

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Проверил:

к.м.н доц. Соловьева И. А.

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Миелопролиферативные и лимфопролиферативные заболевания
эпидемиология клиника лечение

Выполнил:

Клинический ординатор: Кочеткова

Кристина Александровна

План.

1. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение)
 - а. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ,
 - б. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ
2. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение)
 - а. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ,
 - б. ПЛАЗМОЦИТОМА,
 - с. ЛИМФОГРУЛЕМАТОЗ

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ, ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ)

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это опухоль, которая возникает из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм.

Клеточный субстрат ХМЛ:

- преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ХМЛ – распространенный вид лейкоза (20%);
- по частоте распространения занимает 3-е место после острых лейкозов и ХЛЛ;
- заболеваемость – 1-1,5 на 100 тыс. населения на протяжении последних 50 лет;
- лица мужского пола составляют 55-60% больных;
- начало заболевания – в возрасте 30-50 лет;
- у детей – редко (1-2%).

Среди внешних воздействий, способствующих развитию ХМЛ, отмечают:

- ИИ (например, пострадавшие от бомбардировки Хиросимы и Нагасаки; больные спондилоартритом, получавшие рентгенотерапию);
- химические агенты (доказана роль бензола).

ПАТОГЕНЕЗ

- происходит перенос большей части длинного плеча хромосомы 22 на длинное плечо хромосомы 9, а малая терминальная часть длинного плеча 9 хромосомы переносится на хромосому 22 [t (9;22) (q34;q11)];
- хромосома из 22 пары с укороченным длинным плечом обозначается как Ph-хромосома («филадельфийская»);
- на длинном плече хромосомы 9 (q34) расположен протоонкоген ABL (нормальный ген ABL кодирует образование белка с молекулярной массой 145 кДа, относящегося к семейству тирозинпротеинкиназ, которые участвуют в процессе фосфорилирования аминокислот в клеточном цикле);
- при транслокации (9;22) часть гена ABL переносится с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22 в тот участок, где произошел разрыв и находится ген BCR (продукт нормального гена BCR – белок с молекулярной массой 160 кДа; при отсутствии гена BCR появляются дефекты функций нейтрофилов);
- результатом этого слияния является образование на хромосоме 22 химерного гена BCR-ABL, который кодирует химерный белок с молекулярной массой 210 кДа, который имеет более выраженную тирозинкиназную активность, чем его нормальный прототип p145abl;
- активация различных участков химерного гена обуславливает цепь событий, ведущих к увеличению клеточной пролиферации.

КЛИНИКА

По стадиям:

- начальная стадия: ХМЛ практически не выявляется (только случайное исследование ОАК может выявить изменения: лейкоцитоз, базофильно-эозинофильная ассоциация), клиника отсутствует;

- стадия акселерации (развернутых проявлений): быстрая утомляемость, потливость, субфебрилитет, потеря массы тела, тяжесть и боли в левом подреберье при увеличении селезенки (она может быть даже в малом тазу), бывают ее инфаркты с острыми болями, печень может быть немного увеличена, л/у практически не увеличены, геморрагический синдром обычно отсутствует, в легких – пневмонии, связанные с лейкемической инфильтрацией и вторичной инфекцией, сердце: может быть появление аритмий; диагностика в эту стадию:

- характерные изменения ОАК: нормохромная анемия средней степени тяжести (ЦП = 0,9), лейкоцитоз, увеличение базофилов и эозинофилов, снижение лимфоцитов и немного – моноцитов, ускорение СОЭ, тромбоциты снижены, но без геморрагического синдрома; нейтрофилы: присутствуют все формы (миелобласты, промиелоциты, юные, палочки, сегменты, нет лейкемического провала);

- пунктат КМ: увеличение числа мегакариоцитов, увеличен процент незрелых гранулоцитов с повышением миелоидно-эритроидного соотношения до 20-25 : 1 (в норме – 3-4 : 1);

- снижение ЩФ нейтрофилов менее 25 ед;

- обнаружение Ph-хромосомы в кроветворных клетках миелоидного ряда;

- биохимия: увеличение витамина В₁₂ в 10-15 раз, увеличение мочевой кислоты (гиперурикемический синдром), может быть значительное повышение ЛДГ.

- терминальная стадия (бластный криз): характеризуется появлением в клетках костного мозга дополнительных хромосомных нарушений; в период ремиссии бластного криза эти дополнительные хромосомные нарушения исчезают; ухудшение самочувствия, стойкое повышение температуры, истощение больного, увеличение селезенки и

в меньшей степени – печени, дистрофические изменения внутренних органов, рефрактерность к проводимой терапии, может появляться геморрагический синдром, частые инфекционные осложнения, болезнь приобретает черты острого лейкоза.

Лейкемоидная реакция – чрезмерный ответ на какой-либо стимул, проявляющийся гиперлейкоцитозом и появлением в избытке незрелых клеток в периферической крови и исчезающий после устранения причины.

Возникает при следующих состояниях:

- туберкулез;
- гнойно-септический заболевания;
- вирусный гепатит, цирроз печени;
- злокачественные опухоли;
- лекарственная болезнь;
- уремия;
- тяжелые ожоги;
- отравление ртутью.

При лейкемоидных реакциях:

- не бывает базофильно-эозинофильной ассоциации;
- повышена активность ЩФ нейтрофилов;
- никогда не выявляется Ph-хромосома.

ЛЕЧЕНИЕ ХМЛ

- TARGET-терапия (прицельная);
- первым в лечении ХМЛ применялся миелосан (бусульфан, милеран) из группы алкилирующих препаратов;

- в 1966 появилось сообщение о гидроксимочевине (hydroxyurea, гидрэа, литалир) – ингибиторе рибонуклеотидазы – фермента, необходимого для синтеза ДНК;

- в 1980-х гг. началась новая эра в терапии ХМЛ с появлением α -интерферона; он позволяет получить гематологическую, цитогенетическую ремиссию, понижает уровни ЛДГ и витамина B₁₂;

- цитозар (Cytosar), Cytosine-arabinoside (Ara-C) – это пиримидиновый нуклеозид; его активный метаболит угнетает ДНК-полимеразу, что ведет к нарушению синтеза ДНК и подавлению роста Ph-позитивных клеток;

- в фазу акселерации и терминальную фазу применяется схема 3+7 (рубомидин-антрациклин + цитозар (ara-C)) каждые 1,5-2 месяца;

- новые препараты в терапии ХМЛ:

- гомохаррингтонин – синтетический аналог китайского растительного алкалоида (+ ara-C при резистентности к α -интерферону);

- децитабин – ингибитор гиперметилирования в клеточных циклах (данный процесс наблюдается при прогрессировании опухолей, в период бластного криза);

- полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA – all-trans-retinoic acid) + IFN α ;

- топотекан – ингибитор фермента топоизомеразы I, необходимой для репликации ДНК, + ara-C + циклофосфан (в стадии акселерации и бластного криза);

- ГМ-КСФ (GM-CSF) + IFN α ;

- ингибитор мутантной тирозинкиназы: STI-571 (signal transduction inhibitor, ингибитор путей передачи сигналов), препарат – Гливек (иматиниб мезилат), механизм его действия: соединяясь с активными центрами

BCRABL-тирозинкиназы (белка p210), он нарушает процессы взаимодействия субстратов внутри клетки, что приводит к гибели клеток, содержащих белок p210, т.е. Ph-позитивных; лечение Гливеком значительно превосходит все существовавшие ранее подходы по возможности восстановления Phнегативного гемопоэза;

- ТКМ – в период клинико-гематологической ремиссии.

Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза) – это хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки с сохранением способности дифференцироваться по трем ростками, преимущественно по красному.

На определенных этапах заболевания, иногда с самого начала, к пролиферации в костном мозге присоединяется миелоидная метаплазия в селезенке.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- частота заболеваемости – 0,6-1,6 на 100 тыс. населения;
- 5-6 случаев на 1 млн. населения в год.

КЛИНИКА

В клинической картине – 2 синдрома:

- плеторический (плетора – полнокровие): увеличение в крови количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов;
- миелопролиферативный: обусловлен гиперплазией всех трех ростков кроветворения в КМ и экстрамедуллярно.

Стадии болезни:

- I стадия – начальная (5 и более лет):

-умеренная плетора, селезенка не пальпируется, умеренный эритроцитоз, в КМ – панмиелоз, АД может быть увеличено, могут быть тромбозы.

•IIА стадия – эритремическая (развернутая) без миелоидной метаплазии селезенки:

-простой вариант плеторы без увеличения селезенки, продолжается 10-15 лет и более; состояние нарушено: головные боли по типу мучительных мигреней с нарушением зрения, боли в сердце по типу стенокардиальных, часто кожный зуд, эритромелалгии, (жгучие приступообразные боли в кончиках пальцев рук и ног с покраснением кожи).

•IIВ стадия – эритремический процесс с миелоидной метаплазией селезенки:

-спленомегалия, умеренная гепатомегалия, кожа красно-цианотичная, достаточно стабильно повышенное АД с выраженной церебральной симптоматикой, тромбозы коронарных и церебральных сосудов, сосудов нижних конечностей с соответствующей клиникой, могут появиться и кровотечения (хронический ДВС-синдром с потреблением) из десен, носа и др., появляются (впервые) язвы желудка и 12-перстной кишки с соответствующим болевым синдромом, нарушение обмена мочевой кислоты (клиника подагры), мочекаменная болезнь; в крови: панцитоз, обилие клеток крови забивает микроциркуляторное русло, начинается истощение больного, шок, реакции в органах и тканях с потерей их функции.

•III стадия – терминальная, анемическое перерождение доброкачественной опухоли в злокачественную:

-появляется типичная клиника ХМЛ, который, в свою очередь, дает бластный криз (черты ОМЛ); если исход в миелофиброз (т.е. фиброз стромы КМ) – снижение уровня эритроцитов (анемия), тромбоцитов, лейкоцитов.

В ОАК: повышение эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ резко замедлена (1 мм или прочерк), гематокрит 0,7.

Трепанобиопсия подвздошной кости проводится с целью морфологического подтверждения диагноза.

Эритроцитозы

Основные формы	Клинические формы
I. Абсолютные • первичные • вторичные: - вызванные гипоксией - связанные с повышенной продукцией эритропоэтина	• эритремия • «высотная болезнь», обструктивные заболевания легких, врожденные «синие» пороки, синдром Пиквика, карбоксигемоглобинемия, гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду • гипернефроидный рак почек, гемангиобластома мозжечка, рак печени, миома матки, опухоли коркового и мозгового слоя надпочечников
II. Относительные	• потеря жидкости организмом (инфекции, панкреатит и др.), эмоциональные стрессы, алкоголизм, системная гипертензия

Лечебные мероприятия при эритремии

Основные направления	Лечебные средства
• ликвидация плеторы	• кровопускание (по 300-500 мл за раз через день до Hb 150, после
	– реополиглукин и дезагреганты (трентал) в/в), дезагреганты, эритроцитаферез (1-2 процедуры через 5-7 дней, забирается 1-1,5 л крови, возвращается плазма)
• борьба с миелоидной пролиферацией	• цитостатическая терапия (гидроксимочевина, интерферон-α, анагредид (сдерживает гиперпродукцию тромбоцитов))
• лечение исходов болезни: - миелофиброз	• гемотрансфузии (эритроцитная, масса тромбоцитная), спленэктомия, анаболики

-	острый лейкоз	•	полихимиотерапия
-	ХМЛ	•	цитостатическая терапия
•	лечение осложнений:		
-	сосудистые тромбозы	•	антикоагулянты, дезагреганты
-	гиперспленизм	•	удаление селезенки
-	гиперурикемия	•	аллопуринол 300-1000 мг/сутки

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ, ПЛАЗМОЦИТОМА, ЛИМФОГРУЛЕМАТОЗ)

Все лимфопролиферативные заболевания имеют общее происхождение из клеток лимфатической системы (т.е. иммунной). К ним относятся:

- хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
- плазмоцитома;
- лимфогранулематоз (ЛГМ).

Хронический лимфолейкоз

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- составляет 30% от всех лейкозов;
- заболеваемость: 3-35 на 100000;
- 20/100000 в возрасте старше 60 лет;
- М : Ж = 2 : 1;
- В-клеточный иммунофенотип обнаруживается в 96%, Т-клеточный – в 2,5%.

В 100% случаев обнаруживаются хромосомные абберации, в т.ч.: делеция длинного плеча 13-й хромосомы (55%), 11-й (18%). При Тклеточном лейкозе – трисомия 7 пары хромосом.

Стадия ХЛЛ	Клинические проявления	Продолжительность жизни
0	Т-лимфоцитоз	> 150 мес.
1	Лимфоцитоз и ЛАП	100 мес.
2	Сплено- или гепатомегалия	71 мес.
3	Анемия, Hb < 110 г/л, Ht < 33%	19 мес.
4	Тромбоцитопения	19 мес.

Лимфоузлы размерами с грецкий орех, мягкие, тестоватой консистенции, не спаяны между собой, шея сглажена.

ОАК: лейкоцитоз, лимфоцитоз, есть пролимфоциты, ускоренная СОЭ, тени Гумпрехта, снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, нейтрофилы – лишь 1-2%.

Тени Гумпрехта:

- характерный лабораторный признак ХЛЛ;
- представляют собой разрушенные ядра лимфоцитов;
- их количество не является показателем тяжести процесса (т.е. артефакт);
- в жидкой крови их нет, но есть на стекле (появляются при проведении по этому стеклу другим стеклом, в результате чего лимфоциты разрушаются);
- имеют диагностическое значение на ранних этапах.

Дифференциальная диагностика:

- проводится с другими заболеваниями лимфопролиферативной группы, такими как ЛГМ, макроглобулинемия Вальденстрема (макроглобулин – это пентамер IgM), плазмоцитомы;
- решить: это лимфома с лейкоемизацией или лейкоз с отсевом.

Осложнения:

- повышение восприимчивости к инфекциям: дефект иммунного ответа
- нарушение взаимодействия Т- и В-лимфоцитов;

- при гиперплазии лимфатических фолликулов бронхиального дерева и инфильтрации опухолевыми клетками самой легочной ткани – ателектазы, нарушение вентиляции, а при присоединении анаэробной флоры – гангрена;
- частые флегмоны (в т.ч. от инъекций), присоединение внутрибольничных инфекций;
- плеврит (парапневмонический, туберкулезный);
- туберкулез (вследствие иммунодефицита);
- лимфатическая инфильтрация плевры; при разрыве лимфатического протока – хилоторакс;
- генерализованный герпес (вплоть до летального исхода);
- в терминальной стадии – саркомный рост (гипертермия, отдифференцировать от ТБ и др.);
- при инфильтрации паренхимы почек – ХПН;
- синдром цитолиза: гемолиз и анемия, ретикулоциты в крови, тромбоцитопения вплоть до геморрагического синдрома.

ЛЕЧЕНИЕ ХЛЛ

- первоначальная цитостатическая терапия:
 - при лейкоцитозе и умеренной ЛАП: лейкеран (хлорбутин) 4-10 мг 1 раз в день; контроль лейкоцитоза, размеров л/у; терапия поддержания: 4-8 мг через день – индукция клинической компенсации;
 - при умеренном лейкоцитозе и выраженной ЛАП: циклофосфан (эндоксан) 200-400 мг внутрь 1 раз в сутки; прерывистая терапия 200-300-400 мг 1 раз в день 10 дней внутрь (5 приемов), после двухнедельного перерыва – повторить курс.

•программы ПХТ ХЛЛ:

- СНОР – циклофосфамид, винкристин, адриамицин, преднизолон;
- СОР – циклофосфамид, винкристин, преднизолон;
- САР – циклофосфамид, адриамицин, преднизолон;
- М₂ – циклофосфамид, кармустин, винкристин, мелфалан, преднизолон.

• флударабин (FAMP);

• новые препараты:

- гемцитабин;
- кладрибин (2-chlorodesoxyadenosine);
- мабтера (ритуксимаб – химерные антитела против поверхностного Вклеточного CD20);
- антитела Campath-1H (анти-CD52).

Парапротеинемические лейкозы – это опухоли, секретирующие моноклональные Ig или их фрагменты, хорошо выявляющиеся при электрофорезе.

Клинические особенности:

•синдром белковой патологии:

- нефропатия (вторичный амилоидоз);
- полинейропатия;
- гипервискозность крови до комы;
- нарушения гемостаза;
- нарушения гуморального иммунитета;
- гиперурикемический синдром (типа вторичной подагры).

Иммуноглобулин-секретирующие лимфомы:

- множественная миелома;
- солитарная плазмочитома;
- макроглобулинемия Вальденстрема;
- лимфомы с моноклональной секрецией Ig;
- болезни тяжелых Ig;
- трудноклассифицируемые Ig-секретирующие опухоли.

Плазмочитома

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- самая распространенная из вышеперечисленных – множественная миелома (плазмочитома, болезнь Рустицкого-Калера) (10-15%); •летальность = 18%;
- М : Ж = 1 : 1.

Способствуют:

- генетическая предрасположенность;
- дефекты Т-клеточной супрессии;
- влияние хронической антигенной стимуляции;
- повреждение генома: радиация, химия (в т.ч. ЛС), вирусы.

КЛИНИКА

Клиническая характеристика плазмочитомы:

- 1) Моноклональный Ig:
 - в 70% случаев – это IgG;
 - в 20% случаев – IgA;
 - в 5% – L-цепи.

•2) Повреждения костей и гиперкальциемия:

- остеопороз и литические повреждения кости из-за усиления резорбции;
- частые патологические переломы, особенно позвоночника;
- при уровне кальция 2,6-3,5 ммоль – легкая форма, более 3,5 ммоль – токсическая форма (необходим прием внутрь более 3 л минеральной воды + NaCl + форсированный диурез).

•3) Почечные нарушения:

- миеломный белок (легкие цепи) накапливается в почечных канальцах и реабсорбируется клетками почечных канальцев, вызывая их повреждение;
- гиперкальциемия может вызвать повреждение почек;
- при плазмоцитоме может присутствовать амилоид, вызывающий повреждение клубочков.

•4) Инфекция:

- пациенты с миеломой плохо продуцируют антитела при стимуляции антигеном, что ведет к повышению риска развития инфекций, особенно инкапсулированными бактериями;
- заполнение КМ миеломными клетками может приводить к нейтропении;
- химиотерапия, используемая для лечения миеломы может вызывать нейтропению.

• 5) Вторичная подагра.

• 6) Полинейропатия.

Фазы:

- бессимптомная (вялотекущая);
- симптоматическая:

- активная,
- ремиссии (1-3 года),
- рецидивы;
 - рефрактерный рецидив.

Лабораторные показатели при плазмцитоме:

- общий белок: увеличен за счет γ -глобулиновой фракции (не столь увеличен при протеинурии);
- М-градиент во фракции γ -глобулинов (миеломный моноклональный белок);
- очень высокая СОЭ;
- гиперкальциемия, повышение мочевины и креатинина.

ЛЕЧЕНИЕ

- основной метод – химиотерапия:
 - алкилирующие препараты: алкеран, мелфалан, сарколизин, циклофосфан, препараты нитрозомочевины + их сочетание с преднизолоном;
 - мелфалан + преднизолон (режим М + Р) – стандарт терапии первой линии, 6-12 курсов → ремиссия → поддерживающая терапия интерфероном в дозе 3 млн. ЕД/м² 3 раза в неделю, но рецидивы неизбежны; можно использовать мелфалан в высоких дозах;
- симптоматическое лечение:
 - переломы – лечение у травматолога;
 - НПВС;
 - бисфосфонаты при остеопорозе;
 - гидратация при гиперкальциемии;
 - лечение ХПН;

- плазмаферез (снижение гипервязкости и предотвращение парапротеинемической комы);
- лечение анемии (эритроцитарная масса, если причина анемии – ХПН, то эритропоэтин);
- антибактериальная терапия;
- аллопуринол (терапия гиперурикемического синдрома).

Лимфогранулематоз

Субстрат опухоли: клетки Штернберга-Рид (CD23) (ретракция цитоплазмы, мелкие ядра).

ЭТИОЛОГИЯ

Факторы:

- ионизирующее излучение;
- химические вещества: бензол, ТНТ, инсектициды и др.;
- лекарственные препараты: цитостатики, сульфаниламиды, амидопирин, мерказолил, левомицетин и др.;
- аутоиммунные факторы;
 - вирусы.

КЛИНИКА

- циркуляторно-гипоксический синдром (одышка, тахикардия, слабость, систолический шум над сердцем, бледность кожных покровов);
- инфекционно-токсический синдром (лихорадка, ангины, пневмонии, инфекции мочевых путей, вплоть до развития септического состояния);

- геморрагический синдром (петехии, экхимозы, гематомы, носовые и маточные кровотечения);
- исследование КМ: угнетение всех ростков кроветворения.

ЛЕЧЕНИЕ

- этиотропная терапия: прекращение контакта с этиологическими факторами;
- патогенетическое и симптоматическое лечение: гемотрансфузии, ТКМ, ГКС, анаболические гормоны, спленэктомия, антибиотики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радужный Н.Л. Внутренние болезни Мн: ВШ, 2007, 365с
2. Пирогов К.Т Внутренние болезни, М: ЭКСМО, 2005
3. Сиротко В.Л, Все о внутренних болезнях: учебной пособие для аспирантов, Мн: ВШ, 2008 г.

