БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**РЕФЕРАТ**

**На тему:**

**«МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ЭПИДИМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ»**

МИНСК, 2008

**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 р145abl;
* активация различных участков химерного гена обусловливает 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 клетка 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 В12;
* цитозар (Cytozar), 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 (рубомицин-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) + IFNα;
* топотекан – ингибитор фермента топоизомеразы I, необходимой для репликации ДНК, + ara-C + циклофосфан (в стадии акселерации и бластного криза);
* ГМ-КСФ (GM-CSF) + IFNα;
* ингибитор мутантной тирозинкиназы: STI-571 (signal transduction inhibitor, ингибитор путей передачи сигналов), препарат – Гливек (иматиниб мозилат), механизм его действия: соединяясь с активными центрами BCR-ABL-тирозинкиназы (белка р210), он нарушает процессы взаимодействия субстратов внутри клетки, что приводит к гибели клеток, содержащих белок р210, т.е. Ph-позитивных; лечение Гливеком значительно превосходит все существовавшие ранее подходы по возможности восстановления Ph-негативного 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 | * эритремия |
| * вторичные: |  |
| * вызванные гипоксией | * «высотная болезнь», обструктивные заболевания легких, врожденные «синие» пороки, синдром Пиквика, карбоксигемоглобинемия, гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду |
| * связанные с повышенной продукцией эритропоэтина | * 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 стремы, 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 – реополиглюкин 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, анагрелид (сдерживает гиперпродукцию тромбоцитов)) |
| * лечение исходов болезни: |  |
| * миелофиброз | * гемотрансфузии (эритроцитная, тромбоцитная масса), 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 Т-клеточном 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 заболеваниям лимфопролиферативной группы, такими как ЛГМ, макроглобулинемия Вальденстрема (макроглобулин – это пентамер IgM), плазмоцитома;
* решить: это лимфома с лейкемизацией 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 В-клеточного 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 плазмоцитома;
* макроглобулинемия Вальденстрема;
* лимфомы с моноклональной секрецией Ig;
* болезни тяжелых Ig;
* трудноклассифицируемые Ig-секретирующие опухоли.

**Плазмоцитома**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

* самая распространенная из вышеперечисленных – множественная миелома (плазмоцитома, 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 плазмоцитомы:

* 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 плазмоцитоме:**

* 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-α 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**

Радужный Н.Л. Внутренние болезни Мн: ВШ, 2007, 365с

Пирогов К.Т Внутренние болезни, М: ЭКСМО, 2005

Сиротко В.Л, Все о внутренних болезнях: учебной пособие для аспирантов, Мн: ВШ, 2008 г.