

Р. А. Новикова<sup>1</sup>, С. Е. Алексейчик<sup>1</sup>, Т. А. Гончарик<sup>1</sup>, А. Ф. Спиглазов<sup>2</sup>,  
Н. Я. Полевкова<sup>2</sup>, Е. В. Санкович<sup>2</sup>, Р. В. Кашанский<sup>3</sup>

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА. АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска<sup>2</sup>,  
УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска<sup>3</sup>

---

*Представлен клинический случай нетипичного течения множественной миеломы, осложнившейся амилоидозом сердца, почек, надпочечников, печени, тонкой кишки. Описана история заболевания, клинические проявления, лабораторно-инструментальные исследования, проанализированы трудности диагностики.*

**Ключевые слова:** множественная миелома, амилоидоз сердца, почек.

R. A. Novikova, S. E. Aliakseichyk, T. A. Goncharik, A. F. Spiglazov,  
N. Y. Polevkova, E. V. Sankovich, R. V. Kashanskij

## MULTIPLE MYELOMA. CARDIAC AMYLOIDOSIS. THE CLINICAL CASE

*The clinical case of an atypical current of the multiple myeloma is presented which has become complicated with cardiac, kidneys, adrenal glands, liver and small intestine amyloidosis. The disease history, clinical manifestations, laboratory and instrumental investigations are described, also diagnostics issues are analyzed.*

**Key words:** multiple myeloma, cardiac amyloidosis, kidneys amyloidosis.

---

**М**ножественная миелома (ММ) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическим поражением костей. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13%

среди гемопозитических опухолей. Согласно данным Республиканского регистра болезней крови, за 35 лет наблюдения (1979–2014 гг.) гемобластомами заболели 62153 человека. Из них множественная миелома установлена у 7007 пациентов, что составляет 11,3%. Самые высокие показатели по заболеваемости ММ у лиц в возрасте от 60 до 79 лет [1].

Иммунохимические варианты миеломы определяются по классу иммуноглобулинов и типу легких цепей (λ и κ). Иммуноглобулин G-миелома встречается в 55–65%, иммуноглобулин А-миелома – в 20–25%, иммуноглобулин D-миелома – в 2–5%, иммуноглобулин Е-миелома – очень редко, болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса) – в 12–20%. В зависимости от того, как плазмциты расположены в костном мозге, ММ подразделяется на диффузно-очаговую, диффузную, множественно-очаговую миелому [2].

Клинические проявления ММ складываются из двух основных групп симптомов, связанных с непосредственным ростом и локализацией опухоли в костном мозге и симптомы, связанные с отложением парапротеинов (инфильтрацией) в различных органах и системах. К симптомам, связанным с локализацией и ростом опухоли в костях, относят костную симптоматику; частые инфекционные заболевания бактериальной природы; гиперкальциемию, анемию, лейкопению и тромбоцитопению. Повышенная секреция парапротеинов в кровь и их отложение в различных органах и системах может привести к формированию повышенной вязкости крови, почечной недостаточности, нефротическому синдрому, кровоточивости (синдром "глаза енота" и спонтанные кровотечения из слизистых оболочек различных органов), развитию неврологических симптомов, кардиомиопатии, гепатомегалии, спленомегалии, макроглоссии, алопеции [2, 3].

У 15% больных с ММ отмечается развитие АІ – амилоидоза [1] с поражением почек, сердца и других органов. Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Амилоидоз сердца – это одно из самых тяжелых проявлений системного амилоидоза, которое отмечают у подавляющего большинства больных AL типом. В миокарде амилоид накапливается между миофибриллами, приводя к сдавлению интрамуральных артерий и артериол. Амилоид может откладываться в мелких сосудах миокарда с развитием микроциркуляторной стенокардии. Некоторые дифференциально-диагностические критерии ММ и амилоидоз следующие: для ММ характерно поражение плоских костей, увеличение общего белка в сыворотке крови, гиперкальциемия, почечная недостаточность. При амилоидозе формируется персистирующий нефротический синдром. Нередко признаки амилоидоза выходят на передний план и дифференциальная диагностика затрудняется. При отложении амилоида в миокарде развиваются разнообразные нарушения ритма, прогрессирующая сердечная недостаточность, на ЭКГ изменения в виде снижения вольтажа зубцов и признаки крупноочагового кардиосклероза.

Приводим клинический случай, демонстрирующий нетипичное течение множественной миеломы с формированием вторичного амилоидоза сердца, почек, надпочечников, печени, тонкой кишки, диагностика которого вызвала значительные трудности. Пациент М., 1959 года рождения, водитель был направлен в июне 2016 г. в 10 ГКБ, в связи с выявленными во время прохождения профосмотра изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) (отрицательный зубец Т в отведениях II, III, aVF). При поступлении жалоб не предъявлял. В феврале 2016 г. перенес острую респираторную инфекцию, осложнившуюся затяжной пневмонией. Спустя месяц появились слабость, кашель, одышка, субфебрильная температура. Изменений со стороны органов и систем не выявлено. Общий анализ крови – НВ 150 г/л, эр.  $4,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоц. –  $8,4 \times 10^9/л$ , э. – 1%, п. – 3%, с. – 47%, м. – 8%, лимф. – 41%, СОЭ 30 мм/ч. Общий белок – 94,9 г/л, общий билирубин – 24,6 мкмоль/л, креатинин – 111,4 мкмоль/л, мочевины – 6,8 ммоль/л, АСТ-17 Е/л, АЛТ – 23,8 Е/л, ЛДГ – 136,6 Е/л, калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, кальций – 2,31 ммоль/л, хлор – 106 ммоль/л, холестерин 4,36 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л, ЛПВП – 0,81 ммоль/л, ЛПОНП – 0,955 ммоль/л, ЛПНП – 3,46 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 4,3. Тропонин – 0,02 нг/мл, общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтая, прозрачная, удельный вес – 1018, реакция – кислая, белок – следы.

Рентгенография органов грудной клетки – без патологии. Эхокардиографическое (ЭХОКГ) заключение: атеросклероз аорты, фиброз аортального клапана (АоК), регургитация на митральном клапане (МК) 1 ст., трехстворчатом клапане (ТК) 1 ст. Полости сердца не расширены. Нарушений локальной сократимости не выявлено, ФВ 78%. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) – 131 г. Тредмилтест: толерантность к физической нагрузке средняя, ишемическая депрессия сегмента ST < 1 мм при средней нагрузке в II, III, AVF отведениях. Адекватное увеличение АД и частоты сердечных сокращений. Проба сомнительная. Реакция пациента на физическую нагрузку патологическая – коронарная. Время сохранения ишемической реакции 4 минуты. При коронароангиографии изменений артерий не выявлено. Выставлен диагноз: ИБС: безболевая ишемия миокарда, атеросклеротический кардиосклероз. Н 1. ФК II (NYHA). Лечение: антикоагулянты, дезагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. ЭКГ без динамики. Выписан под наблюдение участкового терапевта.

Через год, в мае 2017 года, пациент поступает повторно в кардиологическое отделение с жалобами на умеренный сухой кашель, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке (ходьба по ровной дороге до 500 м), в положении лежа, сердцебиения, перебои в работе сердца, отеки ног, слабость.

За прошедший год похудел на 6–8 кг. Ухудшение в течение последних 3 месяцев (наросла одышка, стали беспокоить сердцебиения, появился сухой кашель, отеки стоп, голеней). В течение года принимал бисопролол 5 мг, аспирикард 75 мг. Общий анализ крови – НВ 136 г/л, эр.  $4,16 \times 10^{12}$  /л, лейкоц. –  $7,5 \times 10^9$ /л, э. – 1%, п. – 3%, с. – 47%, м. – 8%, лимф. – 40%, СОЭ 26 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, прозрачная, удельный вес – 1015, реакция – кислая, белок – 0,1 г/л. Биохимический анализ крови: общий белок – 62,3 г/л, общий билирубин – 25,1 мкмоль/л, креатинин – 111,4 мкмоль/л, мочевины – 11,8 ммоль/л, АСТ – 21 Е/л, АЛТ – 33,7 Е/л, ЛДГ – 147,6 Е/л, калий – 4,7 ммоль/л, натрий – 133 ммоль/л, кальций – 2,06 ммоль/л, хлор – 106 ммоль/л, холестерин 6,86 ммоль/л, триглицериды – 2,14 ммоль/л, ЛПВП – 0,97 ммоль/л, ЛПНП – 5,06 ммоль/л. На ЭКГ впервые зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий правильная/неправильная форма, ритм восстановился на фоне сердечных гликозидов. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Вольтаж снижен, отклонение электрической оси сердца влево. В отведениях V2–3 – комплекс QS, в V4–6 снижена амплитуда зубца R, ST на изолинии, зубец T сглажен – ЭКГ-изменения, характерные для периода рубцевания переднераспространенного инфаркта миокарда. В анамнезе указаний на ангинозные боли за последний год не выявлено. ЭХОКГ: в сравнении с данными 2016 года, появилась регургитация на МК – 2 степени, ТК – 3 степени, зон гипокинеза не выявлено. ММЛЖ – 177 г. ФВ 68%. Рентгенография органов грудной клетки: выявлен двухсторонний гидроторакс.

Учитывая несоответствие изменений на ЭКГ клиническим проявлениям (отсутствие ангинозных приступов, инфаркта в анамнезе), отсутствие изменений коронарных артерий при КАГ в 2016 г., достаточно быстро нарастающие проявления сердечной недостаточности на фоне адекватной терапии ИБС (b-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), а так же повышение СОЭ – 26–30 мм/ч, наличие жидкости в плевральных полостях, снижение веса было принято решение о проведении онкопоиска. Выполнены следующие обследования. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) – признаки ин-

фильтративных изменений в задне-базальных отделах обоих легких. Двухсторонний гидроторакс, больше справа (30 и 8 мм); компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП) – двухсторонняя нефропатия. Утолщение стенок сигмовидной, нисходящей ободочной кишки. Гиподенсный очаг в левой лобковой кости, очаговый остеопороз. Увеличение предстательной железы (PSA – 1,33 (N до 4,0)). Колоноскопия: наружный геморрой, ремиссия. Структурной патологии толстой кишки не выявлено. При рентгеноскопии желудка подозрение на рак (ригидность продольных складок в нижней трети по большой кривизне). ФГДС с биопсией: эритематозная гастропатия 2 ст. воспаления, геморрагическая гастропатия. Остеосцинтиграфия костей скелета: признаков остеобластических очагов в костных структурах нет. Данных за онкологию не выявлено. Выставлен диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (по ЭКГ). Пароксизм ТП, правильная/неправильная форма, купирован. Недостаточность МК (регургитация 2 степени). Недостаточность ТК (регургитация 3 степени). Н II Б, ФК III(НУНА). Малый двухсторонний гидроторакс. Атеросклероз аорты.

На фоне проведенного лечения b-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами, антикоагулянтами, мочегонными уменьшилась одышка, исчезли отеки ног. Переведен на амбулаторный этап лечения.

В сентябре 2017 года пациент поступает с явлениями нарастающей декомпенсации сердечной деятельности (усиление одышки, положение ортопное, отеки ног, увеличение печени, персистирующая фибрилляция предсердий (ФП), выраженная слабость), АД до 100–90/60 мм.рт.ст. Учитывая быстро прогрессирующую сердечную недостаточность, после перенесенной инфекции (2016 г.), несоответствие ЭКГ изменений (низкий вольтаж) и данных ЭХОКГ (признаки гипертрофии миокарда), невозможность объяснить достаточно быстрое развитие гипертрофии миокарда с уменьшением полости ЛЖ (масса миокарда ЛЖ 131 – 296 гр. в динамике по данным ЭХОКГ) не исключается развитие инфекционно-аллергического миокардита с вовлечением в процесс эндокарда. Данные лабораторных исследований в динамике в период последней госпитализации (табл. 1–6).

Таблица 1. Общий анализ крови в динамике

Показатель Дата	СОЭ мм/ч	Лейк ( $10^9$ /л)	Эритроц. ( $10^{12}$ /л)	Гемоглобин г/л	Ht л/л	MCV фл	MCH г/дл	Тромб ( $10^9$ /л)	MPV фл	RDW %	PCT %	PDW %
10.10.17	47	7,7	4,54	136	0,37	81,5	30	336	6,9	17,7	0,232	14,7
19.10.17	40	13,2	3,9	119	0,315	79,5	30	216	7,2	17,5	0,156	15,6
02.11.17.	52	8,2	4,16	122	0,343	77,9	29,3	424	6,3	17,6	0,267	13,3
20.11.17	45	10,9	5,46	161	0,453	83	29,5	347	6,1	17,3	0,212	13,0

Показатель / Дата	Эозин %	Эоз (10 <sup>9</sup> /л)	Н:пал %	Пал (10 <sup>9</sup> /л)	Н:сег %	Сег (10 <sup>9</sup> /л)	Моноц %	Моноц (10 <sup>9</sup> /л)	Лимф %	Лимф (10 <sup>9</sup> /л)	Базоф %
10.10.17	1	0,08	5	0,39	70	5,39	5	0,39	19	1,46	
19.10.17	0	0	7	0,92	65	8,58	5	0,66	23	3,04	
02.11.17.	1	0,07	3	0,23	67	5,03	3	0,23	26	1,95	
20.11.17	4	0,33	2	0,16	72	5,9	3	0,25	19	1,56	1

Таблица 2. Биохимический анализ крови в динамике

Показатель / Дата	Белок г/л	Альбум г/л	Бил-н об. мкмоль/л	Креатин мкмоль/л	Мочевина мкмоль/л	Амилаза мкмоль/л	АСТ Е/л	АЛТ Е/л	Щ/ф Е/л	ЛДГ Е/л	НВДН Е/л
29.09.17	60,6	20,1	22,7	101,0	7,9		19,1	18,7		148,2	85,6
11.10.17	62,2	19,5	11,6	119,7	10,5	47,2	20,0	25,9			
30.10.17	53,3	20,0	25,7	138,8	9,8		21,6	33,7	135,9	492,4	57,1
14.11.17	52,8	17,9	24,9	90,8	7,7	30,1	12,2	13,8			
20.11.17	52,1	16,9	23,7	109,4	9,6		13,7	45,1			

Показатель / Дата	КК-МБ Е/л	К ммоль/л	Na ммоль/л	Са ммоль/л	Сl ммоль/л	Хол-н ммоль/л	Тригл-ды ммоль/л	ЛПВП ммоль/л	ЛПНП ммоль/л	CRP (HS) мг/л
29.09.17	14,1	5,0	140	2,16	106	7,07	2,14	0,97	5,06	0,07
11.10.17		4,5	134		100					
30.10.17		4,3	130	1,91		7,5	2,12	0,87	4,99	2,2
14.11.17	8,1	4,4	135		98					
20.11.17		4,2	130	1,99	102	7,9	2,21	0,88	5,02	

**Общий анализ мочи**

Показатель / Дата	Цвет	Прозр	У/в	Реакция	Белок г/л	Соли м/а	Бил-н	Уроб-н	Эпит п	Ц/в
30.10.17	Светло/ж	мутная	1030	кислая	0,8	Отр.	++++	++++	20-25	10-15
14.11.17	Светло/ж	мутная	1028	кислая	1,1	Отр.	+++	++++	18-20	10-16
20.11.17	Светло/ж	мутная	1029	кислая	1,5	Отр.	++	++	20-25	8-14

Таблица 3. Исследование мочи на суточный белок

Показатель / Дата	Кол м-чи мл	Белок г/л	Сут бел г/сут
13.11.17	1800	5,92	10,656
20.11.17	2450	6,26	15,337

Таблица 4. Иммунограмма

Показатель / Дата	Т-л.Е-РОК %	Т-л.(акт) %	В-л.М-РОК %	Т-хел.СД4 %	Т-суп.СД8 %	Иммуногл. G г/л
20.10.17	70	16	5	52	18	2080

Показатель / Дата	Иммуногл. А г/л	Иммуногл. М г/л	Титр компл.	ЦИК компл. усл. ед.	Фагоц. акт.	ЛКТ тест	ИРИ
20.10.17	32,3	28,3	66	46	64	1,28	2,9

Таблица 5. Анализ крови, определение специфических белков

Показатель / Дата	KAP mg/dl	LAM mg/dl
20.10.17	109	1550

Таблица 6. Жидкость из плевральной полости

Показатель Дата	Кол-во мл	Проба Ривальта	Цвет	Прозрачность	Осадок	Белок г/л	Эр-ты в п/з	Лейк в п/з
02.10.17	45	+	желтый	прозрачн.	кровь	2,1	5-8	5-8
19.10.17	50	+	сол/желтый	прозрачн.	кровь	0,43	15-20	80-100

Показатель Дата	Кл. мез. в п/з	Нейтр %	Лимф %	Мезот-й в п/з	Эритро в п/з
02.10.17	2-3	20	80	1-2	2-5
19.10.17	0-1	15	85	0-1	

16.10.17 г. возникают боли в грудной клетке, усиливается одышка. КТ ОГК – картина тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА) справа. Двусторонний гидроторакс. КТОБП – тромбоз ветви левой почечной артерии к нижнему сегменту почки. Зона инфаркта в нижнем сегменте левой почки. ЭХОКГ – выявлен тромб в правом предсердии. Исключается антифосфолипидный синдром – иммуноферментный анализ крови на антифосфолипидные антитела отрицательный. Учитывая сохраняющееся СОЭ 35–40 мм/ч, субфебрилитет, быстрое накопление жидкости в плевральных полостях (через каждые три дня проводится плевральная пункция, извлекается по 2–2,5 л жидкости, жидкость носит воспалительный характер), для исключения специфического процесса (туберкулез) выполняется консультация фтизиатра. Данных за туберкулез легких нет.

Отмечается снижение общего белка крови до 57,7 г/л, альбумина 19,1 г/л, протеинурия 0,8 г/л (таблица 2), микроальбуминурия 50 мг/л, суточный белок в моче от 3,94 до 15,34 г/сут, общий холестерин 7,7 ммоль/л – признаки нефротического синдрома. Каждые два дня проводится введение 5–20% альбумина по 200–100 мл, несмотря на что нарастает гипопроteinемия, протеинурия, в связи с чем заподозрен амилоидоз. Учитывая множественные тромбозы, изменение специфических белков – снижение к-легких цепей иммуноглобулинов 109 мг/л, увеличение λ-легких цепей иммуноглобулинов до 1550 мг/л (таблица 5), назначена консультация гематолога. Заключение: данных за наличие наследственной тромбофилии не выявлено. Характер выявленных изменений в коагулограмме может быть обусловлен приобретенной коагулопатией. Рекомендовано дообследование: уровень протеина С и S, волчаночный антикоагулянт, уровень гомоцистеина, анализ мочи на белок Бенс-Джонса.

Для уточнения амилоидоза, с целью проведения биопсии почек пациент направляется в гепатологический центр малоинвазивной хирургии, где дано заключение: больше данных в пользу амилоидоза, однако, учитывая высокий риск кровотечения в биопсии почки отказано.

Учитывая данные ЭХОКГ (увеличение массы миокарда за короткое время без АГ-ММЛЖ – 131–296 г, ↓ ФВ с 72 до 40% за 1,5 года), изменения на ЭКГ при отсутствии поражения коронарных артерий, быстро прогрессирующую СН предполагается возможное отложение амилоида в сердечной мышце и коронарных артериях. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ). Заключение: МР-критерии болезней накопления, вероятнее амилоидоза сердца. Имея данные в пользу амилоидоза сердца и почек, при отсутствии длительного хронического заболевания, отрицательные результаты онкопоиска пациент повторно отправлен на консультацию гематолога для проведения стеральной пункции. Заключение: пунктат относительно беден ядродержащими элементами, разбавлен периферической кровью при иммунологическом исследовании методом проточной цитофлуорометрии в образце костного мозга определяется 8,3% плазматических клеток, тип секреции IgGλ. При исследовании сыворотки обнаружено: κ – легкие цепи иммуноглобулинов 109 ↓ (N – 629–1350 мг/л), λ-легкие цепи иммуноглобулинов 1550 ↑ (N – 313–729 мг/л), при исследовании белковых фракций повышение гамма глобулинов до 34,4% (N – 8,4–18,3), M-градиент.

Заключение гематолога. На основании проведенного дообследования (миелограмма, иммунофенотипирование) можно поставить диагноз: Множественная миелома, диффузно-очаговая форма, с секрецией Ig Gλ, 2A стадия, впервые выявленная.

В связи с нестабильностью состояния (ТЭЛА, инфаркт почки, выраженная сердечная недостаточность) проведение специфической терапии противопоказано.

Однако по настоянию родственников пациент переведен в гематологическое отделение 9 ГКБ для проведения специализированного лечения. Проведен 1 курс химиотерапии. Через неделю состояние ухудшилось, при нарастающих явлениях сердечной, дыхательной, почечной недостаточности пациент умер.

Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Множественная миелома, иммунологический вариант лямбда (иммунофенотипирование кле-

## ☆ Случай из практики

ток костного мозга 14.11.17 г.). Полихимиотерапия 21.11 – 04.12.2017 г. (по клиническим данным).

Осложнения основного заболевания: Вторичный амилоидоз с поражением сердца, почек, печени, надпочечников, тонкой кишки. Хроническая сердечная недостаточность. Нарушение ритма и проводимости сердца: фибрилляция предсердий (по клиническим данным). Двусторонний гидроторакс (в плевральных полостях по 1600/1400 мл жидкости). Пристеночный и межтрабекулярный тромбоз ушка правого предсердия. Хроническая почечная недостаточность. Альвеолярный отёк лёгких. Отёк головного мозга.

Таким образом, трудности диагностики обусловлены нетипичной клинической картиной, в которой доминировали поражения внутренних органов – сер-

дечная недостаточность, инфарктоподобные изменения на ЭКГ, почечная недостаточность, отсутствие поражения плоских костей.

### Литература

1. Волкова М. А. и др. Клиническая онкогематология: руководство для врачей – 2001. – 576 с.
2. Козловская Л. В. Амилоидоз у пожилых / Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, И. А. Саркисова // Клиническая медицина. – 2005. – С. 6.
3. Рамеев В. В. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения // В. В. Рамеев, Л. В. Козловская, И. А. Саркисова // Клиницист – 2006.– № 4. – С. 35–42.

Поступила 02.04.2018 г.