

В.И. Васильев¹, В.Р. Городецкий¹, С.Х. Седышев¹, Н.А. Пробатова², А.И. Павловская², М.Ю. Варламова³, С.Г. Пальшина¹,
А.Л. Логунов¹, О.А. Логвиненко¹, Е.В. Сокол¹, Е.Л. Насонов¹
¹НИИР РАМН, ²РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, ³ГНЦ РАМН, Москва

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВАСКУЛИТА В ДЕБЮТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Контакты: Владимир Иванович Васильев oksanalogw@hotmail.ru

Описаны два пациента (женщина 50 лет и мужчина 72 лет), у которых клинические проявления язвенно-некротического васкулита за долгие годы предшествовали постановке диагноза множественной миеломы. В первом случае моноклональная криоглобулинемия I типа вызвала язвенные поражения с развитием сухой гангрены пальцев стоп и парапротеинемического поражения почек. Во втором случае язвенно-некротический васкулит с развитием сухой гангрены пальца был проявлением моноклональной парапротеинемии без признаков криоглобулинемии. В обоих случаях выявлялись моноклональная секреция (PIgGλ и PIgGκ) в крови и белок Бенс-Джонса (BJλ+BJκ, BJκ) в моче при отсутствии иммунологических маркеров васкулита, развивающегося у больных ревматическими заболеваниями. Иммунохимическое исследование сыворотки крови/мочи и, при обнаружении моноклональной секреции PIg+BJ, дальнейшее обследование на наличие плазматических дискразий необходимо проводить во всех случаях сосудистых нарушений (холодовая аллергия, синдром Рейно, пурпура, язвы голеней, гангрены дистальных фаланг кистей/стоп) у больных с нетипичным течением васкулита. Своевременно проведенное иммунохимическое исследование крови и мочи позволит диагностировать плазматические дискразии (различные варианты миеломной болезни, макроглобулинемию Вальденстрема, первичный амилоидоз) на ранней стадии заболевания и исключить неоправданно диагностируемые васкулиты у больных с нетипичным течением сосудистых поражений.

Ключевые слова: миелома, васкулит, иммуноглобулины, криоглобулины, сепсис

CLINICAL MANIFESTATIONS OF VASCULITIS AT THE ONSET OF MULTIPLE MYELOMA

V.I. Vasilyev¹, V.R. Gorodetsky¹, S.Kh. Sedyshev¹, N.A. Probatova², A.I. Pavlovskaya², M.Yu. Varlamova³, S.G. Palshina¹, A.L. Logunov¹,
O.A. Logvinenko¹, E.V. Sokol¹, E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ³Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev oksanalogw@hotmail.ru

The paper describes two patients (a 50-year woman and a 72-year man) in whom the clinical manifestations of ulceronecrotic vasculitis had long preceded before the diagnosis of multiple myeloma was made. In the former, monoclonal cryoglobulinemia type I induced ulcerative lesions with the development of dry toe gangrene and paraproteinemic renal lesion. In the latter, ulceronecrotic vasculitis with the development of dry toe gangrene was a manifestation of monoclonal paraproteinemia without signs of cryoglobulinemia. Both patients were found to have monoclonal blood secretion (PIgGλ and PIgGκ) and urine Bence Jones protein (BJλ+BJκ, BJκ) in the absence of immunological markers of vasculitis developing in patients with rheumatic diseases. Immunochemical study of serum/urine and, when monoclonal secretion of PIg+BJ is detected, further examination for plasma cell dyscrasia should be performed in all cases of vascular disorders (cold allergy, Raynaud's syndrome, purpura, ulcers of cruses, and gangrene of distal phalanges of the hands/feet) in patients with atypical vasculitis. The timely immunochemical study of blood and urine will make it possible to diagnose plasma cell dyscrasia (different types of myelomic disease, Waldenström macroglobulinemia, primary amyloidosis) at the early stage of the disease and to rule out unjustifiably diagnosed vasculitis in patients with atypical vascular lesions.

Key words: myeloma, vasculitis, immunoglobulins, cryoglobulins, sepsis

Криоглобулинемия как биохимическое нарушение была впервые описана в 1929 г. М. Heidelberger и F.E. Kendall, а в сочетании с клиническими проявлениями — 4 годами позже М.М. Wintrobe и M.V. Buell [1] у 56-летней женщины со множественной миеломой, проявляющейся прогрессирующим феноменом Рейно, рецидивирующей пурпурой, гепатоспленомегалией и тромбозом вен сетчатки. Криоглобулины (КГ) — белки, которые преципитируют при температуре ниже 37 °С и растворяются при нагревании. До 1980 г. КГ преимущественно обнаруживались у больных миеломой, лимфомами и реже при других заболеваниях [2, 3]. С повышением чувствительности лабораторных методов КГ стали выявляться не только при лимфомах и плазматических дискразиях (ПД) — таких как миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, первичный амилоидоз, — но и при инфекционных, аутоиммунных, гепатобилиарных заболеваниях, эссенциальном криоглобулине-

ческом васкулите (КВ) и в небольших концентрациях у здоровых лиц [4].

В 1974 г. J.C. Brouet и соавт. [2] предложили наиболее удачную клиническую классификацию КГ в зависимости от класса и свойств иммуноглобулинов (Ig), входящих в состав КГ, выделив три их типа: I — только моноклональные, II — смешанные КГ, состоящие из одного моноклонального Ig с поликлональным Ig другого класса, III — смешанные криоглобулины, состоящие из поликлональных Ig в различных сочетаниях. КГ являются одним из типов циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), так как содержат соответствующие антигены, антитела, фибронектин или другие иммунореактанты, играющие роль в развитии клинических проявлений основного заболевания [4–6]. В современной классификации КГ рассматривается также промежуточный между II и III типами КГ вариант, содержащий олигоклональные Ig в криопреципи-

татах [7]. Возможность участия КГ в патогенезе таких системных поражений, как пурпура, артралгии/артриты, феномен Рейно, язвы голеней, гломерулонефрит, периферическая полинейропатия и цереброваскулит вследствие васкулита мелких, реже средних и крупных сосудов, в настоящее время хорошо установлена [7–12]. Важно подчеркнуть, что пурпура наблюдается в связи с различными кожными васкулитами, не связанными с КГ, КВ, и служит только одной из многих причин таких проявлений. Проведенные в последние годы исследования показали, что КГ не только I, но и II типа являются предиктором развития различных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) у больных с клиническими проявлениями КВ [7–12]. Генерализованный КВ нередко определяет прогноз при ревматических, хронических гепатобилиарных заболеваниях и значительно снижает выживаемость больных с гепатитами С и болезнью Шегрена [11–13]. Наличие КВ требует тщательного обследования больных для исключения плазматических дискразий, неходжкинских лимфом (НХЛ), аутоиммунных ревматических и хронических гепатобилиарных заболеваний. Следует отметить, что если связь КГ с множественной миеломой освещалась в отдельных зарубежных публикациях [1–3], то описаний случаев дебюта миеломы с сосудистого поражения без КГ мы в литературе не нашли. По-видимому, редкостью дебюта миеломы с сосудистых поражений можно объяснить отсутствие описаний поражений сосудов при миеломе в последних отечественных руководствах, посвященных онкогематологическим заболеваниям [14, 15].

В одном наблюдавшемся нами случае холодовая аллергия за 10 лет и такие ревматические проявления, как артриты мелких/крупных суставов, утренняя скованность, феномен Рейно, рецидивирующая криопурпура и далее тяжелые язвенно-некротические поражения с развитием гангрены пальцев стоп, за 4 года предшествовали постановке диагноза множественной миеломы. Во втором случае рецидивирующая пурпура с образованием язв на коже голеней и в дальнейшем с развитием гангрены большого пальца правой стопы за 3 года предшествовала клиническому диагнозу множественной миеломы. В обоих случаях у больных диагностировался геморрагический васкулит; во втором случае в дальнейшем диагностировалась болезнь Винивартера—Бюргера. Цель описаний двух больных — познакомить врачей-ревматологов с возможностью развития множественной миеломы с выраженными суставными и сосудистых поражений (артриты мелких суставов кистей, сгибательные контрактуры кистей, синдром Рейно, пурпура, множественные язвы голеней и стоп, гангрена пальцев стоп), что привело к постановке ошибочного диагноза ревматоидного артрита в обоих случаях, далее васкулита или облитерирующего тромбангиита во втором случае. Приводим наши наблюдения.

Больная Б., 50 лет, 28.04.2009 г. поступила в стационар НИИ ревматологии РАМН с жалобами на образование множественных болезненных язв с гнойным отделяемым на голенях и стопах, геморрагические высыпания на коже голеней и туловища, лихорадку до 39 °С, выраженную слабость и невозможность самостоятельно передвигаться, повышенную чувствительность кожи к минимальным понижениям температуры окружающей среды, интенсивные боли в левой плечевой кости после недавнего перелома.

Из анамнеза: в 40 лет пациентку стала беспокоить выраженная холодовая аллергия, проявляющаяся покрасне-

нием и онемением кончиков носа, ушных раковин и появлением эритематозных высыпаний на коже нижних конечностей и туловища при минимальном снижении температуры окружающей среды. Больная всю жизнь живет в Ашхабаде, где практически не бывает минусовых значений температуры. В 2005 г. у больной появились артриты мелких суставов кистей, болезненность при их пальпации, боли в плечевых суставах, утренняя скованность продолжительностью до 1–2 ч, стали формироваться сгибательные контрактуры кистей, далее присоединились явления феномена Рейно. Больной диагностирован ревматоидный артрит, проведено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и сосудистыми препаратами без четкого клинического улучшения. Через 6 мес присоединились рецидивирующие геморрагические высыпания на голенях, а затем стали появляться болезненные язвочки на пальцах стоп и голенях. Больной диагностирован геморрагический васкулит, и после использования барокамеры наступило резкое ухудшение: усиление частоты геморрагических высыпаний, развилась ишемия стоп с резким болевым синдромом и увеличилось количество язвенных дефектов.

Начат прием 30 мг преднизолона с положительным результатом: реже стали беспокоить высыпания, наблюдалась регрессия язвенных поражений. Через год наблюдалась частичная ремиссия, преднизолон был отменен, больная приступила к работе, однако периодически появлялись язвочки на кончиках пальцев стоп, сохранялись явления феномена Рейно. В ноябре 2008 г. у больной вновь возникли геморрагические высыпания на голенях, стали появляться язвенные дефекты на коже голеней стоп. Лечение гормональными препаратами — 30 мг преднизолона, вазaproстан — и локальная терапия без положительной динамики. Нарастали язвенные поражения, развилась сухая гангрена многих пальцев стоп, и в апреле 2009 г. появились интенсивные боли в левом локтевом суставе. Предполагали наличие тромбоза вен из-за частых внутривенных вливаний. 14.04.2009 г. при открывании консервной банки больная почувствовала интенсивную боль в области левой плечевой кости. Диагностирован перелом левой плечевой кости, наложен гипс. Снимки язвенных дефектов голеней больной были заочно рассмотрены, и с предполагаемым диагнозом криоглобулинемический васкулит больная госпитализирована в стационар.

При поступлении: состояние больной крайне тяжелое, самостоятельно не передвигается из-за сильных болей в нижних конечностях, левой плечевой кости и дыхательной недостаточности. Температура от 37,5 до 40 °С. Кожные покровы бледные, явления феномена Рейно на кистях. На коже голеней, стоп — множественные болезненные язвы диаметром 1–10 см, глубиной до 1 см, покрытые фибрином и гнойным отделяемым с интенсивным зловонным запахом. Сухая гангрена всех дистальных фаланг пальцев стоп, отеки голеней (рис. 1). Снятие одеяла при осмотре больной вызывало появление резчайших болей в области конечностей. На коже туловища отдельные очаги геморрагических высыпаний различного размера и давности. Частота дыхания от 30–45 в 1 мин, ЧСС до 100–130 в 1 мин, АД 110–140/70–110 мм рт. ст. На левой руке гипсовая повязка. В легких дыхание в нижних отделах резко ослаблено, с большим количеством влажных хрипов. Печень выступает на 4 см из-под края реберной дуги, эластической консистенции, безболезненная. По другим органам и системам без видимой патологии.

Данные обследования: Нб 79 г/л; э. 2,9×10⁹/л; л. 14×10⁹/л; п. 18%; с. 68%; лимф. 9%; мон. 5%; тр. 355×10⁹/л;



Рис. 1. Множественные язвы голеней, гангрена пальцев стопы

СОЭ 60 мм/ч. В крови токсическая зернистость; мц. 1; ммц. 2. Биохимическое исследование: креатинин 173 мкмоль/л (норма 44–97); мочевина 23,0 ммоль/л (норма 1,7–8,3); общий белок 49,0 г/л (норма 67,0–87,0); альбумин 31% (норма 52,4–69,4); α_1 -глобулины 7,5% (норма 1,3–3,9); α_2 -глобулины 20,6% (норма 5,4–11,6); β -глобулины 13,2% (норма 9,0–17,4); γ -глобулины 15,8% (норма 9,3–20,3); других нарушений в исследованиях не выявлено. Анализ мочи: белок 0,7–1,3 г/л, цилиндры гиалиновые 1–2; э. 1–2, л. 5–6. Суточная потеря белка 1,4 г. Иммунологическое исследование крови: в.ч.СРБ 67 мг/мл (норма 0–5,0), криопротеины 0,956 г/л (норма до 0,016), РФ 43 МЕ/мл (норма 0–15). Другие иммунологические показатели — АНФ, Ro/La антиядерные антитела, Сз-, С4-фракции комплемента, α -ДНК, АКЛ IgG/IgM — в пределах нормальных величин. Прокальцитонин-новый тест положительный. Посев крови, кала, отделяемого из ран дал рост *Pseudomonas aeruginosa*, из кала также высевались дрожжеподобные грибки *Candida spp.* Синегнойная палочка была чувствительна к имипенему, меропенему, амикацину, противосинегнойному бактериофагу. Интересно отметить, что КГ мгновенно выпадали в осадок во время взятия крови при комнатной температуре. На рентгенограмме левого предплечья — увеличение рентгенопрозрачности, множество кист. Выраженная перестройка костной ткани дистальной 1/2 плечевой кости со значительной перистальной реакцией. Кортикальный слой части плечевой кости полностью разрушен. Имеется патологический перелом левой плечевой кости в нижней трети (рис. 2). Рентгенография грудной клетки — картина двусторонней пневмонии с ло-



Рис. 2. Патологический перелом плечевой кости

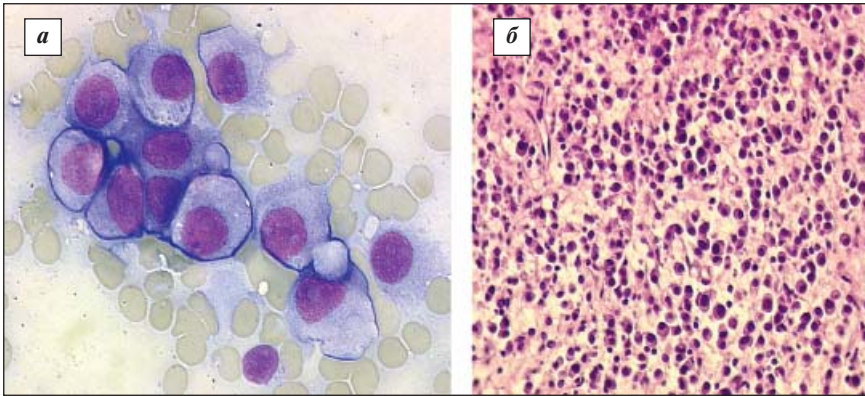


Рис. 3. Плазмноклеточный инфильтрат при открытой биопсии кости. Субстрат плазмоцитомы: а — цитологический препарат $\times 1000$; б — гистологический препарат $\times 400$

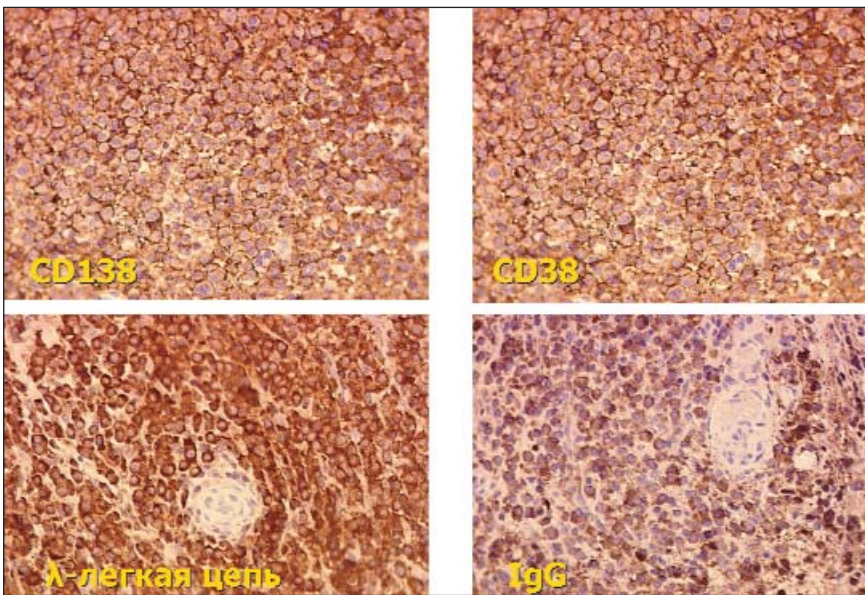


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала

кализацией в прикорневых отделах с появлением в дальнейшем инфильтрации и участков сгущения легочного рисунка и картины двустороннего плеврита, более выраженного справа. В дальнейшем при проведении МСКТ всего скелета выявлено поражение левой плечевой и левой подвздошной костей и VIII ребра справа, а также гепатомегалия. Хронический пансинусит. Диффузный пневмосклероз. Фиброзные изменения в VI сегменте правого легкого и в языковых сегментах левого легкого. Проведенное иммунохимическое исследование крови и мочи выявило низкий уровень моноклональной секретиции G λ до 2,4 г/л. Выраженная криоглобулинемия. В моче на фоне интенсивной клубочковой протеинурии выявлен белок Бенс-Джонса (BJL 1,3 г/л); кроме того, при иммунофиксации в зоне миграции трансферрина обнаружено следовое количество белка типа BJk. Высокий уровень СРБ. УЗИ внутренних органов выявило увеличение правой доли печени до 170 мм (+30 мм) без каких-либо других отклонений от нормы. Исследование миелограммы и морфологическое/иммуноморфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга не выявили изменений, характерных для миеломной болезни. В пунктате из области патологического перелома только в одном из стекол обнаружено скопление плазматических клеток. В связи с интенсивными болями в области патологиче-

ского перелома (предплечье фиксировалось только мягкими тканями) с лечебной и диагностической целью проведено оперативное вмешательство, несмотря на тяжесть общего состояния: остеосинтез пучком спиц с заполнением дефекта кости специальным биополимерным материалом. В морфологическом и иммуноморфологическом материале (рис. 3, 4) биоптат представлен опухолевой тканью, состоящей из диффузных разрастаний умеренно плейоморфных плазматических клеток в фиброзной соединительной ткани и между балками костной ткани. Морфологическая и иммуноморфологическая картина соответствует субстрату плазмноклеточной миеломы.

Клинический диагноз: генерализованный сепсис, вызванный синегнойной палочкой. Множественная миелома с поражением костей, с секрецией PIgG λ +BJL+BJk на фоне развития генерализованного криоглобулинемического васкулита с язвенно-некротическим поражением кожи (синдром Рейно, криоглобулинемическая рецидивирующая пурпура, множественные язвы голеней, сухая гангрена пальцев стоп) и почек (парапротеинемический нефрит с нефротическим синдромом).

Таким образом, у больной холоддовая аллергия и развитие криоглобулинемического васкулита были первыми клиническими проявлениями множественной миеломы. Отсутствие патогенетически обоснованного лечения способствовало генерализации процесса с развитием патологического перелома плечевой кости и поражению почек с

развитием почечной недостаточности. Неадекватная терапия привела к вторичному инфицированию множественных язвенных поражений и развитию генерализованного сепсиса, вызванного синегнойной палочкой. Учитывая характер заболевания, несмотря на наличие тяжелого септического состояния больной, одновременно начаты лечение сепсиса и противоопухолевая терапия: тиенам 500 мг $\times$ 8 флаконов в сутки 14 дней, далее дорипрекс 500 мг $\times$ 3 флакона в сутки внутривенно капельно в течение 14 дней в комбинации с вифендом 200 мг внутривенно капельно, ванкомицин 250 мг 4 раза в день, дифлюкан 200 мг ежедневно, противосинегнойный бактериофаг внутрь. Применялись эритромаassa, свежемороженая плазма, 10% альбумин и внутривенное капельное введение 20–40 г октагама дважды на протяжении периода госпитализации. Терапия миеломы осуществлялась бортезомибом (велкейд) по стандартной схеме: 1,3 мг/м² на 1, 4, 8, 11-й день с интервалом в 21 день и фоновый прием 8 мг метилпреднизолона. Начата терапия зометой внутривенно капельно 1 раз в месяц. Местно язвы обрабатывались противосинегнойным бактериофагом, использовался специальный перевязочный материал. После полной регрессии септического состояния и проведения двух курсов терапии мие-

ломы с заживающими язвенными дефектами 16.06.2009 г. больная выписана для дальнейшего прохождения лечения по месту жительства. При контрольном обследовании после 6 курсов велкейда, 16.11.2009 г., установлено, что достигнута ремиссия миеломы (в крови патологических градиентов не выявлено, белок ВJ не выявлен, в том числе при иммунофиксации с антисыворотками к легким к- и λ-цепям). Уровень иммуноглобулинов в пределах нормы. Иммунохимическая ремиссия. Нормальные биохимические и иммунологические показатели, криоглобулинемия не определяется. При контрольном КТ-исследовании костей всего скелета выявлено, что сохраняются изменения преимущественно в левой плечевой кости. Состояние после металлостеосинтеза. Отмечается полное заживление язвенных дефектов, больная приступила к работе. Планируется проведение специального оперативного вмешательства на нижней половине левой плечевой кости.

Больной С., 72 лет, поступил в стационар НИИР РАМН с жалобами на боли в нижних конечностях во время ходьбы, рецидивирующие геморрагические высыпания на коже голеней, гиперпигментацию кожи на месте высыпаний и рецидивы язв на коже голеней, почернение большого пальца правой стопы.

Из анамнеза: с 2006 г. пациента стала беспокоить рецидивирующая пурпура на коже голеней, в связи со жжением и отеком голеней консультирован дерматологом. Диагностирован геморрагический васкулит, больной направлен к сосудистому хирургу. В мае 2007 г. диагностирован ОИМ, больной госпитализирован в ГКБ №71. Явления пурпуры прогрессировали, и с марта 2008 г. стали появляться мелкие язвенные дефекты на коже голеней. С августа 2008 г. отмечается образование крупных язвенных дефектов на голенях, большие справа, которые самостоятельно не заживали, появилась перемежающаяся хромота с интенсивными болями в икроножных мышцах. В ноябре 2008 г. с болями в правом коленном суставе, далее в нижних конечностях, с выраженной ишемией пальцев стоп и почернением I и II пальцев правой стопы больной госпитализирован в госпиталь МВД. Неоднократные УЗИ сосудов признаков облитерации сосудистых артериальных стволов не выявляли. Диагностирована болезнь Винаварттера—Бюргера и начато лечение преднизолоном (12 таблеток в сутки, с постепенным снижением дозы до 3 таблеток). Прекратились рецидивы геморрагических высыпаний, появилась гиперпигментация кожи голеней, но полностью почернел I палец правой стопы. Больной в ноябре 2009 г. консультирован в НИИР и в связи с отсутствием четких клинических проявлений болезни Винаварттера—Бюргера госпитализирован для обследования.

При поступлении: на коже голеней участки гиперпигментации кожи и рубцы от заживления язвенных дефектов. На правой голени мелкие язвенные дефекты и сухая гангрена I пальца стопы (рис. 5). Артериальная пульсация на верхних и нижних конечностях не нарушена. По другим органам и системам без видимой патологии.

Данные обследования: Нб 135 г/л; л. $7,3 \times 10^9$ /л; п. 3%; с. 55%; э. 2×10^9 /л; лимф. 34%; мон. 6%; тр. 285×10^9 /л; СОЭ 12 мм/ч. Анализ мочи: белок 0,04 г/л; клеточный осадок — норма. Анализ мочи по Нечипоренко — норма. Иммунологическое исследование крови: АНФ Нер-2 1/160 Sp (норма); Ro 11,6; La 5,1 (норма <25); в.ч.СРБ 41,9 мг/л (норма <5); криоглобулины 0,041 (норма <0,016); р-ANCA 0,1; с-ANCA 0—1,0; Сз-фракция комплемента 1,0; С+—фракция комплемента 0,4; РФ < 9,5 МЕ/мл. Иммунохимия крови: общий белок 69,0 г/л;



Рис. 5. Сухая гангрена I пальца стопы, гиперпигментация и постязвенные дефекты кожи

альбулин 50,0% (норма 62,4—72,2); α1-глобулины 2,1%; α2-глобулины 10,8%; β-глобулины 10,9%; γ-глобулины 26,2% (норма 8,5—15,1). М-градиент в γ-зоне образован парапротенином Gκ и составляет 20,9% от общего белка сыворотки крови, или 14,4 г/л.

Иммуноглобулины: IgG 299 МЕ/мл (норма 95—235); IgA 66 МЕ/мл (норма 250—355); IgM 32 МЕ/мл (норма 60—405); NIgG 98 МЕ/мл (норма 95—235); криоглобулины отсутствуют; β2-микроглобулины 3,6 мг/л (норма <3,0); СРБ 16,4 мг/л (норма 6,0). Вторичная гипогаммаглобулинемия по IgM. Белок ВJκ до 0,7 г/сут. Биохимия крови без патологии, признаков гиперкальциемии и повышения уровней креатинина и мочевины не выявлено.

Трепанобиоптат — нормоклеточный, видны все ростки гемопоэза.

Миелограмма — число плазматических клеток увеличено до 17,4%, плазмоциты единичные.

Биопсия кожи с непораженного участка: в коже вокруг сосудов капиллярного типа видны инфильтраты из мелких клеток — признаки васкулита.

Рентгенография грудной клетки, черепа, таза — без патологии.

УЗИ: паренхима почек 10—12 мм, истончена, синусы расширены, конкременты 3 шт. по 3 мм. УЗИ сосудов нижних конечностей — без видимой патологии.

Таким образом, у больного клинические проявления по типу рецидивирующей пурпуры с развитием язвенно-некротического васкулита и гангрены большого пальца правой стопы предшествовали диагнозу множественной миеломы за 3 года. В данном случае пурпура не связана с КГ в крови, а отсутствие клинических проявлений генерализованного васкулита при наличии гангрены пальца и сывороточных маркеров васкулита с нормальными уровнями фракций комплемента позволили исключить васкулит, связанный с ревматическими заболеваниями. Наличие сек-

реции $PIgG\kappa+BJ\kappa$ и плазматизации в миелограмме позволило диагностировать множественную миелому, а наличие васкулита в биоптате непораженной кожи трактовать как паранеопластическую реакцию при плазматической дискразии. Больной направлен к онкогематологам с рекомендацией проведения КТ скелета для исключения очагов поражения костей (рентгенологическое обследование не выявило очагов поражения костей) и начала терапии множественной миеломы.

Обсуждение

Взаимосвязи между симптомами ревматического заболевания и лимфомами в настоящее время хорошо установлены. Ревматические проявления у больных с ЛПЗ включают широкий спектр поражений суставно-мышечной системы (артралгии, оссалгии, артриты мелких/крупных суставов, утренняя скованность, миалгии, миозит), сосудов (феномен Рейно, пурпура, уртикарные высыпания, язвы голеней, дистальные гангрены пальцев кистей и стоп) и другие системные проявления (серозиты, гломерулонефрит, полинейропатия) [16, 17].

В наших случаях холодовая аллергия, поражение суставов, синдром Рейно, криоглобулинемическая пурпура и в дальнейшем тяжелый язвенно-некротический васкулит в первом случае и пурпура с ишемией пальцев стоп во втором случае наблюдались за долгие годы до постановки диагноза множественной миеломы.

Моноклональные Ig могут обнаруживаться при ревматических заболеваниях, хронических гепатобилиарных заболеваниях, и частота их обнаружения значительно увеличивается при наличии КГ [17–22]. Проведенные нами в последние годы исследования показывают, что при обнаружении II типа КГ у больных с ревматическими и хроническими гепатобилиарными заболеваниями у 50–60% из них удается диагностировать ЛПЗ [8–10, 13, 20–22]. В обзоре 200 описанных случаев васкулита, связанного с малигнизацией, 155 случаев были ассоциированы с ЛПЗ, ПД, и наиболее частым типом васкулита был лейкоцитокластический васкулит [16]. Пурпура с развитием язвенно-некротических изменений и гангрен пальцев стоп предшествовала развитию множественной миеломы во втором нашем случае. Отсутствие криоглобулинемии при качественном исследовании, нормальные иммунологические показатели крови (АНФ, РФ, Ro/La-антител, p-ANCA, c-ANCA, C3- и C4-фракций комплемента) в сочетании с высоким уровнем СРБ, повышением уровня β_2 -микроглобулина и моноклональной секрецией $IgG\kappa+BJ\kappa$ позволило исключить КВ у больного. Наличие лейкоцитокластического васкулита при биопсии непораженного участка кожи с отсутствием клинико-лабораторных, морфологических проявлений облитерирующего тромбангиита позволило исключить болезнь Винивартера—Бюркера и диагностировать множественную миелому. Паранеопластический васкулит крайне редко, в отличие от КВ, описывали в литературе [16, 24] как проявление миеломы, с чем мы столкнулись во втором случае. Любые гематологические нарушения, которые связаны с синтезом моноклональных Ig, могут продуцировать I тип КГ, но особенно часто эти взаимосвязи наблюдаются при миеломе и макроглобулинемии Вальденстрема [22–24].

Холодовая аллергия, вазомоторные нарушения, суставные проявления и рецидивирующая пурпура стали первыми клиническими проявлениями миеломы у на-

шей первой больной. Следует отметить, что в классической работе, посвященной изучению биологического и клинического значения криоглобулинемии, J.-C. Vroquet и соавт. [2] указывали, что эти проявления могут возникать за долгие годы до постановки диагноза множественной миеломы. Авторы считали, что своевременное обнаружение КГ, моноклональных Ig у больных с холодовой аллергией и вазомоторными нарушениями позволит диагностировать миелому на ранней стадии и больные могут избежать развития тяжелых жизненно-угрожающих проявлений, таких как гангрена пальцев, сепсис, неврологические нарушения и гломерулонефрит, нередко описываемых в ранних публикациях, с чем мы и столкнулись в нашем случае. Мы не имели возможности четко провести дифференциальную диагностику между I и II типами КГ в нашем случае, однако тяжелые холодовые реакции, обнаружение очень высокого содержания КГ, наличие гангрены всех пальцев стоп, множественные язвенные дефекты на коже голеней, появление язвенных дефектов кожи на туловище и верхних конечностях во время терапии, отсутствие снижения C3- и C4-фракций комплемента, низкие уровни РФ и быстрый ответ на лечение великим при минимальной терапии метилпреднизолоном позволяют предположить, что в нашем случае мы столкнулись с I типом КГ. Такие клинические проявления наиболее характерны как раз для I типа КГ, связанного с миеломой [2, 3, 7, 23]. Преципитация моноклональных Ig с развитием гипервязкости и окклюзии мелких сосудов, особенно периферических, приводит к развитию ишемических некрозов. Отложение комплемента в стенках сосудов, однако, наблюдается реже, чем при КВ II типа [16]. Работая в течение 35 лет со II и III типами КГ, мы никогда не сталкивались с такой тяжелой холодовой аллергией и множественными язвенно-некротическими поражениями с развитием гангрены всех пальцев стоп. Как правило, 20–30% пациентов с болезнью Шегрена, аутоиммунными гепатобилиарными заболеваниями имеют КГ, и у 40–50% они представлены КГ II типа с высоким содержанием IgM ревматоидного фактора, т. е. моноклональные Ig представлены преимущественно IgM и незначительное количество больных имеют к/λ легкие цепи Ig в моче [5, 8, 9, 13, 18–24]. Особенности нашего наблюдения являются наличие патологического перелома кости плеча у больной с тяжелыми сосудистыми нарушениями, характерными для множественной миеломы, и отсутствие изменений в миелограмме и трепанбиоптате при постановке диагноза множественной миеломы [14, 15]. В первом случае обсуждался вопрос о наличии солитарной плазмоцитомы, которая является редким вариантом миеломы и встречается у 1–4% больных [27], однако наличие минимальных изменений в других костях при тщательном МСКТ-исследовании склонило чашу весов в пользу множественной миеломы. Некоторые исследователи рассматривают солитарные плазмоцитомы как стабильный вариант или начальную фазу множественной миеломы [14, 15, 23]. Проведенная биопсия кости плеча, наличие незначительных изменений в левой повздошной кости и VIII правом ребре, несмотря на отсутствие подтверждения поражения в миелограмме и костном мозге и наличия минимального уровня моноклональной секреции, позволило в нашем случае высказаться в пользу множественной миеломы, а не солитарной плазмоцитомы, однако клинико-лабораторные проявле-

ния и минимальные изменения на МСКТ костей скелета не позволяют полностью исключить в нашем случае солитарную плазмоцитому кости плеча. Интересно отметить, что наше длительное наблюдение за больной болезнью Шегрена с плазмоцитомой лимфатических узлов [24], имеющей ремиссию в течение 10 лет, позволяют согласиться с точкой зрения некоторых авторов о потенциальной возможности излечения этого варианта миеломы [14, 25]. Сложность терапии в нашем случае миеломы была связана с развитием генерализованного сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, смертность от которого в специализированных реанимационных стационарах в настоящее время составляет 60–70% [26]. Использование велкейда (бортезомиба), который хорошо зарекомендовал себя в терапии плазматических дискразий

[27–29] в комбинации с современной антибактериальной (тиенам, дорипрекс, противосинегнойный бактериофаг, ванкомицин) и противогрибковой (вифенд, дифлюкан) терапией, было наиболее оправданным и безопасным методом лечения в нашем случае. Наши наблюдения показывают необходимость обязательного тщательного иммунохимического исследования крови и мочи у больных с клиническими проявлениями васкулита, а также позволяют предположить, что бортезомиб (обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы) может быть использован не только в терапии ПД, но и, возможно, будет эффективен при смешанной моноклональной криоглобулинемии II типа, рефрактерной к гормональной, цитотоксической терапии и криоаферезам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wintrobe M.M., Buell M.V. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933;52:156.
2. Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Review. A report of 86 cases. *Amer J Med* 1974;57:775–87.
3. Goveric P.D., Kassab H.J., Levo Y. et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Review. *Amer J Med* 1980;69:287–307.
4. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. М., Медицина, 1999.
5. Anfimova M.L., Lebedeva T.V., Vassiliev V.I. et al. Fibronectin, cryoglobulinemia and immune complexes of patients with Sjogren's syndrome. *Rus J Immun* 1996;1:30–4.
6. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Васильев С.А. Клиническая эффективность криоафереза у больных с криоглобулинемиями. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2004;4:20,45–55.
7. Braun G.S., Horster S., Wagner K.S. et al. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. Review. *Postgrad Med J* 2007;83:87–94.
8. Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. и др. Криоглобулинемия при болезни Шегрена. *Тер. архив* 1990;5:66–70.
9. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Тер. архив* 2004;8:61–68.
10. Мануйлова Л.С. Клинико-морфологические изменения сосудов при болезни Шегрена: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
11. Ferri C., Sebastiani M., Giuggiali D. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355–74.
12. Tedeschi F., Barate C., Minola E., Morra E. Cryoglobulinemia. Review. *Blood Reviews* 2007;21:183–200.
13. Васильев В. И., Пробатова Н.В., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопрлиферативные заболевания при болезни Шёгрена. *Онкогематология* 2007;3:16–26.
14. Вотякова О.Н., Демина Е.А. Множественная миелома. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина, 2001; с. 423–49.
15. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома. Руководство по гематологии. Т. 2. Под ред. А.И. Воробьева. М., Ньюдиамед, 2003; с. 151–73.
16. Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:62–6.
17. Vital E.M., Emery P. Rheumatological manifestations of malignant hematological conditions. *Topical Reviews. Reports on the rheumatic diseases, series 5.* 2007;11:1–8.
18. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Ассоциация между болезнью Шёгрена и лимфомами. *Науч.-практ. ревматол.* 2006;3:67–76.
19. Trejo O., Ramos-Casals M., Lopez-Guillermo A. et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthr Rheum* 2003;33:19–28.
20. Palshina S.G., Vasiliev V.I. Primary and secondary Sjogren's syndrome in patients with chronic hepatobiliary diseases. 10th International symposium on Sjogren's syndrome. Abstract book. 2009; 120.
21. Логвиненко О.А., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Ритуксимаб в лечении нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, болезни Шёгрена и аутоиммунного гепатита. *Науч.-практ. ревматол.* 2008;5:64–71.
22. Logvinenko O.A., Vasiliev V.I., Simonova M.V. et al. Prognostic significance of monoclonal immunoglobulins in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 111(Suppl.):307.
23. Blade J., Kyle R.A. Monoclonal gammopathies of undertermined significance. Myeloma. Biology and management. Eds Malpas J.S., Bersagel D.E., Kyle R.A., Anderson K.S. Oxford medical publications, 1998; p. 514–41.
24. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И. и др. Первичная плазмоцитома лимфатических узлов. *Гематол. и трансфузиол.* 2006;51:3–8.
25. Cancer. Principles and practice of oncology. Vol.2. 5th ed. Eds De Vita V.T., Heliman S., Rosenberg S.A. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.
26. Munford R.S. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006;1:467–77.
27. Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders. Eds Rajkumar S.V., Kyle R.A. Cambridge University Press, 2009; p. 1–195.
28. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Бортезамид (Велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы. Результаты заключительного анализа. *Клин. онкогематол.* 2009;2:236–45.
29. Dispenzieri A., Merlini G., Comenzo R.L. Amyloidosis: 2008 BMT Tandem Meetings (February 13–17, San Diego). *Biol of Blood Marrow Transplant* 2008;14:6–11.

Поступила 25.12.09