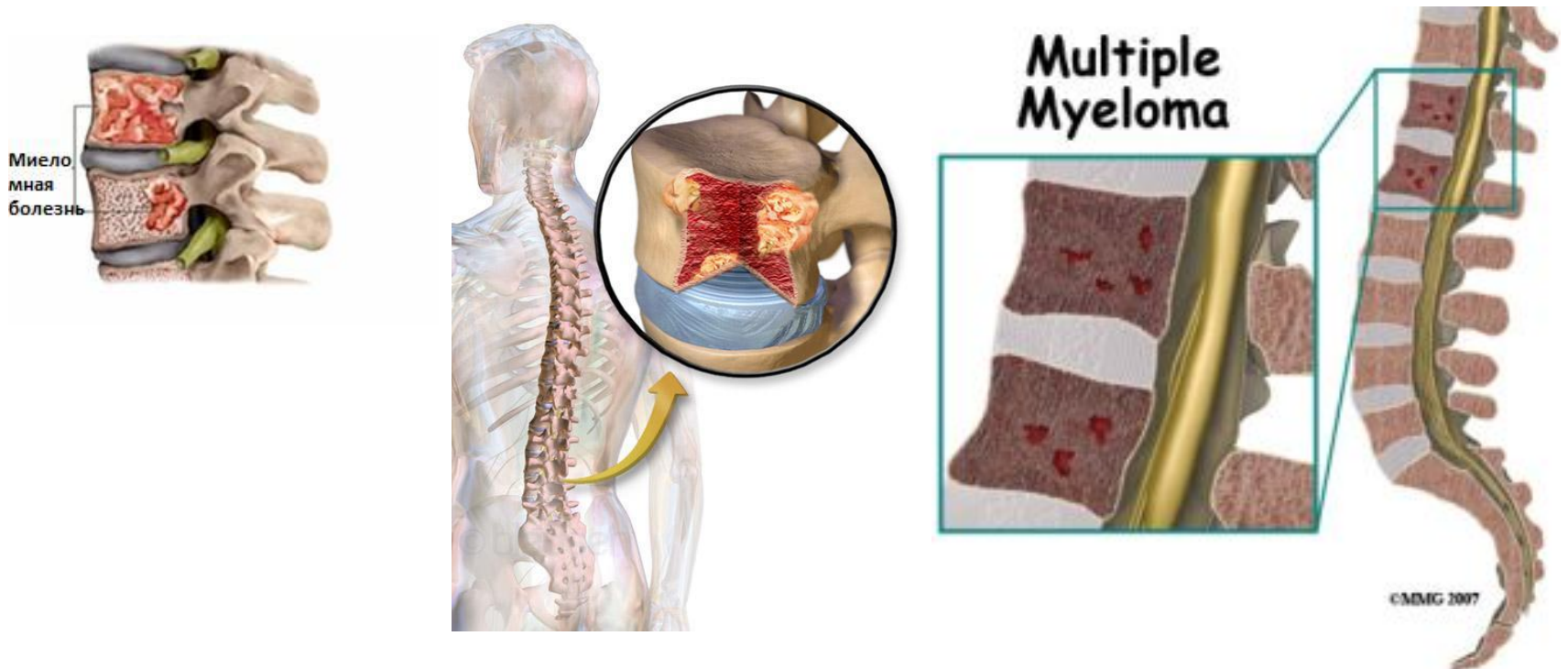


Множественная миелома.
Остеодеструктивный синдром.
Синдром ускоренной СОЭ
Цитопении

2020-2021 учебный год

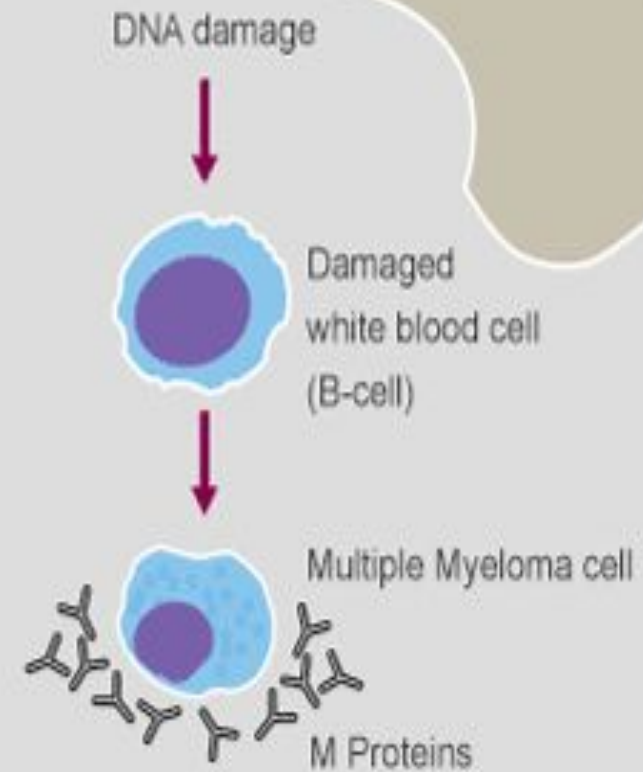
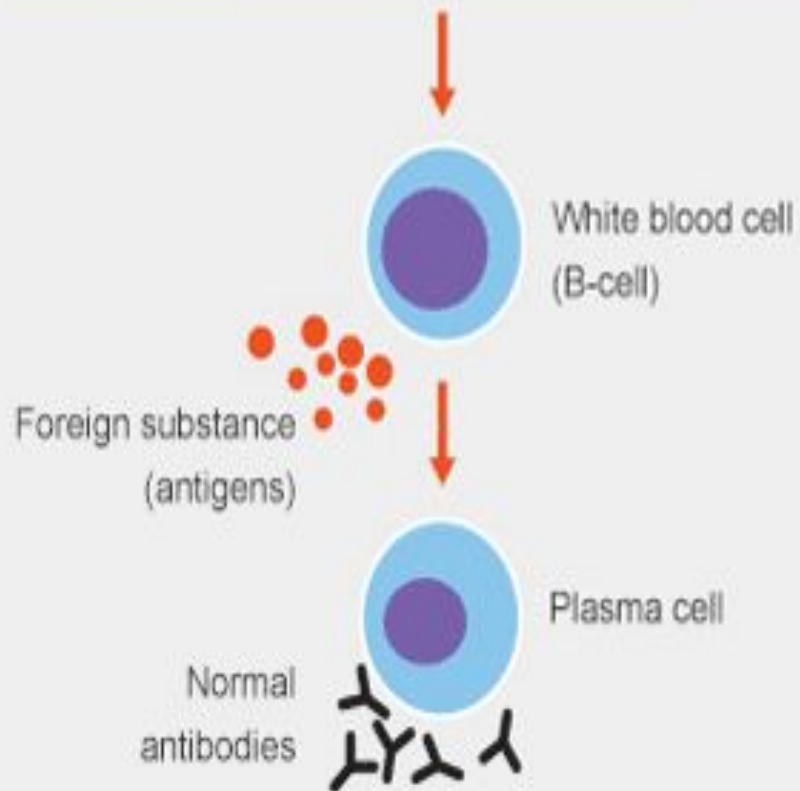
Множественная миелома

Злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин.



Healthy Bone Marrow

Bone Marrow in Multiple Myeloma



Коды по МКБ-10

- C90.0 Множественная миелома (болезнь Калера, миеломатоз);
- C90.1 Плазмноклеточный лейкоз;
- C90.2 Плазмоцитома экстрамедуллярная (злокачественная плазмноклеточная опухоль БДУ, плазмоцитома БДУ, солитарная миелома)
- D47.2 Моноклональная гаммапатия

Международная Рабочая группа по изучению ММ (International Myeloma Working Group) предлагает рассматривать следующие **группы плазмоклеточных заболеваний** (Rajkumar S. et al., 2014):

1. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS):
 - a) Не-IgM MGUS;
 - b) IgM MGUS;
 - c) MGUS с вовлечением легких цепей иммуноглобулинов.
2. Солитарная плазмоцитома.
3. Солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга.
4. Вялотекущая (асимптоматическая, тлеющая) ММ.
5. Активная ММ.
6. РОЕМС-синдром (полинейропатия, сплено- и гепатомегалия, лимфаденопатия, эндокринопатия, различные кожные изменения (гиперпигментация, гипертрихоз, клубочковидная гемангиома и др.)
7. Системный AL-амилоидоз.

Эпидемиология множественной миеломы

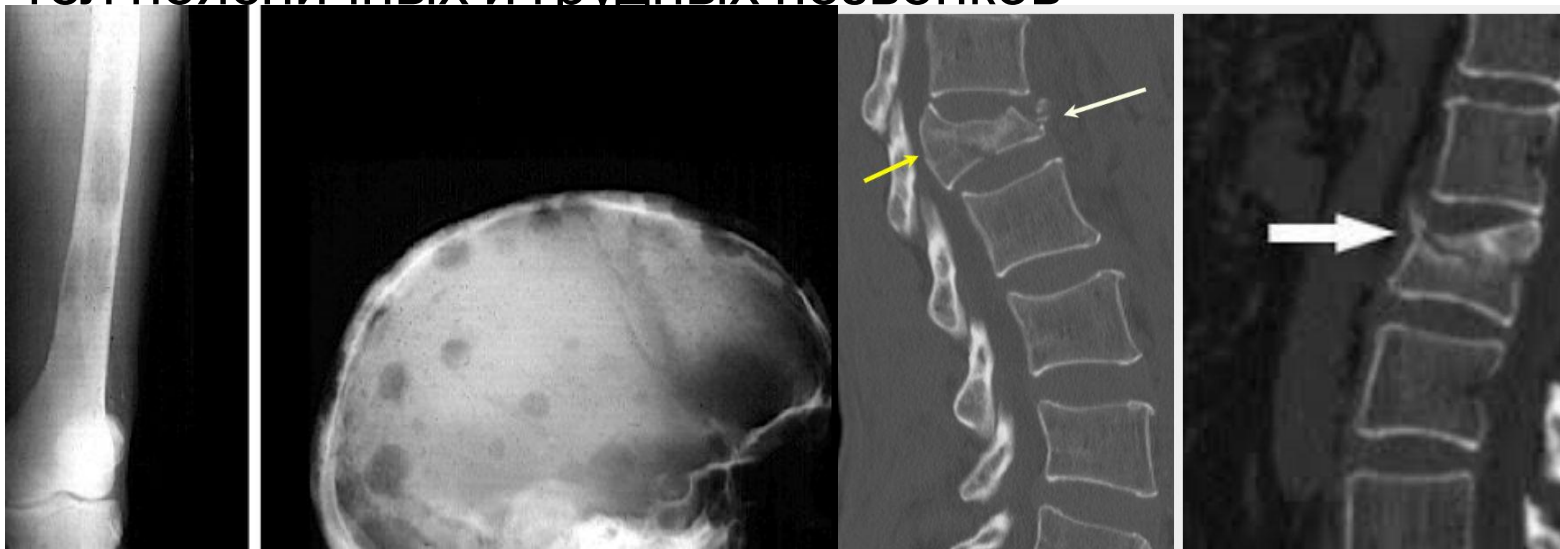
- ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей.
- В России в 2007 году ММ была диагностирована у 2 272 вновь заболевших пациентов, в 2011 год - 2862
- 2013 год - 3128 впервые выявленных случаев множественной миеломы
- Возрастная медиана заболеваемости составила 65 лет.
- Заболеваемость составляет 2,00 на 100000 населения
- соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,4.

Классификация ММ

Согласно иммунохимической классификации выделяют 5 основных форм ММ: **G, A, D, E и Бенс-Джонса**; к редким формам относятся **несекретирующая и M-миелома**. Частота распределения иммунологических типов миеломы примерно соответствует концентрации различных классов нормальных иммуноглобулинов в сыворотке крови: G-миелома обнаруживается в 50% случаев, A-миелома — в 25%, D-миелома — в 1%, M-миелома и несекретирующая форма встречаются очень редко.

Поражение скелета при ММ

Рентгенологически обнаруживаются миеломатозные опухоли различных размеров в ребрах, груди, позвоночнике, ключице, черепе, конечностях, проявляющиеся болями, вначале носящими летучий характер, затем они становятся более интенсивными и продолжительными. Нередко возникают патологические переломы с деформацией грудной клетки, компрессией тел поясничных и грудных позвонков



Поражения нервной системы

Они связаны в большинстве случаев с опухолевым поражением костей свода черепа и позвоночника, в результате чего могут развиваться параплегии, синдром сдавления корешков спинномозговых нервов, гемиплегии или гемипарез. В ряде случаев наблюдаются диэнцефально-гипофизарные и психические расстройства, гиперкальциемическая энцефалопатия

Почечная патология

Миеломная нефропатия, возникающая у 60—90% больных, характеризуется протеинурией, почечной недостаточностью, ангиоретинопатией, отеками и гематурией. Вследствие деструкции костей наблюдается гиперкальциемия и гиперкальциурикемия. У 1/3 больных азотемия является причиной смерти

Синдром гипервязкости

Обусловлен высоким содержанием в сыворотке протеинов, встречается при миеломе IgG и IgA. С повышенной вязкостью крови связаны изменения глазного дна и возможное развитие тяжелых нарушений центральной нервной системы

Геморрагический синдром

Нарушения тромбоцитарных, плазменных и сосудистых факторов гемостаза. Парапротеины оседают на мембранах тромбоцитов. Они образуют комплексы с V, VII, VIII факторами свертывания, протромбином, фибриногеном

Нарушения гемопоэза

Чаще развивается нормохромная анемия.

Депрессия иммунитета

Снижение содержания в сыворотке крови уровня нормальных иммуноглобулинов (часто менее 20%), нарушение антителообразования, уменьшение количества гранулоцитов и их функциональная дефектность обуславливают предрасположенность больных к инфекциям

Критерии диагноза симптоматический множественной миеломы

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
2. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией:
 - гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений; или выше 2,75 ммоль/л, или выше 11 мг/дл);
 - почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 40 мл/мин или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л, или более 2 мг/дл);
 - анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);
 - поражение костей (один или более остеолитического очага, выявленный при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) скелета: при плазмноклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).
3. Один или более маркер опухолевой активности:
 - более 60% плазматических клеток в костном мозге;
 - соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки более 100;
 - более 1 фокального очага вовлечения костного мозга по результатам магнитно-

Критерии вялотекущей (тлеющей) миеломы

- сывороточный М-компонент (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче ≥ 500 мг/сут и/или 10–60% клональных плазматических клеток в костном мозге (КМ);
- отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией или амилоидоза.

Лабораторное обследование при ММ

- Развернутый клинический анализ крови с исследованием гемоглобина, подсчетом лейкоцитарной формулы.
- - Общий анализ мочи.
- - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, кальций).
- - Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) или Cockcroft-Gault
- - Определение β 2-микроглобулина в сыворотке.
- - Коагулограмма.
- - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.

Лабораторная диагностика (2)

- Определение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
- -Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
- Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) при несекретирующей (олигосекретирующей) ММ
- Определение группы крови, резус-фактора
- Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.

Методы лучевой диагностики

- Рентгенография костей, включая: череп, грудную клетку, все отделы позвоночника в двух проекциях, таз, плечевые и бедренные кости.
- Компьютерная томография костей (КТ) рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга, для уточнения характера и размеров мягкотканого компонента, исходящего из пораженной кости.

Иммунофенотипирование при ММ

- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD117/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.

Стадии множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)

| Стадия | Признаки | Клеточная масса, триллион/м ² |
|--------|---|--|
| I | Совокупность следующих признаков: Гемоглобин > 10 г/дл Нормальный уровень кальция сыворотки Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; Низкий уровень М-протеина: IgG < 50 г/л IgA < 30 г/л белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки | < 0,6 (низкая) |
| II | Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям | 0,6-1,2 (средняя) |
| III | Один или более из следующих признаков: Гемоглобин < 8,5 г/дл Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения Множественные поражения костей (> 3 литических очагов) Высокий уровень М-протеина: IgG > 70 г/л IgA > 50 г/л Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки | > 1,2 (высокая) |

Стратегия лечения

- Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных пациентов ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК.

Деструктивный синдром

это нарушение целостности кости, разрушение костной ткани с замещением ее патологическими образованиями, гноем, опухолевыми разрастаниями, грануляциями, продуктами кожных выделений, липоидами (при ксантоматозе, холестеатоме), продуктами дегенеративных, дистрофических изменений (при костных кистах, гигантомах и др.)

Этиология остеодеструктивного синдрома

1)воспалительные

2)опухолевые

3)дистрофические

4)трофические

5)остеонекротические

6)происходящие от давления, например разрушения костной ткани при аневризмах ,при эхинококке

Тромбоцитопения

- патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в периферической крови менее $150,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Тромбоцитопения может являться самостоятельным заболеванием, а также может быть симптомом при различных патологиях других органов и систем.

«Безопасные» уровни тромбоцитов

- Терапевтическая стоматология $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$.
- Экстракция зуба $> 30 \times 10^9/\text{л}$.
- Региональная блокада $> 30 \times 10^9/\text{л}$.
- Небольшие операции $> 50 \times 10^9/\text{л}$.
- Обширные операции $> 80 \times 10^9/\text{л}$.
- Акушерские операции:
 - Кесарево сечение $> 50 \times 10^9/\text{л}$.
 - Кесарево сечение + эпидуральная анестезия $> 80 \times 10^9/\text{л}$.



Тромбоцит (факты)

- В день образуется около 66 000 новых тромбоцитов.
- Тромбоциты живут 7-10 дней
- Тромбоциты играют **первичном гемостазе**.
Участники активации **вторичного гемостаза**.
- Тромбоцит не является полноценной клеткой.
- Клинические проявления тромбоцитопении развиваются только в том случае, если уровень тромбоцитов понизится более чем в три раза (*менее 50 000 в 1 микролитре крови*).

Врожденные тромбоцитопении

Врожденные
наследственные
тромбоцитопении
Врожденные, но не
наследственные,
тромбоцитопении.



Врожденные наследственные тромбоцитопении

1. Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR-синдром): аутосомно-рецессивное заболевание, тромбоцитопения со снижением количества мегакариоцитов и отсутствием лучевой кости.
2. Синдром Вискотта–Олдрича: X-сцепленное аутосомно-рецессивное заболевание, тромбоцитопения с малыми тромбоцитами, кожной экземой и предрасположенностью к инфекциям.
3. Аномалия Мая–Хегглина (синдром Хегглина): макротромбоцитопения, качественные изменения в нейтрофилах и эозинофилах (базофильные включения или тельца Деле). Синдром Бернара–Сулье: синдром гигантских тромбоцитов, тромбоцитопения, тромбоцитопатия.

Врожденные ненаследственные, тромбоцитопении

1. Тромбоцитопения вследствие внутриутробной вирусной инфекции у плода (краснуха, ЦМВ, гепатиты, ветряная оспа).
2. Транзиторная тромбоцитопения новорожденных в результате приема матерью лекарственных препаратов: тиазидовых диуретиков, гипогликемических средств, этанола, НПВС, хинина, хинидина.
3. Тромбоцитопения вследствие иммунной тромбоцитопении у матери с транзиторным проникновением антитромбоцитарных антител через плаценту.
4. Аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных. Возникает, если тромбоциты плода наследуют антигены, отсутствующие у матери (обычно PLA1 антиген). В сенсibilизированном организме матери появляются антитромбоцитарные антитела против тромбоцитов плода. Заболевание сопровождается высоким риском смерти новорожденных (10–15%) от кровоизлияния в мозг. Лечение: кормление донорским молоком, назначение преднизолона, дицинона, переливание материнской крови с PLA1 отрицательными тромбоцитами.

Приобретенные тромбоцитопении

- **продуктивные тромбоцитопении** (*апластическая анемия; миелодиспластический синдром; мегалобластные анемии; острый лейкоз; миелофиброз; метастазы рака; цитостатические медикаменты; повышенная чувствительность к различным медикаментам; радиация; злоупотребление алкоголем*);
- **тромбоцитопении разрушения** (*идиопатической тромбоцитопенической пурпуре; тромбоцитопении новорожденных; посттрансфузионной тромбоцитопении; синдроме Эванса – Фишера; приеме некоторых медикаментов (лекарственные тромбоцитопении); некоторых вирусных заболеваниях (вирусные тромбоцитопении)*);
- **тромбоцитопении потребления** (*синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; гемолитико-уремический синдром*);
- **тромбоцитопения перераспределения;**
- **тромбоцитопения разведения.**

Тромбоцитопения беременных

- легкая тромбоцитопения может быть в третьем триместре беременности вследствие гемодилюции
- гестационная тромбоцитопения;
- эклампсия, HELLP-синдром
- *Уровень тромбоцитов выше $70,0 \times 10^9/\text{л}$ не сопровождается осложнениями ни у матери, ни у плода и не требует терапии.*



HELLP-синдром

- H – hemolysis (гемолиз),
- EL – elevated liver enzymes (повышение уровня ферментов печени),
- LP – low platelets (низкое число тромбоцитов).

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки, что приводит к ишемии и поражению органов по всему организму

Клинические признаки

- Тромбоцитопения (уровень тр. <150 000/мм³ или снижение на 25% от исходного)
- МАГА* (снижение гемоглобина и гаптоглобина, повышение ЛДГ, шизоциты, отрицательная проба Кумбса)
- Поражение органов

Морфологические признаки

- Отек эндотелиальных клеток с отслойкой от базальной мембраны
- Расширение субэндотелиального пространства с отложением в нем детрита клеток и фибрина
- Утолщение стенок артериол/капилляров
- Тромбоз сосудов микроциркуляторного русла

Классификация ТМА

- шига (STEC) и веротоксин (VTEC), продуцирующие бактерии – энтерогеморагическая E.coli, штамм O157:H7 и другие штаммы Shigella dysenteriae I типа
 - Streptococcus pneumoniae, продуцирующая нейраминидазу
-
- Мутации компонентов комплемента:
 - CFH (фактор H)
 - MCP (мембранный кофакторный протеин)
 - CFI (фактор I)
 - THBD (тромбомодулин)
 - CFB (фактор B)
 - C3
 - Антитела к CFH
-
- Беременность
 - Опухоли
 - Лекарственные препараты
 - Злокачественная артериальная гипертония
 - Инфекции (грипп, ВИЧ)
 - Трансплантация
 - Аутоиммунные заболевания
-
- Аномалии ADAMTS13(активность менее 5-10 %)
 - Генетические
 - Приобретенные
 - Аутоантитела
 - Лекарственные препараты

ИТП

- Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (3:1). 70% заболевших — лица старше 40 лет.

Критерии ИТП

1. Тромбоцитопения в анализе периферической крови ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$.
2. Наличие аутоантител к тромбоцитам (гликопротеинам мембраны тромбоцитов GPIIb/IIIa, GPIb-IX/V).
3. Отсутствие признаков заболеваний, прежде всего апластической анемии, острого лейкоза и миелодиспластического синдрома, сопровождающихся тромбоцитопенией вследствие нарушения костномозгового кроветворения.
4. Отсутствие инфекционных агентов, приема лекарственных средств, вызывающих тромбоцитопению, системных аутоиммунных заболеваний (СКВ), лимфом, сопровождающихся развитием иммунной (аутоиммунной) тромбоцитопении.
5. Нормальное или повышенное содержание мегакариоцитов в костном мозге. Однако пункция костного мозга показана пациентам старше 60 лет или в случаях, требующих脾切除术, или при наличии других нарушений в анализе крови.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

- Анамнез заболевания (предшествующие развитию тромбоцитопении факторы)
- Наследственная предрасположенность
- Физикальное обследование
- Общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов.
- Исследование мазков периферической крови
- Биохимический анализ крови
- Цитологическое исследование костного мозга
- Вирусологические исследования, включающие антитела к вирусам гепатитов В и С. Необходимо проведение диагностического мониторинга (определение антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр и других вирусов семейства простого герпеса, способных вызывать тромбоцитопению, в том числе и как первичный симптом заболевания)
- Определение антител классов М и G к ВИЧ.
- Диагностика *Helicobacter pylori* у больных в отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
- Прямая проба Кумбса у больных с анемией и ретикулоцитозом
- При первичном обследовании и тромбоцитопении ниже $50,0 \times 10^9/\text{л}$ обязательным является исследование гемостаза

ПОТЕНЦИАЛЬНО ИНФОРМАТИВНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ БОЛЬНОГО С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

- Специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов (высокий титр указывает на иммунный генез тромбоцитопении, но не является абсолютно информативным методом) ;
- Антифосфолипидные антитела, в том числе волчаночный антикоагулянт (для исключения антифосфолипидного синдрома);
- Антитиреоидные антитела и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита);
- антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК (для исключения СКВ);

Лейкопения

Степени тяжести лейкопении:

- легкая степень — около $1,5 \times 10^9/\text{л}$, характеризуется отсутствием осложнений;
- средняя — от $0,5$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, есть риск инфекционных осложнений;
- тяжелая — до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — агранулоцитоз с тяжелыми проявлениями.

Причины лейкопении

- Угнетение лейкопоэза.
- Повышенное разрушение зрелых лейкоцитов в костном мозге, лимфоидных органах или в периферическом кровотоке.
- Перераспределение зрелых лейкоцитов – повышенное оседание циркулирующих в кровотоке клеток на стенки сосудов или тканей.
- Усиленное выведение лейкоцитов из организма.

Нарушение работы костного мозга – расстройства или угнетение лейкопоэза

- — врождённые дефекты стволовых клеток;
- дефекты регуляции лейкопоэза (дефицит гормонов щитовидной железы, низкий уровень лейкопоэтинов и др.);
- дефицит витаминов В12, фолиевой кислоты, меди, железа, белка.
- метастазы злокачественных опухолей различной локализации в костный мозг;
- лейкоз (о;хр)
- разрушение или угнетение гемопоэтических клеток костного мозга (излучение, химиотерапия, химические вещества, вирусы, бактериальные и другие яды).

Повышенное разрушение зрелых лейкоцитов в костном мозге, лимфоидных органах или в периферическом кровотоке.

- — иммунное разрушение: уничтожение антилейкоцитарными антителами лейкоцитов, которые приобрели антигенные свойства под воздействием лекарственных или других веществ-гаптенов.
- аутоиммунное разрушение;
- разрушение зрелых, циркулирующих в кровотоке лейкоцитов ядами, вирусами или бактериальными токсинами;
- врождённая неполноценность лейкоцитов, приводящая к укорочению их жизни;
- при гиперспленизме;
- опухоли лимфоидной ткани.

**Перераспределение зрелых лейкоцитов –
повышенное оседание циркулирующих в
кровотоке клеток на стенки сосудов или тканей**

- шоковые или коматозные состояния,
коллапс;
 - физические перегрузки;
 - воздействие инфекционных агентов.
- Перераспределительная нейтропения
носит обратимый характер.*