ЛЕКЦИЯ ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ. 2 СЕМЕСТР. 5 КУРС.

ЛЕКЦИЯ №2.

ТЕМА: АГРАНУЛОЦИТОЗ. ПАРЦИАЛЬНАЯ АПЛАЗИЯ. МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ.

 Агранулоцитоз - клинико-гематологический синдром, описанный впервые в 1922 году Шульцом. Агранулоцитоз был описан реакция на амидопирин. Данное состояние характеризуется полным или практически полным исчезновением нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови (1.2 - 1.7 тысячи) и инфекционными осложнениями. Смертность составляет от 3 до 36%. Частота встречаемости 1 на 1200 человек. Интересно отметить, что агранулоцитоз чаще болеют женщины, старше 40 лет.

 ***Этиология.***

1. медикаменты (60%). Агранулоцитоз могут вызвать примерно 300 препаратов. Чаще всего вызвает развитие агранулоцитоза:
2. пиразолоновый ряд ненаркотических анальгетиков (анальгин, бисептол и др.). данные препараты вызывают агранулоцитоз гаптенового генеза. Необходимо учитывать, что агранулоцитоз развивается независимо от дозы препарата.
3. сульфаниламиды и антибиотики
4. противотуберкулезные препараты
5. снотворные
6. транквилизаторы
7. вакцины
8. цитостатики. Однако при приеме цитостатиков мы ожидаем развитие агранулоцитоза, который является закономерной реакцией на данную терапию. Эффект от цитостатической терапии напрямую связан с дозой.
9. химические вещества (бензин, бензол, алкоголь)
10. вирусные инфекции (гепатиты, грипп, инфекционный мононуклеоз). Кроме того инфекция протекает с аллергическим компонентом и является предрасполагающим фактором к развитию агранулоцитоза.
11. идиопатический (нет явной причины).

Острый агранулоцитоз. Бывает двух вариантов - 1)миелотоксический (вследствие воздействия цитостатических препаратов, ионизирующего излучения, когда оказывается прямое действие на клетки гранулопоэза, и на стволовую клетку предшественницу гранулопоэза) и 2)аутоиммунный.

 Среди аутоимунных агранулоцитозов выделяют:

1. симптоматические, то есть агранулоцитоз (является симптомом какого-либо заболевания - синдром Фелти - это вариант ревматоидного полиартрита, при котором кроме суставного синдрома имеется спленомегалия и агранулоцитоз, вследствие гиперспленизма).
2. Приобретенные аутоиммунные агранулоцитозы, как правило, гаптенового генеза. В этом случае лекарственный препарат сам по себе не обладающий миелотоксическим эффектом начинает играть роль гаптена, при этом провоцируя выработку клона лимфоцитов, обладающих киллерным действием на клетки миелоидного ростка, в частности на клетки миелопоэза. К этим препаратам относятся препараты, которые широко используются в клинической практике - анальгетики (анальгин, баралгин, пенталгин), сульфаниламиды (бисептол), противодиабетические препараты, антитиреоидные препараты (мерказолил), хлорамфеникол (левомицетин).

 Дадим сравнительную характеристику аутоиммунному и миелотоксическому агранулоцитозу.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Признак | аутоиммунный (иммунный) | миелотоксический |
|  Уровень поражения клеток |  различный (могут поражаться ранние клетки, могут поражаться зрелые или созревающие клетки). Однако, чаще антитела образуются к зрелым клеткам. | Погибают пролиферирующие, ранние клетки. Зрелые клетки некоторое время циркулируют в крови. |
| Поражение ростков | антитела направлены только на нейтрофилы | Трехростковый |
| Скорость развития агранулоцитоза |  очень быстро (часы), так как сразу погибают зрелые клетки | развивается через несколько дней |
| Выход из агранулоцитоза | быстрый |  минимум 2 недели |
| Связь с дозой воздействия | не связан | напрямую связан с дозой |
| Сохранность ранних клеток | сохранены | снижаются в первую очередь |
| Механизм развития  | гибель клеток происходит под действием антител. В этом случае лекарство является гаптеном. Происходит лизис нейтрофилов. Если участвует комплемент, то идет комплексное иммунное повреждение, то есть образование циркулирующих иммунных комплексов. Пример: если здоровому человеку ввести плазму больного , то у него разовьется агранулоцитоз. |  Происходит нарушение внутриклеточного метаболизма и нарушение пролиферации. |
| Факторы, вызывающие агранулоцитоз | развивается на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит), хронический гломерулонефрит, миелома, лимфома. | Чаще всего вызывает аминазин (прямое токсическое воздействие), цитостатики, мерказолил (однако при его приеме имеет место неблагоприятный статус больного), левомицетин ( в данном случае важен генетический фон). Может быть индивидуальная идиосинкразия (ферментные дефекты врожденного характера: это касается самих гранулоцитов). Может быть нарушение метаболизма лекарств из-за дефекта печеночных клеток, нарушения выведения продуктов метаболизма лекарственных веществ из-за патологии почек. |

 Редко встречается циклическое течение (циклическая форма агранулоцитоза): 3-4 дня агранулоцитоз, затем перерыв 21 день, а потом опять все повторяется. Патогенез не ясен. Вероятен иммунный компонент.

 Рецидив агранулоцитоза свойственен для всех форм, однако, механизмы рецидивов не всегда ясны.

 **Необходимо делать стернальную пункцию, чтобы знать состояние ростка.**

***Клинико-гематологическая картина агранулоцитоза.***

 Главное клиническое проявление - инфекционное заболевание, интоксикация.

 Формы агранулоцитоза:

1. острейший, молниеносный агранулоцитоз
2. острый агранулоцитоз
3. подострый агранулоцитоз при затяжном течении
4. рецидивирующий
5. циклический

 Тяжесть инфекционных осложнений определяется длительностью агранулоцитоза. Глубина агранулоцитоза: о-нейтрофилов - инфекция развивается впервые дни; 0.3 - 0.5 на 109/л - тяжелая инфекция без некрозов; 0.5 - 0.75 на 109 (1000 лейкоцитов) - инфекции может не быть впервые 2 недели.

 Начало агранулоцитоза: острое и быстрое развитие симптоматики. Иногда может быть продрома. Развивается лихорадка, головная боль, озноб, слабость, боль при глотании. Инфекции слизистых входных ворот - ангина, стоматит. Также характерно развитие пневмонии и поражение кишечника, что ведет к развитию сепсиса. Иногда развиваются деструктивные некротические инфекции, абсцессы легкого. **С хирургическим вмешательством не торопиться**, так как **гноя нет!**. Может быть:

1. некротическая энтеропатия, которая характеризуется схваткообразными болями в животе, диареей, метеоризмом, интоксикацией. В илеоцекальной области - плеск, урчание. Данная патология часто развивается при цитостатическом агранулоцитозе.
2. ишемический энтероколит
3. язвенно-некротический энтероколит
4. геморрагический энтероколит
5. перфорация с перитонитом и шоком. Клинические проявления не очень яркие (боли летучие, симптомы раздражения брюшины слабые).

 Поражение органов дыхания. Скудная физикальная и рентгенологическая картина пневмонии. Хрипов нет, несколько ослаблено дыхание. Нет инфильтрации на рентгене, так как нет субстанции (нейтрофилов).

 Сердечно-сосудистая система: развитие гипотонии или шока.

 Также нарушается функция почек. Увеличиваеются лимфатические узлы около очага инфекции. Часто развивается токсический гепатит (к развитию гепатита, как правило, ведет прием циклофосфана, мерказолила, аминазина). Имеет место увеличение селезенки.

***Гемограмма.***

 Резко снижено количество нейтрофилов. При дальнейшем развитии агранулоцитоза снижается количество эозинофило и базофилов. Остаются лимфоциты. При выходе из агранулоцитоза появляются моноциты, единичные миелоциты, зрелые гранулоциты. За неделю гемограмма приходит к норме.

 Аутоиммунный агранулоцитоз: количество лейкоцитов 1-2 на 109/л за счет лимфоцитов и единичных гранулоцитов. Часто развивается анемия, тромбоцитопения. Характерны морфологические и функциональные изменения лейкоцитов: токсическая зернистость, пикноз ядер, нарушение фагоцитоза, уменьшение содержания гликогена, липидов и ферментов.

 Костный мозг: изолированное нарушение гранулоцитопоэза: может быть несколько вариантов нарушения:

1. депрессия гранулоцитов зрелых + омоложение. Такая ситуация наблюдается при входе , или выходе из агранулоцитоза.
2. депрессия гранулоцитов. Нет клеток в костном мозге и на периферии. Есть лимфоциты и плазменные клетки. Это характерно для тяжелого агранулоцитоза
3. при миелотоксическом агранулоцитозе - подавление мегакариоцитарного и эритроцитарного ростков, ранние гранулоциты, подавлены. Через 2 недели - нормализация до высокого бластоза ( более 10-20%), часто наблюдается промиелоцитарный костный мозг.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

1. Если у пациента отмечается некротическая ангина то можно подумать о трех вариантах - острый агранулоцитоз, апластическая анемия, острый малопроцентный лейкоз. В клиническом анализе крови сниженное количество лейкоцитов, относительный лимфоцитоз. При апластической анемии, в отличие от агранулоцитоза, в клиническом анализе крови находят панцитопению. При остром лейкозе наряду с анемией и тромбоцитопенией может быть лейкопения, или лейкоцитоз и бластемия.
2. Инфекционный мононуклеоз. Очень похожа клиника - высокая лихорадка, часто некротическая ангина, но при объективном исследовании можно обнаружить признаки лимфопролиферации, потому что при инфекционном мононуклеозе будет лимфоаденопатия задних шейных узлов, небольшая спленомегалия, гепатомегалия, иктеричность склер.
3. острая лучевая болезнь
4. метастазы в костный мозг
5. пневмония и другие тяжелые инфекции
6. гиперспленизм
7. коллагенозы
8. туберкулез
9. малярия
10. брюшной тиф
11. СПИД
12. семейная нейтропения

ЛЕЧЕНИЕ.

 Времени от созревания от стволовой клетки до сегмента требуется 2 недели. Если пациента изолировать (помещение пациента в стерильную боксированную палату) и обеспечить санацию желудочно-кишечного тракта, и держать под контролем возможные очаги вторичной инфекции, с ним ничего не надо делать, он сам выйдет из этого состояния в среднем через 2 недели.

 В состоянии агранулоцитоза возможна активизация нормальной флоры кишечника, и генерализация (колисепсис). Санация заключается в назначении неабсорбируемых антибиотиков перорально (это антибиотики которые применяются для парентерального введения - гентамицин, мономиксин, полимиксин). Добавляют микостатики. Все это растворяют в дистиллированной воде и дается перорально.

 При количестве лейкоцитов меньше 1 млрд. на л, даже если у пациента нет данных за инфекцию назначают парентерально антибиотики, желательно перекрывающие весь спектр микробной флоры. Оптимально следующее соотношение - цефалоспорины + аминогликозиды + ванкомицин (эффективен против всех штаммов стафилококка). Из цефалоспоринов - фортум до 6 г в сутки, из аминогликозидов - амикацин до 1 г в сутки, ванкомицин - 2 г/сутки. Параллельно обязательно парентерально микостатики, лучшими микостатиком является амфотерицин Б (назначается от 0.5 -1 мг/на кг в сутки).

 В настоящее время существуют препараты, которые стимулируют созревание унипотентной стволовой клетки в сторону гранулопоэза (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор или Нейпоген, грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор - Лейкомакс). Назначая эти препараты можно ускорить выход из агранулоцитоза на 7 дней.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА.

 Это клональное, В-лимфопролиферативное, злокачественное заболевание системы крови, морфологическим субстратом, которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональные иммуноглобулины. Типичная плазматическая клетка: эксцентрически расположенное ядро; ядро зрелое, с очень конденсированным хроматином, образующим просветления похожие на колесо, встречаются многоядерные клетки; цитоплазма с умеренным просветлением, среди этих клеток встречаются лимфоплазмоцитоидные клетки - очень маленьким размером. Так как клетки содержат большое количество иммуноглобулина А, то клетки при окраске - пламенеющие. Плазматические клетки бывают разной степени зрелости, и это очень важный прогностический фактор при множественной миеломе. Также отмечаются включения в цитоплазму - это скопление молекул иммуноглобулина. Встречаются двуядерные клетки. Специфических морфологических признаков отличающих нормальную плазматическую клетку от опухолевой при миеломе нет. Имеется значение количество - у здорового человека плазматических клеток 1-3.5%, при миеломе 10% и более. То есть важна не морфология, а количество. Количество делящихся клеток очень не велико, при миеломе всего лишь 1% (в здоровом костном мозге количество делящихся клеток от 40 до 50%).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Опухолевая масса является автономной, ее свойственная опухолевая прогрессия. Все этиологические факторы, которые вызывают развитие опухолевого клона клеток, действуют на уровне стволовых, и, как правило, это бывает при миеломе.

 Этиологический фактор миеломы не установлен, чаще страдают люди пожилого возраста. Чаще преобладают мужчины, очень низкая заболеваемость в Японии, и очень высокая у негров. Есть данные что ионизирующее излучение может быть этиологическим фактором, но в то же время исследования заболеваемости множественной миеломой населения районов Хиросимы и Нагасаки не выявили увеличения заболеваемости множественной миеломой. Уровень поражения не ясен, но установлено что опухолевый клон уже выявляется на уровне В-клеток. В дебюте заболевания пополнение популяции миеломных клеток происходит за счет популяции В-клеток. В начале заболевания миеломные клетки делятся редко, при рецидиве делятся очень много. Миеломная клетка сама по себе продуцирует очень важный цитокин - интерлейкин-6, и она же содержит рецепторы к этому интерлейкину. Интерлейкин вызывает пролиферацию плазматических клеток, таким образом, миеломы (особенно что касается рецидивирующей миеломы) сами себя стимулируют. Интерлейкин в данном случае выступает в роли аутокринного фактора роста. Этот цитокин продуцируется и стромальными клетками костного мозга, и также стимулирует миеломные клетки и выступает в роли паракринного фактора роста. Интерлейкин ответственен за активность течения заболевания. Также миеломные клетки продуцируют интерлейкин-1-бета, который является составной частью остеокластстимулирующего фактора, остеокласты разрушают кость. Этот интерлейкин стимулирует стромальные клетки к выработки ряда интерлейкинов - интерелейкина-6, интерлейкина-3, грануломоноцитарного колониестимулирующего фактора. Активированные Т-лимфоциты могут продуцировать интерлейкин-4 подавляет пролиферацию миеломных клеток. Интерферон - альфа (вырабатывается у здоровых лиц моноцитами, макрофагами) блокирует рецептор к интерлейкину-6 и таким образом блокирует основное звено патогенеза. Этот препарат (реоферон, интерон А) используется в лечении.

 Свойства миеломных клеток такие же, как и у плазматических клеток у здоровых лиц. В норме плазмоциты вырабатывают антитела (иммуноглобулины), эта функция сохраняется у миеломных клеток. Структурно иммуноглобулин, вырабатываемый миеломной клеткой ни чем отличается от нормального иммуноглобулина того же класса (впервые иммуноглобулины были открыты у больных с миеломой). На электрофореграмме распределение иммуноглобулинов, как правило, в сторону какого-либо, в то время как у здорового человека обнаруживается более равномерное распределение иммуноглобулинов. Пик иммуноглобулина объясняется тем что все миеломные клетки идентичны по структуре, и по вырабатываемому иммуноглобулину (G, A, M,E и др.). Выявление такого пика называется выявлением моноклонального белка. Этот белок называется М-градиентом, парапротеином.

 Существует метод выявления класса иммуноглобулина - иммунный электрофорез с сыворотками к тяжелым цепям моноклональных белков. Класс моноклонального белка определяется по виду тяжелых цепей (молекула иммуноглобулина состоит из тяжелых и легких цепей).

Классы иммуноглобулинов: A, G, D, E, M. Больше всего среди миелом диагностируется миелома G (53%), миелома А (25%), миелома Д (2%), миелома Е. Считается иммуноглобулин М продуцируется более молодыми клетками - В-лимфоцитами, и для миеломы не характерен.

 Бывают биклональные миеломы, когда верифицируются два клона и бывают миелома, которая продуцируется только легкие клетки - при миеломе Бенс-Джонса (болезнь легких цепей). У таких больных моноклональный белок в крови обнаруживаться не будет, уровень общего белка нормальный, но выраженная протеинурия. У таких пациентов уровень протеинурии будет зависеть от величины опухолевой массы и иногда достигает 30-40 г/сут, однако такие пациенты не имеют проявлений нефротического синдрома, потому что протеинурия обусловлена не альбуминами (обеспечивают онкотическое давление).

 Очень редко бывают несекретирующие миеломы.

ДИАГНОСТИКА.

1. Обнаружение М-белка (более 35 г/л) в сыворотке и моче.
2. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками (более 30% плазматических клеток в биоптате).
3. Дополнительные клинические признаки, в том числе анемия, остеолитические процессы в костях скелета, поражения почек и гиперкальциемия.
4. Плазмоцитомы в биопсийном материале. Плазмоцитоз костного мозга наблюдают при многих хронических инфекциях и воспалительных процессах в отсутствие М-белка, что затрудняет дифференцировку миеломы с моноклональной гаммапатией неизвестной этиологии.

 Для миеломы иногда характерен саркомный тип роста (например прорастание миеломы из ребер в ткань легкого).

 Синдромы, возникающие при миеломе:

1. Синдром гипервязкости обусловленные избыточной продукцией иммунноглобулина (монетные столбики, ускоренно СОЭ). Клинически этот синдром проявляется на повышенную утомляемость, слабость, сонливость, у пациентов со стенокардией может провоцироваться ухудшение течения заболевания.
2. Остеодеструктивный синдром. Прежде всего, страдают плоские кости, так как именно там располагаются очаги гемопоэза, где и идет пролиферация опухолевых клеток, а соответственно и стимуляция остеокластов и появление очагов остеодеструкции. Первыми клиническими проявлениями очень часто являются боли в позвоночнике, костях таза, черепе.
3. Почечный синдром. Генез поражения почек при множественной миеломе многопланов. Иммуноглобулины могут откладываться в тканях почек, с нарушением архитектоники почки, начинаются отложения в канальцах. Белковые отложения могут состоять из молекул легких цепей, или превращенные в амилоид. При остеолитическом процессе идет вымывание кальция, который через кровеносное русло выводится почками и при этом идет отложение кальция - кальциноз почек. Инфильтрация почечной ткани может, происходит самими миеломными клетками. Цитокин вызывает пролиферацию мезангиальных клеток клубочка и появляются изменения по типу гломерулонефрита. При редких вариантах миеломы, когда идет высокая выработка интерлейкина 1, когда рано появляются явления ХПН может быть лихорадка (а вообще лихорадка не характерна для миеломы). Генез амилоидоза при миеломе точно такой же, как и при первичном амилоидозе: и там и там существует клон плазматических клеток, которые секретируют легкие цепи, которые фагоцитируются клетками макрофагальной системы разрушаются и из них синтезируются фибриллы амилоида, которые откладываются в тканях. При множественной миеломе клон этих клеток характеризуется всеми свойствами опухолевой прогрессии, при первичном амилоидозе клон не прогрессирует. Часто имеет место амилоидное поражение языка, сердца, суставов, связки.
4. Иммунодефицитный синдром. Только при этом заболевании отмечается угнетение выработки нормальных иммуноглобулинов. Это синдром приводит к частым простудным заболеваниям, и у 90% пациентов наблюдаются восходящие пиелонефриты.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОМЫ.

1. Миелома 1 стадии: (масса опухоли до 0.6 кг). Гемоглобин не более 100 г/л, иммунноглобулина G не менее 50 г/л, иммуноглобулина А не менее 30 г/л.
2. Миелома 2 стадии (масса опухоли 0.6 - 1.2 кг). Гемоглобин не более 85-100 г/л, иммуноглобулин G не более 50-70 г/л, иммуноглобулин А 30-50 г/л.
3. Миелома 3 стадии (масса опухоли более 1.2 кг). Гиперкальциемия, остелитические процессы. Гемоглобин менее 85, иммуноглобулин G более 7, иммуноглобулин А более 5 г/л.

Клинико-рентгенологическая классификация.

1. Диффузно-очаговые 60% (остеопороз, очаговые поражения костей)
2. очаговая форма 20-30%
3. диффузная форма
4. склерозирующая форма
5. солитарная миелома
6. висцеральные формы
7. первично лейкемическая форма

 Существует скрыто протекающая миелома.

 Существуют прогностические признаки, которые позволяют в дебюте заболевания прогнозировать вариант течения. Если заболевает мужчина, то чаще злокачественной формой. Если в дебюте заболевания плазматических клеток до 10% , то чаще это активная форма. При агрессивной форме плазмоцитов больше. Для агрессивной формы характерны плазмобласты, зрелые плазмоциты характерны для индолентной формы.

 Сывороточный бета-2 микроглобулин - легкая цепь НLА антигена первого класса, которая присутствует на поверхностной мембране клеток. Это микроглобулин выделяется в кровь, если его концентрация в крови более 6 мг/мл то прогноз очень неблагоприятен.

 Если имеется сдвиг влево в лейкоцитарной формуле, то это считается очень злокачественная миелома.