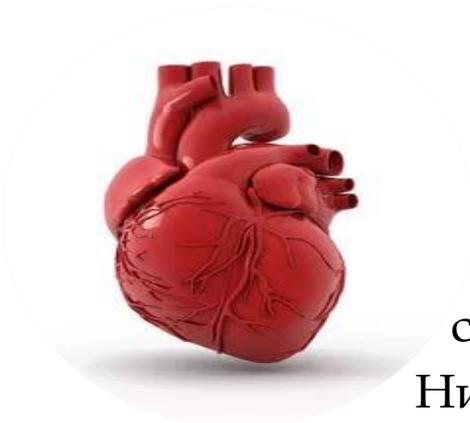
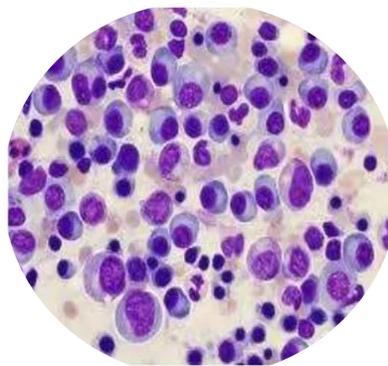
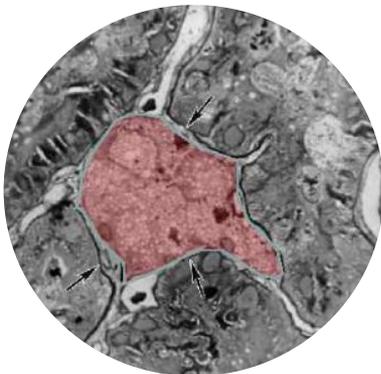




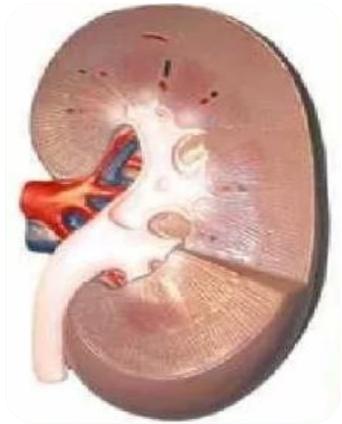
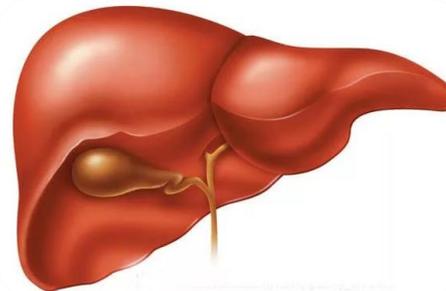
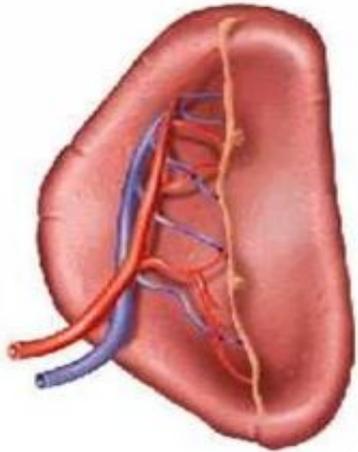
ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава РФ  
Кафедра госпитальной терапии

# Экстрамедуллярные поражения при Множественной Миеломе

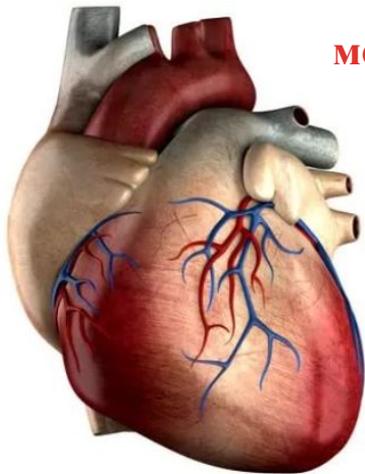
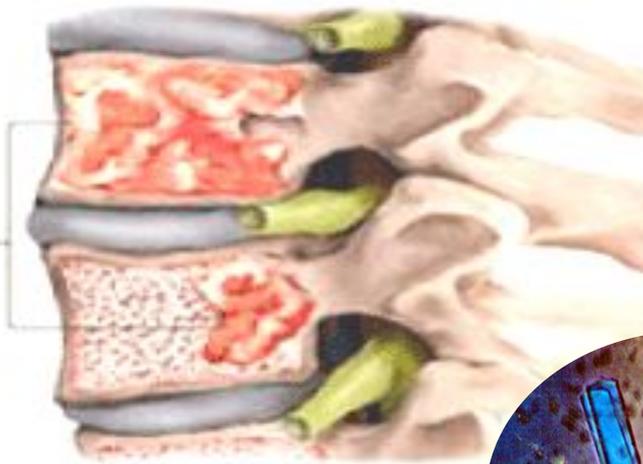


Выполнила:  
студентка VI курса  
Никитина Василина

2018



Multipel Myeloom



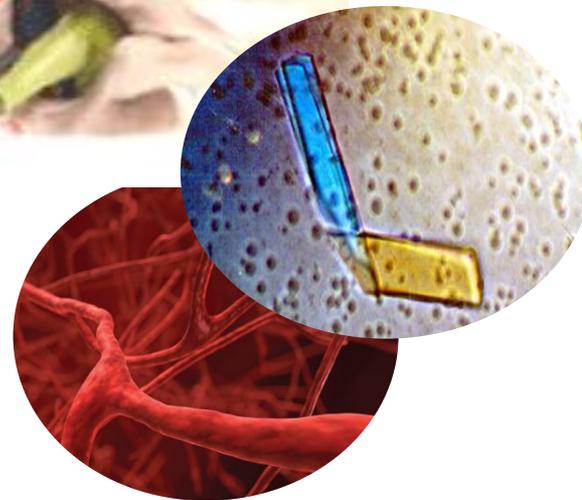
**МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ  
ПЛАЗМОЦИТЫ**

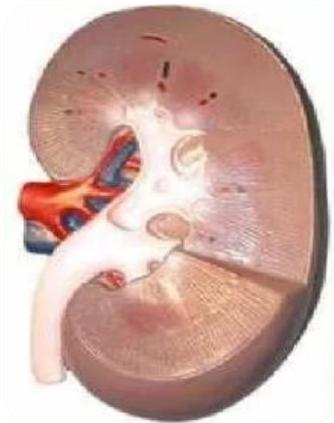


**ПАРАПРОТЕИН**



**в ткани различных органов  
и систем**





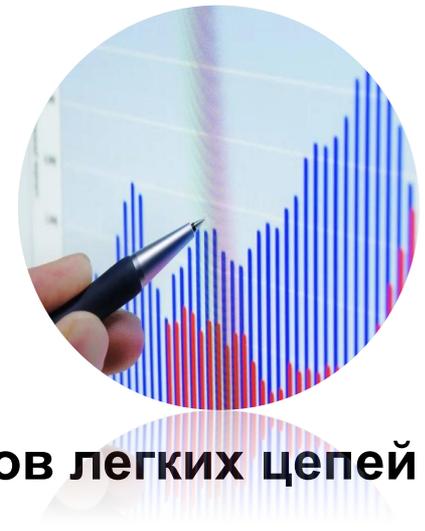
## Поражение почек

Наиболее **частая мишень** парапротеинов – **ПОЧКИ**, поражение которых наблюдается у абсолютного большинства больных **ММ**.

У 50% развивается ХПН, служащая одной из **ВЕДУЩИХ причин СМЕРТИ** при **ММ**.

- -большое количество белка в моче **образованию цилиндров**  *блокада просвета канальцев*  **развитие некроз стенок канальцев;**
- -инфильтрация почек миеломными клетками;
- -отложения кальция при наличии гиперкальцемии
- -отложения параамилоида.

# Эпидемиология



В структуре поражения почек при ММ:

**Миеломная нефропатия** составляет **60-80%**.

В **10-20%** случаев выявляют **AL амилоидоз**,

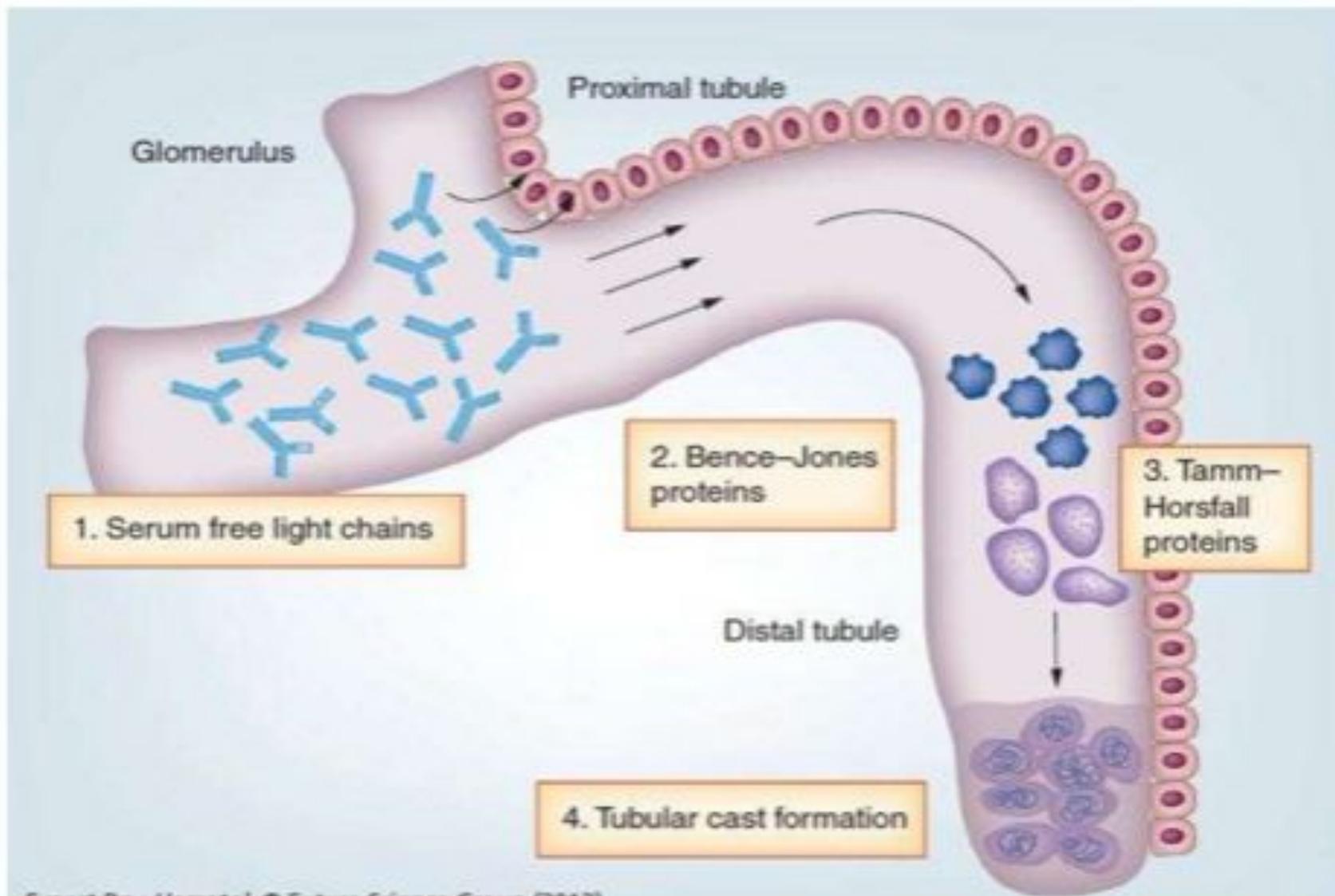
у **5-10%** больных диагностируют **болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ)**.

\*Наряду с этим возможны редкие варианты:

парапротеинассоциированный гломерулонефрит, иммунотактоидная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, плазмоклеточная инфильтрация.

## Миеломная нефропатия (цилиндр-нефропатия)





Диагноз МН устанавливается  
на основании



- **наличия ММ и ПН**
- **быстро прогрессирующей ПН**
- **канальцевого характера протеинурии**
- **секреции моноклональных ЛЦ,  
выявляемой при иммунохимическом  
исследовании крови и мочи**
- **исследования биоптата почки методом  
световой и иммунофлуоресцентной  
микроскопии;**

- Для МН характерна высокая секреция **моноклональных ЛЦ**.
- Секрецию моноклональных ЛЦ выявляют при исследовании сыворотки и мочи методом **иммуноэлектрофореза и иммунофиксации**.



### Риск развития МН увеличивается

- при концентрации моноклональных свободных ЛЦ в сыворотке **более 500-1000 мг/л**
- количестве белка Бенс-Джонса в моче **более 2 г/сутки**.

*При оценке концентрации свободных ЛЦ важно учитывать их соотношение. При ПН рекомендуют считать нормальным диапазон значений свободных ЛЦ 0,37- 3,1 (без ПН — 0,261,65).*

# ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

*При доказанной ММ, высокой концентрации моноклональных ЛЦ в сыворотке и/или в моче, канальцевом характере протеинурии диагноз МН высоко вероятен, и выполнение биопсии почки не требуется.*

## **Морфологические критерии миеломной нефропатии**

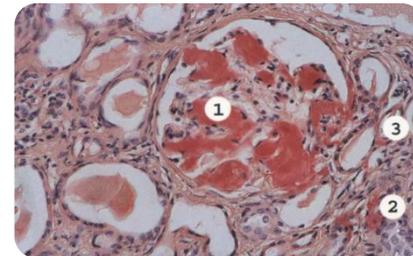
- Большие, плотные, окрашиваемые в розовый цвет, слепки канальцев с характерной многослойной структурой.
- Цилиндры окружены эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или макрофагальной природы, часто с включениями белковых фрагментов.
- Характерна атрофия канальцев, фиброз интерстиция. Поражение клубочков не характерно. Важно, что цилиндры при МН негативны при PAS окрашивании.
- При иммуногистохимическом или иммунофлуоресцентном исследовании в цилиндрах обнаруживают, в зависимости от типа секреции, фиксацию ЛЦ каппа или лямбда типа.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

	<b>Миеломная нефропатия</b>	<b>AL-амилоидоз</b>	<b>БДЦ</b>
Нефротический синдром	нет	часто	48-53%
Артериальная гипертензия	нет	нет	часто
Почечная недостаточность	Быстро-прогрессирующая	Медленно-прогрессирующая	Медленно-прогрессирующая
Системность поражения	нет	да	да
Характер протеннурии	канальцевый	клубочковый	клубочковый или смешанный
Микрогематурия	нет	нет	да
Секретируемые ЛЦ	к ил	чаще л	чаще к
Количество секретируемых ЛЦ	высокое	низкое	низкое

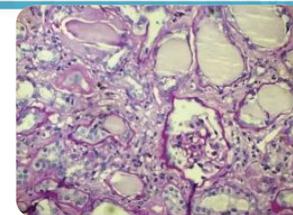
## AL-амилоидоз

- Биопсия подкожно-жировой клетчатки, слизистой желудочно-кишечного тракта, костного мозга.
- При отрицательных результатах выполняют биопсию почки.



## БДЛЦ

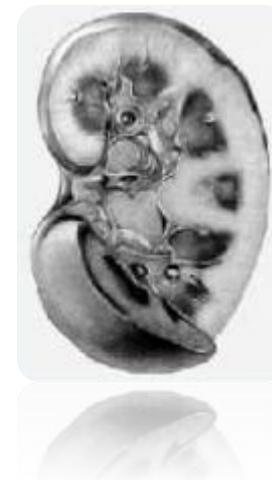
- Биопсия почки - **нодулярный гломерулосклероз**.
- Наиболее информативным методом исследования является иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки.
- **Диагноз считают подтвержденным** при обнаружении линейно расположенных депозитов вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков, содержащих моноклональные ЛЦ одного типа.



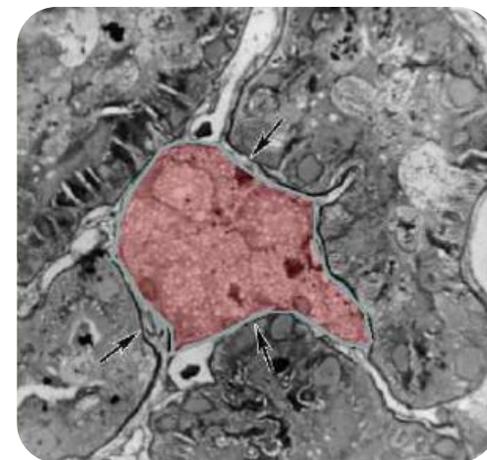
**При установлении диагноза МН следует исключить действие других факторов, проводящих к ПН при ММ:**

- Дегидратация, гиперкальциемия, гипервязкость.
- Внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ.
- Применения НПВС, иАПФ, аминогликозидов, амфотерицина В.

# Основные ультразвуковые признаки «миеломной почки»



- увеличение размеров почек
- деформация их контура и чашечного комплекса
- расширение чашечно-лоханочной системы
- рубцовая деформация анатомических структур почечной ткани
- положительный результат фармакоэхографической пробы



- **никогда не развивается** нефротический синдром (отеки, гиперхолестеринемия, гипопротейнемия, гипоальбуминемия);
- выраженная протеинурии, при *нормальном уровне* альбумина;
- поражение почек не сопровождается развитием АГ;

# Общие рекомендации по лечению ММ с ПН



## Коррекция факторов, ухудшающих функцию почек

**Дегидратация:** Исключить применение диуретиков.

- При отсутствии олиго- и анурии необходимо введение раствора 0,9% хлорида натрия не менее 3 л в сутки.
- При снижении диуреза объем вводимой жидкости должен контролироваться по центральному венозному давлению.

**Гипервискозный синдром:** 1-3 сеанса плазмафереза, немедленное начало ХТ.

**!** Исключение применения нефротоксичных препаратов.

**\*** При выраженном оссалгическом синдроме возможно применение неопиоидных анальгетиков центрального действия (флупиртин), опиоидных ненаркотических анальгетиков.

- ✓ Коррекция гипотензивной терапии: отмена препаратов, снижающих СКФ (иАПФ, БРА).

# Коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния

## Гиперкальциемия

Кальцитонин, Бисфосфонаты, показано быстрое начало ХТ.

*Кальцитонин (лосося) вводят п/к в начальной дозе 4 МЕ/кг каждые 12 ч по контролем содержания кальция. Возможно увеличение дозы до 8 МЕ/кг каждые 12 ч.*

*Бисфосфонаты применяют с коррекцией дозы в зависимости от СКФ. Коррекция доз бисфосфонатов при почечной недостаточности*



## Коррекция доз бисфосфонатов при почечной недостаточности

Бисфосфонат	СКФ	Доза
клодронат	30-60 мл/мин	100%
	10-30 мл/мин	50%
	< 10 мл/мин	противопоказан
золедроновая кислота	30-60 мл/мин	100%
	10-30 мл/мин	Не рекомендовано
	< 10 мл/мин	Не рекомендовано
памидронат	30-60 мл/мин	100%
	10-30 мл/мин	( 90 мг в течение 4 час)
	< 10 мл/мин	30 мг (в течение 2-4 час) 30 мг (в течение 2-4 час)

# Гиперкалиемия

- **Диета** с исключением продуктов с высоким содержанием калия (овощи, фрукты, орехи, сухофрукты, соки, компоты, грибы).
- При отсутствии гиперкальциемии возможно **в/в введение хлорида или глюконата кальция**.
- Для перемещения калия внутрь клеток используют **глюкозу с инсулином** (250-500 мл 10% раствора глюкозы с простым инсулином), коррекцию метаболического ацидоза.



# Метаболический ацидоз

- При выраженном метаболическом ацидозе (снижение рН до 7,12 и ниже) необходимо:
  - в/в введение 5% раствора бикарбоната натрия в объеме 200-400 мл
- При хроническом метаболическом ацидозе (дефицит оснований более 5 ммоль/л) назначают основания перорально (таблетки  $\text{NaHCO}_3$  или ошелачивающее питье – 1 ч. л. соды на 1 л воды/сутки).



# Химиотерапия больных ММ с ПН

- Почечная недостаточность при ММ - **показание к немедленному началу ХТ.**
- При необходимости ХТ следует проводить одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом.
- В лечении ММ с ПН следует использовать режимы ХТ, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического ответа.
- ПН, в том числе диализзависимая, не является противопоказанием к выполнению в последующем высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТСКК).
- **Терапией 1-й линии являются трехкомпонентные программы VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) или PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон).**
- Дозы препаратов, используемых в этих программах, не редуцируются при ПН, т.о., режим лечения не отличается от протокола ХТ для больных без ПН. Больным в возрасте менее 65 лет при достижении хорошего гематологического ответа, а также при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний показано выполнение ауто-ТСКК.

## Индукционная химиотерапия больных ММ с ПН в возрасте старше 70 лет

- При тяжелой ПН (СКФ < 30 мл/мин) при удовлетворительном общем состоянии больного возможно проведение 1-2 индукционных курсов по программе VCD с введением бортезомиба и циклофосфамида в полных дозах два раза в неделю, доза дексаметазона снижается до 20-40 мг в неделю.
- После достижения почечного ответа дозы препаратов редуцируются в соответствии с возрастом. У ослабленных больных индукционную терапию проводят также по программе VCD, но с коррекцией доз в соответствии с возрастом.
- При ПН и СКФ > 30 мл/мин начинают терапию по программе VCD с введением препаратов 1 раз в неделю в дозах, в соответствии с возрастом. Возможно лечение по программе VMP.



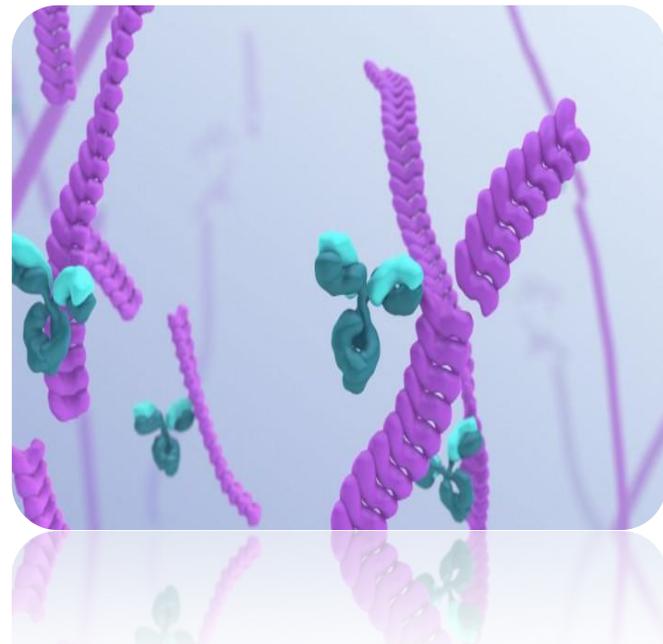
**Дозы химиопрепаратов, используемых у больных множественной миеломой с почечной недостаточностью**

<b>Препарат</b>	<b>СКФ</b>	<b>Доза</b>
<b>дексаметазон</b>		100%
<b>ботезомиб</b>		100%
<b>антрациклины</b>		100%
<b>бендамустин</b>		100%
<b>леналидомид</b>	> 50 мл/мин 30 < СКФ < 50 10 < СКФ < 30 < 10 мл/мин	25 мг/д 10 мг/д 15 мг через день 5 мг/д
<b>циклофосфан</b>	> 50 мл/мин > 10 мл/мин < 10 мл/мин	100% 75% 50% (во время первого курса с дальнейшим титрованием в зависимости от степени мелосупрессии)
<b>мелфалан</b>	> 30 мл/мин < 30 мл/мин	100% 75% (во время первого курса с дальнейшим титрованием в зависимости от степени

# Амилоидоз

развивается у 10–15 % больных ММ.

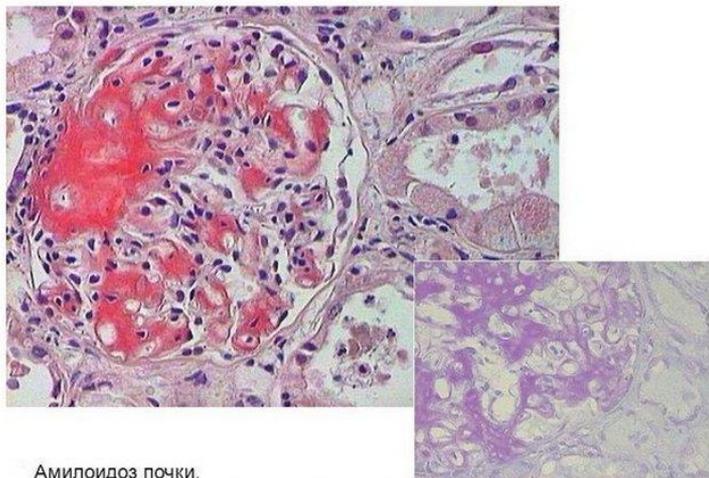
Гиперпродукция моноклональных иммуноглобулинов часто приводит к отложению белковых молекул в виде амилоида или легких цепей в органах и тканях, что вызывает нарушение их функций.



Клиническая картина при любом варианте амилоидоза многообразна и зависит от локализации амилоида.

Амилоид при ММ может откладываться в любых органах и тканях, располагаясь только периваскулярно и/или диффузно, но в первую очередь поражаются органы, богатые коллагеном (кожа, сухожилия, суставы, мышцы, адвентиция сосудов).

Иногда встречаются одиночные или множественные опухолеподобные амилоидные образования.



Амилоидоз почки.  
Амилоид в клубочке. Слева – окраска конго-рот,  
справа – генцианвиолет.

При AL амилоидозе обычно поражаются миокард, язык, поперечнополосатая и гладкая мускулатура, ЖКТ, запястные связки, кожа, в отличие от вторичного амилоидоза, при котором амилоид часто откладывается в печени, почках, надпочечниках, селезенке.

## **Наиболее частые клинические проявления амилоидоза легких цепей:**

**Слабость, утомляемость**  
**Потеря массы тела, достигающая 20 кг**  
**Различные кожные изменения**  
**Синдром запястного туннеля**  
**Изменение голоса**

**Гепатомегалия**

**Одышка**

# ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Частым осложнением ММ, нередко приводящим к **летальному исходу**, является ХСН. СН при ММ развивается на фоне:

- прогрессирования заболевания
- трансформации в плазмоклеточную лейкемию
- опухолевой инфильтрации миокарда
- цитостатической кардиомиопатии
- гипераммониемии и патологического обмена аминокислот
- нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции
- Анемии
- диффузного и очагового амилоидоза в тканях и сосудах сердца
- развития ХПН.

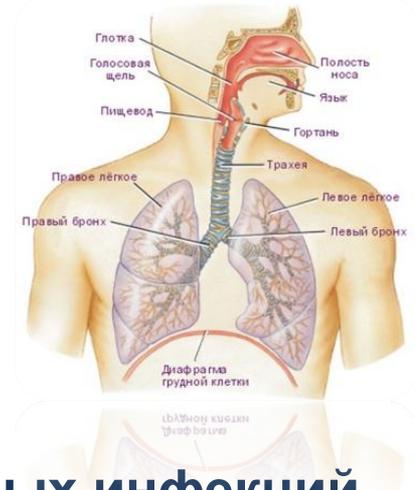
Сердечная недостаточность



Поражение сердца проявляется глухостью тонов, тахикардией, сердечной недостаточностью, устойчивой к терапии сердечными гликозидами и мочегонными, снижением вольтажа зубцов на ЭКГ во всех отведениях.

# Поражение бронхолегочной системы

**На фоне современной терапии продолжительность жизни больных ММ постоянно увеличивается. В то же время успех в лечении этих пациентов часто определяется возможностями профилактики и лечения инфекционных осложнений, прежде всего со стороны бронхолегочной системы.**



## Склонность к возникновению респираторных инфекций объясняется:

- выраженным вторичным иммунодефицитом (в первую очередь гипоиммуноглобулинемией)
- нейтропенией
- проводимой химиотерапией
- специфическими бронхолегочными проявлениями ММ – лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрацией
- парапротеинозом легких, амилоидозом, локализацией миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов.



В основе легочно-альвеолярного парапротеиноза, описанная О.В. Войно-Ясенецкой (1975 ) при ММ лежит:

- **Отложение амилоидоподобного вещества**
- **заполнение части альвеол амилоидоподобными тельцами**
- **«гиалиноз мембран».**

- Первичным является поражение сосудов (прежде всего капилляров) и межальвеолярных перегородок.

- Нарушение кровообращения ведет к дистрофии каркаса лёгких и эмфиземе, которая в дальнейшем приобретает компенсаторный характер в связи с “выключением” части альвеол, заполненных белково-полисахаридным веществом.



## Амурская областная клиническая больница, ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

**123 пациентам** с множественной миеломой были проведены рентгенологические исследования. Традиционная рентгенография легких в двух проекциях или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки, в дальнейшем при выявлении патологических изменений в легких проводились ЭРТГ и КТ.

В большинстве случаев (72 человека – 58,5%) при проведении традиционной рентгенографии выявлялись интерстициальные изменения: усиление сосудистого рисунка, пневмосклероз и эмфизема.

Рентгенологические признаки поражения межочечной ткани легких чаще регистрировали у больных в III стадии заболевания, особенно при наличии миеломной нефропатии и ХПН. Очень редко интерстициальные изменения удавалось выявить на ранних этапах опухолевой прогрессии (IA, IIA стадии по классификации B.Durie и S.Salmon, 1975г).

Усиление и деформация легочного рисунка при ММ объясняется **застоем крови** в мелких сосудах и развитием **пневмосклероза**, поскольку в связи с **повышенной вязкостью** плазмы замедляется кровоток в системе легочных капилляров.

## Анализируя группу больных ММ с интерстициальными изменениями в легких, установили, что в большинстве случаев это были пациенты

- в возрасте старше 50 лет (**52 человека** – 72,2% от общего количества больных с интерстициальными изменениями в легких),
- с выраженной моноклональной секрецией (G или A) и высоким содержанием общего белка в сыворотке крови (**45 человек** – 62,5%).
- у **25 больных** с интерстициальными изменениями в легких была диагностирована почечная недостаточность (34,7%).
- у больных в III стадии заболевания имели место характерные для ММ множественные деструкции ребер, пат. переломы ребер.
- у **7 пациентов** отмечены опухоли, исходящие из ребер, сдавливающие соответствующие зоны легочной ткани и создававшие эффект опухоли легких .
- Наличие воспалительных инфильтратов было диагностировано у **33 пациентов** (в 44 случаях с учетом повторных пневмоний).  
В большинстве случаев, пневмонии были выявлены у больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии с деформацией грудной клетки и ПН.

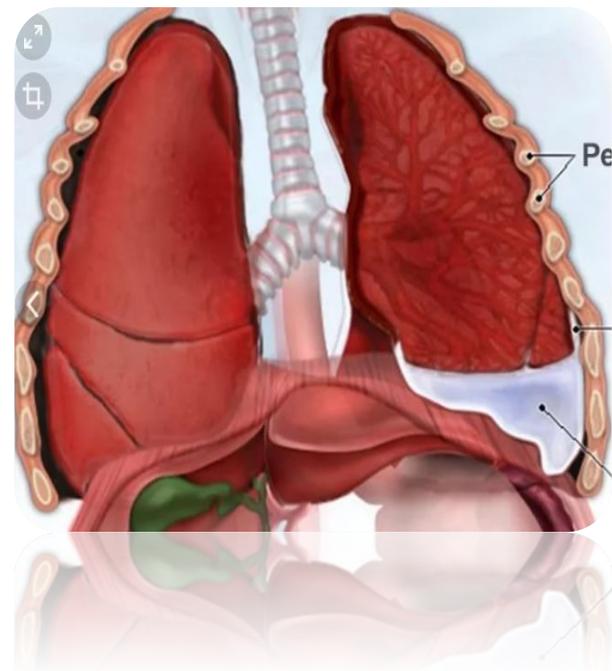
**Жидкость в плевральных полостях** была обнаружена **у 47 больных** (38,2%).

Впоследствии при проведении плевральной пункции или на аутопсии была установлена этиология плеврального выпота.

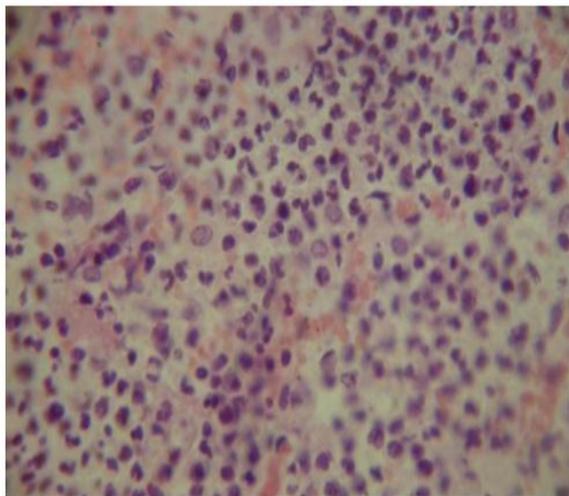
**В 8 случаях** имел место *специфический плеврит*, вследствие миеломной инфильтрации плевры;

**в 11 случаях** *инфекционный плеврит* как осложнение пневмонии;

**у 28 человек** диагностирован *транссудат* (плевральное проявление почечной недостаточности).



## Особенности течения пневмонии у больных с ММ



*Рис. 27. Пневмония у больного ММ, с количеством лейкоцитов в периферической крови –  $5,9 \times 10^9/\text{л}$ .  
Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 240$ .*

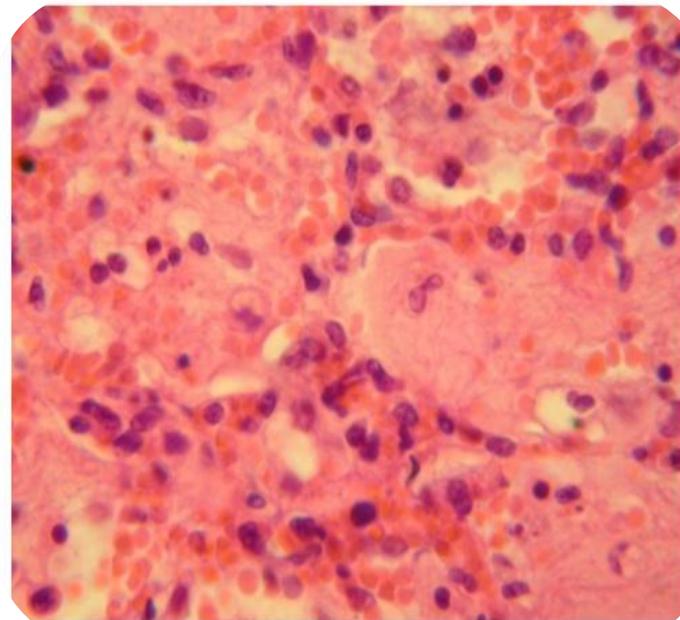
Пневмонии являются частым инфекционным осложнением ММ (33 пациента из 123 обследованных – 26,8%). В большинстве случаев пневмонии развиваются при наличии ХПН и/или агранулоцитоза. В 61% при ММ пневмонии носят тяжелое течение.

Диагностика пневмоний у больных ММ, протекающих на фоне агранулоцитоза, значительно затруднена. Вследствие дефицита гранулоцитов у этих пациентов в легких не формируется четкий воспалительный фокус, дающий классическую физикальную и рентгенологическую картину. В большинстве случаев пневмонии при агранулоцитозе дебютируют клиникой бактериально-токсического шока. В диагностике пневмонии значительную помощь оказывает КТ.

3. У больных ММ установлен высокий процент возникновения **нозокомиальных пневмоний (39%)**.

4. **Тяжелому, затяжному и атипичному течению** пневмоний у больных ММ способствуют гранулоцитопения, вторичный иммунодефицит, значительные нарушения эндобронхиальной микрогемоциркуляции, легочной вентиляции и перфузии, почечная недостаточность, сопутствующая патология.

5. В соответствии с фактом возникновения пневмонии в стационаре или вне стационара, предполагаемым возбудителем, кликопатогенетической ситуацией, наличием осложнений и фоновых заболеваний составлен алгоритм **эмпирической антибиотикотерапии** пневмоний у больных ММ в период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным.



*Пневмония у больного ММ, на фоне агранулоцитоза.  
Окр. гематоксилином и эозином. Ув. × 240*

# Эмпирическая антибактериальная терапия у больных пневмонией с ММ

Особенности нозологии	Наиболее актуальные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Внебольничные пневмонии у больных ММ, без сопутствующих заболеваний	<i>S. pneumoniae</i> ,	Амоксициллин/клавуланат, Цефуроксим, Кларитромицин, Азитромицин, Спирамицин, Доксциклин, Клиндамицин	Цефатоксим, Цефтриаксон, Левофлоксацин, Моксифлоксацин
Внебольничные пневмонии в сочетании с ХОБЛ, у курильщиков,	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с макролидами (кларитромицин, спирамицин, азитромицин, ровамицин)	1) Амоксициллин/клавуланат в сочетании с макролидами; 2) Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Внебольничные пневмонии у больных ММ, с почечной недостаточностью	<i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobakter</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , Дрожжеподобные грибы,	Цефалоспорины III – IV поколения (лучше цефтриаксон, цефоперазон) при необходимости в сочетании с макролидами (кларитромицин, спирамицин, азитромицин, ровамицин); При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты.	Респираторные фторхинолоны (Левофлоксацин, Моксифлоксацин); При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты.
Госпитальные пневмонии	<i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobakter</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Дрожжеподобные грибы,	1) Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин); 2) Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) ± аминогликозиды; 3) Цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефоперазон/сульбактам) или защищенные цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами (при отсутствии ХПН) или фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин); 4) Амоксициллин / клавуланат в сочетании с	При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> – антисевдомонадный β-лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или аминогликозидом; При наличии деструкции и абсцедирования – 1) защищенный пенициллин (амоксциллин /клавуланат, тикарциллин

		фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин); При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты (амфотерицин В, флуконазол, вариконазол)	/Клаву-ланат, пиперациллин / тазобактам) в сочетании фторхинолоном ± ванкомицином; <b>2)</b> Цефоперазон/сульбактам ± ванкомицином;
--	--	---	---

Таблица 10 (продолжение)

Госпитальные пневмонии у больных ММ на фоне агранулоцитоза	S. pneumoniae, S. aureus, K. pneumoniae, E. coli, Enterobacter spp., H. influenzae, P. aeruginosa, Дрожжеподобные грибы, часто возбудителя выявить не удается	<b>1. Монаотерапия:</b> карбапенемы или цефоперазон/сульбактам <b>2. Комбинированная терапия:</b> Цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) (при отсутствии ХПН) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); <u>Препараты ГКС и ГМКС факторов;</u> При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты (амфотерицин В, флуконазол, вариконазол)	При ухудшении состояния больного или появлении новых очагов на рентгенограммах – дополнительно назначение ванкомицина, амфотерицина В или флуконазола.
--	---	---	--

## Описаны редкие клинические случаи миеломатозного плеврита у больных ММ(8)

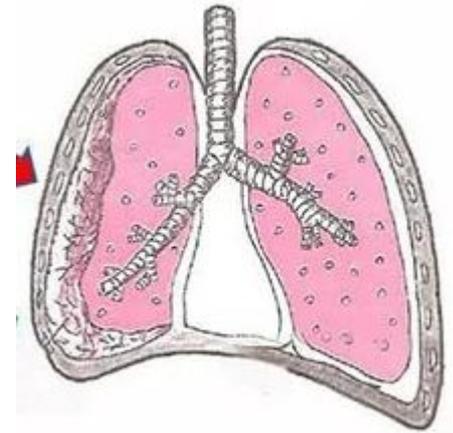
Методами иммуноэлектрофореза, иммунопреципитации и иммуноферментного анализа с использованием полученных в лаборатории биотехнологии Крымского государственного медицинского университета моноклональных антител, а также методом лектиноферментного анализа установлена идентичность моноклонального IgG, выделенного из плевральной жидкости, парапротеину из сыворотки крови больной.

При неоплазмах плевры иммуноцитологические методы позволяют с высокой точностью установить природу опухолевых клеток, а в случае ММ доказать идентичность клеток, обнаруженных в плевральном экссудате, и клеток, полученных при пункции костного мозга. Однако подобные исследования могут выполняться, как правило, в высокоспециализированных научных лабораториях. При этом не всегда удается получить точные результаты, особенно если количество плазмоцитов в плевральном экссудате недостаточно для получения мазков.

**В случае если миеломатозный плеврит является начальным проявлением заболевания, фактор времени чрезвычайно важен.**

## Клиника

- боль в боку, усиливаются при глубоком дыхании, кашле, движениях
- одышка,
- сухой кашель,
- повышение температуры, потливость, слабость
- Нарастающая дыхательная недостаточность проявляется бледностью кожных покровов, цианозом слизистых оболочек, акроцианозом



- увеличение объема соответствующей половины грудной клетки, больше в нижнем отделе
- межреберные промежутки сглажены, при очень больших экссудатах даже несколько выступают (с-м Литтена)
- Большая половина грудной клетки при дыхании отстаёт, в случае обширных экссудатов не участвует в акте дыхания
- шум трения плевры.



- Перкуторно над экссудатом выявляется тупой звук;
- голосовое дрожание и бронхофония ослаблены,
- дыхание не проводится или значительно ослаблено;
- выше тупости - тимпанический оттенок перкуторного звука,
- бронхиальный оттенок дыхания и мелкопузырчатые хрипы.

**Больная М., 1947 г. р.,** фельдшер скорой помощи, в августе 1998 г. была госпитализирована в ЦРБ по поводу пневмонии. На РОГК: **небольшое количество жидкости в левой плевральной полости.** Плевральную пункцию не проводили. Получала аб-терапию. Пневмония разрешилась. При общем анализе крови установлена **анемия, повышение СОЭ.** Произведена стерильная пункция, при исследовании миеограмм было установлено тотальное **поражение КМ миеломными клетками.**

При поступлении в гематологическое отделение онкологического диспансера больная жаловалась на **боль в пояснице, слабость, головокружение.** Объективно отмечали бледность кожи и слизистых оболочек, умеренную тахикардию.

**В ОАК: эритроциты 2, /л, гемоглобин 86 г/л, цветовой показатель 1,0, тромбоциты единичные, лейкоциты 2, /л, СОЭ 55 мм/час. Общий белок крови 138,6 г/л.**

Было проведено 2 курса ХТ с интервалом в 1 мес по схеме М-2: винкристин в дозе 2 мг, циклофосфамид 800 мг, преднизолон 60 мг/сут, мелфалан 6 мг/сут. Общее состояние больной улучшилось, уменьшилась выраженность оссалгии, появился аппетит.

**В ноябре 1998 г.** после психоэмоциональной нагрузки и переохлаждения состояние резко ухудшилось, появилась выраженная одышка. На РгОГК зафиксировано **интенсивно затемненное левое легочное поле** от третьего межреберья до диафрагмы. В связи с

было произведено 10 плевральных пункций по 5 с каждой стороны. После второй пункции геморрагический компонент исчез, экссудат стал прозрачным, но после пункции быстро накапливался вновь

В связи с отсутствием ампулированного мелфалана

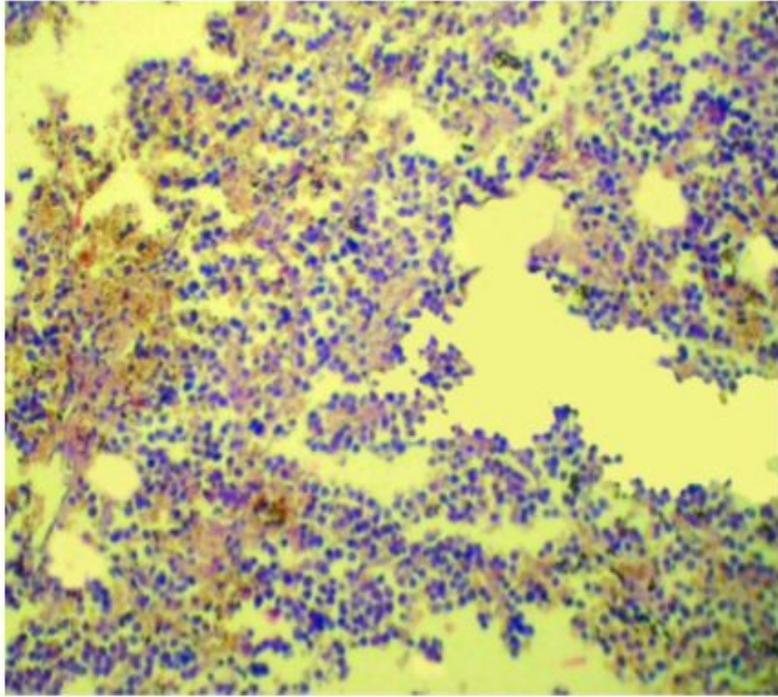
**внутриплеврально** вводили другие **цитостатики**: флуороурацил в дозе 500 мг, а затем доксорубин в дозе 20 мг при каждой пункции.

Внутриплевральное введение цитостатиков пациенткой переносилось удовлетворительно. **Параллельно проводили полихимиотерапию преднизолоном и циклофосфамидом**, трансфузии эритроцитарной массы. Эффект лечения был положительным: состояние больной улучшилось, оссалгия прекратилась, больная отказалась от приема обезболивающих препаратов, жидкость в плевральной полости не накапливалась.

**В ОАК:** эритроциты 2, /л, гемоглобин 82 г/л, тромбоциты /л, лейкоциты 2, /л, СОЭ 15 мм/час. Содержание общего белка крови снизилось до 61 г/л.

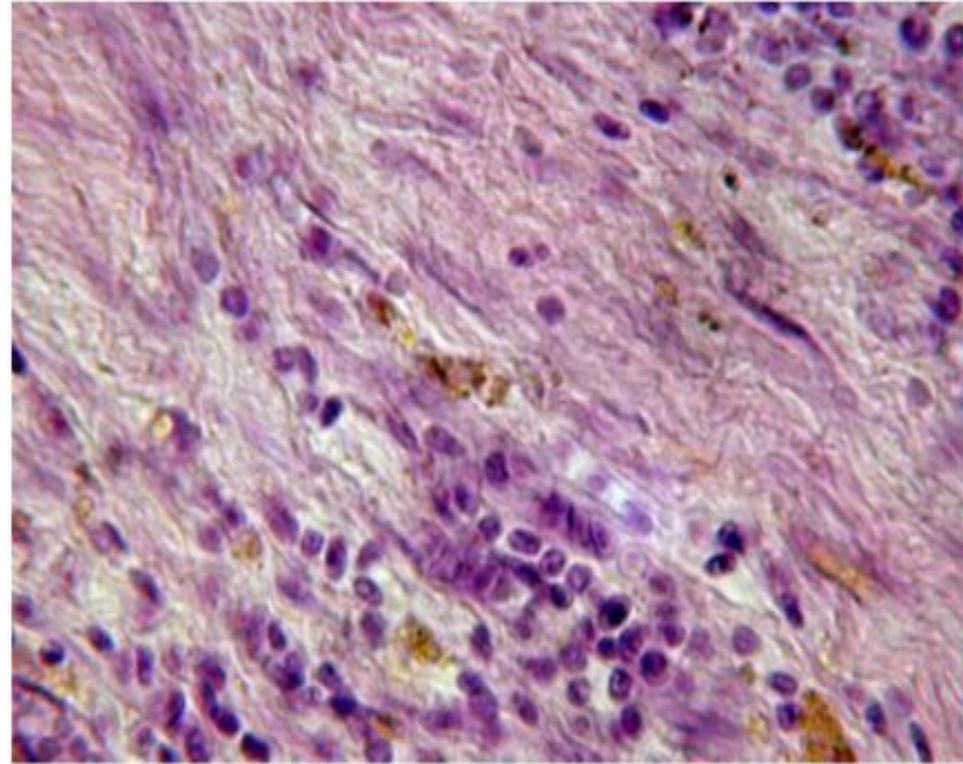
**На РгОГК очаговых и инфильтративных теней не выявлено, прозрачность уменьшена за счет плевральных наслоений.**

Методом электрофореза в геле агара в сыворотке крови и плевральном экссудате больной ММ развившимся экссудативным плевритом был обнаружен М-градиент. Таким образом, парапротеин, выделенный из плевральной жидкости, оказался идентичен парапротеину из сыворотки



*Рис. 21. Больная Р., 60 лет.*

*Диагноз: множественная миелома, синтезирующая РIg G, диффузно-очаговая форма, IIIA стадия. Диффузная инфильтрация легких лимфоцитами и плазматическими клетками с развитием ателектаза. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. × 160.*



*Рис. 22. Инфильтрация плевры плазматическими*

## Поражение печени и селезенки

**В начале заболевания у 13-15% умеренное увеличение размеров селезенки  
При длительном течении у 15-30% - спленомегалия, у 17-50% -**

**гептоспленомегалия**

Степень выраженности зависит от тяжести и длительности заболевания и объясняется в первую очередь опухолевой инфильтрацией органов.

Дополнительным фактором является токсическое действие цитотоксических препаратов с развитием токсического гепатита.

### Отмечается:

- Снижение активности плазменных факторов свертывания крови, увеличение АлАт, отклонение от нормальных величин белково-осадочных проб печени (сулемовой, тимоловой, формоловой). В более тяжелых случаях гиперБРБ-емия за счет прямой фракции.
- УЗИ печени
- Биопсия печени: дистрофические изменения гепатоцитов, зачастую с некрозами клеток в центральных отделах долек. В перипортальных соединительно-тканых тяжах лимфоидные инфильтраты с примесью атипичных плазмоцитов.
- При исследовании селезенки более чем в половине случаев очаговые скопления миеломных клеток.

При ММ наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта.

У больных ММ отмечаются существенные нарушения в иммунной системе, причем страдает и клеточный, и гуморальный иммунитет.

Проведение у таких больных активных программ химиотерапии сопровождается еще большей иммунодепрессией, поэтому пораженная слизистая оболочка полости рта может стать «**ВХОДНЫМИ** **воротами**» для инфекции.

«**ВХОДНЫМИ**» для инфекции

оболочка полости рта может стать «**ВХОДНЫМИ**

иммунодепрессией, поэтому пораженная слизистая

химиотерапии сопровождается еще большей

## Специфическое поражение желудка и особенно кишечника при ММ наблюдается очень редко

- Клинические проявления зависят от месторасположения миеломной опухоли в желудочно-кишечном тракте.
- Дифференциальный диагноз следует проводить с другими злокачественными новообразованиями и воспалительными псевдоопухолями.
- Необходимо проведение рентгенологического, радиографического и гистологического исследований.
- Единственным методом лечения солитарной плазмоцитомы желудочно-кишечного тракта является хирургическое удаление опухоли.

# ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Для ММ характерно разрушение костей с прорастанием в мягкие ткани.

Опухолевые инфильтраты из позвоночника, ребер могут проникать в спинномозговой канал, вызывая компрессию спинного мозга.

Неврологическая симптоматика при ММ с одной стороны обусловлена **компрессионно-ишемическим воздействием** на нервную систему, с другой выраженной **невротизацией** больных на фоне интоксикационно - астенических проявлений.

астенических проявлений

ролирующих на фоне интоксикационно -

# Обследовано **115 больных** множественной миеломой

**Корешковый синдром** выявлен у **75 пациентов**  
(65 % от общего количества больных ММ):

- выраженные боли в поясничном, грудном или шейном отделах позвоночника
- болезненность остистых отростков при пальпации
- положительные симптомы натяжения Ласега, Нери, Дежерина
- положительный симптом посадки Минора
- псевдоменингеальный симптом Кернига.



- псевдоменингеальный симптом Кернига
- положительный симптом посадки Минора

## **Полинейропатический синдром** был диагностирован у 18 человек (15%)

Парестезии (жжение, боли, покалывания, онемение в пальцах рук и ног).

*В настоящее время большинство пациентов с ММ получают протоколы химиотерапии, включающие **велкейд (бортезомиб)**, одним из осложнений этого препарата является периферическая сенсорная полинейропатия, диагностируемая у многих больных.*



**Интоксикационно-астенический** синдром отмечен у 30% больных (26%), характеризовался слабостью, головной болью, потливостью, тошнотой, нарушением сна.

**Миелитический синдром** диагностирован у 10 пациентов (9%). Для него характерна компрессия нижнегрудного отдела спинного мозга. У этих больных при рентгенологическом исследовании определялись деструкции нижнегрудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Клинически отмечались нижний спастический парез, нижний вялый парез, нарушение функции тазовых органов.

**Гемипаретический синдром** отмечен у 8 больных (6,9%) с объемными миеломными образованиями в лобной, теменной костях и в области орбиты. Этот синдром проявляется пирамидной симптоматикой по гемитипу: слабостью в конечностях одной половины тела, повышением сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, появлением патологических знаков Бабинского, Россолимо.

- У большинства пациентов встречались проявления нескольких неврологических синдромов.

После проведения химиотерапевтического, хирургического или лучевого лечения (иногда их сочетание) отмечались ликвидация проявлений корешкового, полинейропатического, интоксикационно-астенического синдромов.

## К коррекции явлений периферической нейропатии

необходимо привлекать специалистов лечебной физкультуры, а также врачей физиотерапевтов.

### Из немедикаментозной терапии:

- ✓ **комплексы ЛФК** (комплексы кинезиотерапии, в том числе с использованием современных компьютерных технологий и биологически обратной связи, эрготерапии, упражнений на развитие мелкой моторики, активная, пассивная, активно-пассивная лечебная гимнастика)
- ✓ **физиотерапевтические процедуры** (гидромассаж с использованием вихревых ванн для верхних и нижних конечностей).

У пациентов с парпротеинемическими гемобластозами и явлениями бортезомибиндуцированной нейропатии I стадии возможен вариант **изменения способа введения препарата** с внутривенного на подкожный с целью снижения нейротоксичности (уже на стадии начальных явлений развития бортезомибиндуцированной нейропатии).

