

2008 г. данные электронейромиографии: признаков органического поражения мотонейронов спинного мозга и данных за миопатию не получено.

Пациенту поставлен диагноз: Детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития. Задержка психоречевого развития. Двухсторонний крипторхизм. Рекомендовано МРТ головного мозга.

В октябре 2009 г. производилось низведение правого яичка. Осмотр эндокринологом: гипогонадизм, задержка роста, синдром Прадера-Вилли?

В январе 2010 г. проведен молекулярно-цитогенетический анализ. Результат: FISH-исследование, ish del (15) (g 11-g11.3) (d15 S10 -) (D15 S11-)(SNRPN) GABRB3-). Заключение: молекулярно-цитогенетический анализ проведен на лимфоцитах периферической крови пациента с использованием локус-специфических ДНК-зондов. Подтверждено наличие делеции g11-13 15 хромосомы, что соответствует диагнозу синдром Прадера-Вилли.

## Заключение

Данными клиническими примерами мы хотели подчеркнуть трудности диагностики синдрома Прадера-Вилли. В обоих случаях дети наблюдались эндокринологом и неврологом, исключались эндокринологическая и неврологическая патология. Генетики проявили формальный подход к диагностике заболевания.

Выявление синдрома Прадера-Вилли у пациентов не является основанием для наблюдения только эндокринологом. По мере роста и развития ребенка необходим контроль и других специалистов, в том числе неврологов.

### Литература

1. Все про гены. ([www.vse-pro-geny.com](http://www.vse-pro-geny.com)). Генетические заболевания. Статья синдром Прадера-Вилли.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е.. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. «Практика» 1996; 228.
3. Артамонов Р.Г. Редкие болезни в педиатрии. Дифференциально-диагностические алгоритмы. «ГЭОТАР-Медиа» М.: 2007; 46–47.
4. Тейлор Р.Б. Трудный Диагноз. Том 2. М.: «Медицина» 1992; 338.

## Случай множественной миеломы, выявленной в стадии терминальной почечной недостаточности

И.Т.Муркамилов, Р.Р.Калиев  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева  
Национальный Центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

Медико-социальная значимость данной патологии обусловлена персистирующим течением заболевания, широкой вариабельностью симптомов, часто поздним развитием специфических клинических проявлений, а также низким уровнем качества жизни больных миеломной болезнью при среднем сроке выживаемости не более 3–5 лет.

**Ключевые слова:** множественная миелома, миеломная нефропатия, почечная недостаточность.

## The case of multiple myeloma diagnosed at the stage of severe renal failure

I.T.Murkamilov, R.R.Kaliev  
I.K.Akhunbaev Kyrgyzstan State Medicine Academy  
M.Mirraakhimov Cardiology and Internal Medicine National Center, Bishkek, Kyrgyzstan

Medical and social importance of multiple myeloma is due to persistent course, wide symptoms, often late developing of specific clinical signs, as well as low quality of life in patients with multiple myeloma and median survival of less than 3-5 years.

**Keywords:** multiple myeloma, myeloma nephropathy, renal failure.

## Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой перманентно прогрессирующую опухоль, характеризующуюся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и моче, а также сопровождающуюся остеолитическими поражениями костей [1–3, 12, 15, 28]. Термин «множественная миелома» был предложен в 1873 г.

### Сведения об авторах:

**Муркамилов Ильхам Торобекович** – аспирант кафедры терапии общей практики с курсом семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева

**Калиев Рысбек Рысмамбетович** – д.м.н. профессор зав. кафедрой терапии общей практики с курсом семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева

Джон Рустичким. Связь этого заболевания с патологией плазматических клеток впервые обнаружил Райт в 1900 г. ММ встречается преимущественно у лиц мужского пола, редко у женщин, течение болезни у которых более доброкачественное [4–6]. Своевременная и правильная диагностика миеломной болезни и ее осложнений остается краеугольным камнем современной онкогематологии и терапии. Известно, что до момента установления диагноза в течение многих месяцев и даже лет такие часто встречающиеся симптомы, как протеинурия, персистирующее повышение СОЭ ретроспективно могут быть однозначно расценены как проявления ММ [7, 29, 30].

Заболеваемость ММ составляет 1% от всех случаев онкологических заболеваний, а в структуре гемобластозов до 15% [7, 8, 27, 30]. Ежегодно в Европейских странах регистрируются четыре новых случая на 100 000 населения [8, 17, 19]. Заболеваемость ММ в России составляет 1,2 на 100 000 населения [9]. По данным отдельных авторов [10, 11], распространенность ММ в Амурской области России находится на 4-м месте в структуре гемобластозов и составляет 1,4 случая на 100 тыс населения. В Украине заболеваемость ММ составляет 2,4 случая на 100 тыс человек [12]. По данным Durie B.G [13], распространенность ММ среди афроамериканцев составляет 10–12 и до 0,5 – 1 случаев на 100 тыс человек – у жителей Азии.

Клиническая картина ММ в ее развернутой стадии складывается из ряда синдромов: костного, почечного, анемического и геморрагического. Рентгенологически в костях выявляется остеопороз с очагами деструкции, однако в некоторых случаях изменения костей отсутствуют. Плазматические клетки вырабатывают цитокины, они стимулируют рост и активность остеокластов, деятельность которых приводит к разрушению костей (резорбции). Развитие остеопорозов и остеодеструкции под влиянием остеокласт-стимулирующего фактора при ММ сопровождается повышением содержания кальция в сыворотке крови, которое в развернутой стадии заболевания наблюдается у всех больных с частым присоединением такого грозного осложнения как остеолит [14, 22, 32]. При утрате более 30% массы костной ткани у больных могут отмечаться тяжелый остеопороз или очаги разрушения костной ткани, которые на рентгеновских снимках костей проявляются в виде «дыр». Эти изменения могут привести к снижению прочности скелета и способствовать развитию переломов.

Другим органом, который наиболее часто поражается при ММ, является почка. Поражения почек при ММ – миеломная нефропатия («cast nephropathy») – обусловлены нефротоксичностью легких цепей иммуноглобулинов, гиперкальциемией, гиперурикемией и отложением аномального парапротеина. В исследованиях последних лет в генезе миеломной нефропатии большая роль отводится легким цепям иммуноглобулинов. Находящиеся в плазме крови легкие цепи иммуноглобулинов фильтруются через почки, повторно поглощаются и катаболизируются в почках. Дальнейшее повреждение канальцев ведет к образованию белковых цилиндров, а также реабсорбции белка  $V_1$ . Таким образом, развивается воспаление с последующим фиброзом и почечной недостаточностью (ПН). Клинически миеломная нефропатия проявляется упорной, изолированной, значительной протеинурией с постепенным переходом в хроническую ПН [15, 23, 24, 29]. Однако иногда в 9–12,5% случаев ММ дебютирует с тяжелой ПН, требующей заместительной почечной терапии,

при этом она длительное время остается единственным проявлением болезни [16, 25]. Потеря белка с мочой до нефротического уровня при ММ не сопровождается отеками, гипопроteinемией, гиперхолестеринемией [17, 21]. Известны случаи, когда упорная, стойкая протеинурия была единственным симптомом миеломной болезни на протяжении многих лет. Иногда протеинурия может задолго предшествовать появлению других симптомов этой болезни. В подобных случаях заболевание долго протекает под маской хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом. Миеломная нефропатия является важнейшим неблагоприятным прогностическим фактором и одинаково уменьшает выживаемость пациентов при различных стадиях заболевания [18, 26, 31]. При этом бета 2-микроглобулин может служить ранним маркером ПН [19, 20, 27]. Несмотря на активное изучение и множество проведенных исследований, по настоящее время остается неясным, что является причиной этого заболевания, и как можно предотвратить его развитие.

**Клинический случай.** Наблюдался пациент с множественной миеломой, выявленной в стадии ПН. Большой К., 53 года, поступил в клинику 24.11.10 г. с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при малейшей нагрузке, локальные боли в тазобедренном и плечевом суставах слева, тошноту, рвоту, периодически возникающие отеки на правой руке.

В анамнезе: в 1985 г. при проведении планового обследования было выявлено повышение АД до 140/90 мм рт. ст., была рекомендована немедикаментозная терапия. Далее при периодическом наблюдении отмечалось повышение АД до 160/100 мм рт. ст. В 1997 г. после перенесенного ОРВИ появились гематурия, отеки и стойкое повышение АД. При обследовании в отделении нефрологии было выявлено повышение СОЭ до 65 мм/ч, гемоглобина – 145 г/дл. Других изменений в общем анализе крови (ОАК) обнаружено не было. Также отмечалась гиперхолестеринемия (6,5 ммоль/л), суточная протеинурия составляла – 1562 мг с сохранной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) – 80 мл/мин. При УЗИ исследовании структурной патологии внутренних органов не выявлено. Деструктивных изменений костей черепа и таза также не наблюдалось. На основании полученных данных был выставлен диагноз: хронический гломерулонефрит гипертонической форма. В отделении и амбулаторно проводилась коррекция АД  $\beta$ -адреноблокаторами (атенолол) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (моноприл). При обследовании в динамике в 2000 г. отмечено нарастание степени протеинурии до 4134 мг/сут с сохранной азотовыделительной функцией почек (креатинин сыворотки крови – 83 мкмоль/л). В ОАК: гемоглобин – 162 г/дл, СОЭ составила 30 мм/ч. С 2007 г. отмечено увеличение лимфатических узлов (подчелюстных) и повышение креатинина сыворотки крови до 148 мкмоль/л, который в 2009 г. вырос до 259 мкмоль/л. Тогда же было выявлено снижение СКФ до 27,3 мл/мин и гемоглобина до 117 г/дл. СОЭ составила 78 мм/ч. Однако при исследовании мочи белок Бенс-Джонса обнаружен не был.

На фоне проводимой терапии сохранялись стабильное повышение СОЭ, креатинина сыворотки крови и анемия, несмотря на прием рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рекормон). В августе 2010 г. перенес пневмонию нижней доли справа, антибактериальную терапию получал амбулаторно.

21 ноября 2010 г. с нарастающими признаками ПН поступил в Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова.

При осмотре выявлены бледность, сухость кожи и слизистых оболочек, дефицит массы тела (65 кг при росте 182 см), ортопноэ, отеки на голенях, стопах, в правой верхней конечности и передней брюшной стенке. Увеличенные лимфоузлы подчелюстной области слева, не спаянные с кожей, безболезненные, туго-эластичной консистенции. Органы дыхания и кровообращения без особенностей. АД сидя – 130/80 мм рт. ст., стоя – 120/80 мм рт. ст., пульс – 76 уд/мин. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по XII ребру – отрицательный с обеих сторон.

При обследовании в ОАК выявлены: признаки анемии (эритроциты –  $2,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 68 г/дл, цветовой показатель – 0,8, ретикулоциты – 8%, гематокрит – 20%), повышение СОЭ – 70 мм/ч, лейкоцитоз – до  $9,9 \times 10^9$ /л с палочкоядерным сдвигом влево до 12%. Морфология эритроцитов характеризовалась уменьшением среднего диаметра эритроцитов до 4,3 мкм. Содержание железа в сыворотке крови составило 7 мкмоль/л. На фоне терапии рекомбомом и препаратами железа в динамике повышение уровня гемоглобина не отмечалось, сохранялось повышение СОЭ – до 75 мм/ч. Лейкоцитоз на фоне антибактериальной терапии несколько уменьшился до  $9,0 \times 10^9$ /л, со снижением палочкоядерных клеток до 8%.

В общем анализе мочи выявлено снижение удельного веса (1007), протеинурия (2617 мг/л), цилиндрурия и белок Бенс-Джонса. В динамике, несмотря на проводимую терапию, отмечалось нарастание протеинурии до 7500 мг/л и лейкоцитурии до 6250 в 1 мл мочи. Кроме того, наблюдались гиперкалиемия (6,6 ммоль/л), азотемия (креатинин 654 мкмоль/л), падение СКФ до 11,63 мл/мин и прирост суточной протеинурии до 8246 мг в сочетании с гиперфибриногенемией (7770 мг/л).

При электрофорезе белков сыворотки крови на фоне нормального содержания общего белка отмечалось снижение фракции альбуминов и повышение глобулинов за счет  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов. Было проведено исследование показателей иммунного статуса, где отмечалось значительное повышение концентрации в крови иммуноглобулина (Ig) G – 28,0 мг/мл (норма – 5,3–16,5 мг/мл), при умеренном увеличении содержания Ig M класса до 3,0 мг/мл.

Учитывая что, у больного отмечалось стабильное повышение СОЭ, дефицит массы тела, лимфоаденопатия в подчелюстной области и резистентная к терапии протеинурия, развившаяся гипохолестеринемия (2,0 ммоль/л) были проведены анализы на специфические процессы (бруцеллез и туберкулез), были получены отрицательные результаты. Показатели кислот, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и уровень печеночных трансаминаз были в пределах нормы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы на эхокардиографии было выявлено уплотнение створок аортального клапана, умеренная систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса 56%) при нормальных показателях толщины стенок сердца. Из за выраженных отеков на нижних конечностях, резистентных к диуретикам, была проведена доплерография сосудов нижних конечностей, где выявлен выраженный лимфостаз с обеих сторон. Учитывая обнаружение белка Бенс-Джонса в моче для исключения миеломной нефропатии

больному была проведена рентгенография плоских костей и компьютерная томография костей таза, где в боковой проекции черепа выявлены множественные очаги деструкции различной величины в передней, средней и задней ямках. Локальных патологических образований в тазобедренных суставах и позвоночнике обнаружено не было. В последующем больному после консультации гематолога проведена стерильная пункция. При исследовании костного мозга отмечалось увеличение числа плазматических клеток до 38% на фоне обильного клеточного пунктата и выраженного сужения гранулоцитарного ростка костного мозга, а также обнаружение продуктов катаболизма легких цепей иммуноглобулинов, происходящих в почках, что позволило выставить следующий клинический диагноз: Множественная миелома IIIВ, терминальная стадия. Хроническая болезнь почек 5 стадия. Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия. Гиперкалиемия.

Больной был переведен в стационар гематологического профиля. В гематологическом центре была проведена специфическая терапия с использованием химиотерапии комбинированного режима VAD. Однако в связи с нарастающей азотемией, пациент был переведен в отделение гемодиализа. 27 декабря 2010 г. при подключении к аппарату «искусственная почка» у больного развилась фибрилляция желудочков. Реанимационные мероприятия оказались безуспешными, была констатирована биологическая смерть.

Таким образом, можно констатировать наличие случая, довольно редко встречающейся множественной миеломы, дебютировавшей с поражения почек и длительной протеинурией, однако специфические симптомы ММ (белок Бенс-Джонса и остеодеструкция) были выявлены только на стадии тяжелой ПН.

Учитывая документированные выпиской из медицинского учреждения указания на упорную протеинурию, стабильное повышение СОЭ, а также регулярное лечение на протяжении ряда лет, раннее развитие анемии, не коррелирующее с азотемией, и флюктуация количества гемоглобина, несмотря на длительный прием эритропоэтина (около года), у пациента имелась ММ, протекавшая под маской хронического гломерулонефрита [14, 23]. В связи с вышеизложенным надо полагать, что прогноз течения болезни данного пациента определялся в основном темпами нарастания ПН [26, 31]. На наш взгляд, данный клинический случай демонстративен, как вариант течения ММ с поздним развитием таких специфических симптомов, как белок Бенс-Джонса в моче и остеодеструкции.

#### Литература

1. Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. Тареевой Е.И. М.: 2000; 688.
2. Комаров Ф.И., Хазанов А.И., Калинин А.В. Диагностика и лечение внутренних болезней. М.: 1999; 3: 403–410.
3. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 720.
4. Рябов СИ. В кн. Внутренние болезни. Учебник для вузов. СПб.: СпецЛит 2004; 661–665.
5. Белова А.В., Боженова Л.М., Костина О.А. и соавт. Изучение факторов прогноза выживаемости больных с множественной миеломой в условиях городской многопрофильной больницы. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2009; 2: 50–52.
6. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др. Использование велкейда при множественной миеломе. Тер. Арх. 2007; 7: 70–74.

7. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечение внутренних болезней. ЭЛБИ. СПб.; 2007; 381–384.
8. Антипова Л.Г., Андреева Н.Е. Высокая продолжительность жизни при миеломной болезни. Тер. Арх. 1985; 7: 7–14.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и в странах СНГ в 2000 г. М.: РАМН РОНЦ им. Н.Н.Блохина; 2002.
10. Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В. Современные аспекты диагностики и лечения множественной миеломы. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006; 4: 18–22.
11. Андреева Н.Е. К вопросу о возможности полного выздоровления при множественной миеломе. Тер. Арх. 1985; 7: 7–11.
12. Новак В.Л. Гематология в Украине: проблемы, перспективы развития. Мистецтво лікування. 2006; 1 (27): 9–11.
13. Durie B.G.M. Patient Handbook Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow). International Myeloma Foundation. Edition 2008; 44.
14. Варшавский В.А., Бирюкова Л.С., Рехтина И.Г. и др. Обратимость тяжелой почечной недостаточности при миеломной болезни. Нефрология и диализа. 2009; 3: 257–262.
15. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А. и др. Множественная миелома у реципиентов почечного трансплантата. Тер. Арх. 2010; 7: 76–79.
16. Torra R., Blade J., Cases A. et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. Br. J. Haematol. 1995; 91: 854–859.
17. Randles E.G., Thompson J.R., Martin D.J., Ramirez-Alvarado M. Structural alterations within native amyloidogenic immunoglobulin light chains. J. Mol. Biol. 2009; 389: 199–210.
18. Щербакова Е.О., Ватазин А.В., Прокопенко Е.И. и др. Трудности диагностики множественной миеломы, дебютировавшей синдромом ОПН. Нефрология и диализ. 2006; 4: 370–374.
19. Бирюкова Л.С., Рехтина И.Г. Поражения почек при моноклональных иммуноглобулинопатиях. Тер. Арх. 2006; 12: 91–94.
20. Sanders P.W. Myeloma kidney. Kidney. Int 1993; 25: 1–7.
21. Gu M., Wilton R., Stevens F.J. Diversity and diversification of light chains in myeloma: the specter of amyloidogenesis by proxy. Contrib. Nephrol. 2007; 153: 156–181.
22. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Жилкова Н.Н. и др. Патофизиологические и терапевтические аспекты поражения костей при множественной миеломе. Клиническая медицина. 2009; 12: 14–19.
23. Herrera G.A., Joseph L., Gu X. et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004; 128 (8): 875–879.
24. Кобзева И.В., Тепляков В.В., Карпенко В.Ю. и др. Комплексный подход к лечению больных множественной миеломой. Тер. Арх. 2008; 7: 70–72.
25. Митина Т.А., Голенков А.К. Клиническая характеристика кумулятивного эффекта велкейда при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе. Тер. Арх. 2008; 7: 48–50.
26. Антипова Л.Г. Факторы прогноза терапии при миеломной болезни. Тер. Арх. 1983; 8: 59–63.
27. Андреева Н.Е. Вялотекущая множественная миелома (smoldering, indolent multiple myeloma). Тер. Арх. 1983; 8: 55–59.
28. Eleutherakis-Papaiakovou V., Bamias A., Gika D. et al. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. Leuk. Lymphoma 2007; 48 (2): 337–341.
29. Бирюкова Л.С., Никитина Е.А., Рехтина И.Г. и др. Первичная структура варибельного региона легких цепей в патогенезе миеломной нефропатии. Гематология и трансфузиология. 2009; 6: 28–33.
30. Enqvist S., Sletten K., Stevens F. et al. Germ line origin and somatic mutations determine the target tissues in systemic AL-amyloidosis. PLoS ONE. 2007; 2 (10): 981.
31. Рехтина И.Г., Чавынчак Р.Б. Прогностические факторы при множественной миеломе, осложненной почечной недостаточностью. Тер. Арх. 2008; (1): 84–88.
32. Горчакова С.В., Рехтина И.Г., Яцков К.В., и соавт. Болезнь депозитов моноклональных иммуноглобулинов как редкий вариант поражения почек при множественной миеломе. Тер. Арх. 2009; (7): 78–82.