МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

ВЫПОЛНИЛА: ТОХТОБИНА А.Г.

МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ

Миеломная болезнь (МБ) - плазмацитома или болезнь Рустицкого - Каллера, по современной терминологии - множественная миелома (ММ), является одним из часто встречающихся парапротеинемических гемобластозов у людей пожилого и старческого возраста.

Выявление признаков поражения органов и тканей, связанных с миеломой (1 и более):

Клинико-анатомическая классификация ММ:

- Диффузно- очаговая
- Диффузная
- Множественно-очаговая
- Склерозирующая (менее1% процента случаев)
- Преимущественно висцеральная (менее 0,5% случаев)

СТАДИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (B.G.M.DURIE, S.E.SALMON, 1975)

стадия	*критерии*	*Клеточная масса*	*Медиана выживаемости*
I	1. Количество гемоглобина более 100 г/л 2. Концентрация Са в сыворотке нормальная (12мг/дл.) 3. На рентгенограммах нормальная структура костей (0ст.) или только солитарная костная плазмоцитома 4. Низкое содержание М-градиента: Ig G менее 50 г/л; Ig A менее 30 г/л; суточная экскреция с мочой менее 4 г белка Бенс-Джонса	Менее 6,0; низкая	64
II	Не отнесенные ни к I, ни к III стадиям	0,6-1,2; промежуточная	38
III	Хотя бы один из нижеперечисленных: 1. Количество гемоглобина менее 85 г/л 2.Концентрация Са в сыворотке более 12 мг/дл. 3.значительный остеолиз 4.высокое содержание М-градиента: Ig G более 70 г/л; Ig A более 50 г/л; суточная экскреция с мочой более 12 г белка Бенс-Джонса	Более 1,2; высокая	25

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ISS 2005).

Стадия	*Лабораторные показатели*	*Медиана выживаемости*
I	β2- микроглобулин < 3,5мг/л, альбумин >= 3,5 мг/дл	62
II	β2- микроглобулин < 3,5мг/л, альбумин < 3,5 мг/дл или β2- микроглобулин, альбумин от 3,5 до < 5,5 мг/л	44
III	β2- микроглобулин >=5,5 мг/л	29

К неблагоприятным факторам прогноза относится:

- Повышение уровня С-реактивного белка;
- повышение ЛДГ;
- высокий пролиферативный индекс плазматических клеток;
- плазмобластная морфология опухолевых клеток;
- возраст старше 69 лет;
- хромосомные анамалии (моносомия или делеция хромосомы 13, делеция 17 хромосомы)

ПАТОГЕНЕЗ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА.

В хронической (развернутой) стадии

опухоль обычно не выходит за пределы костного мозга

не прорастает кортикальный слой кости,

признаки миелодепрессии отсутствуют или выражены умеренно,

общие симптомы (лихорадка, потливость, истощение) нехарактерны.

В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

Быстро нарастает разрушение костей с прорастанием опухоли в мягкие ткани,

появляются метастазы во внутренние органы и в мозговые оболочки,

меняется морфология клеточного субстрата (саркоматизация),

иногда миелома лейкемизируется,

падают показатели красной крови, появляется периферический эритрокариоцитоз, миелемия или гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Общее состояние больных ухудшается,

они худеют

В клинической картине миеломной болезни ведущее место занимают:

симптомы поражения костей и явления, связанные с гиперпротеинемией,

диспротеинемией ,

нарушением иммунных функций организма.

КОСТНОМОЗГОВОЙ СИНДРОМ.

Проявляется классической триадой: боли, опухоли, переломы.

В первую очередь **деструктивные процессы** (остеопороз, остеолизис) развивается в плоских костях и позвоночнике, иногда – в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро);

При рентгеновском исследовании обнаруживают участки просветления в костях.

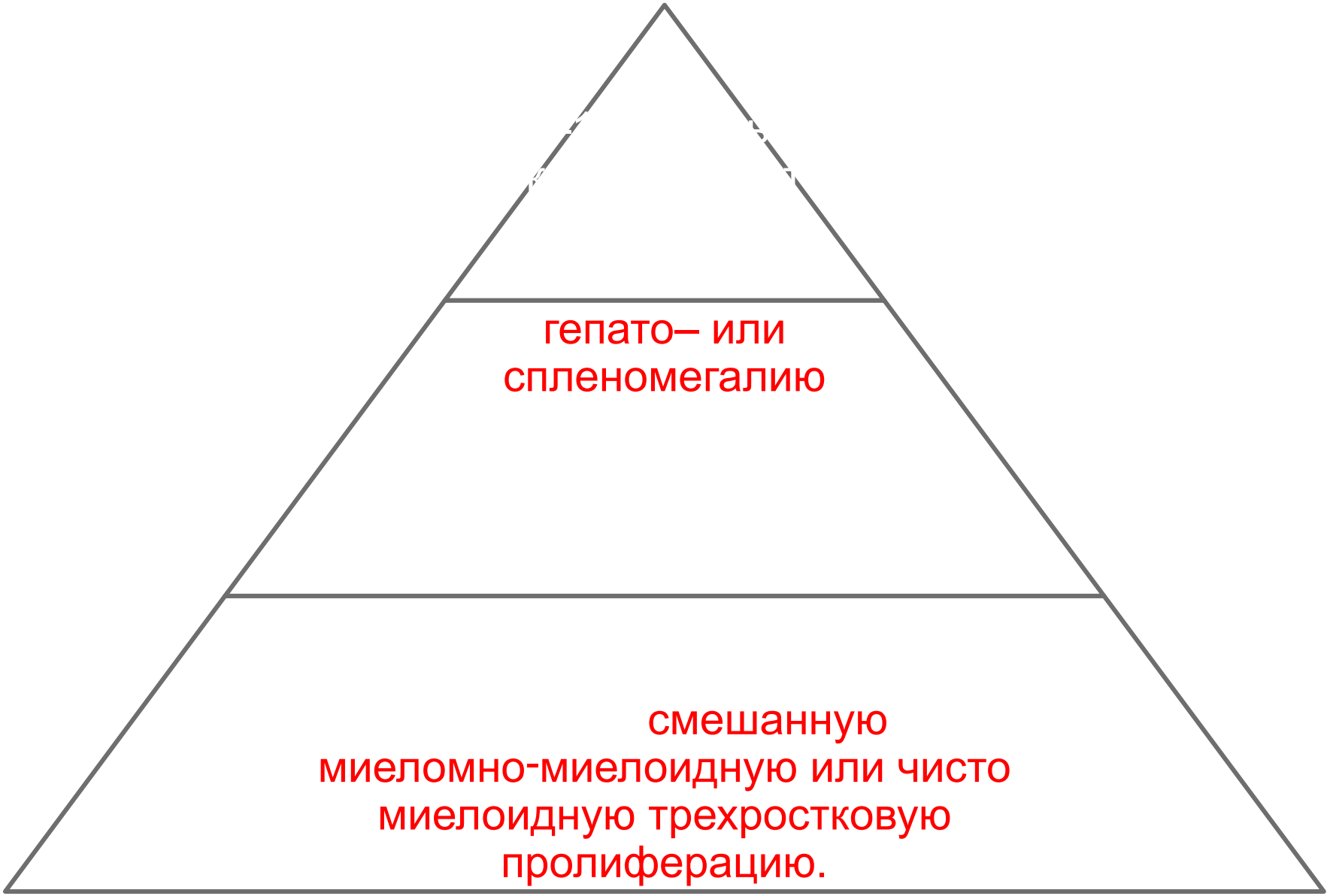
При вовлечении в процесс **нервных корешков** возникают невралгии, параплегии, нарушения функции тазовых органов.

Гистологическое изучение костного мозга показывает обычно гиперплазию в результате миеломноклеточных разрастаний, вытеснение нормальных миелоидных элементов.

Цитологическое изучение костномозговых пунктатов выявляет специфическую картину миеломноклеточной пролиферации у 90–96% больных.

При анализах крови выявляют ускоренную СОЭ, тенденцию к лейкопении иногда анемию

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ.



СИНДРОМ БЕЛКОВОЙ ПАТОЛОГИИ.

Резким **увеличением СОЭ** (60 - 80 мм/час).

Содержание общего белка крови увеличено, имеется **гиперглобулинемия.**

При обычном электрофорезе сыворотки крови выявляется присутствие патологического **белка PIg - парапротеина**, дающего пик между фракциями α_2 и γ_3, так называемый М-градиент (миеломный).

При электрофорезе мочи **М - градиент и белок Бенс-Джонса** (легкие цепи). **являются патогномоничными признаками** миеломной болезни.

Восходящий нефросклероз (нефротическое сморщивание почек), причиной которого является реабсорбция белка.

Выпадение в канальцах микромолекулярного парапротеина с развитием очагов **внутрипочечного нефрогидроза**,

кальциноз почек,

амилоидоз стромы,

лейкемическая инфильтрация и восходящая инфекция мочевыводящих путей.

Параамилоидоз выявляется в среднем у 15% больных

СИНДРОМ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТИТЕЛ

Гиперкальциемия

Характерным симптомом миеломной болезни является резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов.

Вторичная гипогаммаглобулинемия в ряде случаев сопровождается синдромом недостаточности антител, выражающимся склонностью больных к **бактериальным инфекционным осложнениям, особенно в дыхательных и мочевыводящих путях.**

Гиперкальциемия встречается в терминальных стадиях болезни:

мышечная ригидность,

гиперрефлексия,

сонливость,

потеря ориентации,

сопорозное состояние.

Повышения уровня кальция связано с миеломным остеолизом, усиливающимся при длительном неподвижном положении в постели. Клинические проявления гиперкальциемии: **тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации**.

СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ

кровоточивостью слизистых оболочек,

кровотечением из носа,

расширением вен сетчатки,

нарушениями периферического кровотока,

нарушенной чувствительностью,

синдромом Рейно,

в тяжелых случаях изъязвлениями и даже гангреной отдаленных отделов конечностей.

Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить **причиной парапротеинемической комы**.

При криоглобулинемии эти симптомы резко выражены после охлаждения.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ МР

алкеран (мелфалан)—10 мг в день внутрь ежедневно **и**

преднизолон 60 мг в день внутрь в течение 7-10 дней, затем снижают в течение курса **и**

анаболические гормоны (неробол 10-15 мг в день внутрь или ретаболил 50 мг в/м 1 раза 10 дней).

При неэффективности этих схем проводят курсы прерывистой полихимиотерапии (ПХТ), по программе «М-2».

винкристин – 1,2 мг/м2 , в/в, 1 день;

кармустин – 20 мг/м2, в/в, 1 день;

мелфалан 8 мг/м2, внутрь, 1 – 4 дни;

циклофосфан 400 мг/м2, в/в, 1 день;

преднизолон 40 мг/м2, внутрь, 1 – 7 дни с интервалом в 4 недели.

В настоящее время широкое применение получил препарат Бортезомиб (Велкейд).

Обычно Велкейд в качестве монотерапии не применяют, эффективность его резко увеличивается при добавлении его к химиопрепаратам, такими курсами являются РАД (…..) и VAD **(Винкристин 0,2 мг/м^2 1-4й, Доксорубицин(Адриамицин) 9 мг/м^2 1-4й, Дексаметазон 40 мг внутрь 1-4, 9-12, и 17-20й).**

VMP: Велкейд 1,3 м^2 – 1,4,8 №1, Алкеран 9 мг/м^2 1-4, Преднизолон 60 мг 1-4 день.

Леналидомид — представитель нового класса противоопухолевых иммуномодуляторов, оказывает иммуномодулирующее и антиангиогенное действие.

Рекомендуемая начальная доза 25 мг в 1-21 день 28-дневного цикла, в **комбинации с дексаметазоном.**

Дексаметазон в дозе 40 мг принимают 1 раз в день в 1-4, 9-12 и 17-20 дни каждого 28-дневного цикла в ходе первых 4 циклов терапии, а затем по 40 мг 1 раз в день в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла.

Локальная лучевая терапия.

Средние суммарные дозы на очаг - 3000-4000 рад, разовые дозы 150-200 рад.

Плазмаферез - абсолютно показан при синдроме повышенной вязкости (геморрагии, сосудистые стазы, кома).

Повторные процедуры плазмафереза (по 500-1000 мл крови с последующим возвратом эритроцитов 1 раз в 2-3 дня до 3-4 процедур) **весьма эффективно при гиперкальциемии азотемии.**

Лечение почечной недостаточности

(диета, обильная гидратация, борьба с гиперкальциемией, ощелачивание, противоазотемические препараты - леспенефрил, гемодез и др.) вплоть до гемодиализа.

Профилактически всем больным **с протеинурией назначается обильное питье.**

Ликвидация гиперкальциемии

Комплексной цитостатической и кортикостероидной терапии через 3-4 недели, обильное питье, капельное вливание жидкости, плазмаферез, а при сочетании с азотемией - гемодиализ.

Важнейшим средством **предупреждения гиперкальциемии** являются режим **максимальной физической активности и лечебная физкультура.**