

# **Множественная миелома**

**системное заболевание группы  
парапротеинемических  
гемобластозов, с патологической  
пролиферацией  
плазматических клеток  
костного мозга.**

# **Парапротеинемические гемобластозы**

**опухоли системы  
В-лимфоцитов,  
дифференцирующиеся до  
стадии секреции  
иммуноглобулинов**

# Парапротеинемические гемобластозы

- - миеломная болезнь или ММ;
  - - макроглобулинемия Вальденстрема (МВ);
  - - болезни тяжелых цепей (БТЦ).
- 
- Все моноклональные опухоли (парапротеины однородны по классу, типу легких цепей, алло- и идиотипу). Малигнизация на уровне В-предшественников.

# ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МБ

- **1845г.**-Ватсон и Уильям Маккинтайр описали больного Томаса Мельбина (оссалгии, отеки, белок в моче)
- **1848г.** Бенс Джонс описал свойства белка
- **1845г.** Далримпл на вскрытии обнаружил поражение костного мозга
- **1873г.** Дж Рустичкий - "миеломная болезнь"
- **1900г.** Райт – определил связь с патологией плазматических клеток.
- **1928г.** М.И.Аринкин стерильная пункция
- **1931-1936гг.** Прижизненная диагностика МБ

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ММ

- Средний возраст заболевших старше **60 лет**,
- 1-3 случая на 100 тысяч населения в год
- Старше **80 лет** - 37 новых случаев на 100тыс в год
- около 1% всех злокачественных опухолей
- 10% гематологических новообразований

этнические особенности ММ:

- часто негры, реже - **белые**, еще реже - азиаты
- Мужчины болеют чаще (около 60%) женщин.

# **Этиология МБ неизвестна**

**Обсуждается**

**влияние ионизирующей радиации,  
генетическая предрасположенность)**

**В Японии частота не увеличилась**

## Патогенез ММ – гипотеза "двух ударов"

- 1) **антигенная** стимуляция образует клон В-клеток (доброкачественная МГ)
- 2) **онкогенный** стимул - злокачественная трансформация клеток.

# КЛАССИФИКАЦИЯ МБ

- **Варианты плазмноклеточной миеломы:**
- Вялотекущая миелома
- Тлеющая миелома
- Остеосклеротическая миелома (РОЕМС синдром)\*
- Плазмноклеточный лейкоз
- Несекретирующая миелома
- \*РОЕМС - полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-компонент, кожные изменения.

# **I. Клинико-анатомическая (рентгенологическая):**

- **1) диффузно-очаговые формы ММ 60%  
(остеопороз, очаговые поражения костей);**
- **2) диффузные формы (24%);**
- **3) множественно-очаговые формы (15%);**
- **4) склерозирующая форма**
- **5) солитарная миелома**
- **6) висцеральные формы**
- **7) первично лейкемическая форма**
- **8) скрыто протекающая миелома.**
- **9) редкие формы (1%).**

## II. Международная классификация (Durie, Salmon, 1975)

- **Стадия I:** опухолевая масса менее  $0,6 \times 10^{12}$  кл/м<sup>2</sup>
- **Критерии - совокупность:**
  - -- гемоглобин выше 100 г/л;
  - -- кальций сыворотки меньше 3 ммоль/л;
  - -- R- нормальная структура костной ткани или солитарный очаг;
  - -- уровень продукции M-компонента:
    - а) IgG менее 50 г/л
    - б) IgA менее 30 г/л
    - в) экскреция ЛЦ с мочей менее 4 г/сут;

## II. Международная классификация (Durie, Salmon, 1975)

- **Стадия II:** Средняя опухолевая масса ( $0,6-1,2 \times 10^{12}$  клеток/м<sup>2</sup>).

- **Критерии:**

промежуточное значение показателей между величинами I и III стадий

## II. Международная классификация (Durie, Salmon, 1975)

- **Стадия III:** масса опухоли более  $1,2 \times 10^{12}$  кл/м<sup>2</sup>)

**Критерии:** любой из признаков:

- -- гемоглобин ниже 85 г/л;
- -- кальций сыворотки более 3 ммоль/л;
- -- Рлогически - выраженная остеодеструкция;
- -- уровень продукции М-компонента:
  - а) IgG более 70 г/л
  - б) IgA более 50 г/л
  - в) экскреция ЛЦ с мочей более 4 г/сут;
- **Подстадия А:** без ПН (креатинин сыв. < 20 мг/л)
- **Подстадия Б:** с ПН (креатинин сыв. > 20 мг/л)

# III. Иммунохимическая классификация

- **типы парапротеина крови / мочи и ЛЦ:**
- **1. IgG (53%),**
- **2. IgA (25%),**
- **3. IgD (2%),**
- **4. IgE**
- **5. Бенс-Джонса.**
- **Редкие варианты: IgM и несекретирующая миелома.**

# По скорости роста миеломы

Выделяют:

- **быстрорастущие** плазмоцитомы (фракция роста - 20-50%)
- **медленнорастущие** плазмоцитомы (фракция роста - 5-10%).

# Для определения тактики лечения

- **выделяют:**
- **солитарная плазмоцитома**  
(плазмоцитов < 10%),
- **индолентная миелома**  
(плазмоцитов < 20%, единичный очаг деструкции, ↓М-градиент)
- **явная ММ** (3 стадии).

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- \*1. Костные поражения
- \*2. Миеломная нефропатия
- \*3. Висцеральные изменения
- \*4. Неврологические осложнения
- \*5. Гипервискозный синдром
- \*6. Параамилоидоз
- \*7. Гиперкальциемия
- \*8. Нарушения гемостаза
- \*9. Инфекционные осложнения

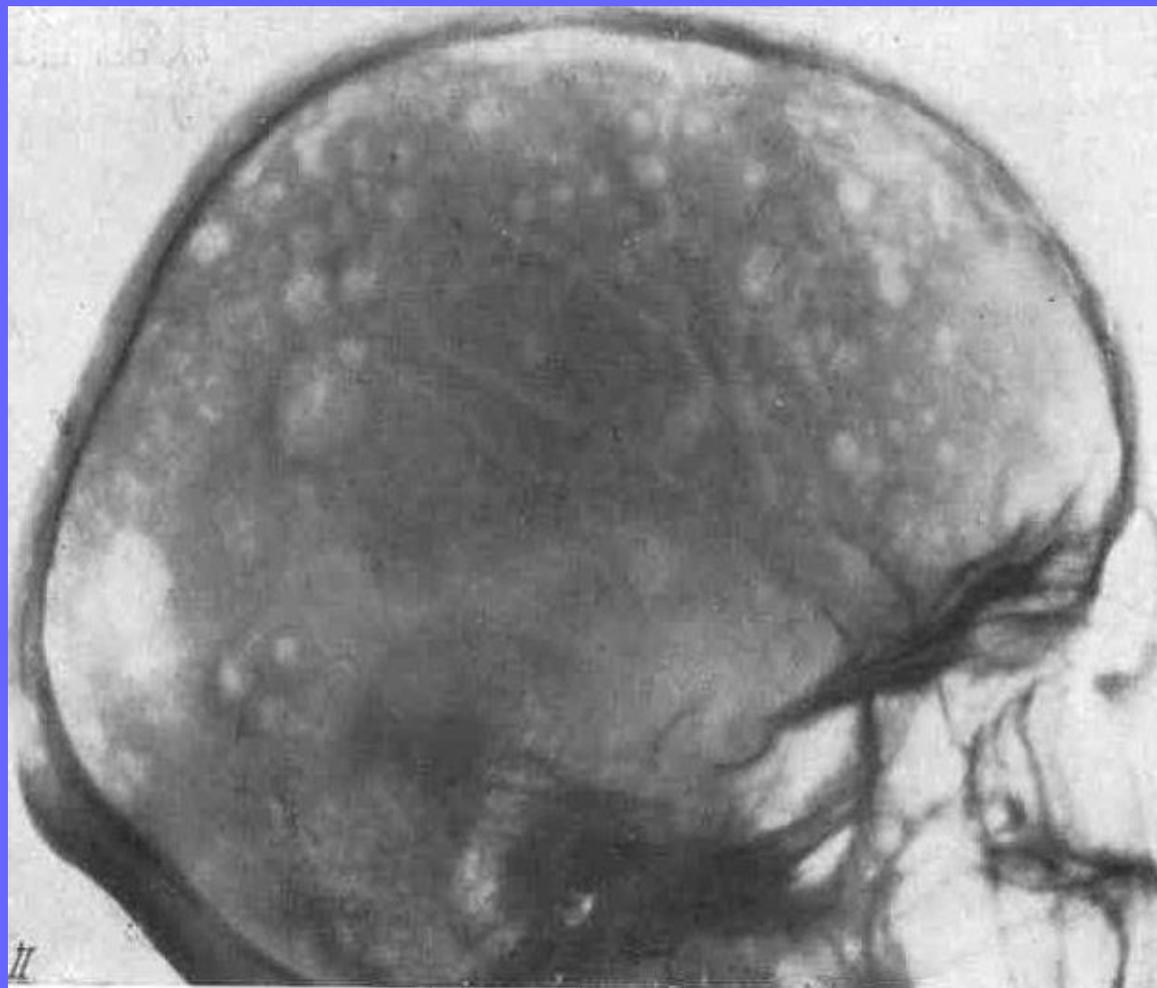
# \*Костные поражения

- генерализованный остеопороз с участками остеолиза,
- патологические переломы

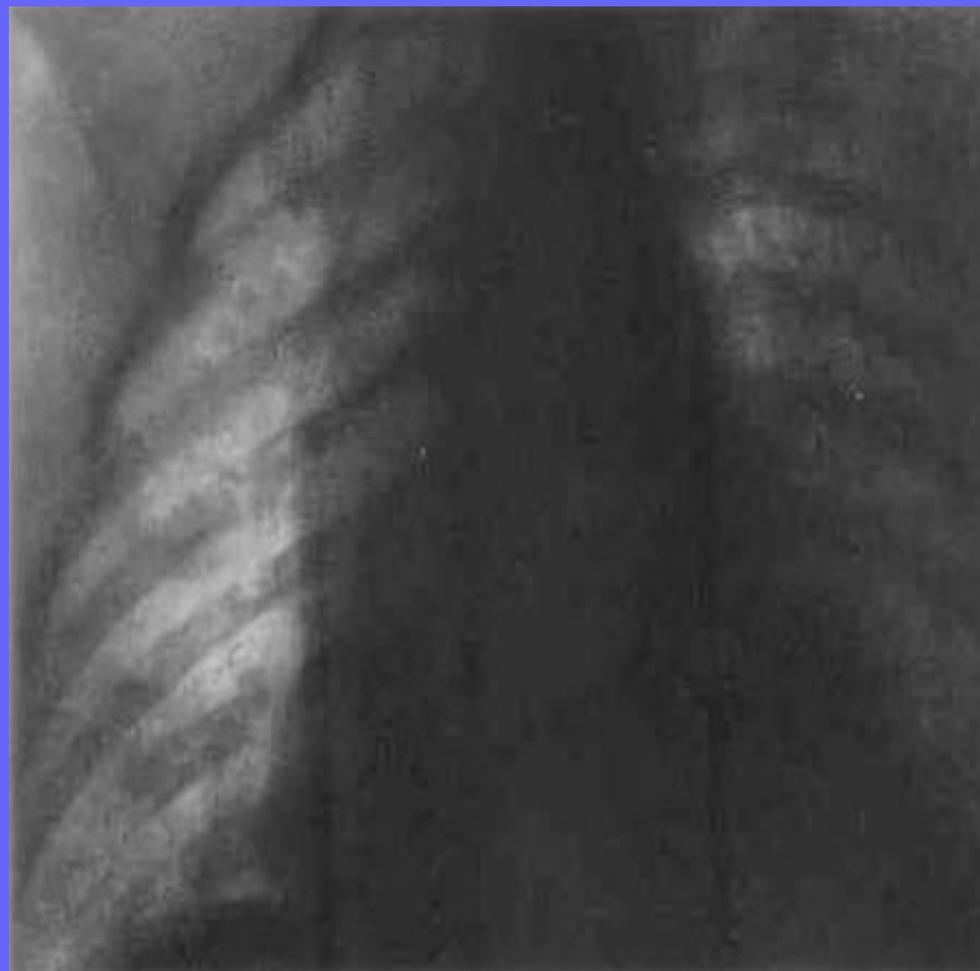
**локализация поражения:**

**череп, таз, ребра, позвонки**

# Рентгенограммы костей



# Рентгенограммы костей



# Рентгенограммы костей



# **\*Висцеральные изменения**

- гепато- и спленомегалия**

**Развиваются у 10% больных**

**не имеют большой прогностической  
значимости**

## **\*Неврологические осложнения**

- **Первичные** (распространения процесса на спинной мозг или корешки)
- **Вторичные** (гиперкальциемия, повышенная вязкость, параамилоидоз)
  - у 10-30% больных - **компрессия спинного мозга или поражение конского хвоста**

# \*Гипервискозный синдром

**повышенный уровень патологического Ig и повышение вязкости крови**

- **кровоточивость слизистых (носовые, десневые)**
- **ретинопатия (до полной потери зрения)**
- **нарушения периферического кровотока**
- **парестезии**
- **синдром Рейно.**

# \*Параамилоидоз

**амилоидоз при ММ поражает**

**дерму, сухожилия, суставы, сосуды, мышцы, сердце, язык**

- **диагностика параамилоидоза - биопсия кожи, слизистой полости рта, прямой кишки, мышц...**

# **\*Гиперкальциемия**

- вследствие резорбции костей**
- потеря аппетита, тошнота, рвота, сонливость, тубулярные нарушения**

## **\* Нарушения гемостаза**

- повышение вязкости крови**
- тромбоцитопения**
- тромбоцитопатия**
- нарушение плазменного звена**

**гемостаза**

## \*Инфекционные осложнения

- **пневмония** (*золотистый стафилококк, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae*)
- **пиелонефрит** (*грамотрицательные микроорганизмы*)

# \* Миеломная нефропатия

**выявляется у половины больных**

- **упорная протеинурия**
- **ХПН**

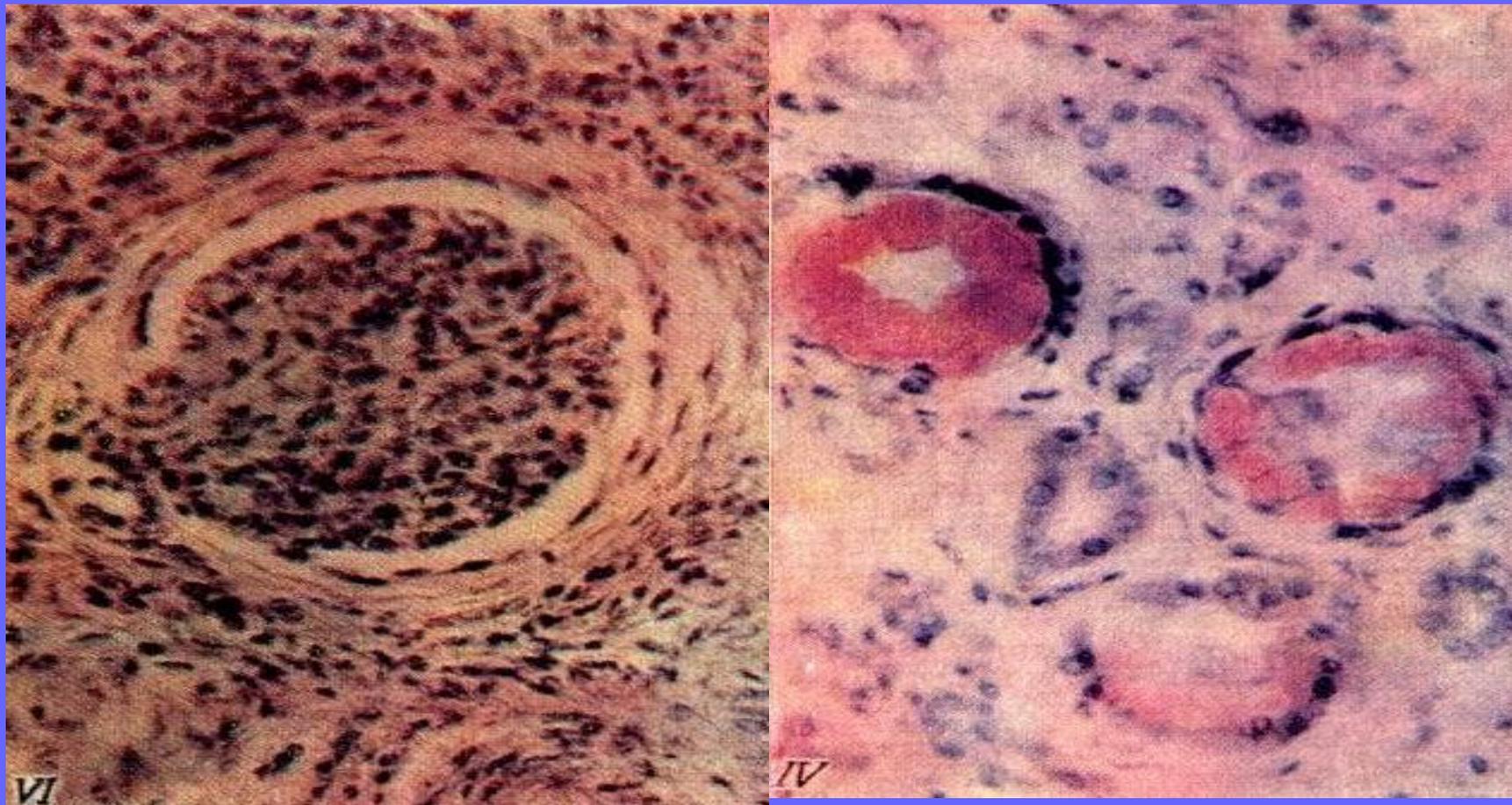
**1. гиперпродукция и гиперэкскреция МЛЦ Ig**

**2. отложения парапротеинов в виде амилоидных фибрилл и/или гранул ЛЦ в сосудах почек, БМК, интерстиции;**

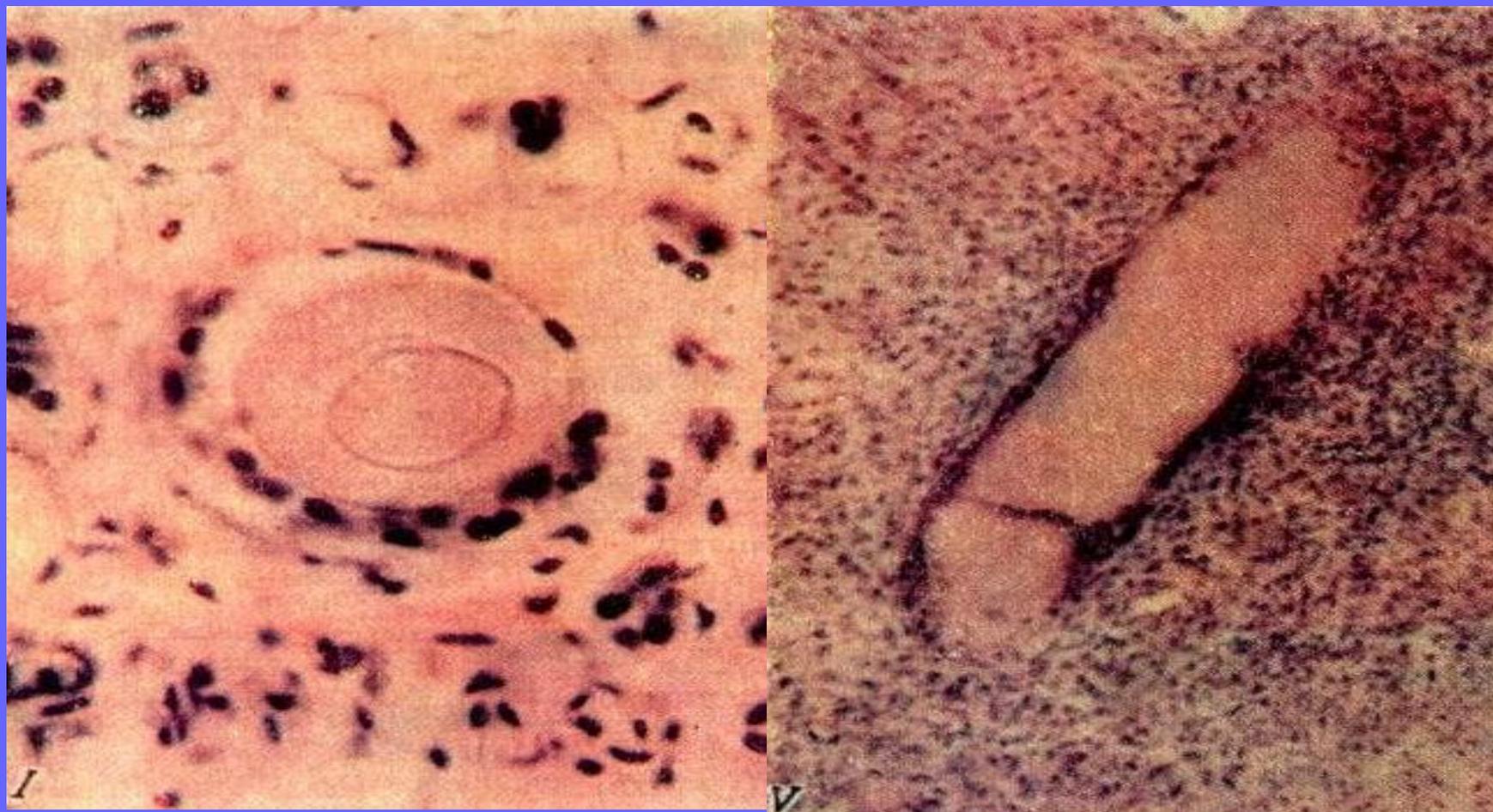
# Причины поражение почек при ММ

3. инфильтрации ПЛКЛ паренхимы почки.
4. метаболические нарушения: гиперСа и урикемия,
5. инфекция мочевых путей,
6. повышенная вязкость крови,
7. иммунокомплексный ГН (системное проявление)
8. лекарственные влияния (R-контрастные препараты, НПВП, диуретики - усиливают преципитацию с белком Тамм — Хорсфолла, колхицин, пеницилламин - препятствуют связыванию ЛЦ с белком).

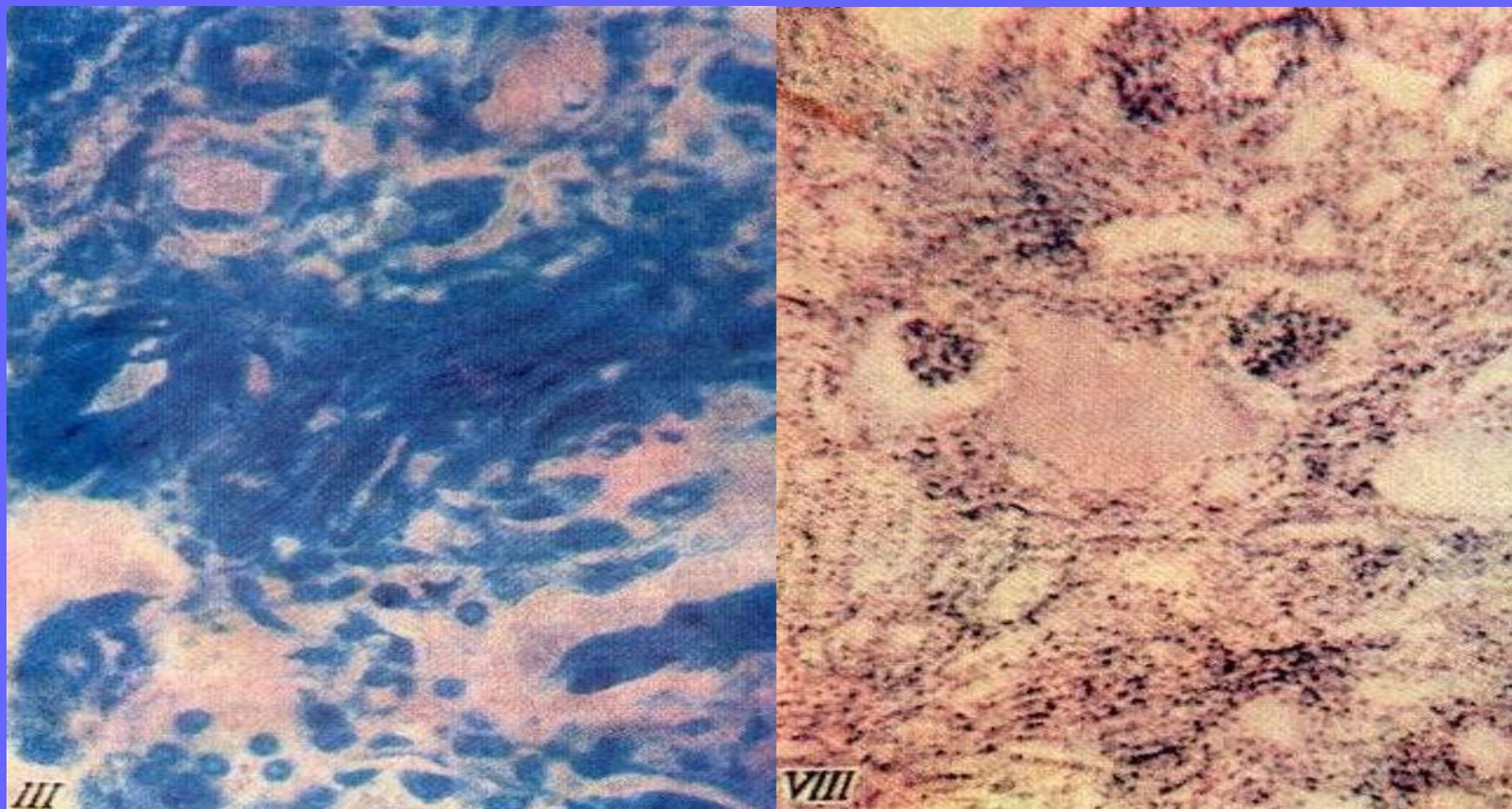
# Экстракапиллярный гломерулосклероз и эозинофильные слепки



# Канальцы почек



# Белок VJ в канальцах и лимфостаза



# Трудности распознавания ММ с доминирующим поражением почек

**СВЯЗАНЫ С**

**недооценкой диагностического значения**

**сочетания**

**протеинурии + ↑ СОЭ + анемии**

**массивная труднообъяснимая  
протеинурия без признаков НС**

**ДУМАЙ О МИЕЛОМЕ !**

# Белковые сдвиги

**гипоальбуминемия**  
**при ММ только при развитии**  
**амилоидоза почек**

# Дифф.диагноз:

- поражение почек другими диспротеинозами
  - редкие миеломоподобные нефропатии на фоне опухолей внутренних органов:  
(медуллярная карцинома щитовидной железы, аденокарцинома поджелудочной железы)
- экскретируются избытки аномального протеина, свободно фильтрующегося клубочками почек и преципитируются в канальцах как при ММ

# **Помнить!**

- **опасность необратимой почечной недостаточности при миеломе Бенс-Джонса**
- **категорически противопоказана в/в урография.**

# Объем диагностических исследований

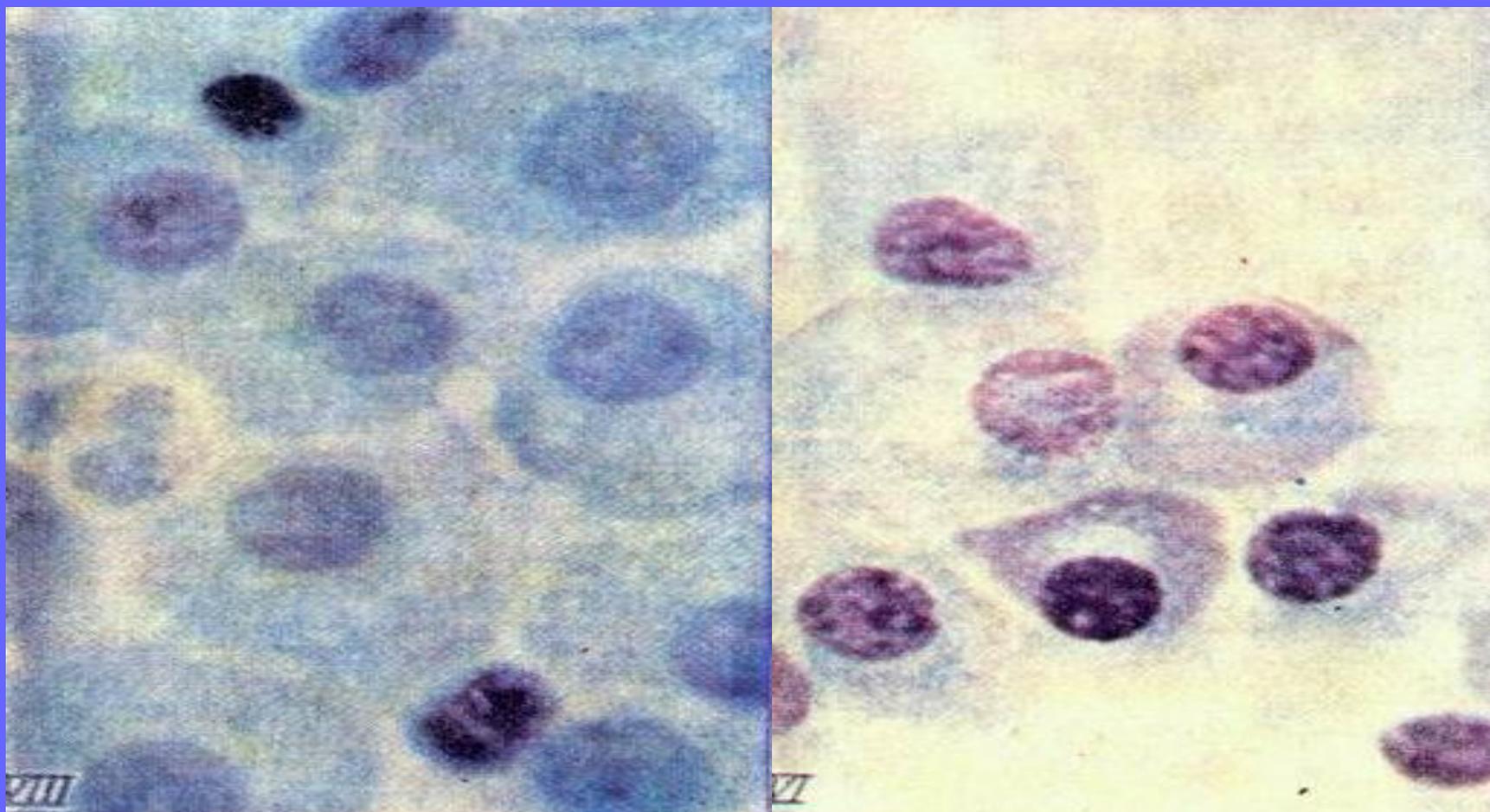
- 1) ОАК, ОАМ;
- 2) миелограмма (из двух точек) +  
трепанобиопсия;
- 3) Р-графия костей (череп, таз, трубчатые  
кости);
- 4) общий белок, М-градиент,  
(иммуноэлектрофорезом белков крови/мочи);
- 5) функция почек (клиренс креатинина, проба  
Зимницкого);
- 6) печеночные тесты;
- 7) уровень кальция крови

# При моноклональных гаммапатиях

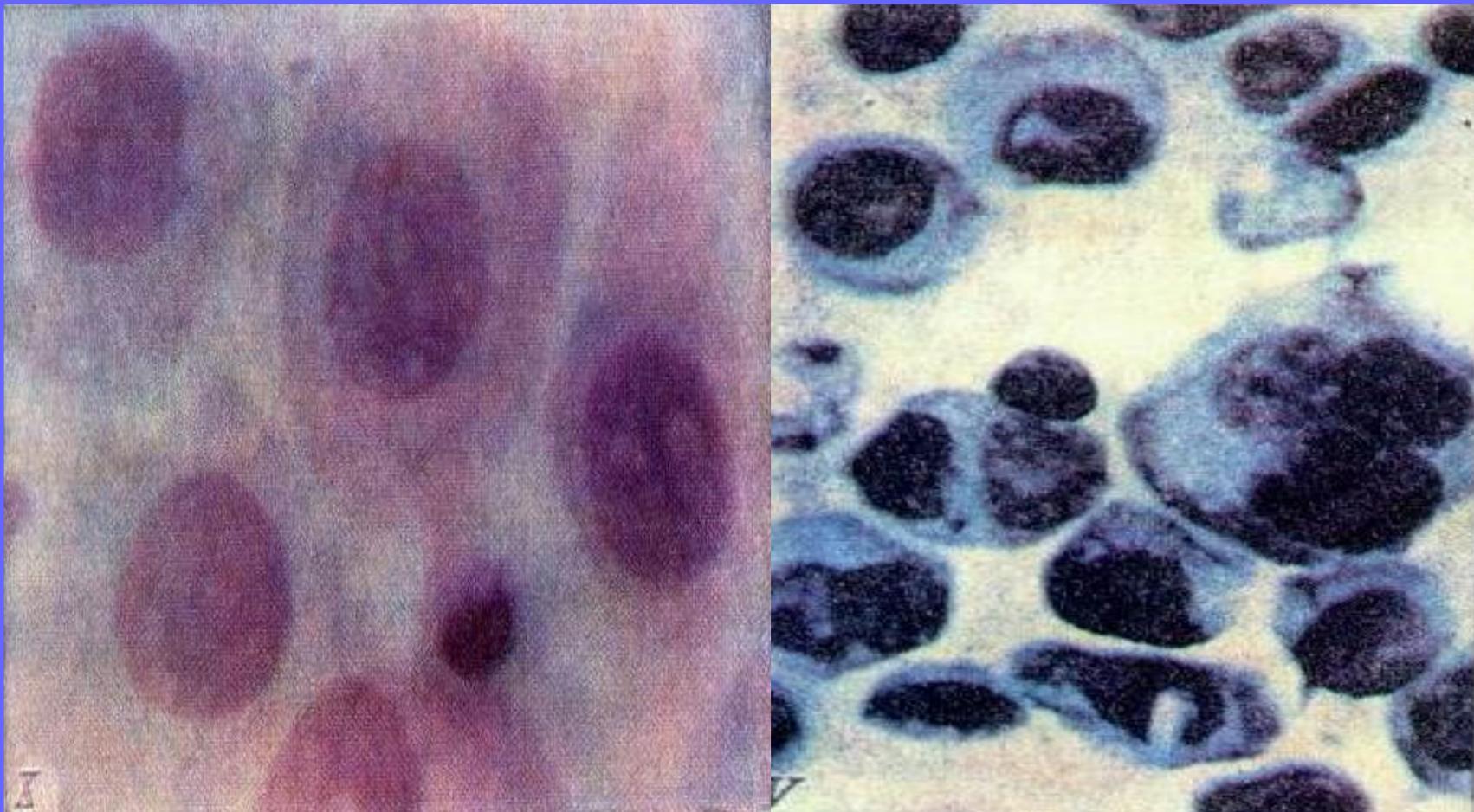
**в пределах нормы:**

- **Нь,**
- **Ig**
- **белок сыворотки крови,**
- **М-градиент менее 30 г/л,**
- **плазмоцитов в к / мозге не выше 10%.**

# Миеломные клетки



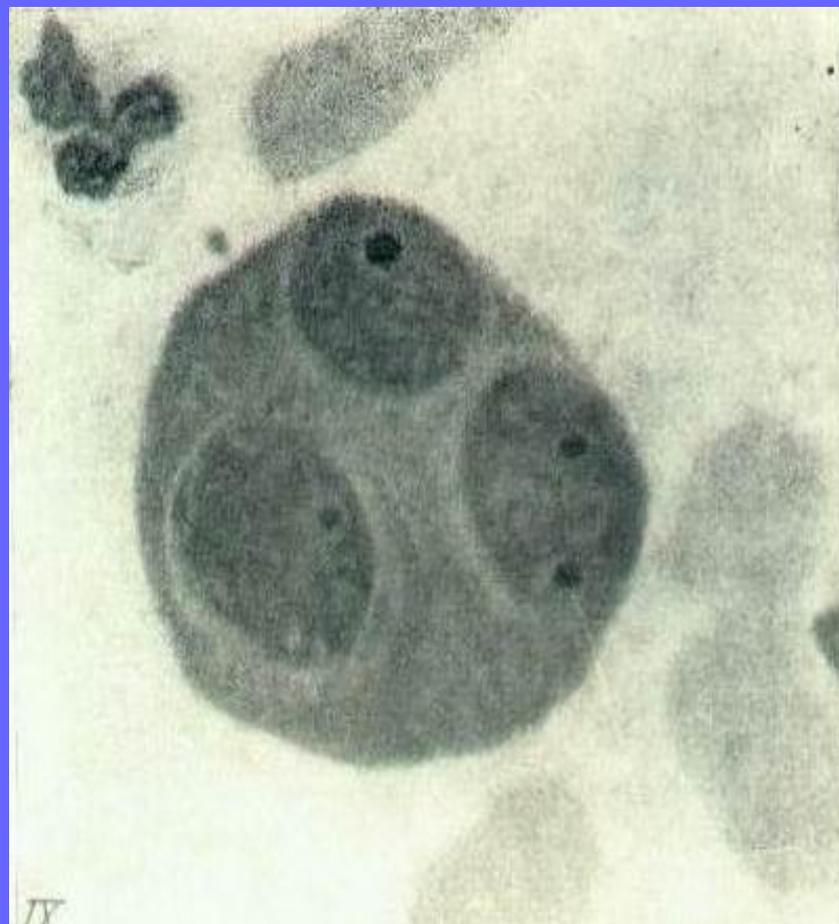
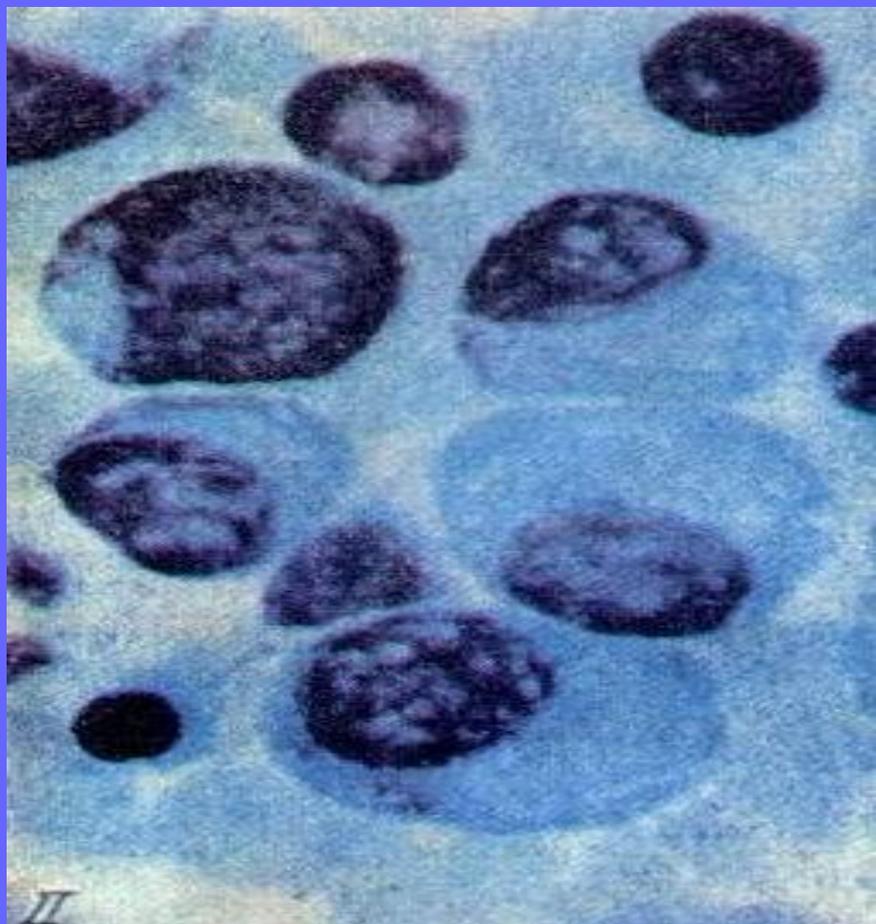
# Миеломные клетки



# Миеломные клетки (пламенеющая)



# Миеломные клетки



# Симптоматическая МГ при:

- гепатит,
- СКВ,
- РА,
- хр. лимфолейкоз,
- аутоиммунная гемолитическая анемия,
- лимфогранулематоз и т.д.).

Идиопатическая МГ в 25-30%  
трансформируется в ПГ (20-30 лет)

# ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

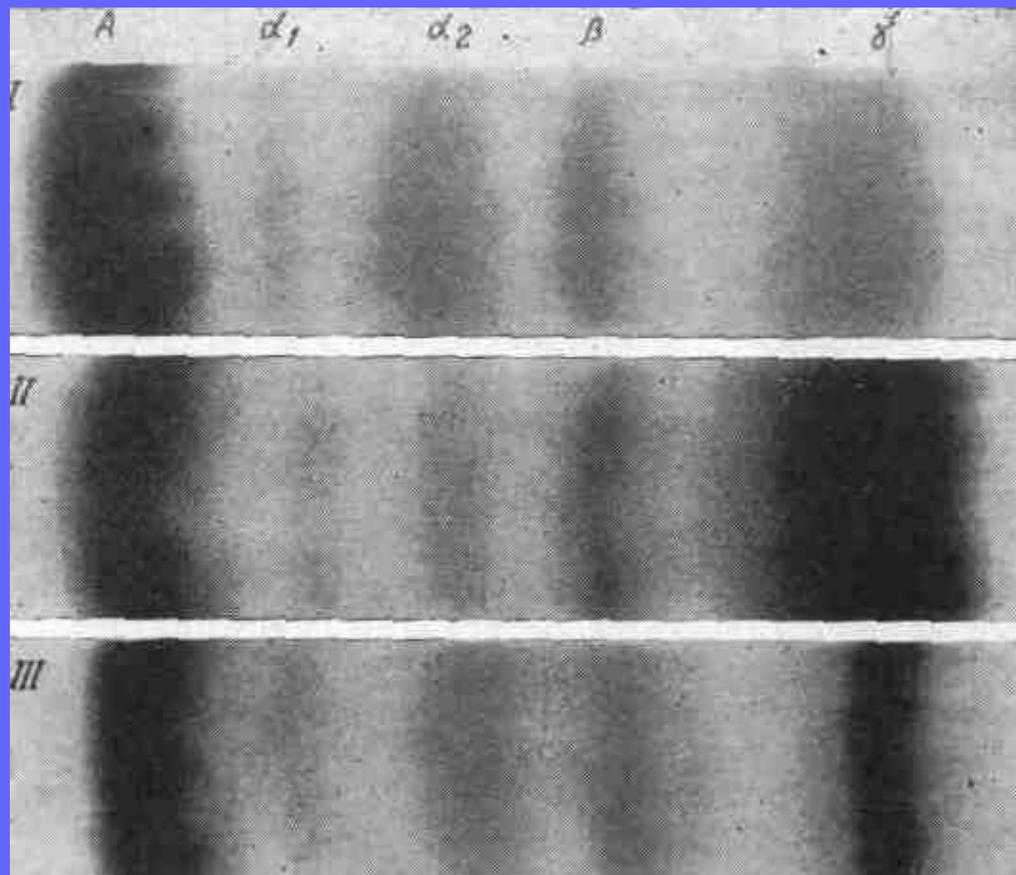
**наиболее часто встречаются**

- **нормохромная анемия,**
- **ускорение СОЭ (при миеломе Бенс-Джонса - в пределах нормы)**
- **реже - умеренная лейко- и тромбоцитопения.**

# **Биохимические и иммунологические исследования**

- **гиперпротеинемия**
- **повышение вязкости**
- **в крови и/или моче - моноклональный белок (М-градиент)**
- **снижение уровня нормальных Ig**
- **бета-2-микроглобулина**
- **несколько меньшее - ЛДГ**

# Электрофорграмма сыворотки крови



**I у здорового  
человека**

**II при циррозе  
печени**

**III при миеломной  
болезни**

# ПРОГНОЗ

Средняя продолжительность жизни:

- Стадия I А -- 62 месяца.
- Стадия I Б -- 58 месяцев.
- Стадия II А,Б -- 55 месяцев.
- Стадия III А -- 30 месяцев.
- Стадия III Б -- 15 месяцев.

# ЛЕЧЕНИЕ

- 1. Систематическая химиотерапия (по схемам),
- 2. Симптоматическая терапия
- **Общие принципы:**
  - 1) борьба с болевым синдромом;
  - 2) предупреждение и лечение нарушений функций почек;
  - 3) лечение инфекционных осложнений.

# Системная химиотерапия

**цитостатики алкилирующего ряда курсами  
ч/з 6 недель**

- **мельфалан 0,15 мг/кг внутрь (моноэффект 50%)**
- **+ преднизолон 20-40 мг/день (эффективность - 75%)**
- **7 дней (циклофосфан или реже хлорбутин)**

## **Моложе 60 лет с удовлетворительным соматическим статусом**

- **трансплантация аутологичного костного мозга**
- **или стволовых клеток периферической крови**
- **Высокие дозы мельфалана (200 мг/м)**
- **общее облучение тела + альфа-интерферон (в постоперационном периоде на фоне химиотерапии)**
- **солитарная костная или экстрамедуллярная плазмоцитома - локальная лучевая терапии (курсовая доза 40 - 50 Гр)**

# Симптоматическая терапия

- **Борьба с осложнениями ММ**
- **Коррекции гиперкальцемии** (солевые р-ры, стимуляция кальцийуреза фуросемидом - до 3-4 л мочи/сутки)
- **Глюкокортикоиды** (преднизолон 50-100 мг/сут)
- **Средства подавляющие активность остеокластов** (митрамицин 15 мкг/кг/сут курсом до 4 суток, кальцитонин, длительно дихлорометан)
- **Борьба с повышенной вязкостью и ОПН – плазмаферез** (уменьшает белковую нагрузку на почки, улучшает функцию)

- **Профилактика инфекций**
- **парентерально гамма-глобулина**
- **При возникшей инфекции**
- **полнодозная терапии антибиотиками широкого спектра**
- **солитарная костная или экстрамедуллярная плазмоцитома - локальная лучевая терапии (курсовая доза 40 - 50 Гр)**