



Хронические лимфопролиферативные заболевания крови

**Доцент кафедры внутренних
болезней и фтизиатрии
А.В.Лебедева**

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



- ❖ группа опухолевых заболеваний, при которых источником опухолевого роста является **клетка-предшественница лимфопоэза**

К этой группе относятся

- ❖ **хронический лимфолейкоз,**
- ❖ **парапротеинемические гемобластозы**
(множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей)



ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- ❖ опухолевое заболевание, в основе которого лежит **моноклоновая пролиферация патологических лимфоидных элементов**

Субстрат опухоли

- ◆ морфологически зрелые лимфоциты
- ◆ Наиболее часто (94%) опухоль развивается из **клетки-предшественницы В-лимфоцитов**

Распространенность

- ❖ ХЛЛ занимает второе место по распространенности после острых лейкозов
- ❖ В основном заболевание регистрируется в возрасте старше 50 лет
- ❖ в детском и юношеском возрасте практически не встречается

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начальная стадия

- ❖ Лимфоаденопатия (увеличение нескольких групп лимфатических узлов)
- ❖ В крови лейкоцитоз 30-50 Г/л без тенденции к увеличению
- ❖ Субъективных признаков нет, заболевание выявляется при случайном обследовании

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

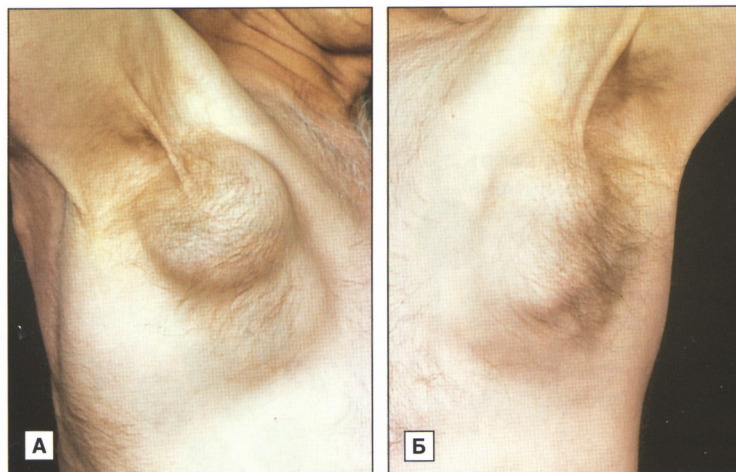
Развернутая стадия

- ◆ Лимфоаденопатия (генерализованное увеличение лимфатических узлов)
- ◆ Анемия и тромбоцитопения
- ◆ Спленомегалия с явлениями гиперспленизма
- ◆ Инфекционные осложнения (присоединение вирусных и бактериальных инфекций)

◆ Генерализованное
увеличение
лимфатических
узлов при
хроническом
лимфолейкозе



10.2. Хронический лимфолейкоз: двустороннее увеличение шейных лимфоузлов. Больному 65 лет. Гемоглобин 12,5 г%; лейкоциты $150 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ (лимфоциты $140 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$); тромбоциты $120 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$.



10.3. Хронический лимфолейкоз: двустороннее увеличение подмышечных лимфоузлов. А, Б. Тот же случай, что на рис. 10.2.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Терминальная стадия

- ❖ Злокачественная трансформация, быстрое увеличение размеров лимфатических узлов, более плотная консистенция
- ❖ Лихорадка, интоксикация
- ❖ Отдаленные метастазы

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

- ◆ Пролимфоцитарный вариант
- ◆ Опухолевый вариант
- ◆ Спленомегалический вариант
- ◆ Костномозговой вариант
- ◆ Волосатоклеточный лейкоз
- ◆ Т-клеточный вариант

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА



Общий анализ крови

Лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, анемия, тромбоцитопения, увеличение СОЭ



Стернальная пункция

инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами с небольшим количеством пролимфоцитов, лимфобластов

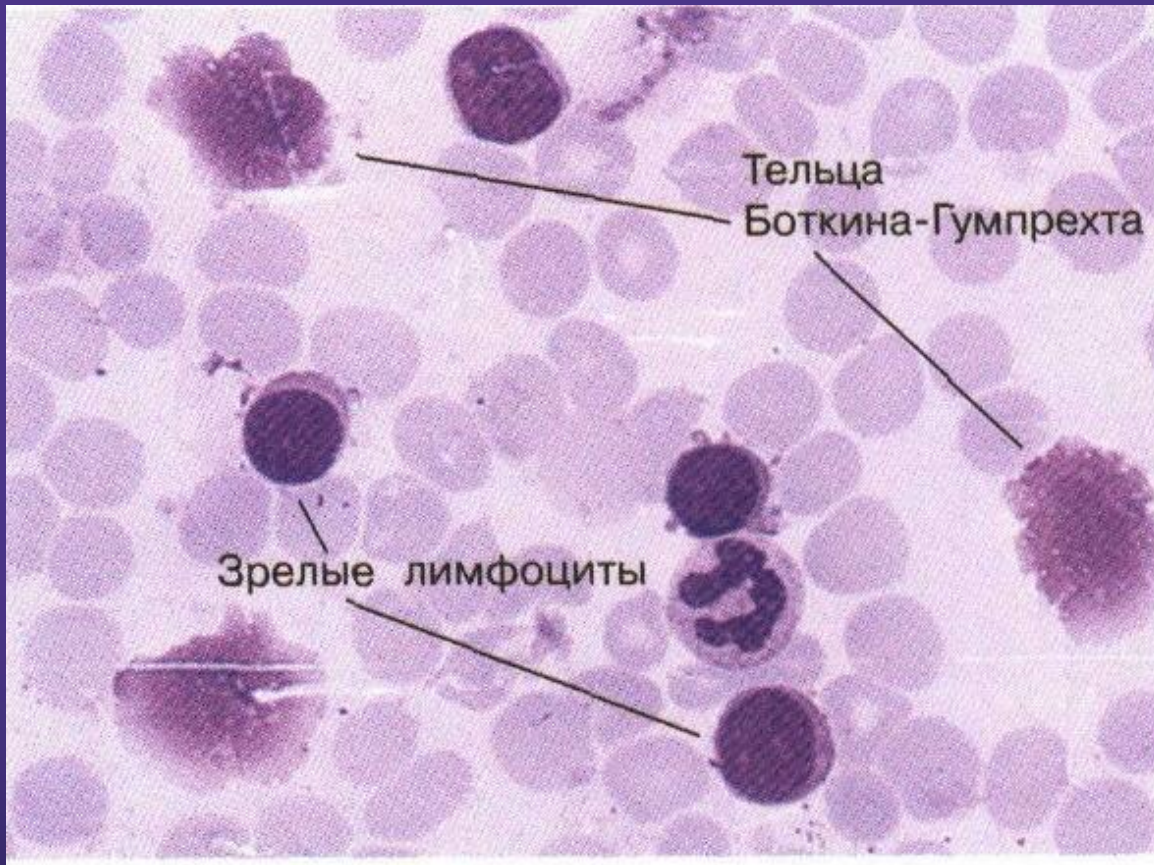
Тени Боткина-Гумпрехта – полуразрушенные ядра лимфоцитов



Трепанобиопсия

рассасывание костных балок, уменьшение жировой ткани, инфильтрация лимфоцитами

Морфология



ЛЕЧЕНИЕ

- ❖ Около 40% пациентов имеют медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной.
- ❖ У небольшой группы больных с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда.
- ❖ Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии.

Показания к началу терапии

- ❖ Один или более симптомов интоксикации:
потеря веса $>10\%$ массы тела за 6 месяцев
субфебрильная лихорадка без признаков инфекции
ночные поты без признаков инфекции
- ❖ Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга
- ❖ Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону
- ❖ Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение селезенки
- ❖ Массивная и нарастающая лимфаденопатия
- ❖ Прирост лимфоцитоза более, чем на 50% за 2 месяца;

Новые направления –

использование

МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

- ◆ **Ритуксимаб (МабТера)** – химерные АТ против антигена CD 20, который присутствует на мембране всех В-лимфоцитов
- ◆ **Алемтузумаб (Кэмпас)** – моноклональные АТ к АГ CD52 мембраны лимфоцитов, эффективен при устойчивости к традиционной терапии

Другие методы лечения



Показания к спленэктомии

- ◆ Гиперспленизм с тяжелой анемией и/или тромбоцитопенией особенно если опухоль резистентна к химиотерапии и/или из-за тяжелой цитопении невозможно проводить химиотерапию
- ◆ Массивная спленомегалия, резистентная к химиотерапии
- ◆ Тяжелая аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к медикаментозному лечению.

Показания к лучевой терапии

- ◆ лимфатические узлы значительных размеров одной локализации
- ◆ контроль локальных очагов болезни у пациентов, находящихся на выжидательном наблюдении.
- ◆ лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.



МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Определение

- ◆ **Множественная миелома –**
это злокачественная опухоль из плазматических клеток костного мозга, обычно секретирующая моноклональный патологический иммуноглобулин

Эпидемиология

- ❖ Удельный вес ММ 10-15% от всех гемобластозов
- ❖ Частота ММ в Европе 3-5 случаев, 3 – 10 в Америке, в Азии – 1 на 100 000 населения. В России – 3-5 случаев на 100 000 населения.
- ❖ Абсолютная заболеваемость неуклонно растет
- ❖ Мужчины и женщины болеют с равной частотой (1:1,4)
- ❖ Максимум заболеваемости в возрасте 50-70 лет

Этиология

- ❖ Причины ММ до настоящего времени остаются неясными
- ❖ Возможные этиологические факторы:
 - генетическая предрасположенность,
 - хроническая антигенная стимуляция,
 - роль радиации и вирусов не доказана
- ❖ Аномалии кариотипа обнаруживаются у 89% больных ММ

Патогенез

- ❖ В основе – клоновая теория
- ❖ Источник опухоли – клетка-предшественница В-лимфоцита,
- ❖ Субстрат опухоли - плазмоциты, секретирующие моноклональный Ig

Классификация



Клинико-анатомическая классификация ММ, основанная на данных рентгенологического, МРТ- и КТ-исследования скелета, морфологическом анализе пунктатов и трепанатов костей позволяет выделить следующие формы заболевания:

- диффузно-очаговая – 60 %;
- диффузная – 24 %;
- множественно-очаговая – 15 %;
- склерозирующая < 1 %;
- преимущественно висцеральная < 0,5% случаев

Классификация

- ◆ Иммунохимические варианты ММ:
- G-миелома – 55-65%
- A-миелома – 20-25%
- D-миелома – 2-5%
- E-миелома
- ВJ-миелома (болезнь легких цепей) – 12-20%
- Несекретирующая миелома – 1-4%
- Диклональные миеломы – 1-2%
- M-миелома – 0,5%

СТАДИИ ММ

(*Durie B.G.M., Salmon S.E., 1975*)



Стадии	Критерии	Масса опухоли (кг/м ²)
I	<p>Совокупность следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ уровень гемоглобина > 100 г/л;◆ нормальный уровень Са в сыворотке;◆ отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг;◆ низкий уровень М-компонента: Ig G < 50 г/л; Ig A < 30 г/л; белок ВJ в моче < 4 г/сутки	До 0,6 (низкая)
II	Показатели средние между I и III стадиями	0,6-1,2 (средняя)
III	<p>Один или более из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ уровень гемоглобина < 85 г/л;◆ уровень Са сыворотки выше нормы;◆ выраженный остеодеструктивный процесс;◆ высокий уровень М-компонента: Ig G > 70 г/л; Ig A > 50 г/л; белок ВJ в моче > 12 г/сутки	Более 1,2 (высокая)



❖ **Дополнительным признаком для всех стадий ММ, определяющий подстадию заболевания, является почечная функция: если функция почек нормальная (креатинин сыворотки < 177 мкмоль/л), то это подстадия А (I А, II А, III А);**

❖ **если есть почечная недостаточность (уровень креатинина > 177 мкмоль/л), то это подстадия Б (I Б, II Б, III Б).**

❖ **Практически важным является определение фазы ММ:**

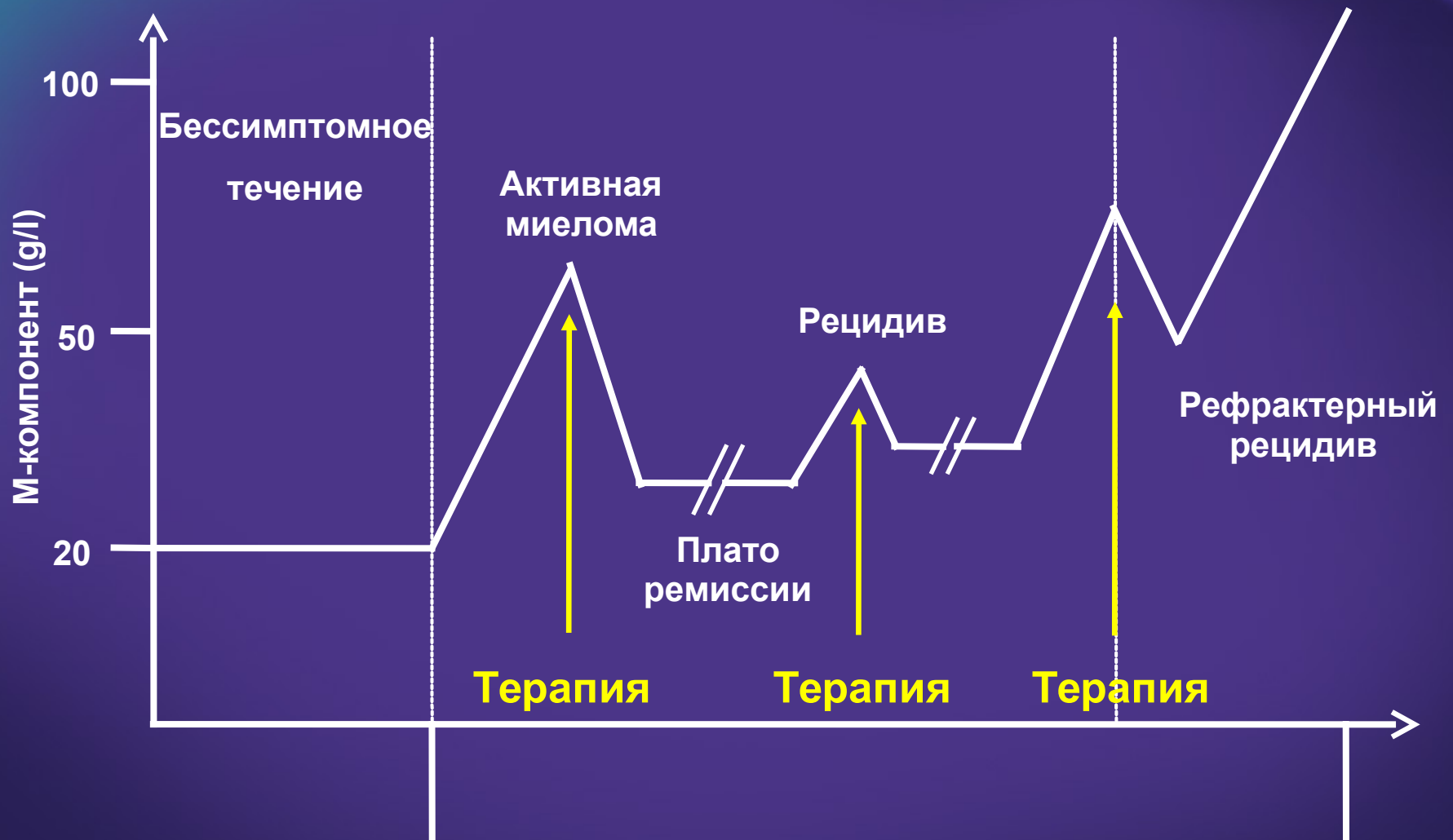
- хроническая (развернутая)
- острая (терминальная)



Степени «агрессивности» ММ

- «тлеющая» - без признаков прогрессирования в течение многих месяцев и лет
- медленно прогрессирующая
- быстро прогрессирующая
- «агрессивная», в том числе миелома-саркома и острый плазмобластный лейкоз

Течение множественной миеломы



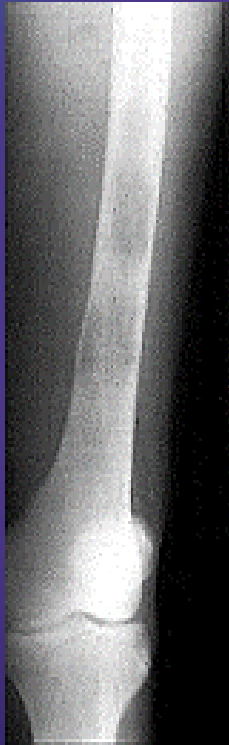
Клиническая картина

- ❖ Поражение скелета (костный синдром – триада Калера: боль, опухоль, перелом)
- ❖ Поражение почек (миеломная почка)
- ❖ Гепато- и спленомегалия
- ❖ Иммунодефицит
- ❖ Синдром повышенной вязкости
- ❖ Периферическая полинейропатия
- ❖ Гиперкальцемия
- ❖ Патология гемостаза (геморрагический синдром)

Поражение костей

- ❖ Миеломные клетки секретируют остеокласт-активирующий фактор
- ❖ Остеопороз
- ❖ Остеодеструкции - чаще в плоских костях, позвоночнике, своде черепа, проксимальных отделах трубчатых костей
- ❖ Триада Калера – боли, опухоли, переломы
- ❖ Сдавление спинного мозга – нижний парапарез и параплегия

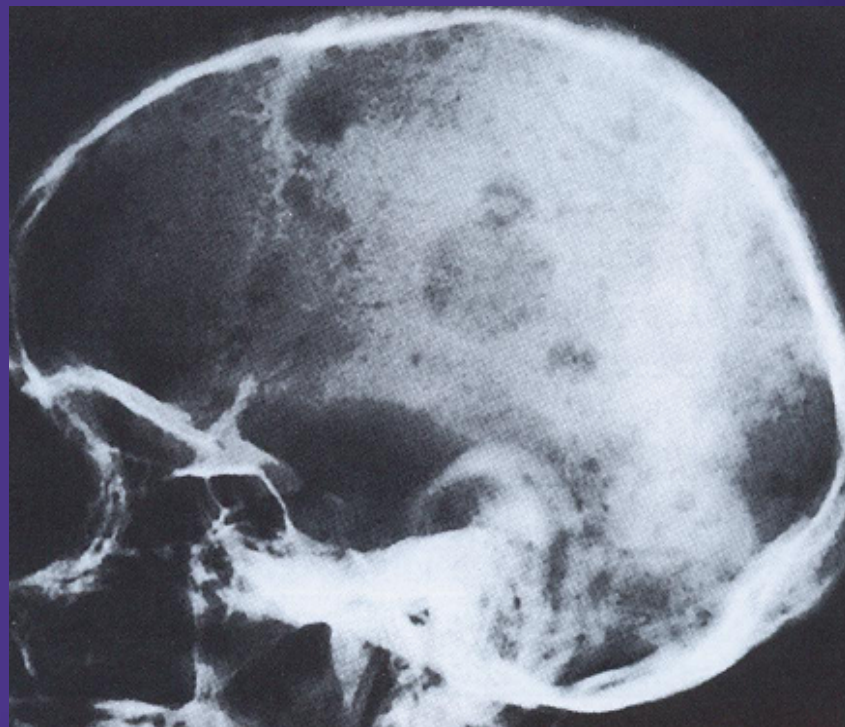
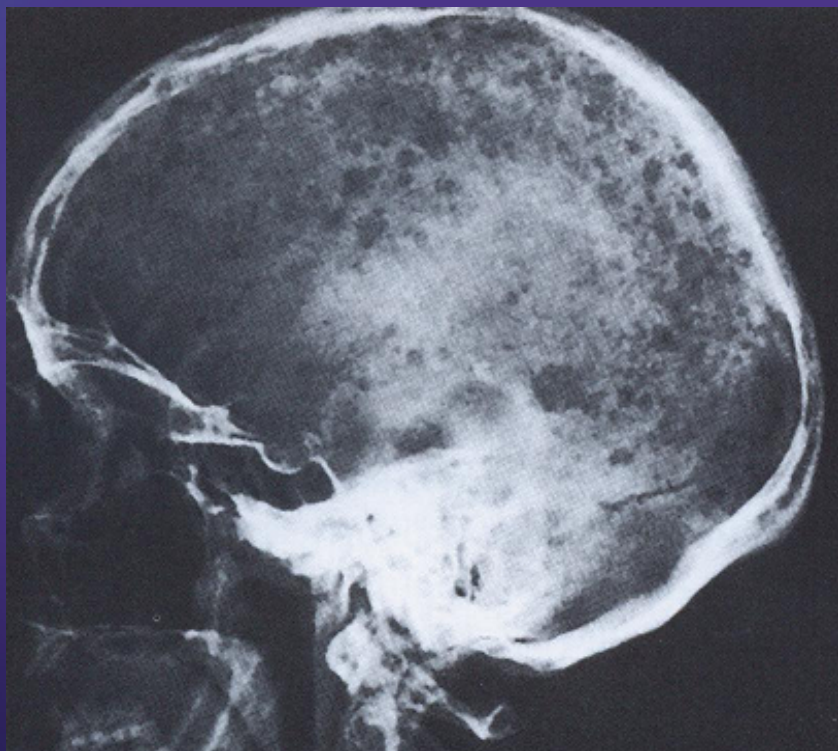
Остеодеструкции



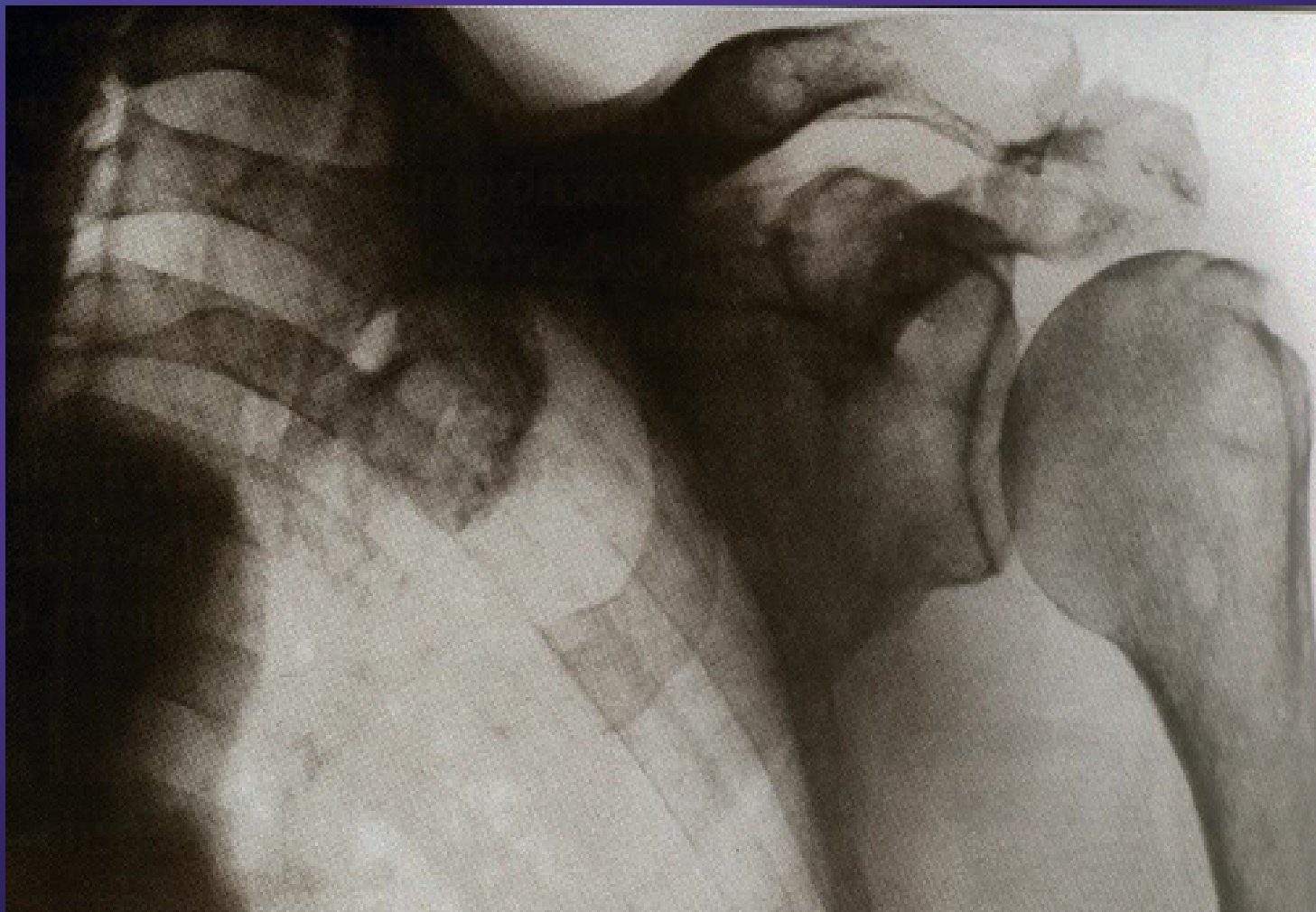
© Cornell University Medical College



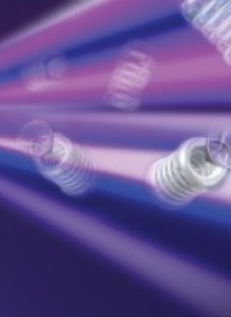
Остеодеструкции



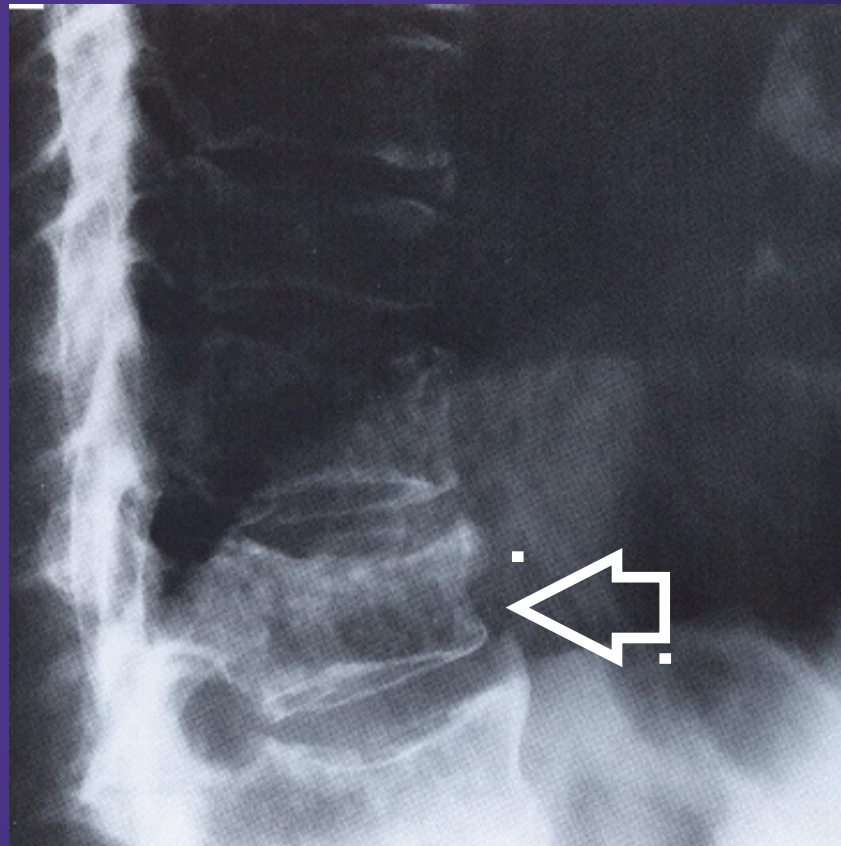
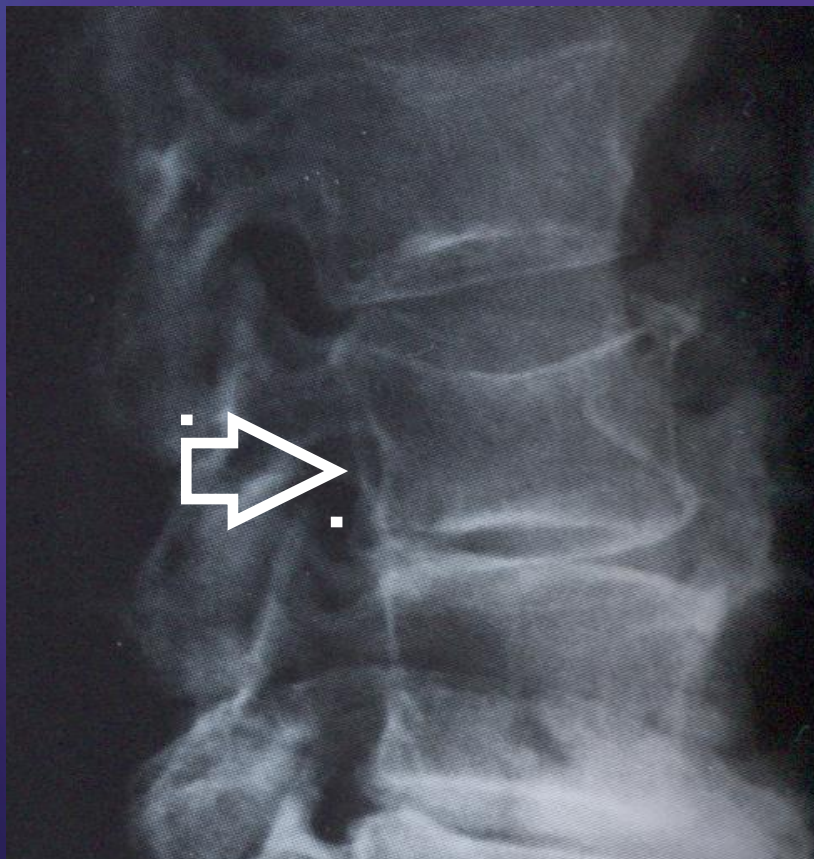
Остеодеструкции



Остеодеструкции



Остеодеструкции



Остеодеструкции



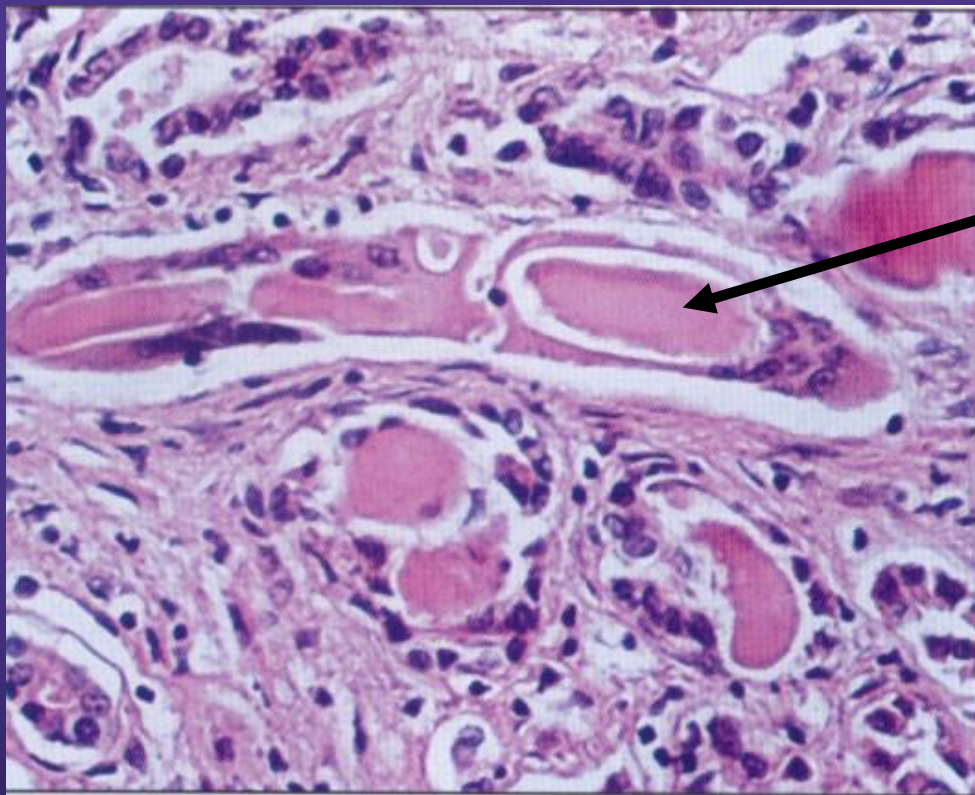
Миеломная нефропатия

- ❖ Наиболее частое и тяжелое проявление парапротеинемии
- ❖ Упорная протеинурия в сочетании с нарастающей ХПН
- ❖ Отсутствуют признаки классического нефротического синдрома: отеки, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия
- ❖ Возможно развитие ОПН (дегидратация, падение АД, инфекции, рвота, контраст)

ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОПАТИИ

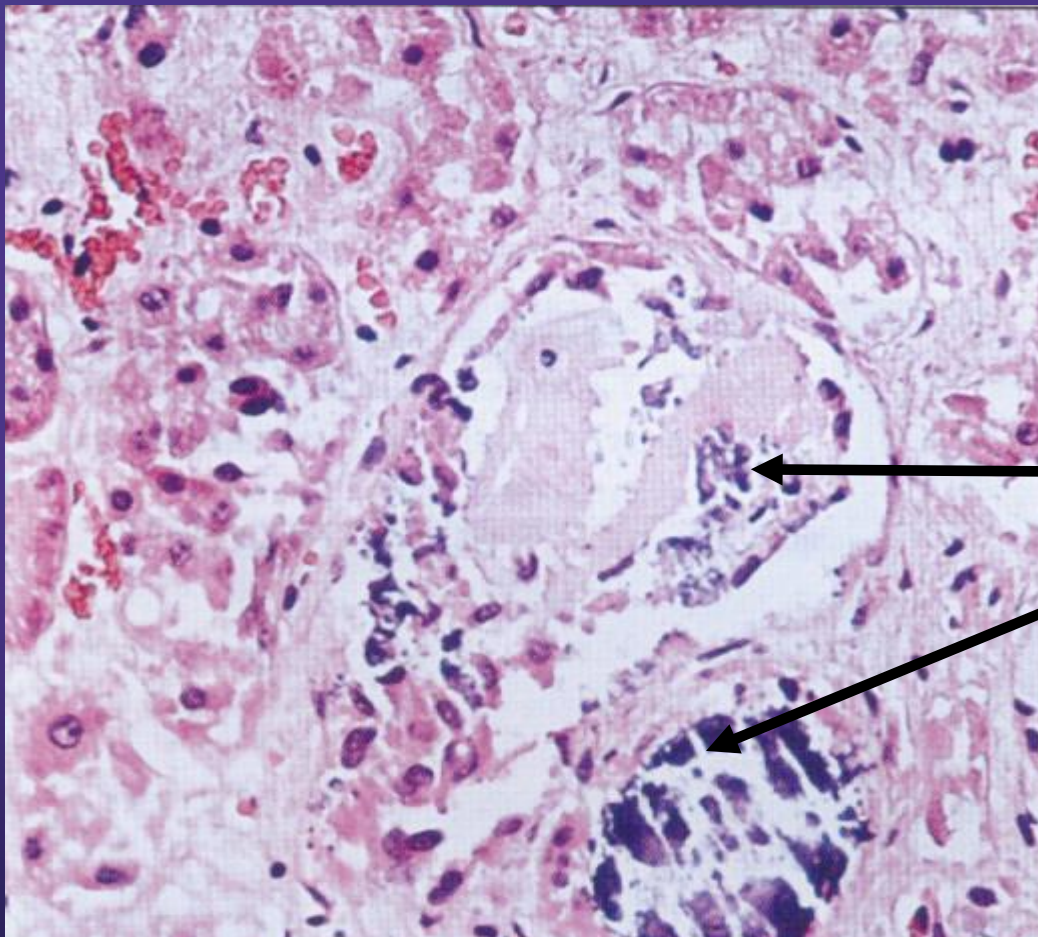
- ❖ Главную роль играет ВЈ, повреждающий канальцевый эпителий и вызывающий постепенный склероз стромы
- ❖ Образование крупных цилиндров в просвете канальцев приводит к гибели нефронов
- ❖ Дополнительную роль играют присоединение инфекции, гиперкальциемия, гиперурикемия, нарушения гемодинамики

Множественная миелома. Нефропатия.



Парапротеин

Множественная миелома. Нефрокальциноз.



*Отложения
кальция*

Амилоидоз

- ❖ У 15 % больных ММ
- ❖ L-амилоидоз (вторичный) с периколлагеновым типом отложений амилоида
- ❖ Поражает чаще адвентицию сосудов, сердце, язык, дерму, сухожилия, суставы, нервы
- ❖ Может быть отложение в печени, селезенке, почках, кишечнике, роговице, слюнных железах, щитовидной железе, лимфоузлах

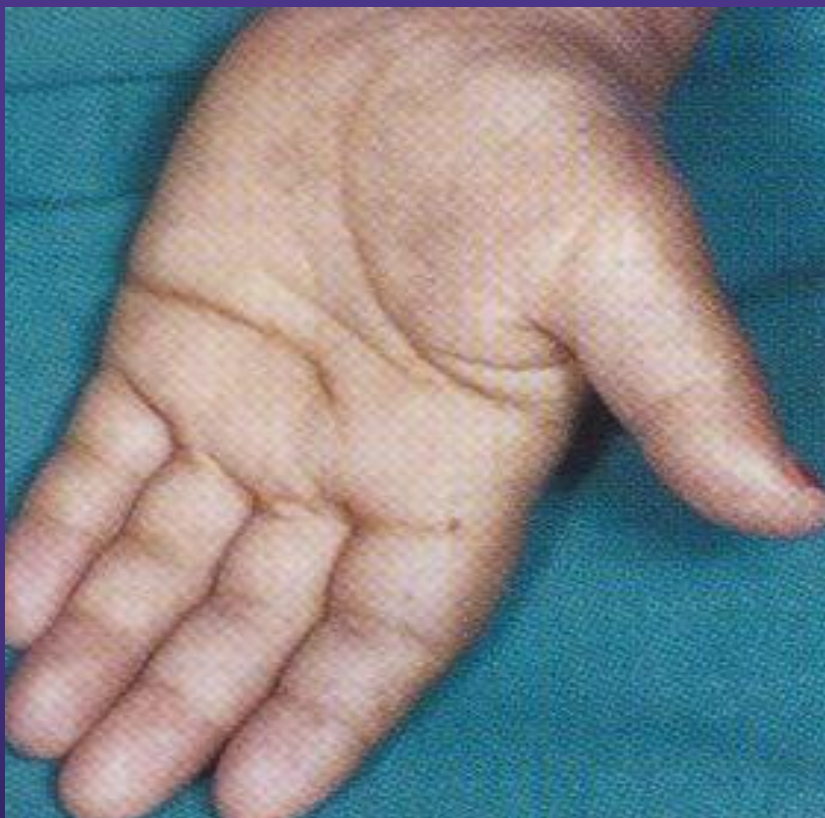
Амилоидоз кожи. Артропатия.



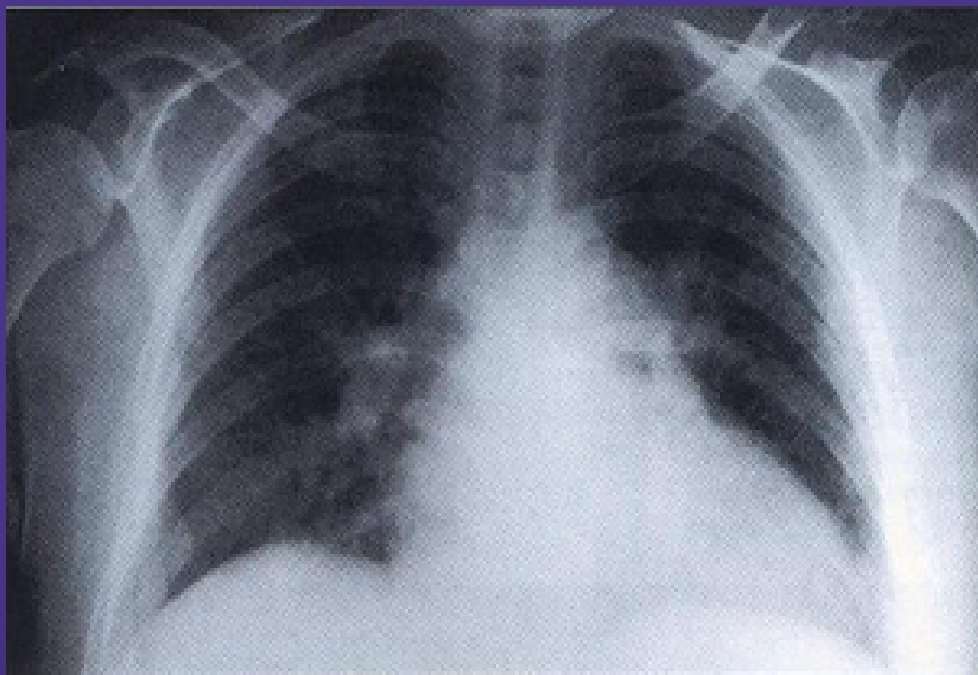
Множественная миелома. Амилоидоз кожи.



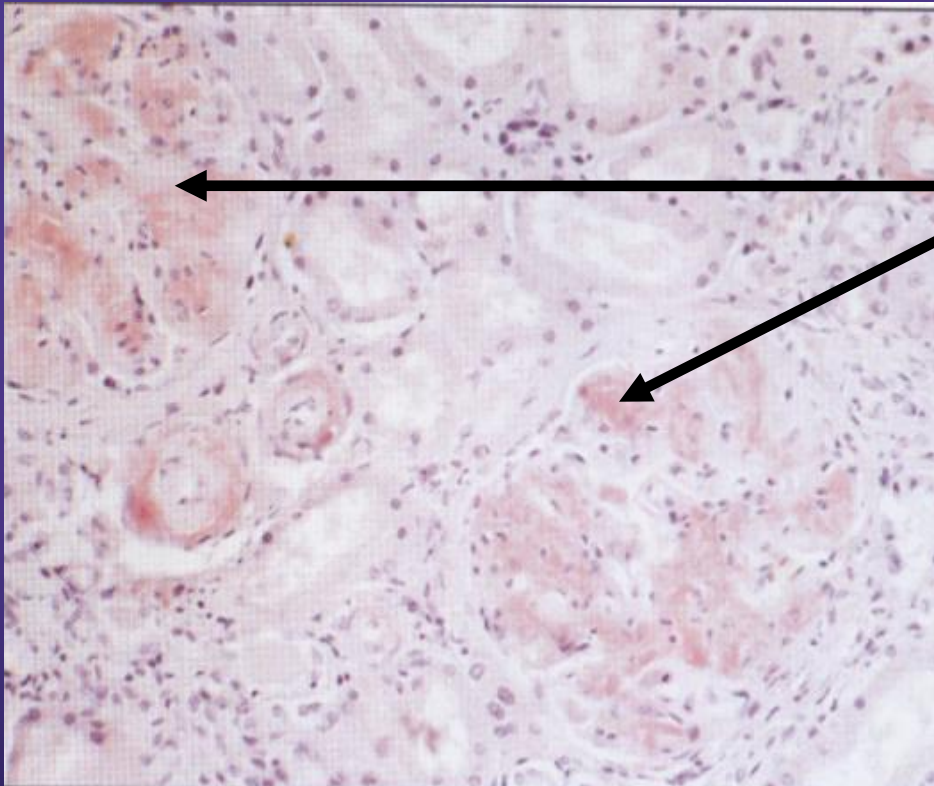
**Множественная миелома.
Амилоидоз.
Синдром запястного канала.**



Множественная миелома. Амилоидоз сердца.

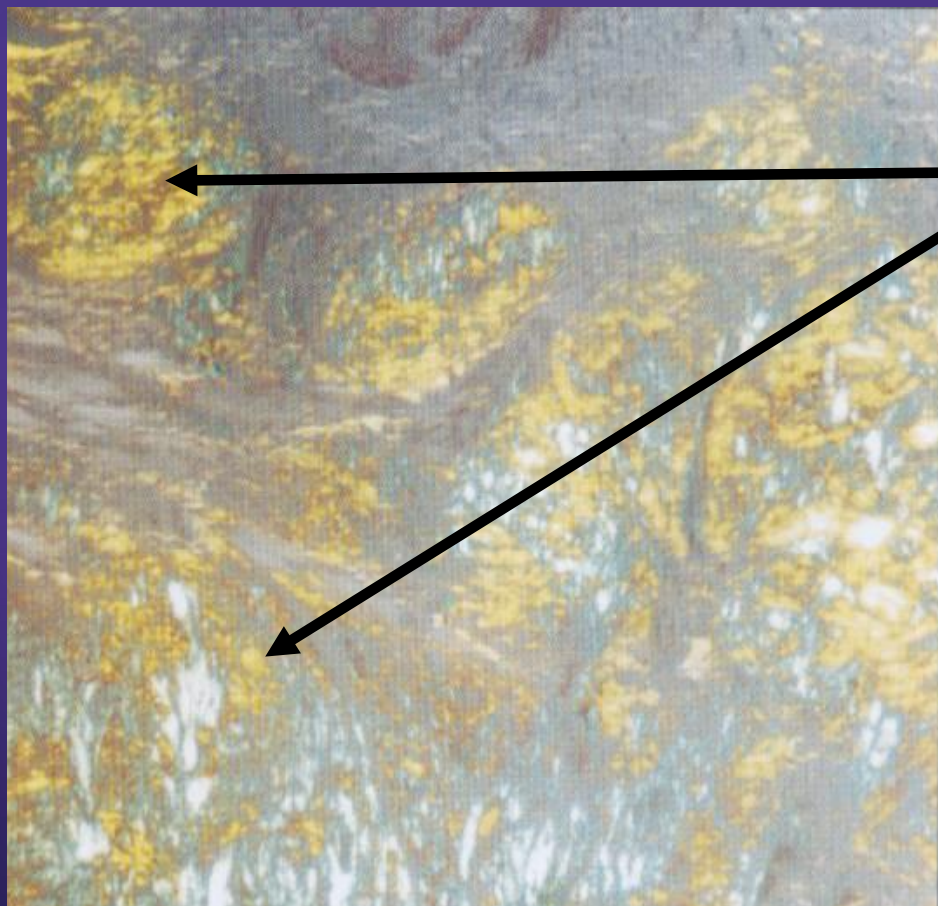


Множественная миелома. Амилоидоз почек.




*Отложения
амилоида*

Множественная миелома. Амилоидоз. Биопсия язвы языка.



*Амилоид.
Поляризационная
микроскопия.*



❖ Иммунодефицит – бактериальные инфекции дыхательных, мочевыводящих путей и носоглотки

❖ Синдром повышенной вязкости – гиперпротеинемия, кровоточивость слизистых, геморрагическая ретинопатия, расширение вен сетчатки, синдром Рейно, язвы, гангрена, парапротеинемическая кома

❖ Периферическая нейропатия – нарушение болевой и тактильной чувствительности, парестезии, мышечная слабость, боли, онемение

❖ Гиперкальциемия – потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры, полиурия, сонливость, гипотония, мышечная слабость, дезориентация, судороги, нарушение сознания, кома.



◆ Патология гемостаза:

повышенная кровоточивость вследствие повышения вязкости крови и нарушения взаимодействия тромбоцитов в процессе адгезии и агрегации

◆ Гепато- и спленомегалия:

Специфическая инфильтрация органов – безболезненное увеличение печени и селезенки

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ

- ❖ ПРОРАСТАНИЕ ОПУХОЛИ В МЯГКИЕ ТКАНИ
- ❖ МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ
- ❖ НАРАСТАНИЕ АНЕМИИ, ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
- ❖ ПОТЛИВОСТЬ, ЛИХОРАДКА, РЕЗИСТЕНТНАЯ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- ❖ СНИЖЕНИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА ОТ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

Рекомендуемый объем обследований при множественной миеломе

- ❖ **Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов**
- ❖ **Биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, кальций, билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, общий белок, белковые фракции)**
- ❖ **СКФ**
- ❖ **Коагулограмма**
- ❖ **Иммуноглобулины**
- ❖ **группа крови, резус-фактор**
- ❖ **АТ к вирусу гепатита В,С, ВИЧ**

Рекомендуемый объем исследований



- ❖ **Общий анализ мочи.**
- ❖ **Электрофорез сывороточных белков и определение содержания белка в М-компоненте.**
- ❖ **При наличии протеинурии - определение суточной потери белка с мочой.**
- ❖ **Электрофорез белков концентрированной мочи.**
- ❖ **Миелограмма**
- ❖ **Трепанобиопсия**

Инструментальные методы

- ❖ Рентгенография костей скелета – череп, грудная клетка, позвоночник (прямая и боковая проекции), кости таза, плечевые и бедренные кости
- ❖ КТ костей, позвоночника
- ❖ МРТ позвоночника на всем протяжении (при симптомах компрессии спинного мозга)

Дополнительные методы обследования

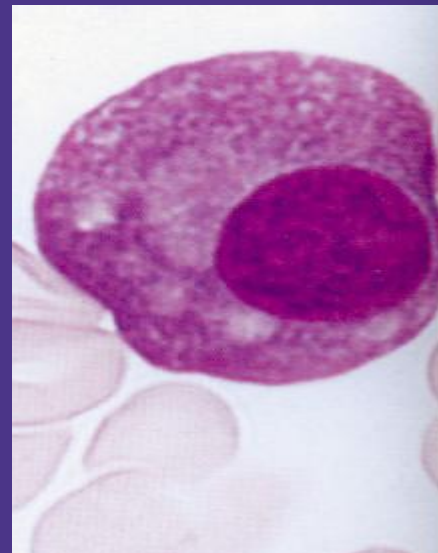
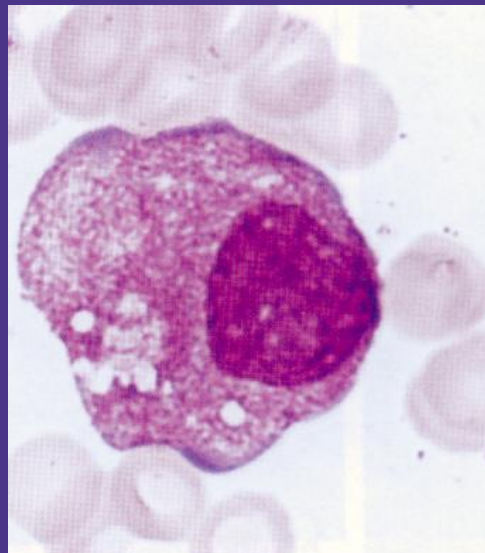
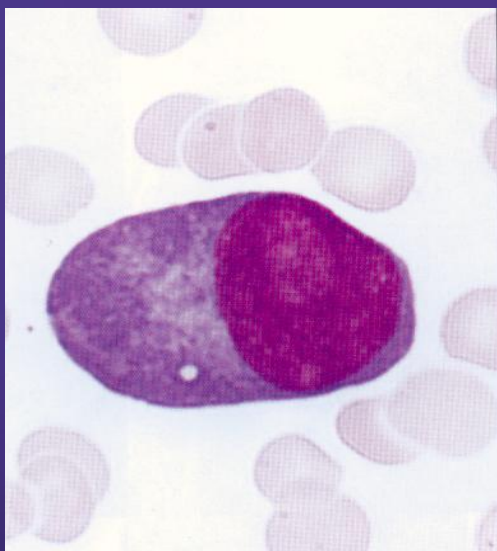
- ◆ **Имунофенотипирование** клеток аспирата костного мозга или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза
- ◆ **Цитогенетическое исследование** плазматических клеток для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий

Данные обследования

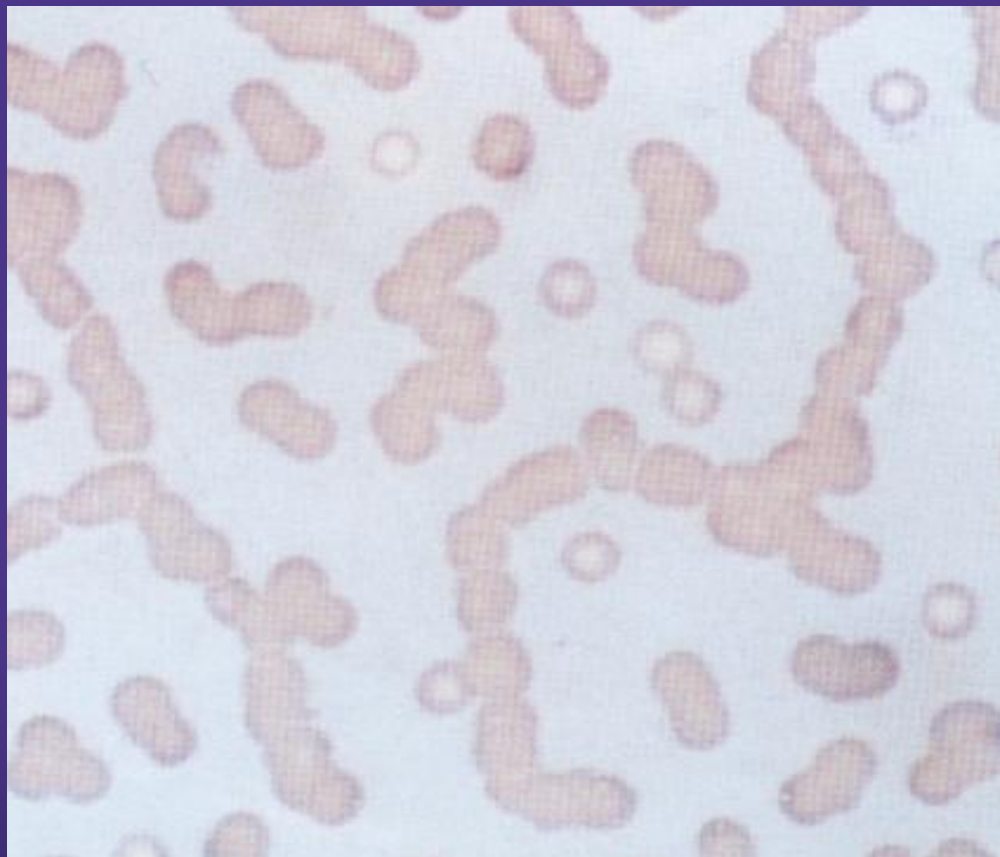


- ◆ *Картина периферической крови* –
 - нормохромная анемия – у всех больных,
 - СОЭ повышена у 70% больных,
 - гипертромбоцитоз в ранних стадиях,
 - нейтрофильный лейкоцитоз, гранулоцитопения, панцитопения
 - моноцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия
 - высокий плазмоцитоз – неблагоприятный признак

Миеломные клетки в крови



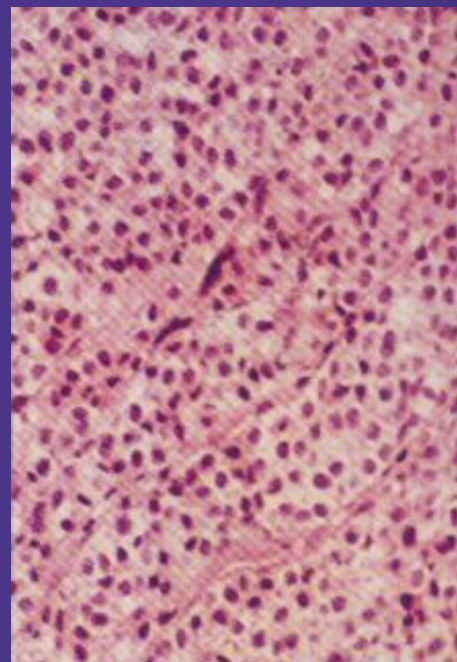
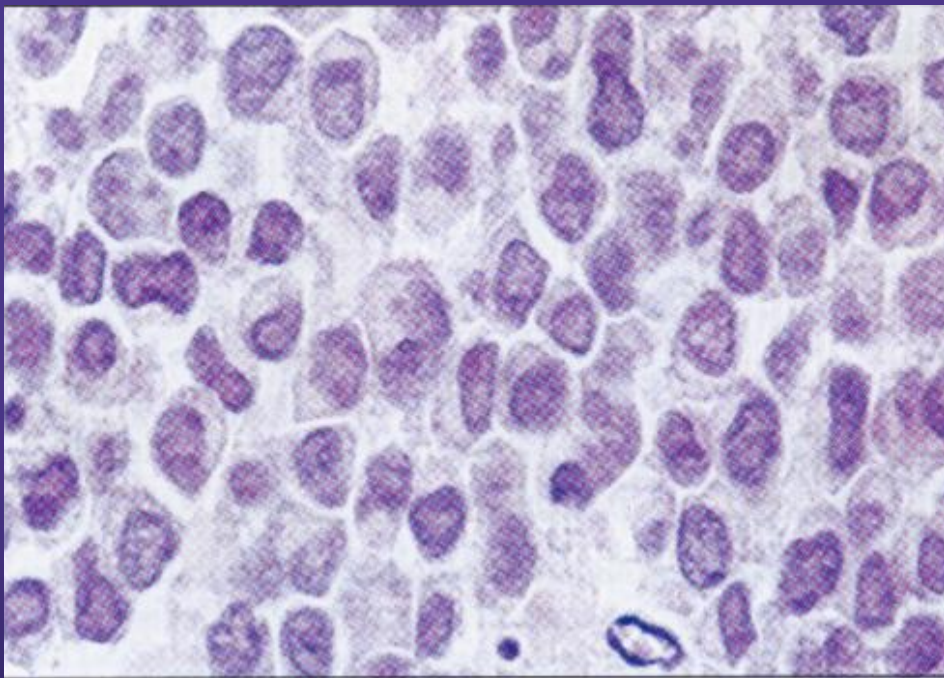
«Монетные столбики»



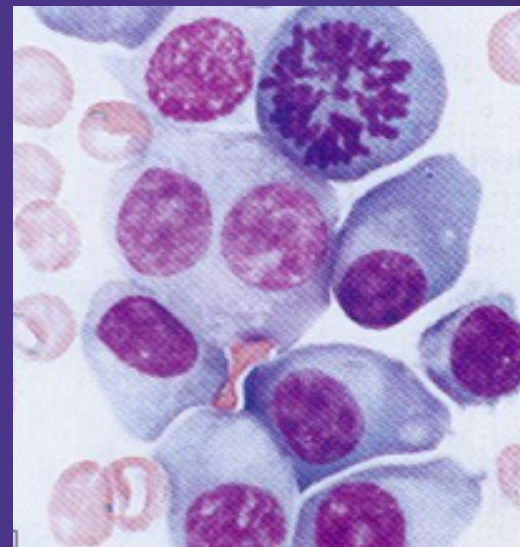
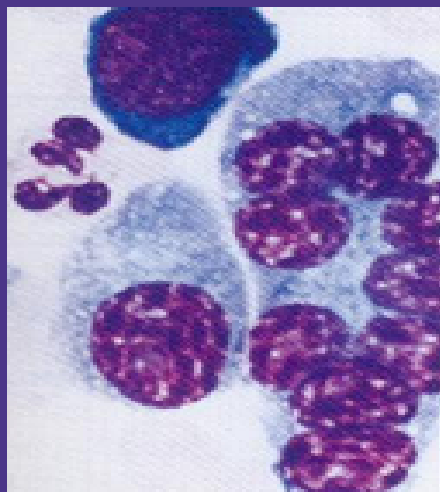
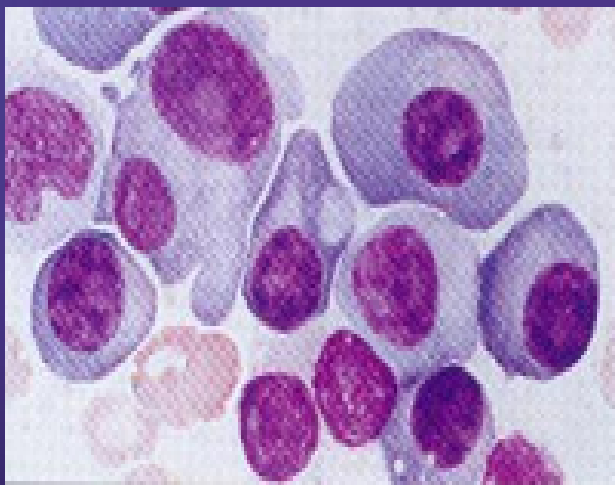
Изменения в костном мозге

- ❖ Миеломно-клеточная гиперплазия
- ❖ Миелодепрессия
- ❖ Диффузно-очаговая пролиферация
- ❖ Очаговый или диффузный остеосклероз

Биоптат костного мозга



Пунктат костного мозга



Диагностические критерии

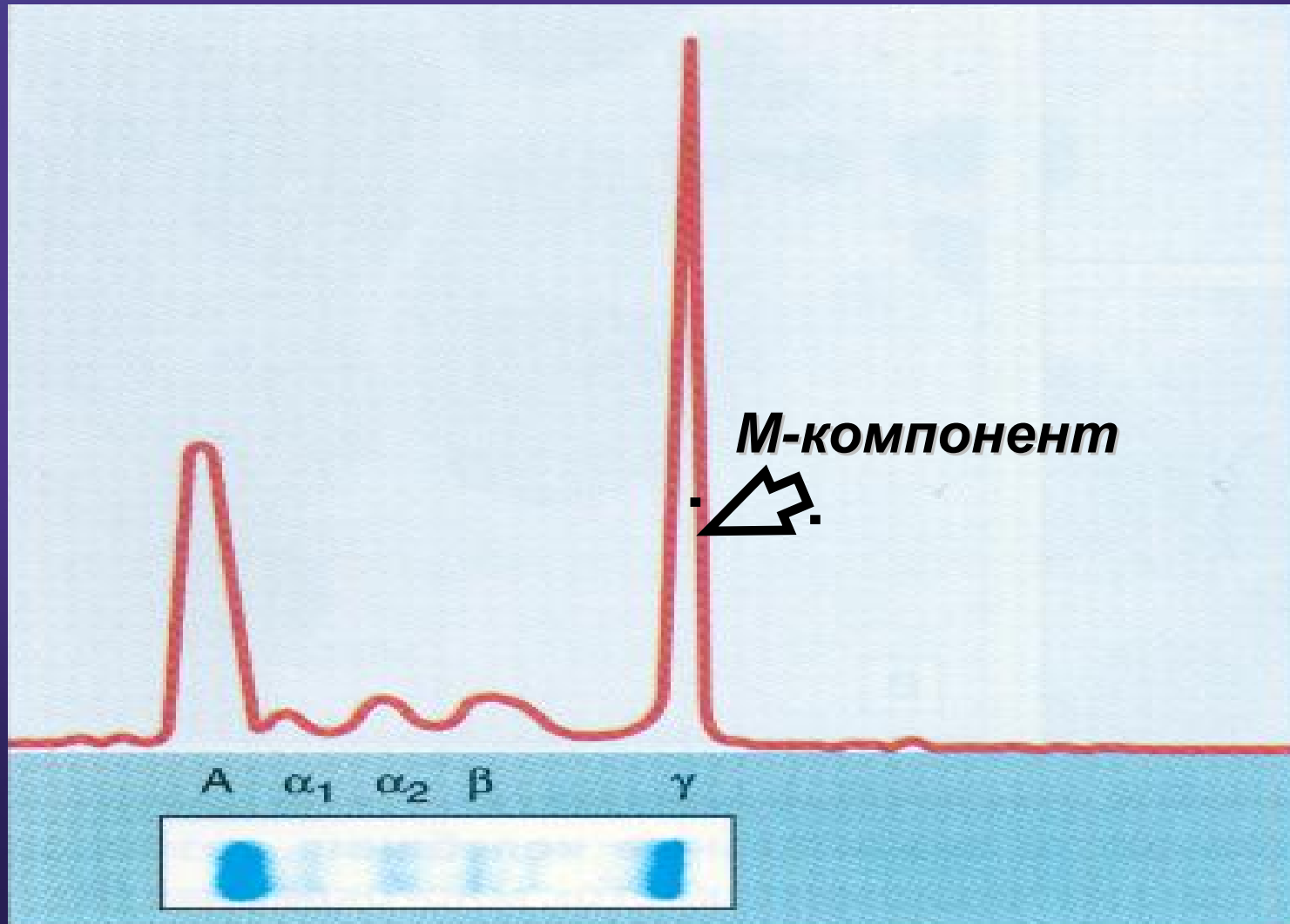


1. Плазмоклеточная инфильтрация костного мозга более 10% и(или) плазмоклеточная опухоль при биопсии
2. Моноклональная Ig-патия (М-компонент в сыворотке и/или белок ВJ в моче)
3. Один из следующих признаков:
 - ✗ Гиперкальцемия более 2,65 ммоль/л
 - ✗ Почечная недостаточность (креатинин более 177 мкмоль/л)
 - ✗ Анемия (гемоглобин менее 100 г/л)
 - ✗ Поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

Другие признаки (дополнительные)

 - ✗ Рецидивирующие инфекции
 - ✗ Гипервязкий синдром

Электрофорез белков сыворотки



Принципы лечения ММ

- ❖ Пациенты до 65 лет без серьезной сопутствующей патологии

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

- ❖ Больные старше 65 лет или молодые больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями

Комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК

Основные лекарственные препараты

- ❖ **Мелфалан** - вызывает первичное повреждение макромолекул ДНК и нарушает ее полимеризацию и останавливает синтез белка. Тем самым нарушается клеточная репликация. Активен в отношении покоящихся и активно делящихся опухолевых клеток.
- ❖ **Глюкокортикостероиды** (преднизолон, дексаметазон)
- ❖ **Циклофосфамид** - нарушает синтез ДНК, митотическое деление клеток, вызывая их гибель.
- ❖ **Бортезомиб (ВЕЛКЕЙД)** – ингибитор активности протеосомы, подавляет активность химотрипсина протеосомы 26S млекопитающих, что нарушает пути передачи сигналов в опухолевой клетке и приводит к гибели их и торможению опухолевого роста.

трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток



- ◆ Гемопоэтические стволовые клетки для трансплантации могут быть взяты из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови.
- ◆ После терапии кондиционирования (то есть химиотерапию высокими дозами препаратов, иногда в сочетании с облучением всего тела), которая подавляет функционирование его костного мозга, больному внутривенно вводятся суспензия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), которые постепенно заселяют его костный мозг и восстанавливают кроветворение.
- ◆ При аутологичной трансплантации больному вводят его собственные ГСК, взятые у него заранее после нескольких блоков химиотерапии и хранившиеся в замороженном виде до момента трансплантации.
- ◆ Это позволяет проводить лечение высокими дозами химиопрепаратов, которые нельзя использовать при обычной химиотерапии, так как они приводят к необратимому повреждению костного мозга. Но если у больного заранее взято достаточное количество ГСК, то можно провести высокодозную химиотерапию, после чего ввести больному его собственные сохраненные клетки.

Лечение и профилактика осложнений



- ❖ Антибактериальная терапия инфекционных осложнений (комбинация антибиотиков последних поколений, учет нефротоксичности препаратов)
- ❖ При почечной недостаточности – ограничение белка в диете, обильное питье, диуретики, дезинтоксикационная терапия
- ❖ При анемии – трансфузии эритроцитарной массы, применение эритропоэтина
- ❖ Лечебные плазмаферезы
- ❖ Лечебная физкультура, применение бисфосфонатов — ингибиторов резорбции костной ткани (**зомета, аредия**)
- ❖ Лечение патологических переломов