкачественных моноклональных гаммапатий неизвестного генеза идиопатические). Они наблюдаются у 1% людей в возрасте старше 50 лет и у 3% – старше 70 лет. У этих людей концентрация М-компонента обычно ниже 20 г/л, выявляется белок Бенс-Джонса в моче, число плазматических клеток в костном мозге не более 5%, отсутствует анемия.

Дифференциальную диагностику приходится провод,ить и с вторичными моноклоновыми гаммапатиями, которые наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях СКВ, РА, хронический активный гепатит, гемолитические анемии, смешанная криоглобулинемия), злокачественных опухолях другого генеза (рак, лейкоз), а также некоторых вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях.

Миелому Бенс-Джонса, которая может проявляться только протеинурией без увеличения СОЭ, часто ошибочно принимают за заболевание почек (нефрит, амилоидоз). При миеломе массивная протеинурия не сопровождается снижением уровня белка крови, диагноз уточняют при иммуноферментном исследовании мочи.

Лечение и прогноз. Выбор лечения и его объем зависят от стадии (распространенности) процесса. У 10 % больных миеломой наблюдается медленное прогрессирование болезни в течение многих лет, редко требующее противоопухолевой терапии. У больных с солитарной постной плазмоцитомой и экстрамедуллярной миеломой эффективна лучевая локальная терапия. У больных с 1А и 11А стадиями рекомендуется выжидательная тактика, так как у части из них возможна медленно развиваюшаяся форма болезни.

При симптомах нарастания опухолевой массы (появление болевого синдрома, анемии, увеличение уровня Р1д) необходимо назначение цитостатиков.

Стандартное лечение состоит в применении интермиттирующих курсов алкилирующих препаратов – мелфалана (8 мг/м'), циклофосфамида (200 мг/м' в день), хлорбутина (8 мгам' в день) в сочетании с преднизолоном (25 – 60 мг/м в день) в течение 4 – 7 дней каждые 4 – 6 нед. Цитостатический зффект при использовании этих алкилирующих агентов примерно одинаковый, возможно развитие перекрестной резистентности. При чувствительности к лечению обычно быстро отмечаются уменьшение болей в костях, снижение гиперкальциемии, повышение уровня гемоглобина крови; снижение уровня сывороточного М-компонента происходит через 4 – 6 нед от начала лечения пропорционально уменьшению опухолевой массы. В то же время экскреция легких цепей уменьшается уже в течение 1-й недели. С помощью этих средств почти у 60% больных достигается снижение уровня сывороточного М-компонента и опухолевых клеток в 3 раза. Не существует единого мнения относительно сроков проведения лечения, но, как правило, его продолжают в течение не менее 1 – 2 лет при условии эффективности.

Кроме цитостатической терапии, проводят лечение, направленное на предупреждение осложнений. Для снижения. и профилактики гиперкальциемии применяют глюкокортикоиды в сочетании с обильным питьем. Для уменьшения остеопороза назначают препараты витамина 0, кальций и андрогены, для предупреждения уратной нефропатии – аллопуринол при достаточной гидратации. В случае развития ОПН используют плазмаферез вместе с гемодиализом. Плазмаферез может быть средством выбора при синдроме гипервязкости. Сильные боли в костях могут уменьшиться под влиянием лучевой терапии.

Современное лечение продлевает жизнь больных миеломой в среднем до 4 лет вместо 1 – 2 лет без лечения. Длительность жизни во многом зависит от чувствительности к лечению цитостатическими средствами, больные с первичной резистентностью к лечению имеют среднюю выживаемость менее года. При длительном лечении цитостатическими средствами учащаются случаи развития острых лейкозов (около 2-5%), редко острый лейкоз развивается у нелеченых больных.