

Н.С. Гаврилина<sup>1\*</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>2</sup>, Р.С. Осканова<sup>2</sup>,  
И.Г. Фёдоров<sup>1,2</sup>, Г.И. Сторожаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12», отделение гастроэнтерологии, г. Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогов а», кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

### Резюме

В статье приводится краткий обзор литературы, касающийся этиологии, патогенеза, классификации и диагностики ММ. Проанализирован 21 случай ММ у пациентов многопрофильного стационара, обсуждены трудности диагностики и предложен алгоритм обследования при ММ.

**Ключевые слова:** множественная миелома, анемия, костные деструкции, плазмоцитоз, парапротеин.

### Abstract

The article contains the literature review including etiology, pathogeny, multiple myeloma classifications. We described 21 multiple myeloma histories, analysed age structure, studied patients' complaints, feature the disease developing specifications and the laboratory-tool data. Based on the received data the algorithm was worked out which would proceed the diagnostic search.

**Key words:** multiple myeloma, anemia, bone destructions, plasmocytosis, paraprotein.

ММ — множественная миелома, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

ММ — это лимфопротеративное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией в костном мозге (реже — в экстрамедуллярных очагах) атипичных плазматических клеток, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE) и /или лёгкие цепи (κ и λ). ММ, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1999–2000 гг.), относится к В-клеточным лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности. Она составляет 1% всех онкогематологических заболеваний [2].

### Эпидемиология

По данным различных эпидемиологических исследований, среднегодовой показатель заболеваемости для этой патологии составляет 3,0–4,0 случая на 100 тыс. населения в год. Отмечаются существенные различия распространённости этого заболевания среди людей различных рас. Наиболее часто ММ встречается у представителей негроидной расы. Так, в США у мужчин-афроамериканцев показатель заболеваемости достигает 10,8, у белых мужчин — 5,3 на 100 тыс. населения в год, а у женщин — 7,2 и 3,3 случаев на 100 тыс.ч населения соответственно. В Китае, Сингапуре и Японии риск возникновения

ММ ниже — показатель заболеваемости не превышает 1,5 на 100 тысяч [2].

По данным Противоракового общества России, в 2002 г. выявлено 2053 случая ММ. Наиболее высокие показатели заболеваемости наблюдались в г. Москве, Калининградской, Калужской, Тульской, Ярославской, Вологодской и Курганской областях. В том же году 1115 больных умерли от этого заболевания [21].

ММ известна как болезнь пожилого возраста. Доля лиц моложе 40 лет составляет не более 2%. С течением времени вероятность возникновения ММ экспоненциально увеличивается. У лиц старше 80 лет показатель заболеваемости достигает 64,5 на 100 тыс. населения [7].

### Этиология и патогенез множественной миеломы

В развитии злокачественного плазматического клон участвуют как генетические, так и средовые факторы. Однако ведущая роль ни одного из этих факторов не доказана. Опыты in vitro продемонстрировали, что для проявления опухолевого фенотипа необходимо комбинированное воздействие нескольких

\* Контакты. E-mail: dcnatali@yandex.ru. Телефон: (495) 321-69-37

факторов или совместное взаимодействие между ними и онкогенными вирусами [6].

В последнее время уделяется большое внимание изучению моноклональной гаммапатии как фактора риска возникновения ММ. Вероятность заболевания у лиц с гаммапатией в течение одного года составляет около 0,015. Выявлена прямая зависимость между частотой гаммапатией и возрастом. У лиц старше 80 лет в 5% случаях определяется парапротеин [6].

Расовые особенности, ассоциация риска заболевания с экспрессией некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости, случаи семейной миеломы свидетельствуют о влиянии генетических факторов на развитие заболевания [6]. Спорным на сегодняшний день остаётся влияние курения на возникновение заболевания [6].

В основе сложных патогенетических механизмов ММ лежат хромосомные aberrации и многочисленные геномные изменения, нарушение регуляции прогрессии клеточного цикла и клеточных сигнальных систем [3]. В группу высокого риска входят пациенты, имеющие хромосомные аномалии: делеция 17p, t(4;14) и t(14;16) (при FISH-исследовании), а также пациенты с цитогенетически выявляемой делецией 13-й хромосомы и гиподиплоидией [12]. К этой прогностической группе относятся больные, у которых индекс пролиферации (LI) плазматических клеток составляет 3% и более. Кроме того, к группе риска возникновения ММ относят пациентов, у которых при генетическом исследовании выявляется гипердиплоидия, t(11;14) и t(6;14). У этих пациентов содержание  $\beta_2$ -микроглобулина, как правило, ниже 5,5 мг/л, а уровень активности ЛДГ не превышает верхнюю границу нормы [11]. Они имеют короткую продолжительность жизни даже после химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Также отмечается повышенный риск развития ММ у лиц, страдающих болезнью Гоше, что может быть связано с хронической антигенной стимуляцией, которая способна приводить к развитию поликлональной, а затем олигоклональной и моноклональной гаммапатии [17, 18].

Большое значение имеет взаимодействие неопластических клеток с их стромальным микроокружением в костном мозге, которое играет решающую роль в процессах опухолевой адгезии и неоангиогенеза, нарушениях баланса между остеобластами и остеокластами, а также в паракринной стимуляции опухолевого роста путём продукции разнообразных цитокинов [4]. Последние выполняют важную роль в развитии ММ, в первую очередь, интерлейкин-6 (IL-6) и его растворимые рецепторы (sIL-R), повышенное содержание которых в плазме крови связывают с прогрессированием и более агрессив-

ным течением заболевания. IL-6, являющийся для миеломных клеток ростовым и антиапоптотическим фактором, продуцируется не только этими клетками (аутокринный путь), но и их микроокружением (паракринный путь). Он непосредственно причастен к пролиферации и дифференциации миеломных клеток и их предшественников. Вместе с другими цитокинами (IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-11) IL-6 стимулирует чрезмерную активность остеокластов, что вызывает резорбцию костной ткани, характерную для рассматриваемого заболевания.

Важное значение в патогенезе поражений костей при ММ придают усилению взаимодействия между рецептором (RANK) активатора ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), который экспрессируется остеокластами и хондроцитами, и его лигандом (RANKL), который экспрессируется остеобластами, активированными T-клетками и стромой костного мозга, в результате чего стимулируется вызревание и активация остеокластов [3]. С другой стороны, остеопротегерин (OPG), секретлируемый клетками стромы, может конкурентно связываться с RANKL вместо RANK и противодействовать дифференциации и активации остеокластов.

Другим остеокластактивирующим фактором является хемокин — макрофагальный воспалительный протеин-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), индуцирующий пролиферацию, миграцию и выживание миеломных клеток, одновременно угнетающий эритропоэз при ММ [20]. Показано, что в возникновении и прогрессировании ММ существенное значение имеет степень неоангиогенеза, связанного с повышенной продукцией неопластическими клетками ангиогенных цитокинов, таких как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) [9, 15]. Последние могут выступать как аутокринные стимуляторы роста миеломных клеток, так и в качестве паракринных сигналов продукции других цитокинов (IL-6 и др.), обеспечивающих преимущества в выживании и самовоспроизведении опухолевого клона, активирующих остеокласты с усилением резорбции костей и угнетающих иммунный ответ, в частности функцию дендритических клеток.

В последнее время большое внимание уделяется изучению трансмембранного гепарансульфат-протеогликана, соединённого с белковым кором, — синдекана-1 (CD138), который является маркером миеломных плазматических клеток. CD138 обладает высокой биологической активностью. Благодаря способности связывать белки внутриклеточного матрикса, он приводит к закреплению опухолевых клеток в костном мозге и, как следствие, к усилению экспрессии молекул клеточной адгезии, NF- $\kappa$ B-зависимой продукции факторов роста и цитокинов, способствующих росту, выживанию и лекарственной резистентности опухолевых клеток [4].

## Классификация множественной миеломы

Варианты ММ, выделяемые в зависимости от типа секретируемых патологических иммуноглобулинов (PIg), представлены в табл. 1. В табл. 2 дана

Таблица 1. Варианты ММ (цит. по Н.Е. Андреевой и соавт., 2001 [1])

Варианты ММ	PIg сыворотки	PIg мочи (тип лёгких цепей)	Частота, %
G-миелома	Gκ	κ	55–65
	Gλ	λ	
	Gκ или Gλ	-	
A-миелома	Aκ	κ	20–25
	Aλ	λ	
	Aκ или Aλ	-	
D-миелома	Dκ	κ	2–5
	Dλ	λ	
	Dκ или Dλ	-	
E-миелома	Eκ	κ	?
	Eλ	λ	
	Eκ и Eλ	-	
Болезнь лёгких цепей (миелома Бенс-Джонса)	Нет	κ	12–20
	Нет	λ	
Диклоновые миеломы	2 и более PIg	κ или λ	1–2
M-миелома	Mκ	κ	0,5
	Mλ	λ	
	Mκ или Mλ	-	
Несекретирующая миелома	-	-	1–4

характеристика стадий и подстадий ММ. В основу классификации легли данные о прогрессировании опухолевого процесса и корреляции между массой опухоли, определяемой по продукции парапротеина, клиническими проявлениями и прогнозом у больных с ММ. В 2003 г. экспертами International Myeloma Working Group (IMWG) были предложены новые критерии диагностики ММ, удобные для практического использования (табл. 3).

По течению выделяют тлеющую и индолентную формы ММ. Тлеющая (вялотекущая) миелома встречается у 1,7–4% больных. Для неё характерны следующие признаки: моноклональная гаммапатия, (IgG > 35 г/л, IgA > 20 г/л, белка Бенс-Джонса > 1,0 г/сут); число плазматических клеток в миелограмме > 10%, но < 20%; отсутствие анемии, почечной недостаточности, гиперкальциемии; нет очаговых поражений костной ткани.

Для индолентного течения характерны: моноклональная гаммапатия (IgG < 70 г/л, IgA < 50 г/л, белка Бенс-Джонса < 1,0 г/сут), число плазматических клеток в миелограмме 20–30%, анемия умеренная, 2–3 мелких очага деструкции в костях скелета без компрессии, отсутствие гиперкальциемии.

В гастроэнтерологическом отделе ГКБ № 12 г. Москвы используется классификация B.G. Durie, S.E. Salmon (1975) [13]. Далее представлены и проанализированы данные пациентов с ММ за период 2007–2010 гг.

Таблица 2. Классификации стадий ММ (цит. по B.G. Durie, S.E. Salmon, 1975 [13])

Стадии	Критерии	Масса миеломных клеток в организме (x 10 <sup>12</sup> кл/м <sup>2</sup> )
I	Гемоглобин > 100 г/л и уровень кальция в сыворотке ≤ 2,88 ммоль/л (нормальный) и рентгенологически нормальная структура кости (0) или только 1 солитарный очаг деструкции и низкая степень продукции моноклонального протеина: IgG при G-миеломе < 50 г/л; IgA при A-миеломе < 30 г/л; протеинурия Бенс-Джонса < 4 г/24 ч	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не укладывающиеся ни в I, ни в III стадии	0,6–1,2 (средняя)
III	Гемоглобин < 85 г/л или уровень кальция в сыворотке > 2,88 ммоль/л или множественные очаги деструкции в костях скелета или высокая степень продукции моноклонального протеина: IgG при G-миеломе > 70 г/л; IgA при A-миеломе > 50 г/л; протеинурия Бенс-Джонса > 12 г/24 ч	> 1,2 (высокая)
Подстадии	Функция почек	
A	Нормальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке ≤ 2 г/дл, или 177 мкмоль/л)	
B	Функция почек нарушена (уровень креатинина в сыворотке > 2 г/дл, или 177 мкмоль/л)	

Примечание. Костные повреждения оцениваются по шкале: 0 — без изменений, 1 — остеопороз, 2 — умеренные литические повреждения, 3 — выраженные костные деструкции.

**Таблица 3.** Диагностические критерии ММ (цит. по IMWG, 2003 [14])

<p><b>Множественная миелома</b></p> <p>1. Наличие М-градиента. Плазмцитоз костного мозга &gt; 10%. Поражение внутренних органов вследствие плазмклеточной пролиферации. Достаточно одного из ниже перечисленных признаков: снижение количества гемоглобина более чем на 20 г/л ниже нормального уровня или менее 100 г/л, увеличение уровня сывороточного железа на 0,25 ммоль/л выше нормального уровня или выше 2,75 ммоль/л, остеолитические очаги или остеопороз, осложнённый компрессионными переломами, почечная недостаточность (сывороточный креатинин выше 2 мг/дл или 173 мкмоль/л), синдром повышенной вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (более 2 эпизодов в течение 12 месяцев).</p>
<p><b>Бессимптомная или тлеющая множественная миелома</b></p> <p>1. М-градиент не ниже 30 г/л в сыворотке и/или наличие парапротеина в моче или плазмцитоз костного мозга &gt; 10%. Отсутствие органных поражений: снижение количества гемоглобина более чем на 20 г/л ниже нормального уровня или менее 100 г/л, увеличение уровня сывороточного железа на 0,25 ммоль/л выше нормального уровня или выше 2,75 ммоль/л, остеолитические очаги или остеопороз, осложнённый компрессионными переломами, почечная недостаточность (сывороточный креатинин выше 2 мг/дл или 173 мкмоль/л), синдром повышенной вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (более 2 эпизодов в течение 12 месяцев).</p>
<p><b>Моноклональная гаммапатия неясного генеза</b></p> <p>1. М-градиент ниже 30 г/л в сыворотке и/или наличие парапротеина в моче.</p> <p>2. Плазмцитоз костного мозга &lt; 10%.</p> <p>3. Отсутствие органных поражений: снижение количества гемоглобина более чем на 20 г/л ниже нормального уровня или менее 100 г/л, увеличение уровня сывороточного железа на 0,25 ммоль/л выше нормального уровня или выше 2,75 ммоль/л, остеолитические очаги или остеопороз, осложнённый компрессионными переломами, почечная недостаточность (сывороточный креатинин выше 2 мг/дл или 173 мкмоль/л), синдром повышенной вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (более 2 эпизодов в течение 12 месяцев).</p>

## Описание случаев множественной миеломы и обсуждение результатов обследования

Проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ММ. За 4 года зарегистрировано 21 случай ММ (11 мужчин и 10 женщин в возрасте 48–82 лет). Средний возраст мужчин составил 75,9 года, женщин — 61,4 года (табл. 4). Преобладали лица старше 60 лет (n = 15, 71,4%).

\* Авторы выражают благодарность к.м.н., доценту кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова С.В. Лепкову за обсуждение материала.

**Таблица 4.** Распределение пациентов с ММ по полу и возрасту (n = 21)

Пол	До 50 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	80 лет и старше
Мужчины	1	2	2	3	3
Женщины	-	3	1	6	-

Пациенты госпитализировались в различные отделения многопрофильного стационара: гастроэнтерологическое (n = 8), терапевтическое (n = 8), неврологическое (n = 3), ЛОР-отделение (n = 1) и реанимационное (n = 1).

Направительный диагноз при госпитализации: у 15 человек — анемия неуточнённого генеза, у 4 — остеохондроз поясничного отдела позвоночника, люмбалгия, у 1 — рецидивирующие носовые кровотечения. Поводом госпитализации в 1 случае явилась выраженная дыхательная недостаточность, что потребовало госпитализации в реанимационное отделение.

У 5 из 21 пациентов диагноз ММ был установлен ранее. У 2 больных диагностирована ММ с секрецией IgGλ, 3Б ст.; в 3 других случаях — ММ с секрецией IgGκ, 3А ст.; ММ с секрецией IgAκ, 3А ст. и ММ с секрецией IgAλ, 3А ст. Длительность заболевания от момента установления диагноза ММ до настоящей госпитализации составила 4–6 лет.

Пациенты, поступившие в стационар, отмечали разнообразные жалобы. Большинство из них беспокоила слабость (80,9%), боли в поясничной области (71,4%) и крупных трубчатых костях (47,6%), похудание до 10 кг (33,3%), отсутствие аппетита (19%). В единичных случаях отмечена одышка, носовые кровотечения. Из данных анамнеза установлено наличие профессиональных вредностей у 3 пациентов (работа на производстве антибактериальных препаратов, в типографии, контакт с γ-лучами).

Всем пациентам проводились общеклинические, биохимические и инструментальные исследования. При физикальном осмотре у большинства были отмечены бледные кожные покровы (95%), болезненность при пальпации остистых отростков позвонков (47,6%), патологические переломы костей (19%), кахексия (14%). В 2 случаях выявлена незначительная гепатомегалия; спленомегалия не определялась ни у кого из пациентов.

У 20 из 21 (95%) пациентов выявлена анемия. Из них у 15 человек установлена нормохромная анемия, у 5 — гиперхромная. Анемия лёгкой степени тяжести выявлена у 4 больных, средней степени тяжести — у 5, тяжёлой степени — у 10, крайне тяжёлой — у 1. У всех пациентов отмечена ускоренная СОЭ (20–82 мм/ч). У 23% выявлен лейкоцитоз

(9,4–17,1\*10<sup>5</sup>/мкл), лейкопения — у 6 (минимальное снижение — 1,8\*10<sup>5</sup>/мкл), у 47% — тромбоцитопения (минимальное снижение — 26\*10<sup>3</sup>/мкл).

В связи с наличием выраженной слабости, резкого похудания и выявленной анемии у пациентов пожилого и старческого возраста проводилось комплексное обследование с целью исключения онкопроцесса.

В табл. 5 представлены биохимические показатели крови у обследованных больных. Отмечено повышение уровня общего белка, мочевины, креатинина, ЛДГ общ., СРБ. Содержание  $\gamma$ -глобулинов крови колебалось от 18,1 до 73,4 г/л, у 13 из 16 обследованных пациентов при электрофорезе белков выявлен патологический парапротеин. В 1 случае обнаружен парапротеин при нормальном значении  $\gamma$ -глобулинов. Протеинурия отмечена у 81% пациентов, её среднее значение составило 0,7 г/л, максимальное — 8,2 г/л. Белок Бенс-Джонса выявлен лишь у 2 из 14 обследованных.

При иммунохимическом исследовании крови у пациента Г., 59 лет, выявлено умеренное повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина (3,07 мг/л), а при электрофорезе белков мочи — в  $\beta_2$ - $\beta_1$ -зоне М-градиент, образованный белком Бенс-Джонса  $\lambda$  (7,3 г/л). Во втором случае у пациента Л., 75 лет, при электрофорезе белков мочи обнаружен М-градиент в  $\beta_3$ -зоне, образованный парапротеином G $\lambda$  (2,0 г/л), что составило 3,2% или 2 г/л от общего белка сыворотки крови. Кроме того, в  $\beta$ -зоне выявлен белок Бенс-Джонса  $\lambda$  (4,65 г/л), а в сыворотке крови получено выраженное повышение СРБ (55,7 мг/л, при норме до 5 мг/л) и  $\beta_2$ -микроглобулина (22,5 мг/л, при норме 0,8–1,8 мг/л).

В связи с подозрением на наличие ММ выполнена стерильная пункция 13 из 16 пациентам, выявив-

шая в миелограмме плазмоцитоз (15–64%) разной степени выраженности.

Для выявления очагов костной деструкции проводились рентгенорадиологические исследования. Рентгенография органов грудной клетки проводилась 7 из 21 пациента. Синдром средней доли выявлен у 1, очаг разрежения костной ткани в головке правой плечевой кости — у 1, поражения ребер — у 3 пациентов. Патологические переломы обнаружены у 28,5% пациентов (у 2 — перелом хирургической шейки плечевой кости, у 1 — множественные переломы ребер справа, у 3 — патологические переломы тел позвонков с преимущественным поражением грудного и поясничного отделов позвоночника). Кроме этого, у 1 больного выявлено уплощение тел позвонков и деформация по типу «рыбьих» позвонков. При рентгенографии костей черепа костнодеструктивный процесс обнаружен у 33% пациентов. У одного пациента (плазмоцитоз — 39%) определялись гиперденсивные участки с неровными контурами до 2 см в теменных костях; у второго (плазмоцитоз — 39%) в проекциях лобной, височной, теменных и затылочных костей обнаружены очаги деструкции овальной формы с четкими контурами размерами от 4–15 мм. У третьего больного (плазмоцитоз — 20%) на боковой рентгенограмме выявлены два фокуса уплотнения размером до 1,5 x 7 см в проекции швов височной кости. Рентгенография костей таза проводилась 4 из 16 больных. У одного пациента выявлен перелом большого вертела бедренной кости со смещением фрагмента вертела кверху, у второго больного — очаги разрежения костей таза и головки левой бедренной кости.

2 пациентам выполнено КТ головного мозга. В первом случае выявлена злокачественная опухоль правой доли мозжечка с вовлечением в процесс затылочной и височной костей, во втором — объемное образование с костно-деструктивным процессом основной кости, височной кости, правой гайморовой пазухи.

Таблица 5. Биохимические показатели крови у пациентов с ММ (n = 21)

Показатели (N)	Диапазон изменений	n	Показатели (N)	Диапазон изменений	n	
Общий белок (64–83 г/л)	< 65	4	ЛДГ общ. (225–450 Ед/л)	225–450	13	
	65–86	7		451–1000	5	
	87–100	5		> 1001–1380	3	
	101–120	3	СРБ (< 5 мг/л)	< 5	4	
	120–140	1		6–20	8	
	> 140 г/л	1		21–40	5	
Креатинин (44–88 мкмоль/л)	< 88	3	Мочевина (2,5–8,3 ммоль/л)	< 8,3	5	
	89–110	3		8,4–20	13	
	110–200	10		20–30	2	
	201–300	4		> 30		
	> 301	1				1

Примечание. N — референсные значения; n — количество пациентов.



При скинтиграфии костей скелета у 14,2% больных обнаружено очаговое накопление радиофармацевтического препарата в 6 ребре (плазмоцитоз — 39%) и во втором случае (плазмоцитоз — 15%) выявлены дегенеративные изменения в позвоночнике, очаговое поражение костной системы.

Амбулаторно 11 пациентам выполнен иммунохимический анализ крови и мочи для уточнения варианта ММ, результаты которого представлены в *табл. 6*. У 5 человек выявлена ММ G $\lambda$ , у 3 — G $\kappa$ , на ММ вариант A $\kappa$ , A $\lambda$  и болезнь лёгких цепей пришлось по 1 случаю.

Своевременная диагностика ММ является важной проблемой в клинической практике как врачей-терапевтов стационарного, так и амбулаторно-поликлинического звена. Группу риска представляют, прежде всего, пациенты пожилого возраста со стёртой клинической картиной заболевания. Течение ММ отличается большим разнообразием, продолжительность жизни больных колеблется от нескольких недель до 20 лет и более [19].

Основными жалобами больных ММ являются слабость, боли в поясничной области и в крупных трубчатых костях, отсутствие аппетита, похудение. Вторая по частоте из отмеченных жалоб — боль в позвоночнике или крупных трубчатых костях. В момент обследования эти проявления отмечают 50–90% больных, что согласуется с данными литературы [16]. При этом скинтиграфия костей скелета с <sup>99</sup>Tc имеет меньшую диагностическую ценность, чем рентгенография. По данным литературы, при первичном обращении анемия выявляется у 60–70% больных.

В анализируемых нами наблюдениях ММ анемия была установлена у 95% пациентов. При лабораторном обследовании у всех больных отмечена ускоренная СОЭ. Известно что, увеличение СОЭ наблюдается у 70% больных с ММ, что связано с присутствием парапротеина в сыворотке крови [6]. Умеренная лейкопения также характерна для ММ. Значительные гранулоцитопения и тромбоцитопения не типичны, однако если они выявляются, то это свидетельствует

о выраженной инфильтрации костного мозга миеломными клетками [6]. Лейкопения среди наших больных была установлена в 6 из 21 случая.

В биохимическом анализе крови у больных анализируемой группы с ММ определялся высокий уровень общего белка, ЛДГ общ., СРБ. Повышение активности ЛДГ и содержание  $\beta_2$ -микроглобулина является прогностически отрицательным фактором течения ММ [10]. Среди анализируемой группы уровень активности ЛДГ был выше 1000 ЕД/л у 3 пациентов (во всех случаях ММ завершилась летальным исходом).

О биологической активности опухоли судят по морфологической характеристике плазматических клеток, их пролиферативному индексу, уровню IL-6 и его растворимого рецептора (sIL-6R), содержанию СРБ и альбумина в сыворотке крови [4]. Повышение СРБ зафиксировано у 4 больных, снижение уровня альбумина — у 7 пациентов.

Поражение почек — наиболее серьёзное осложнение ММ. Для его обозначения в практике часто используется обобщённый термин «миеломная нефропатия». Между тем поражения почек при парапротеинемии, с позиций морфолога и патофизиолога, довольно разнообразны и включают следующие варианты: миеломная тубулярная нефропатия («миеломная почка»), AL-амилоидоз почек, болезнь отложения лёгких/тяжёлых цепей с поражением почек, нефропатия при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони взрослых, плазмоклеточная инфильтрация почек и некоторые другие.

Как правило, у 50% пациентов выявляется значительное снижение клиренса эндогенного креатинина, а 9% из них нуждаются в программном гемодиализе [5]. У 20% больных ММ почечная недостаточность развивается при прогрессирующем течении заболевания, ранняя летальность (в первые 3 месяца) вследствие почечной недостаточности составляет около 30% [8]. Миеломная нефропатия занимает второе место среди причин смерти (после инфекционных осложнений) при ММ [4]. Среди анализируемых нами больных в 18 случаях были выявлены признаки выраженной нефропатии. Летальность среди 21 больного из нашей группы составила 14,3%; причинами смерти послужили дыхательная и почечная недостаточность, анемический синдром (n = 3).

*Таблица 6. Верифицированные варианты ММ (n = 11)*

Варианты ММ	РIg сыворотки	РIg мочи	Пациенты, n
G-миелома	G $\lambda$	$\lambda$	5
	G $\kappa$	$\kappa$	3
A-миелома	A $\kappa$	$\kappa$	1
	A $\lambda$	$\lambda$	1
Болезнь лёгких цепей (миелома Бенс-Джонса)	РIg не выявлен	Белок Бенс-Джонса $\lambda$	1

## Заключение

Таким образом, на основании проведённого нами анализа, ММ не представляется столь редким заболеванием среди пациентов старшей возрастной группы. Как правило, такие больные госпитализируются в отделения негематологического профиля с направляемыми диагнозами анемии, люмбагии и др.



**Рисунок 1.** Алгоритм диагностики ММ

Целью данной работы явилась необходимость привлечь внимание врачей общей практики амбулаторного и стационарного звена к проблеме своевременной диагностики ММ. К сожалению, для большинства отделений многопрофильного стационара стернальная пункция по-прежнему является ведущим диагностическим методом выявления ММ.

Слабость, боли в костях, анемия, ускоренная СОЭ, гиперпротеинемия позволяют предположить диагноз ММ, для подтверждения которой требуется обязательное проведение электрофореза белков крови и мочи с последующим иммунохимическим исследованием, что позволяет определить тип ММ. Для исключения деструкции костей необходимо выполнять рентгенографию (или сцинтиграфию) плоских костей скелета (алгоритм диагностики ММ представлен на рис. 1).

А

**Список литературы**

1. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьев. Тверь: Триада, 2003. С. 6–23
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб.: «Издательство «Диалект», 2004. 12 с.

3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
4. Бессмельцев С.С., Харченко М.Ф. Значение протеогликанов в патогенезе множественной миеломы (обзор литературы) // Гематология. 2010. Т. 11. С. 404–423.
5. Бирюкова Л.С., Рыжко В.В., Чавынчак Р.Б., Клодзинский А.А. Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2. № 4. С. 316–325.
6. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 847–870.
7. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 13 с.
8. Adam Z., Krejci M., Tichy M. et al. The treatment of general failure in multiple myeloma // Vnitr. Lek. 2009. V. 55. P. 570–82.
9. Andersen N., Standal T., Nielsen J. et al. Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival // Brit. J. Haemat. 2004. V. 128. P. 210–217.
10. Dimopoulos M.A., Barlogi B., Smith T.L. et al. // Ann. Intern. Med. 1991. Vol. 115. P. 931–935.
11. Dispenzieri A., Rajkumar S.V., Gertz M.A. et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (mSMART) // Mayo Clin. Proc. 2007. V. 82. P. 323–341.
12. Drach J. Clinical implication of genetic abnormalities in multiple myeloma. Hematology Education the education program for the annual congress of the Europ // Hematol. Association. 2008. P. 262–265.
13. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. 1975. V. 36. P. 842–854.
14. International Myeloma Working Group. A. Smith, F. Wisloff, D. Samson et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group // Br. J. Hematol. 2003. V. 121. P. 749–757.
15. Klein B., Tarte K., Jourdan M. et al. Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells // Int. J. Hematol. 2003. Vol. 78. P.106–113.
16. MacLennan I.C.M., Drayson M., Dunn J. Multiple myeloma // BMJ. 1994. V. 308. P. 1033–1036.
17. Marti G.E., Ryan E.T., Papandopoulos N.M. et al. Polyclonal B-cell lymphocytosis and hypergammaglobulinemia in patients with Gaucher's disease // Am. J. Hematol. 1988. V. 29. P. 189–194.
18. Shiran A., Brenner B., Laor A. et al. Increased risk of cancer in patients with Gaucher's disease // Cancer. 1993. V. 72. P. 219–224.
19. Smith A., Wisloff F., Samson D. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma // Br. J. Haematol. 2006. V. 132. P. 410–451.
20. Stringer S., Forset M., Mulloy B. et al. Characterization of the binding site on heparan sulfate for microphage inflammatory protein-1 alpha // Blood. 2002. Vol. 100. P. 1543–1550.
21. URL: <http://www.prog.ru>. (Дата обращения: 10.11.2011).

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.