

Миеломная болезнь с острой почечной недостаточностью

✍ А.П. Баранов¹, Ю.П. Гапоненков¹, А.Д. Парамонов², С.Г. Мусселлиус², А.Г. Бузин¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РГМУ

² МСЧ № 47 (Госпиталь Главмосстроя)

Миеломная болезнь (МБ) — опухоль системы В-лимфоцитов, характеризующаяся неограниченной пролиферацией одного клона плазматических клеток с гиперпродукцией легких цепей иммуноглобулинов (Ig) — парапротеинов.

Основные клинические и лабораторные проявления МБ обусловлены миеломноклеточной инфильтрацией костного мозга и синтезом опухолевыми клетками парапротеина. Синтез моноклональных цепей Ig приводит к высокому уровню общего белка в плазме крови, при этом снижается продукция нормальных Ig, формирующих гуморальное звено иммунитета. Размножение опухолевых клеток в костной ткани приводит к ее деструкции, патологическим переломам, гиперкальциемии, угнетению костного мозга с развитием нормохромной анемии.

Влияние парапротеинов на организм многопланово: они изменяют реологию крови, провоцируя тромбообразование и инсульты, вызывают коагулопатию, амилоидоз с мультиорганным поражением. Но наиболее частая мишень парапротеина — почки, поражение которых наблюдается у абсолютного большинства больных МБ. У 50% пациентов развивается **хроническая почечная недостаточность (ХПН)**, служащая одной из ведущих причин смерти при МБ. Специфическим для МБ видом поражения почек является **миеломная нефропатия**. В ее основе лежит преимущественно тубулоинтерстициальное поражение под воздействием перегрузки легкими цепями

Ig, которые вызывают обструкцию канальцев и прямой цитотоксический эффект. Обычные проявления миеломной нефропатии: протеинурия, нередко массивная (30 г/сут и более), протекающая без развития нефротического синдрома, сопровождаемая скудным мочевым осадком, нарастающая гиперкреатининемия. Белок мочи термолabileн (белок Бенс-Джонса) и при электрофорезе формирует значительный М-градиент.

У 15% больных, чаще с моноклональной продукцией λ-цепей, формируется **амилоидоз почек** с классическим нефротическим синдромом. В редких случаях возможно развитие **гломерулонефрита** различных морфологических вариантов. Нечастым видом поражения почек при МБ является **острая почечная недостаточность (ОПН)**, которая развивается под воздействием провоцирующих факторов — дегидратации, введения нефротоксичных препаратов, особенно рентгеноконтрастных веществ.

Нами наблюдался пациент, страдающий миеломной болезнью, у которого ОПН развивалась без известных провоцирующих факторов, на фоне низкой протеинурии и умеренной гипопропротеинемии, и стала ведущим синдромом, определяющим течение заболевания.

Клиническое наблюдение

Больной Д., 54 лет, по профессии инженер, поступил в гастроэнтерологическое отделение МСЧ № 47 в феврале 2004 г. с направительным диагнозом: Язвенная бо-

лезнь желудка. Остеохондроз позвоночника.

Жалобы при поступлении и анамнез

Жалобы при поступлении: на незначительную боль в эпигастрии после еды, интенсивную боль в пояснице с иррадиацией в левую ногу, одышку при физической нагрузке, слабость.

Заболел в ноябре 2003 г., когда появились боли в пояснице, а также боль в грудном отделе позвоночника, усиливающаяся при движениях. Амбулаторно обследовался и лечился у невролога. При рентгенографии позвоночника выявлен остеопороз IV и X грудных позвонков. Были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты кальция и витамин D₃. Наступило временное облегчение боли, однако постепенно нарастали слабость, бледность кожных покровов, одышка, появилась боль в эпигастрии.

В январе 2004 г. проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), выявлена язва желудка диаметром 0,4 см, назначено лечение ранитидином и антацидами. В этот же период сделан клинический анализ крови, однако его результат хранился у пациента и не был оценен врачом поликлиники. В анализе крови: нормохромная анемия со снижением уровня гемоглобина до 60 г/л, лейкоцитоз $16,5 \times 10^9$ /л, значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево — 4% миелоцитов, 8% метамиелоцитов, 13% палочкоядерных форм, СОЭ увеличена до 72 мм/ч. В связи с возобновлением боли в спине проведена магнитно-резонансная томография позвоночника, при которой обнаружены компрессионные переломы тел IX и XII грудных позвонков.

Состояние пациента ухудшалось, описанные выше жалобы усиливались. В начале февраля проводится контрольная ЭГДС, где выявляются уже две язвы желудка 0,4 и 2 см в диаметре, проводится биопсия. В клиническом анализе крови

уровень гемоглобина составляет 56 г/л. Предположено наличие рака-язвы желудка с кровотечением, обусловившим анемию, и пациент направлен в хирургический стационар. При осмотре хирургом данных за кровотечение не найдено, пациент госпитализирован в отделение гастроэнтерологии для обследования и лечения.

Данные обследования

и течение заболевания в стационаре

При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное, кожа с выраженной бледностью и желто-восковым оттенком. Голени пастозны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание жесткое, выслушиваются единичные сухие хрипы. Тоны сердца ослаблены, на фоне тахикардии (120/мин) выслушивается систолический шум, максимально выраженный над аортой. Артериальное давление 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Симптом поколачивания в поясничной области слабоположительный с обеих сторон.

В клиническом анализе крови сохранялись описанные изменения. При биохимическом анализе крови обнаружена гиперкреатининемия — 272 мкмоль/л, уровень мочевины — 21 ммоль/л, гипопроteinемия — общий белок 52 г/л, альбумин 38 г/л. Учитывая наличие анемии, исследован обмен железа: железо сыворотки оказалось в пределах нормальных значений — 24 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность и концентрация трансферрина умеренно снижены, уровень ферритина многократно повышен — до 1889 нг/мл (норма до 220). В клиническом анализе мочи незначительная протеинурия — 0,3 г/л, нормальный мочевого осадок, изостенурия. Получены результаты морфологического исследования биоптата желудка — картина соответствует хронической язве желудка, признаков малигнизации не найдено.

Сопоставив клинические и инструментальные данные — остеопороз с патологи-

ческими компрессионными переломами позвонков, нефропатия с развитием почечной недостаточности, нормохромная (с малым количеством ретикулоцитов) анемия, СОЭ более 70 мм/ч, мы предположили наличие МБ как причины развития этих синдромов. Высокий уровень ферритина в данном случае расценили вне связи с обменом железа, как компонент острофазового ответа и неспецифический онкомаркер. Был составлен план обследования в соответствии с предполагаемым диагнозом.

Однако на вторые сутки госпитализации, при сохраненном диурезе (2–3 л/сут) и в отсутствие значительной лекарственной нагрузки (пациент получал омепразол и сукралфат) уровень креатинина крови вырос до 890 мкмоль/л, мочевины – до 32 ммоль/л, усилились слабость и одышка, затем появились олигурия, отеки голеней и бедер, развился отек легких. При повторном ультразвуковом исследовании почек с интервалом в 1 сут, отмечено увеличение толщины паренхимы с 17 до 28 мм и резкое увеличение их размеров. Состояние расценили как ОПН в рамках миеломной нефропатии.

Пациент был переведен в отделение эфферентных методов лечения, где были применены гемодиализация, а затем постоянная вено-венозная гемодиализация. Отек легких был купирован, уровень креатинина, достигший 1100 мкмоль/л, постепенно снизился до 200–400 мкмоль/л и поддерживался на этом уровне сеансами гемодиализа.

Стабилизация состояния пациента позволила провести дообследование. При рентгенографии костей черепа и таза выявлены множественные участки остеолитического характера для МБ. В условиях Гематологического научного центра РАМН проведена трепанобиопсия подвздошной кости, при которой обнаружена инфильтрация костной ткани В-лимфоцитами и плазмócитами, множественные участки остеолитического характера. В крови и моче пациента подтверждено

наличие парапротеина – легких κ-цепей Ig. Концентрация β₂-микроглобулина сыворотки в 10 раз превышала нормальную.

Таким образом, обследование позволило морфологически и иммунологически подтвердить диагноз МБ и связать развитие ОПН с этим заболеванием. Пациент был консультирован гематологом, планировался перевод в Гематологический научный центр РАМН для проведения химиотерапии и продолжения лечения почечной недостаточности гемодиализом.

В клинике был достигнут удовлетворительный контроль азотемии, однако состояние пациента быстро ухудшалось, прогрессировала апластическая анемия и тромбоцитопения. Несмотря на наличие нефропатии по жизненным показаниям, проводились переливания эритроцитарной и тромбоцитарной массы. Течение болезни осложнилось развитием двусторонней пневмонии, нарастающей энцефалопатии и комы. Больной пролежал в стационаре 54 дня и скончался при нарастающих явлениях энцефалопатии и отека мозга.

Обсуждение

В литературе описаны наблюдения довольно крупных групп больных (по 40–100 человек) с ХПН, осложнившей течение МБ, которые получают лечение гемодиализом в специализированных центрах. Средняя продолжительность жизни с момента начала гемодиализа у таких больных составляет 20 мес.

Напротив, развитие ОПН у больных МБ наблюдалось в единичных случаях – на фоне массивного (30 г/сут) выделения белка Бенс-Джонса с мочой или после введения рентгеноконтрастных препаратов для урографии. Ближайший прогноз обычно оказывался неблагоприятным, а попытки трансплантации почки – неудачными.

Первые лабораторные проявления МБ (протеинурия, синдром Фанкони, увеличение СОЭ) могут на многие годы предшест-

вывать клиническим проявлениям. От начала клинических проявлений (слабости, обусловленной анемией, болей в позвоночнике, патологических переломов) до смерти больных обычно проходит 2–5 лет.

Особенностью нашего наблюдения является развитие ОПН с последующей хронизацией почечной недостаточности и смертью через 5 мес после первых клинических проявлений болезни — болей в спине. Кроме того, у пациента отсутствовали другие доказанные факторы риска ОПН (помимо миеломной нефропатии) — дегидратация, высокая протеинурия, введение нефротоксических препаратов. Однако нельзя исключить провоцирующую роль в декомпенсации почечной функции приема НПВП и витамина D₃ на догоспитальном этапе.

Некоторые диагностические сложности в данном случае могли возникнуть только в первые дни госпитализации: нормохромную анемию тяжелой степени в сочетании с гиперкреатинемией можно было расценить как проявление ХПН у пациента с нефропатией неустановленной этиологии. Гипопротеинемия также несколько противоречила диагнозу МБ. Решающую роль для предположения о наличии МБ сыграло обнаружение патологических переломов позвоночника у мужчины 54 лет. Дифференциальный диагноз проводили с опухолью неустановленной локализации с метастазами в позвоночник и паранеопластическими реакциями в виде анемии и нефропатии. Однако данные рентгенографии плоских костей, трепанобиопсии подвздошной кости и обнаружение парапроте-

ина в крови и моче позволили установить диагноз миеломной болезни. Следует отметить, что правильный диагноз мог быть предположен на догоспитальном этапе, и это позволило бы избежать назначения НПВП и витамина D₃ — возможных причин развития ОПН, послужившей причиной смерти больного.

Рекомендуемая литература

- Андреева Н.Е. Диагностика и лечение миеломной болезни. М., 1998. С. 3–26.
- Бирюкова Л.С., Володяева Е.Б., Фетисова Е.В. и др. Острая и хроническая почечная недостаточность у больных с миеломной болезнью // Тер. арх. 1999. Т. 71. № 7. С. 58–63.
- Бирюкова Л.С., Тангиева Л.М., Тимохов В.С. и др. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью // Нефрология и диализ. 2002. № 2. С. 52–57.
- Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. Тареевой И.Е. М., 2000. С. 557–562.
- Clark A.D., Shetty A., Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: Pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma // Blood Rev. 1999. V. 13. № 2. P. 79–90.
- Fonseca R., Harrington D., Blood E. et al. A molecular classification of multiple myeloma, based on cytogenetic abnormalities detected by interphase FISH, is powerful in identifying discrete groups of patients with dissimilar prognosis // Program and abstracts of the 43d Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 7–11, 2001, Orlando. Abstr. 3059.
- MacKenzie J., Sheldon J., Morgan G. et al. HHV-8 and multiple myeloma in the UK // Lancet. 1997. V. 350. P. 1144–1145.