

# Хронические лимфопролиферативные заболевания крови

Доцент кафедры внутренних  
болезней и фтизиатрии  
Для добавления текста щелкните  
мышью  
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

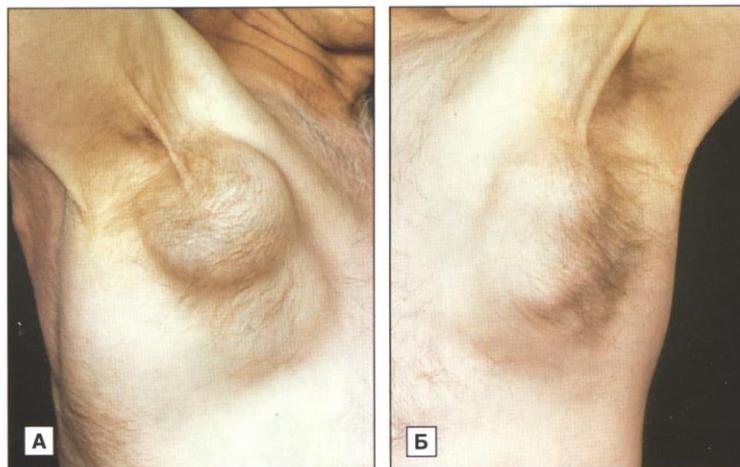
## Развернутая стадия

- ◆ 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

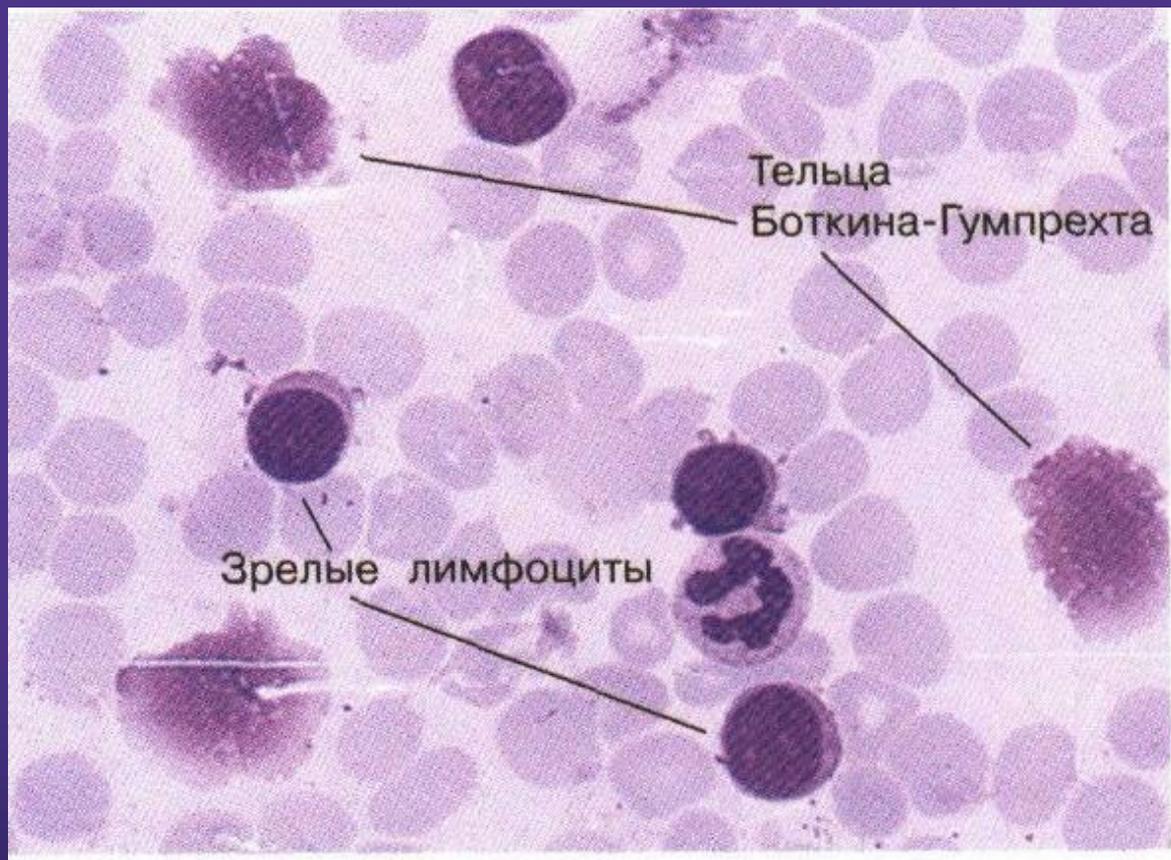
Тени Боткина-Гумпрехта – полуразрушенные ядра лимфоцитов



## 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



# 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%
- М-миелома – 0,5%

# СТАДИИ ММ

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



Стадии	Критерии	Масса опухоли (кг/м <sup>2</sup> )
I	<p>Совокупность следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ уровень гемоглобина &gt; 100 г/л;</li><li>◆ нормальный уровень Са в сыворотке;</li><li>◆ отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг;</li><li>◆ низкий уровень М-компонента: Ig G &lt; 50 г/л; Ig A &lt; 30 г/л; белок ВJ в моче &lt; 4 г/сутки</li></ul>	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"><li>◆ уровень гемоглобина &lt; 85 г/л;</li><li>◆ уровень Са сыворотки выше нормы;</li><li>◆ выраженный остеодеструктивный процесс;</li><li>◆ высокий уровень М-компонента: Ig G &gt; 70 г/л; Ig A &gt; 50 г/л; белок ВJ в моче &gt; 12 г/сутки</li></ul>	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:

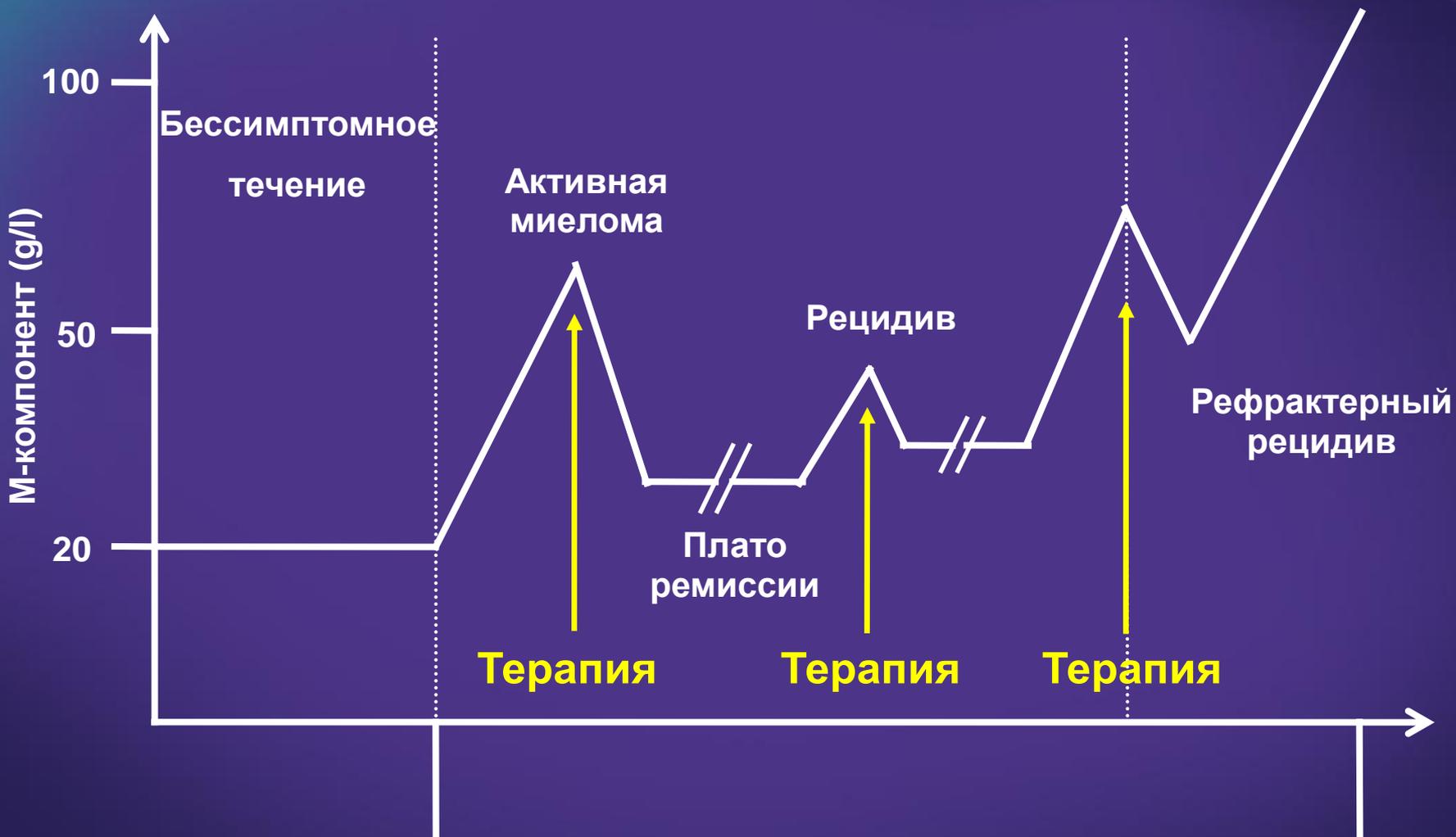
- хроническая (развернутая)
- острая (терминальная)



## Степени «агрессивности» ММ

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

# Течение множественной миеломы



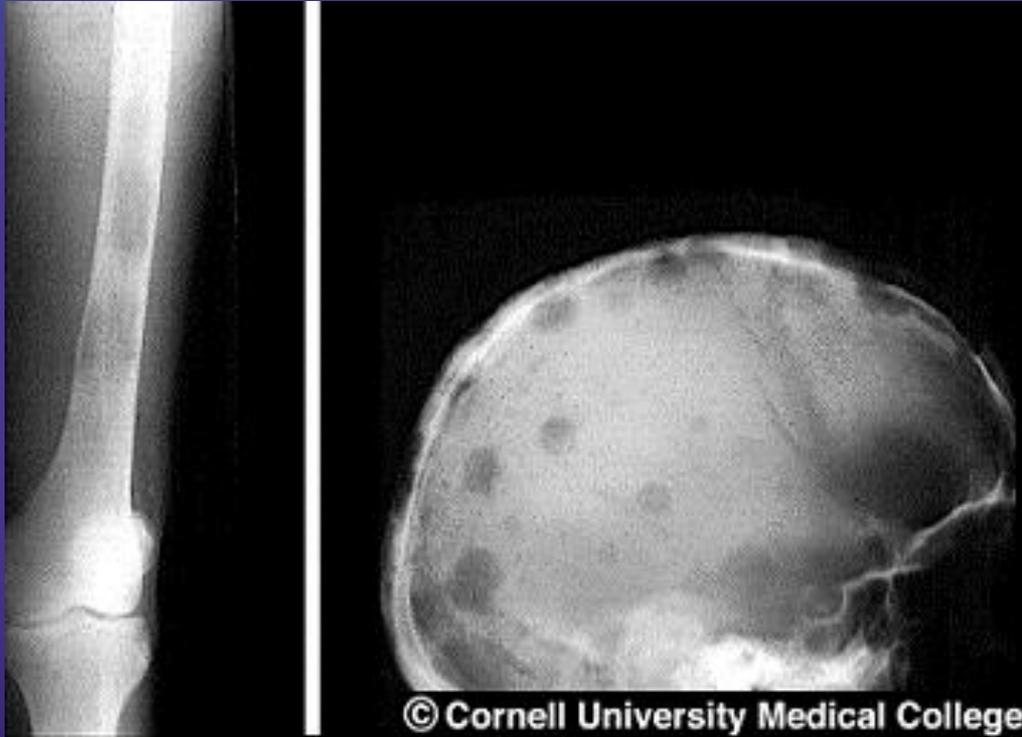
# Клиническая картина

- ❖ 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)

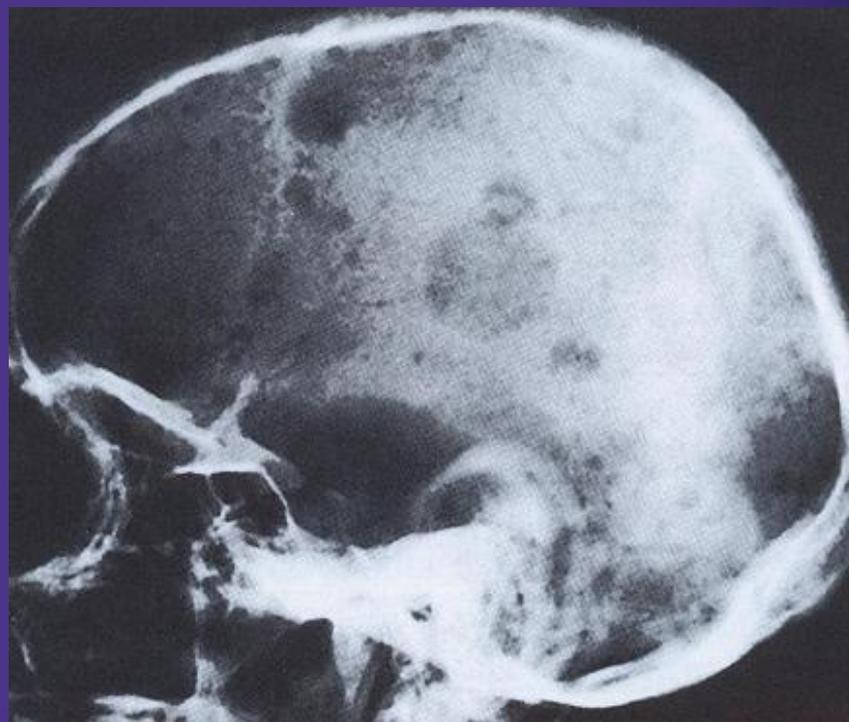
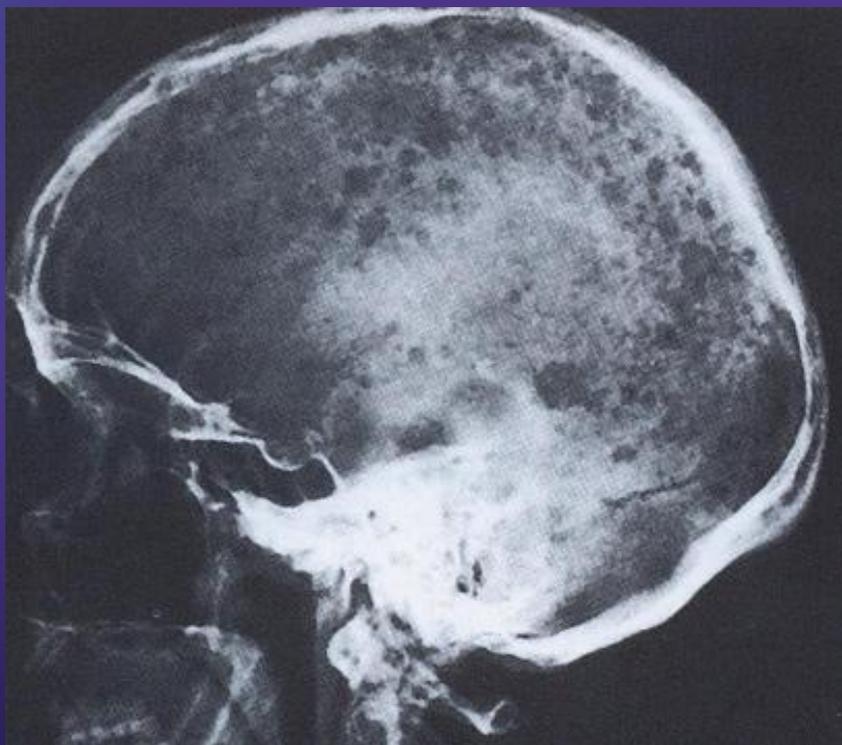
# Поражение костей

- ◆ 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



# Остеодеструкции



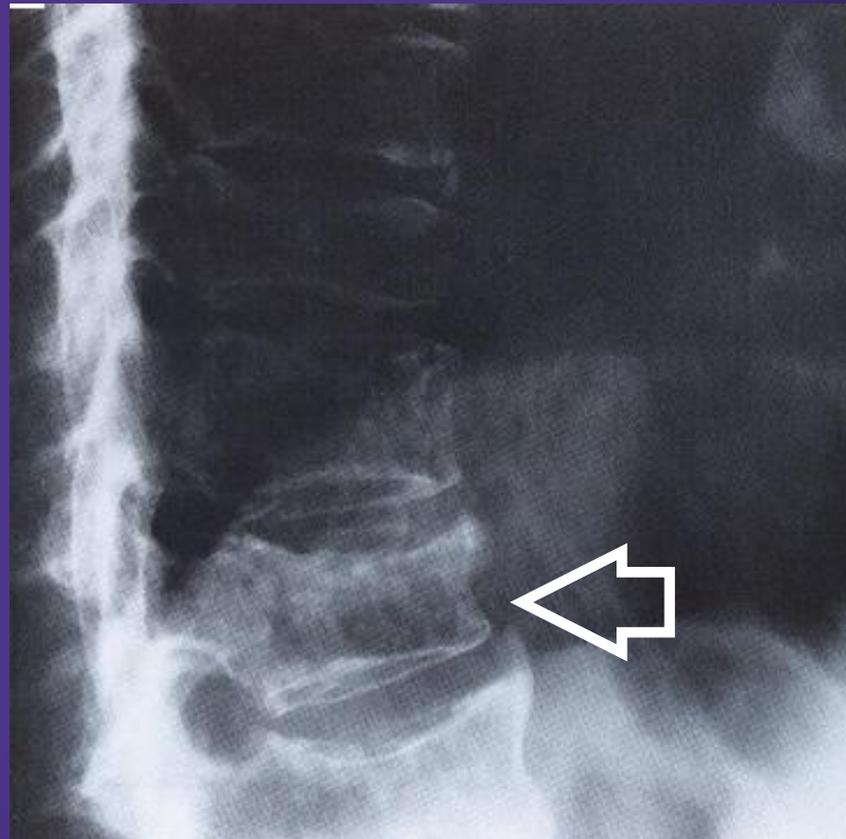
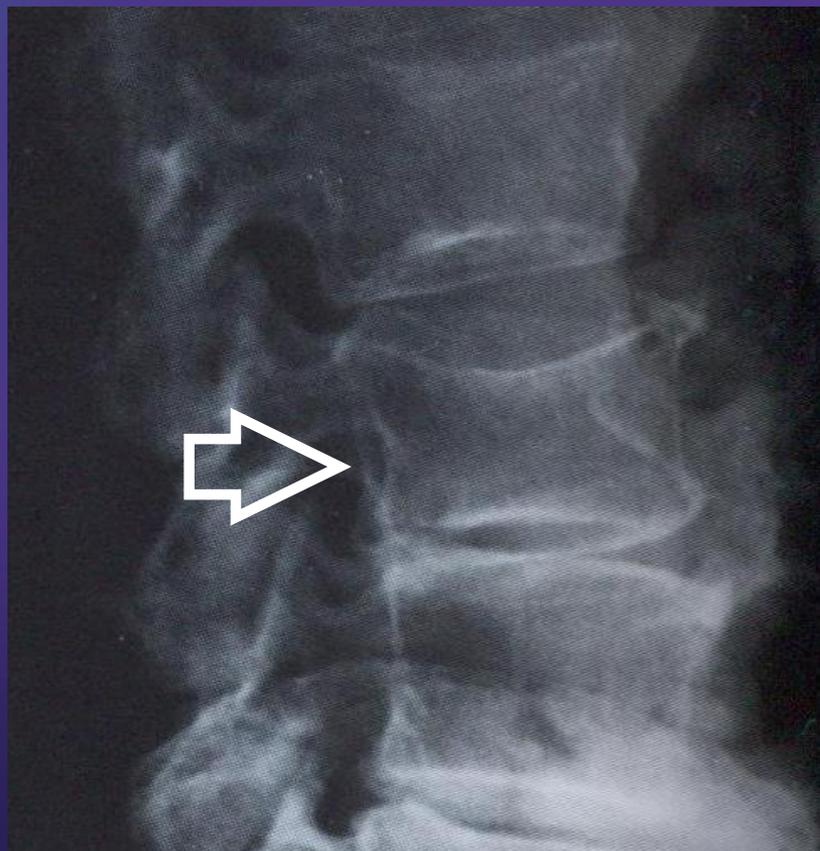
# Остеодеструкции



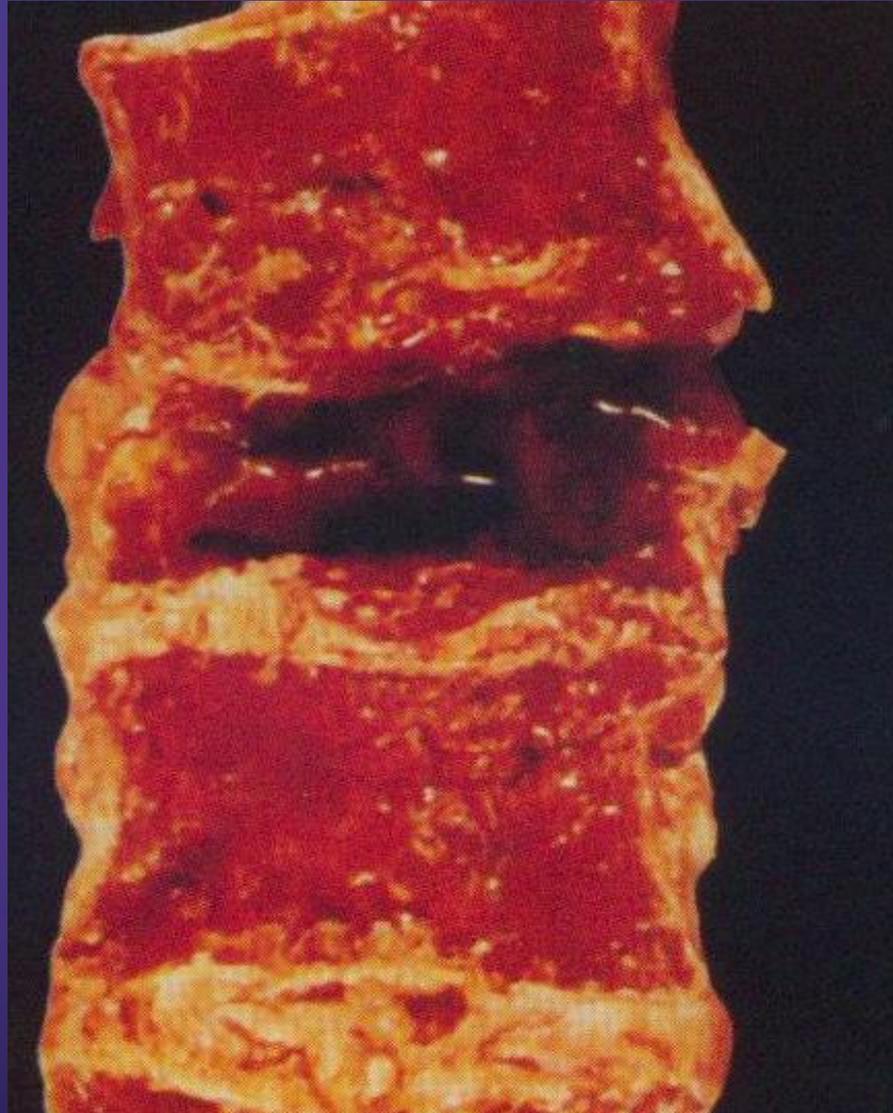
# Остеодеструкции



# Остеодеструкции



# Остеодеструкции



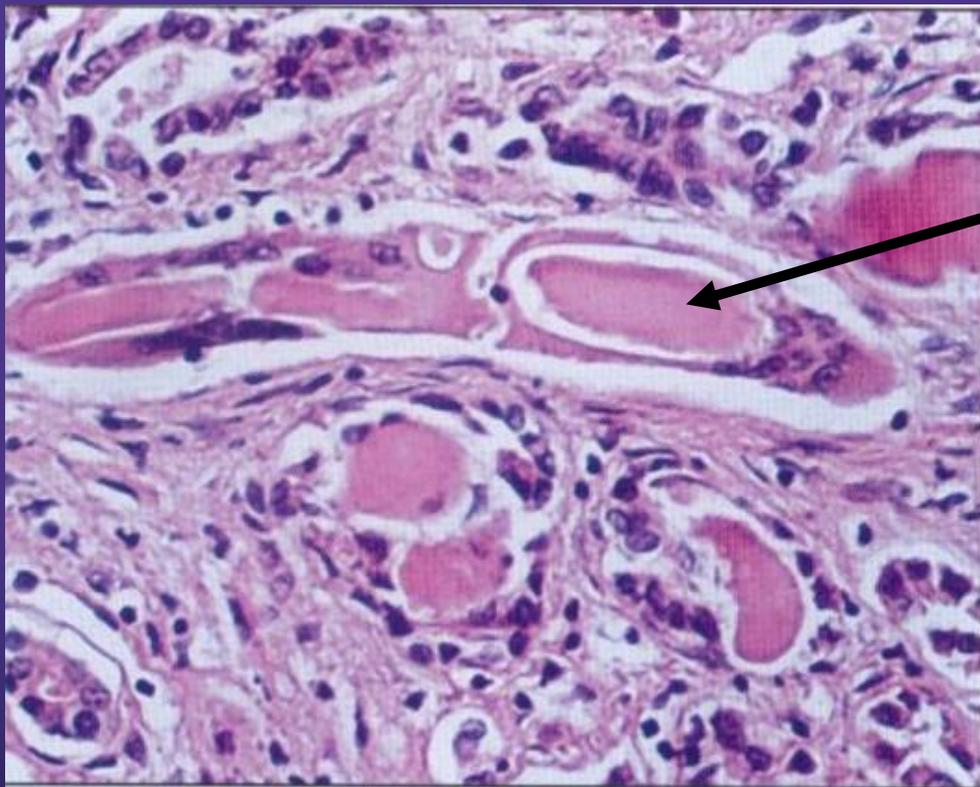
# Миеломная нефропатия

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

# ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОПАТИИ

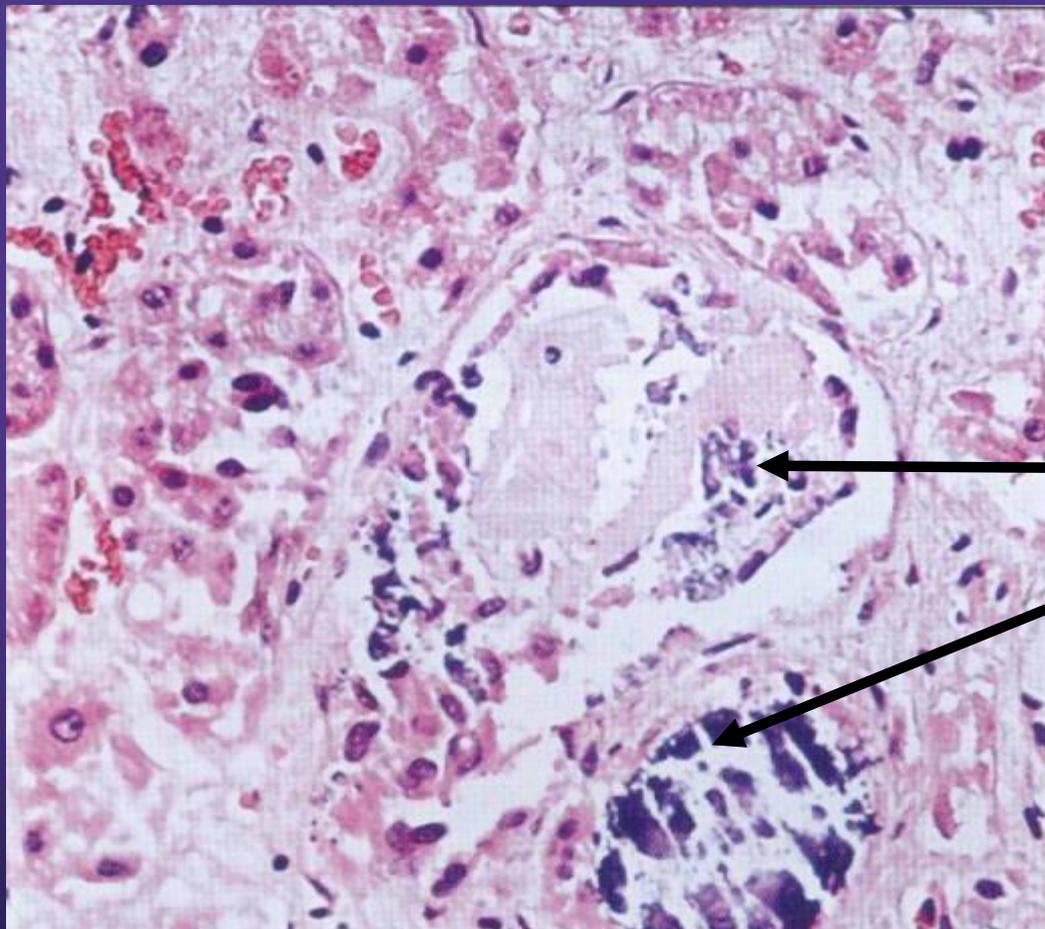
- ❖ Главную роль играет ВJ, повреждающий канальцевый эпителий и вызывающий постепенный склероз стромы
- ❖ Образование крупных цилиндров в просвете канальцев приводит к гибели нефронов
- ❖ Дополнительную роль играют присоединение инфекции, гиперкальциемия, гиперурикемия, нарушения гемодинамики

# 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

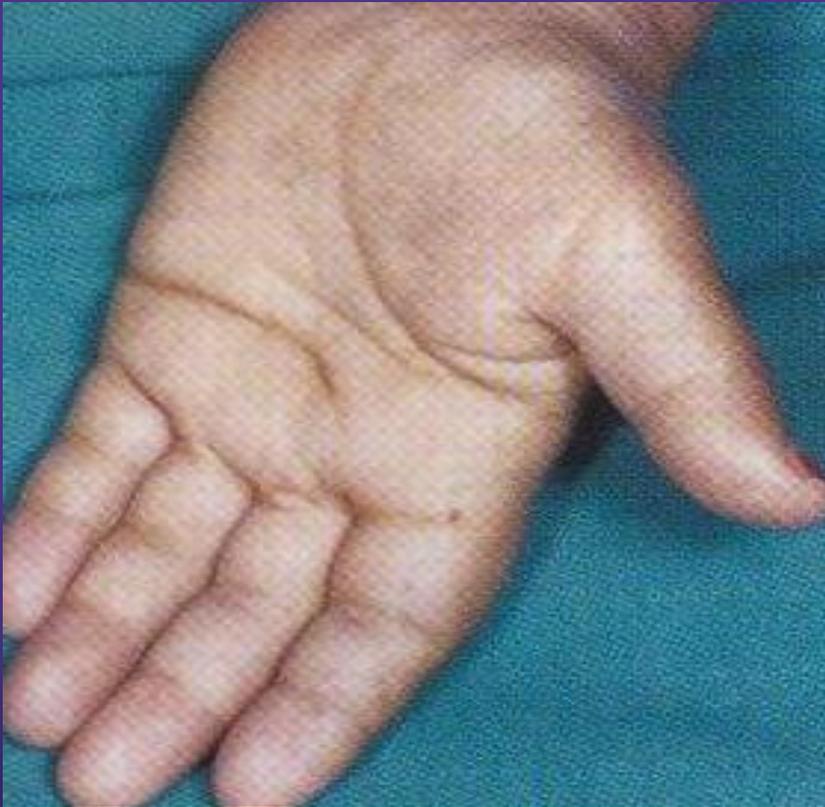
# Амилоидоз кожи. Артропатия.



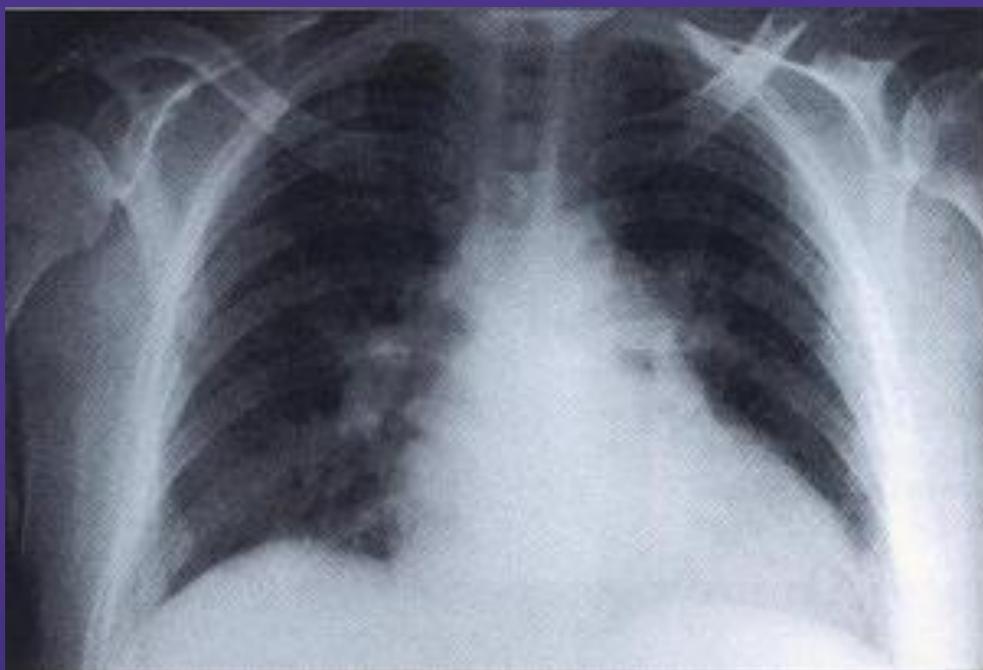
# Множественная миелома. Амилоидоз кожи.



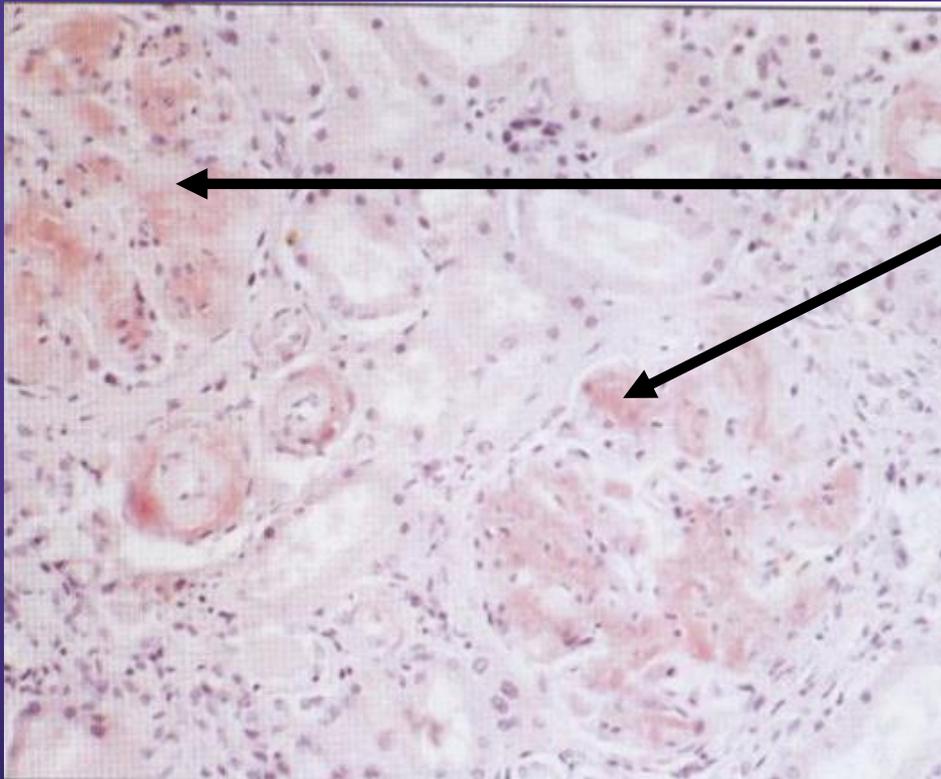
**Множественная миелома.  
Амилоидоз.  
Синдром запястного канала.**



# 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

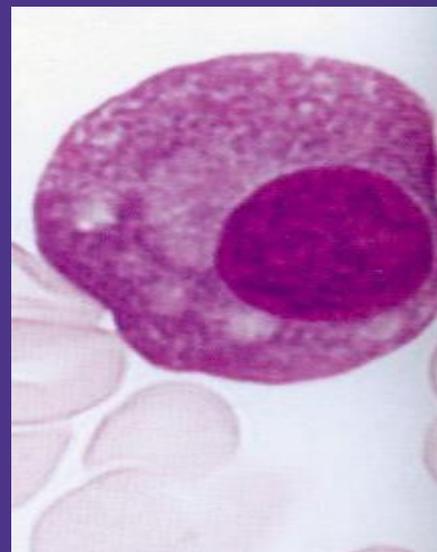
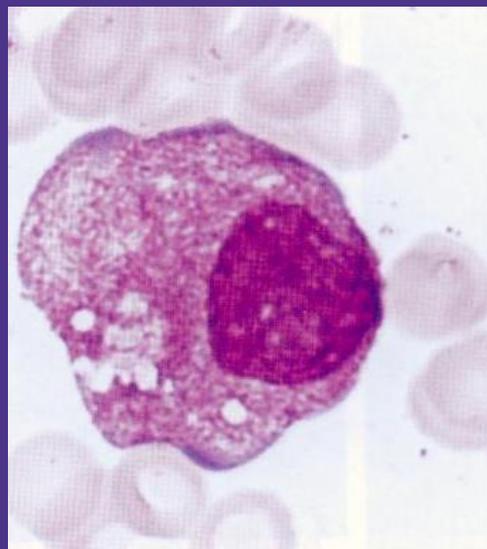
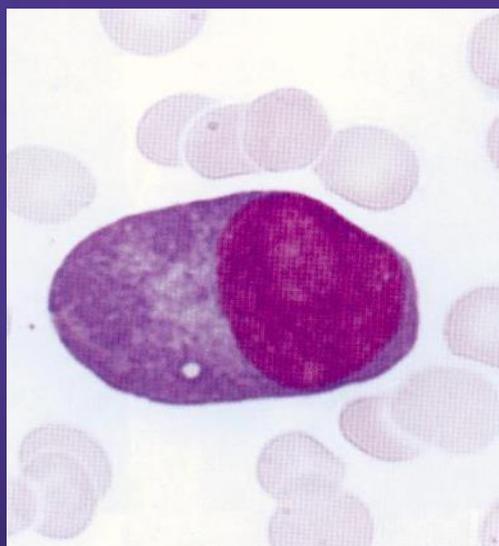
- ◆ **Имунофенотипирование** клеток аспирата костного мозга или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза
- ◆ **Цитогенетическое исследование** плазматических клеток для выявления наиболее важных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

# Данные обследования

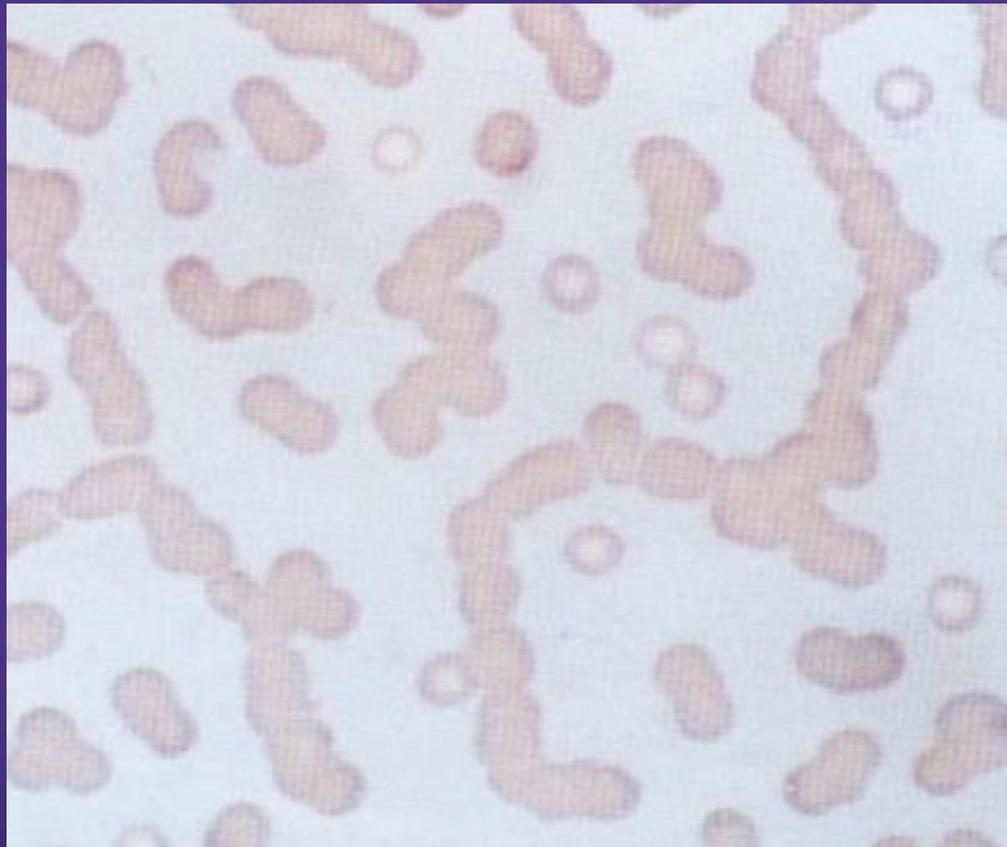


- ❖ Картина периферической крови –
- нормохромная анемия – у всех больных,
- СОЭ повышена у 70% больных,
- гипертромбоцитоз в ранних стадиях,
- нейтрофильный лейкоцитоз, гранулоцитопения, панцитопения
- моноцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия
- высокий плазмоцитоз – неблагоприятный признак

# Миеломные клетки в крови



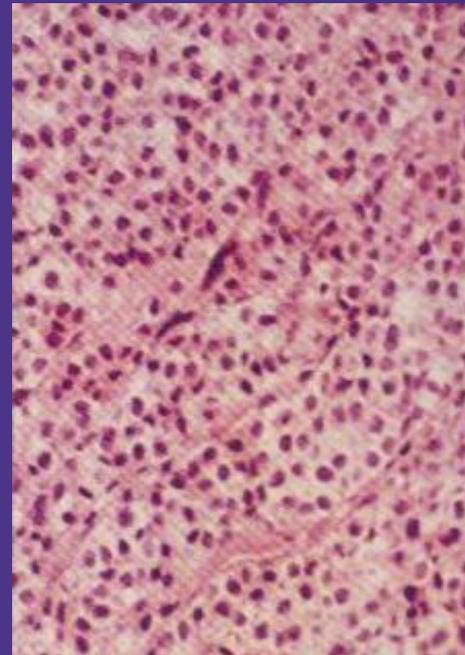
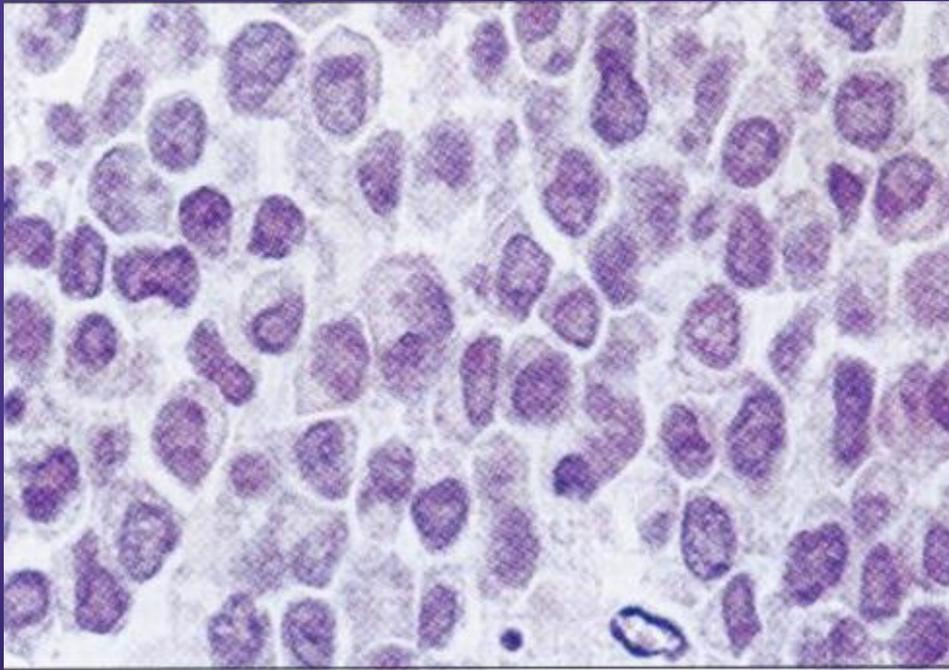
# «Монетные столбики»



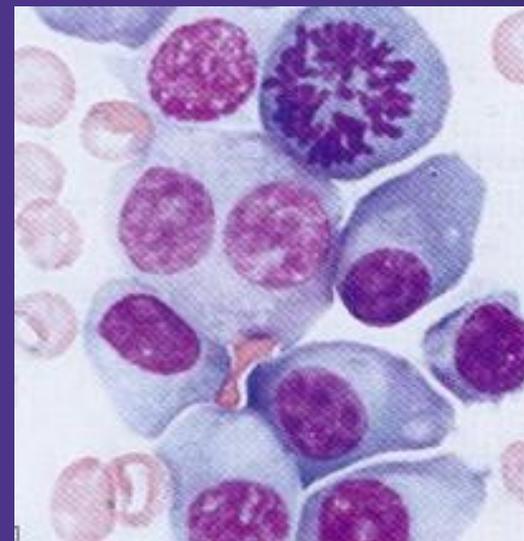
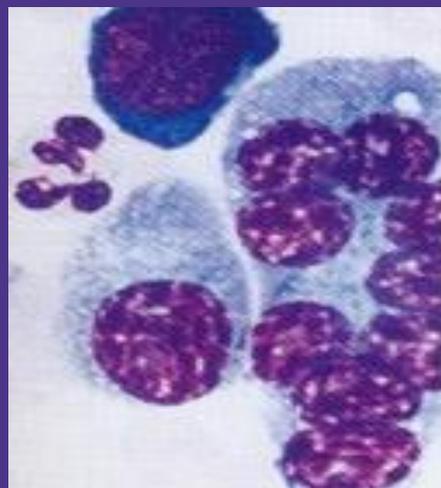
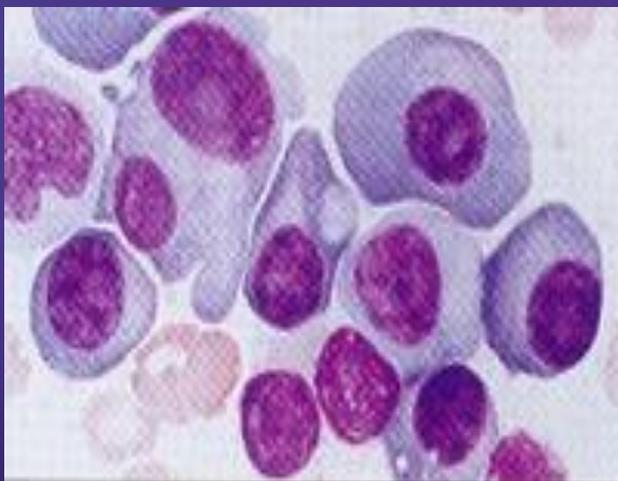
# Изменения в костном мозге

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

# Биоптат костного мозга



# Пунктат костного мозга



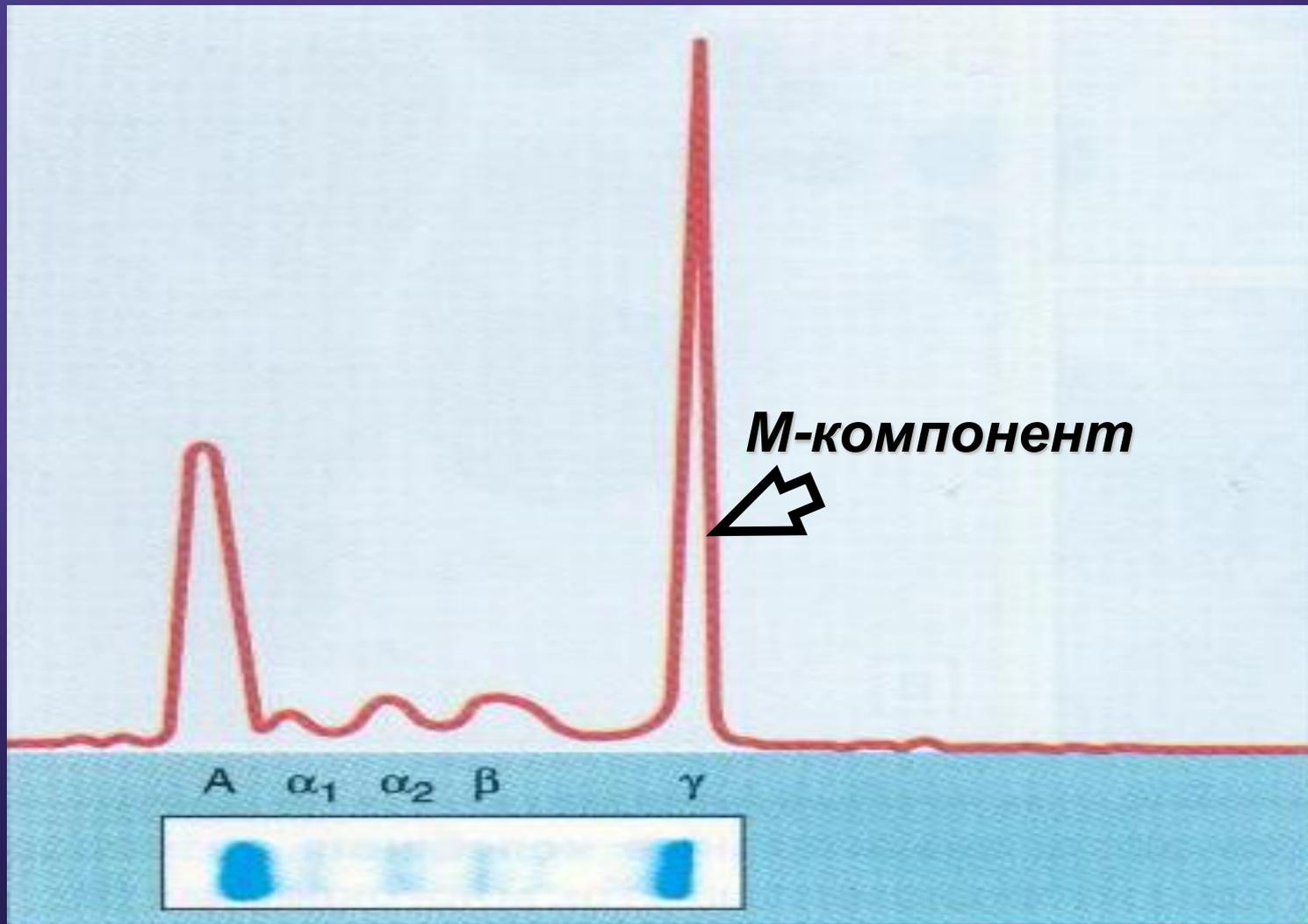
# Диагностические критерии



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)**

# 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

# **трансплантация аутологичных гемопозитических стволовых клеток**

- ◆ Гемопозитические 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 гемопозитических стволовых клеток (ГСК), которые постепенно заселяют его костный мозг и восстанавливают кроветворение.
- ◆ При аутологичной трансплантации больному

# 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