

Описание клинического случая

- Больной П., 58 лет, 2 года назад заметил у себя увеличение лимфатических узлов на шее, в подчелюстной области, однако к врачу не обращался, хотя размеры лимфоузлов нарастали в динамике и стали видны на глаз, деформируя контуры шеи.
- Летом 2010 г. после рыбалки в связи с повышением Т до 38* в течение недели был исследован ОАК, после чего пациент был немедленно направлен в гематологическое отделение АОКБ
- ОАК(23.07) Лейкоциты 592×10^9 /л, лф 95,5% с2 п1 м1,5 тени Боткина-Гумпрехта 7-10 в п/зр Эр $2,9 \times 10^9$ /л НВ103 г/л тромб 50×10^9 /л СОЭ 38 мм/час

- При осмотре- подчелюстные, шейные, надключичные лимфатические узлы увеличены до 5 см, подмышечные и паховые лимфатические узлы увеличены до 6 см
- мягко-эластической консистенции, безболезненные, не спаянные между собой и с окружающими тканями
- Селезенка увеличена и ее нижний край пальпируется на 7 см ниже реберной дуги. Печень на 5-6 см ниже реберной дуги.
- Пациент отметил снижение веса почти на 10 кг за 2 последних года, имеется слабость, потливость

Увеличение подчелюстных и шейных л/у у
пациента П.



Увеличение подмышечных и надключичных л/у у пациента П.



Рентгенограмма грудной клетки больного П.



Рентгенография грудной клетки: корни расширены с наличием конгломератов лимфатических узлов. В правом корне- самый крупный лимфатический узел 4x4,5 см. Расширено верхнее средостение в обе стороны за счет увеличенных лимфатических узлов

- УЗИ брюшной полости: печень увеличена в размерах за счет правой доли, селезенка увеличена (S 70 см²), лоцируются увеличенные лимфатические узлы брюшной полости
- Какое заболевание имеет место у больного П.?

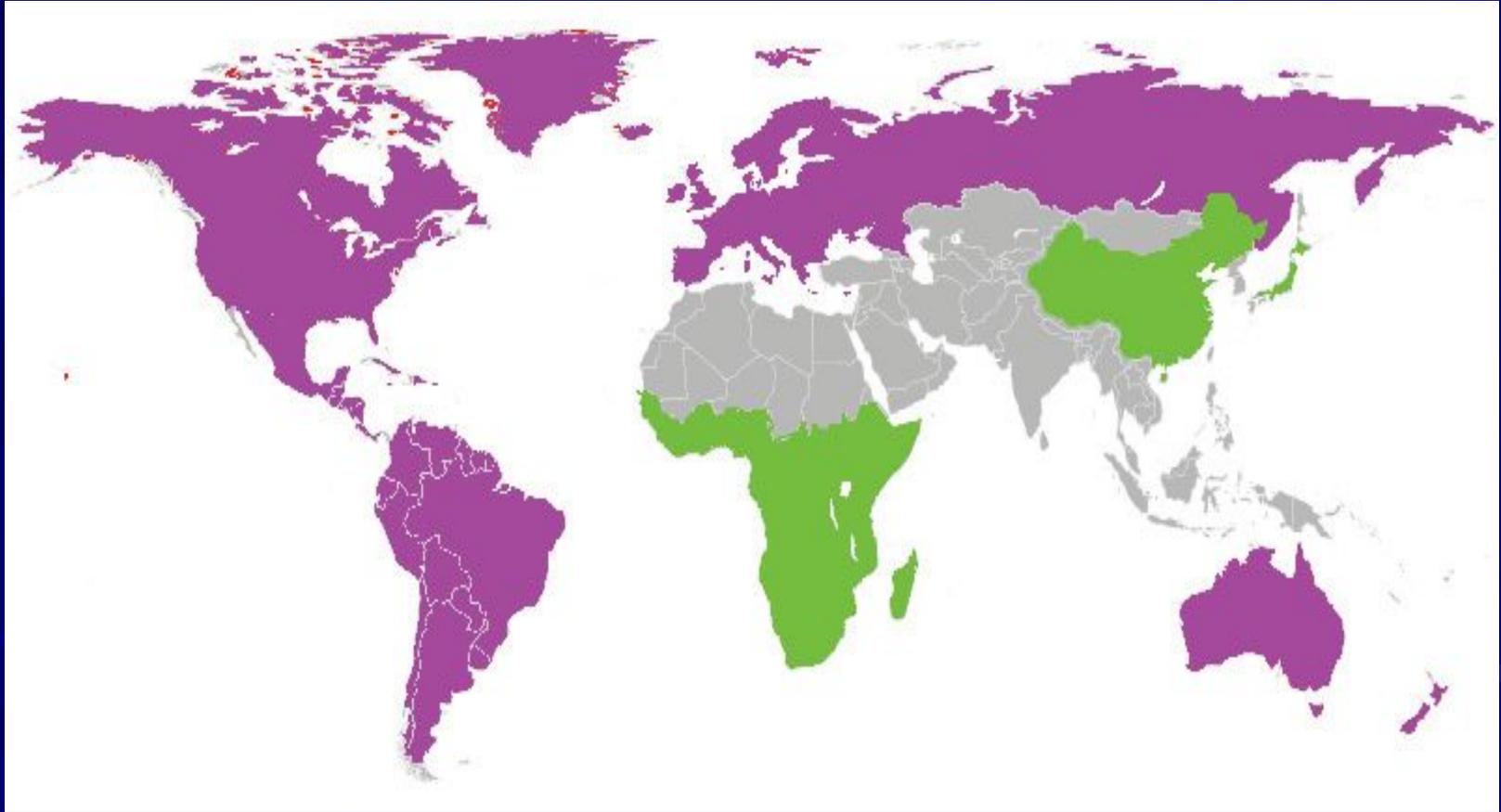
ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ лимфома из малых лимфоцитов

Опухолевое заболевание из группы
гемобластозов, субстратом опухоли при
котором являются неопластические зрелые
В-лимфоциты

ХЛЛ

- Возраст начала заболевания- от 50 до 70 лет
- 3,5 случаев на 100 тыс. (в возрасте старше 70 лет- 50 на 100 тыс.)
- ХЛЛ встречается практически в два раза чаще среди мужчин в сравнении с женщинами
- Низкая заболеваемость – в Азии и Африке
- Аутосомно-доминантный тип наследования
- «Феномен антиципации (ожидания)»-выявление заболевания в более молодом возрасте у потомков больных ХЛЛ
- Отсутствие признаков опухолевой прогрессии-бластный криз является большой редкостью

ХЛЛ редко встречается в Азии и Африке



- Хромосомные нарушения могут быть обнаружены методом FISH в 80% случаев. Самые распространенные аберрации: трисомия 12 и 13q-, 11q-, 17p- (делеция-утрата участка короткого плеча хромосомы)
- В случаях с одним отклонением 13q- прогноз очень хороший, в то время как 17p- ассоциируется с устойчивостью к химиотерапии и низкой общей выживаемостью

Трисомия 12, определяемая методами кариотипирования



КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

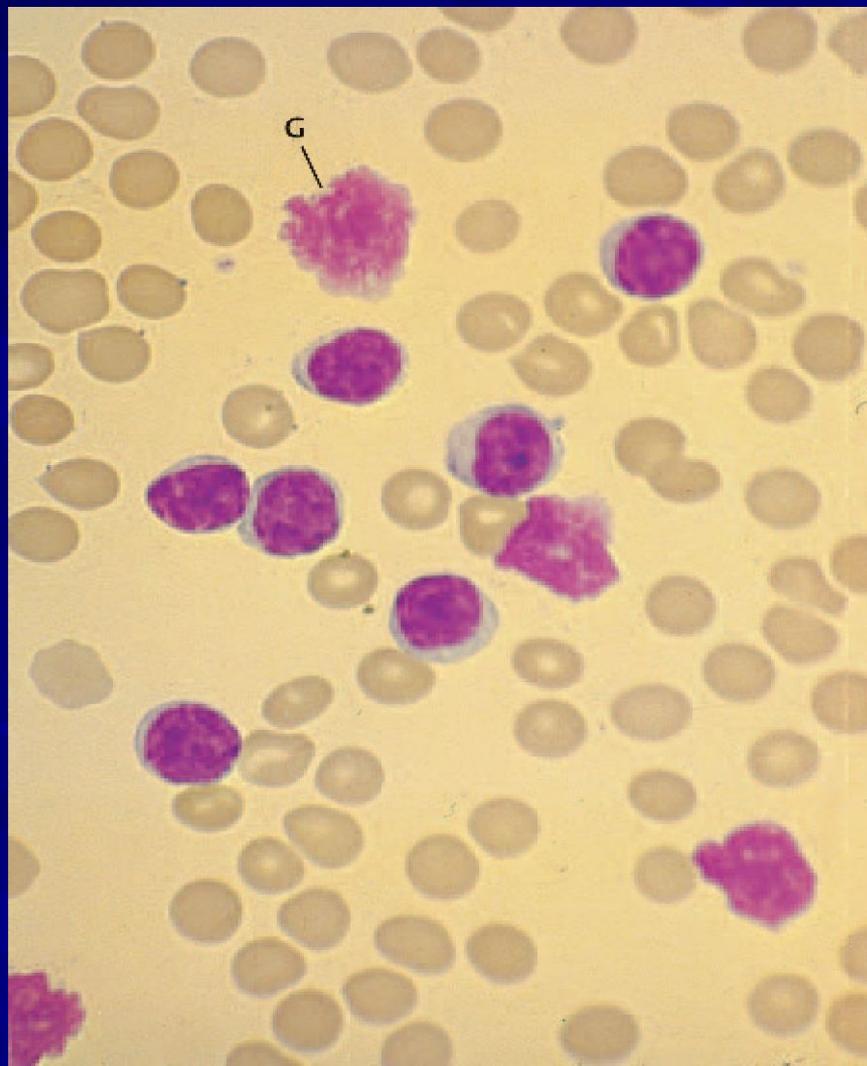
- 1. Стойкий абсолютный лимфоцитоз крови более $5 \times 10^9/\text{л}$ (норма до $2,4 \times 10^9/\text{л}$)
- 2. Повышение процентного содержания лимфоцитов в КМ более 30% (норма до 14%)
- 3. Иммунологическое подтверждение наличия В-клеточного клона лейкоэмических лимфоцитов

У пациента : абсолютное количество лимфоцитов в крови = $562 \times 10^9/\text{л}$ (95,5% от $592 \times 10^9/\text{л}$)

Лимфоциты в КМ по данным стеральной пункции = 78%

Биопсия лимфоузла (29.07): инфильтрация малими лимфоцитами, иммуногистохимия - CD20 (В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов = ХЛЛ)

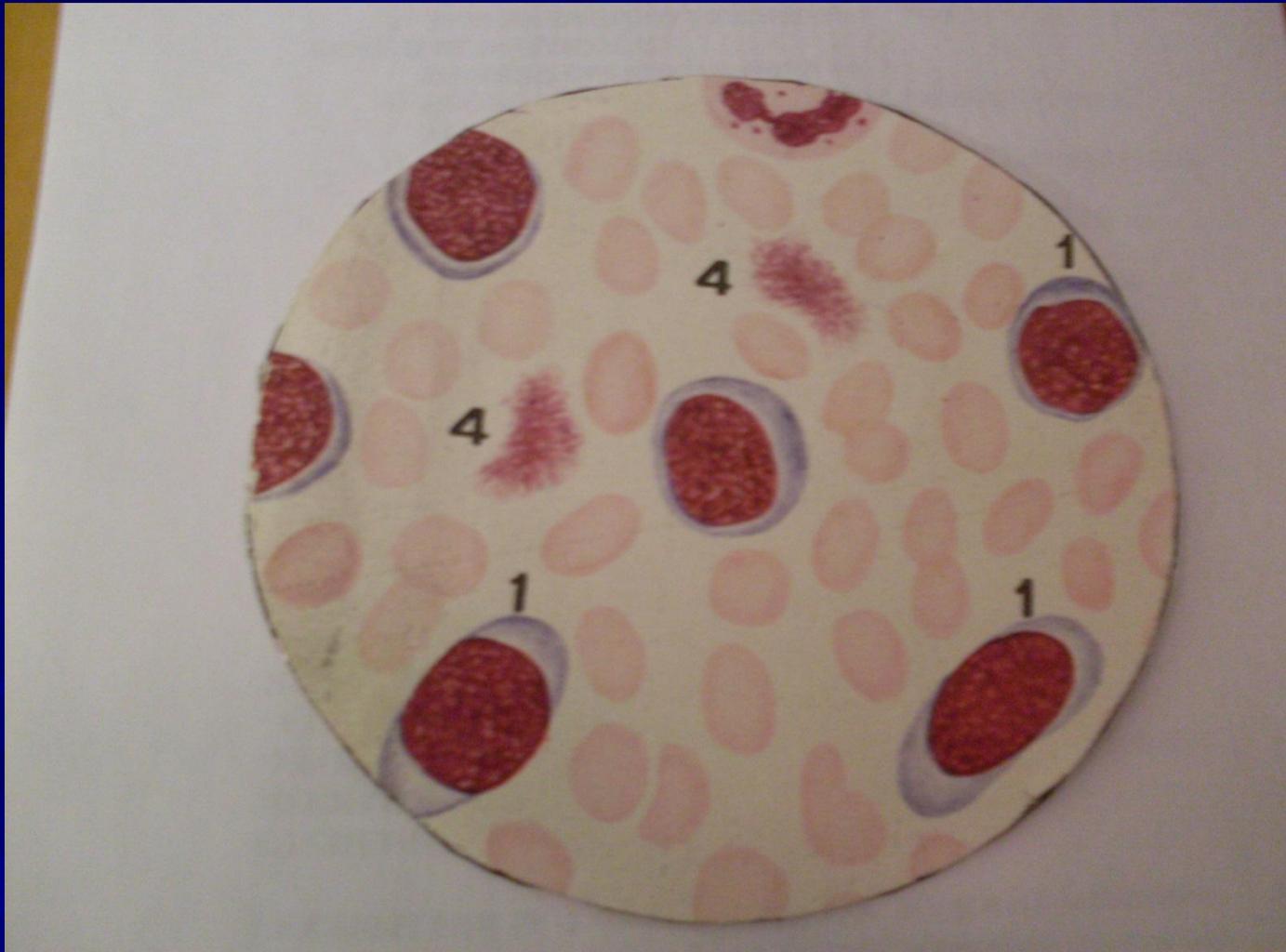
Мазок крови при ХЛЛ



Общий анализ крови при ХЛЛ

- Постепенно нарастающий гиперлейкоцитоз вплоть до $300 \times 10^9/\text{л}$
- Повышение процентного содержания лимфоцитов более 60%, достигающее до 98%-99%
- Может определяться небольшой процент пролимфоцитов
- Тени Боткина-Гумпрехта – разрушенные ядра лимфоцитов (от 1-2 до 7-10 п/зр)
- Постепенно развивающиеся нормохромная нормоцитарная анемия и тромбоцитопения

1- лимфоциты, 4- тени Боткина-Гумпрехта в мазке крови



КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

- 1) лимфопролиферативный- увеличение лимфатических узлов и селезенки
- 2) синдром опухолевой интоксикации- слабость, потливость, снижение массы тела
- 3) синдром вторичного иммунодефицита – инфекционные осложнения и аутоиммунные процессы (АИГА, АИТП)
- 4) анемический –при развитии анемии
- 5) геморрагический -при тромбоцитопении

Лимфопролиферативный синдром

- Генерализованное увеличение всех групп периферических лимфоузлов.
Лимфатические узлы мягкоэластической консистенции, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с окружающими тканями
- Увеличение висцеральных лимфоузлов-медиастинальных, абдоминальных, иногда с признаками компрессии окружающих тканей
- Умеренно выраженные спленомегалия и гепатомегалия

Увеличение периферических лимфатических узлов



Увеличение медиастинальных л/у

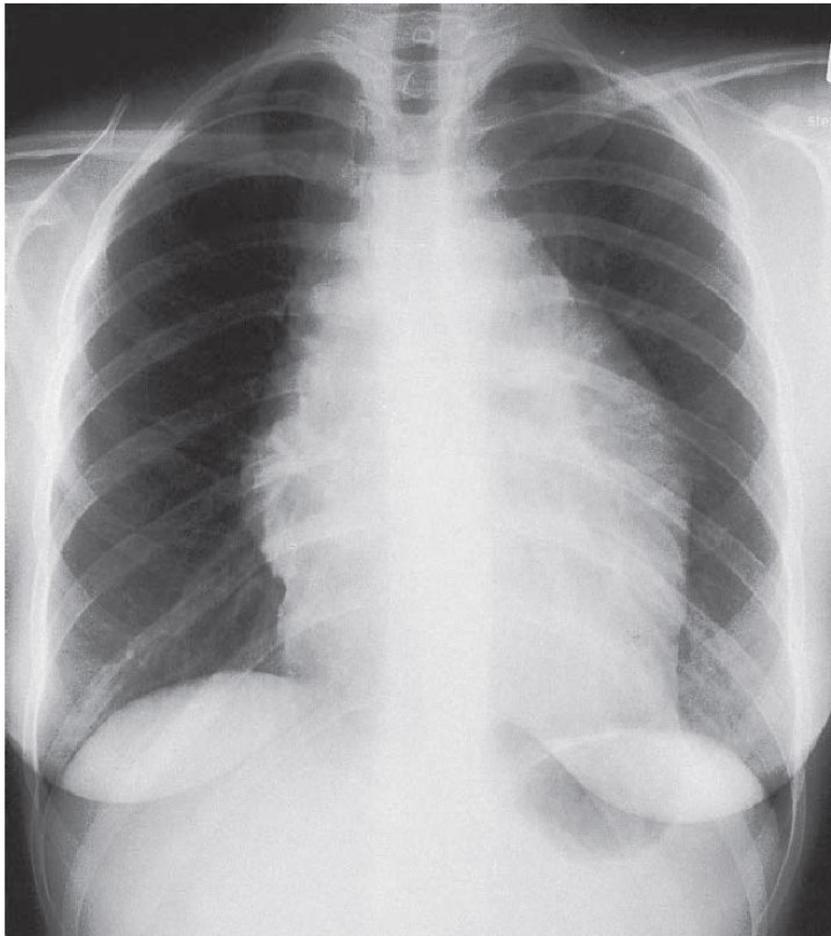


Fig. 14.17 Extensive involvement of the mediastinal lymph nodes (bulky disease) in a patient with Hodgkin lymphoma.

Herpes zoster при ХЛЛ



КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ ХЛЛ (по K.R.Rai)

- 0 стадия- абсолютный лимфоцитоз в крови и более 30% лимфоцитов в КМ (средняя выживаемость 12,5 лет)
- 1 стадия- лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфатических узлов (8,5 лет)
- 2 стадия- лимфоцитоз в сочетании со спленомегалией и/или гепатомегалией (6 лет)
- 3 стадия- лимфоцитоз и снижение НВ менее 110 г/л
- 4 стадия- лимфоцитоз и тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (2-4 года)

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХЛЛ

- Доброкачественная форма
умеренный, медленно нарастающий лейкоцитоз
отсутствие анемии и тромбоцитопении
умеренное увеличение лимфоузлов
отсутствие значительной гепатоспленомегалии
отсутствие интоксикации и инфекций
- *Прогрессирующая форма
Быстрое нарастание лимфоцитоза
Быстрое увеличение лимфоузлов и селезенки
Нарастание соматической декомпенсации

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХЛЛ

- Опухолевая форма

Выраженное увеличение лимфоузлов плотной консистенции, сливающимися между собой с признаками компрессии окружающих тканей

- *Спленомегалическая форма

Значительное увеличение селезенки

Нерезко выраженный лимфоцитоз

Незначительная гиперплазия лимфоузлов

- *Абдоминальная форма

Увеличение лимфоузлов брюшной полости

Незначительное увеличение периферических л/узлов

Медленная динамика картины крови

Клинический диагноз у больного П.

- Хронический лимфолейкоз, 4 стадия (критерии 4 стадии- лимфоцитоз и тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$)
- Прогрессирующая форма (критерии- быстрое нарастание лимфоцитоза и быстрое увеличение лимфоузлов и селезенки- за 2 года)
- Какое лечение показано больному?

ПОКАЗАНИЯ К ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- 1. Один или более симптомов опухолевой интоксикации
- 2. Удвоение абсолютного числа лимфоцитов менее чем за 6 мес.
- 3. Нарастающая лимфоаденопатия и спленомегалия более 6 см из-под реб. дуги
- 4. Анемия или тромбоцитопения вследствие угнетения нормального кроветворения в КМ
- 5. Аутоиммунная гемолитическая анемия или аутоиммунная тромбоцитопения

Первично-сдерживающая терапия ХЛЛ

- ХЛОРБУТИН (хлорамбуцил)

При лейкоцитозе $30-50 \times 10^9/\text{л}$ - 10 мг 2-3 р/нед при лейкоцитозе менее $30 \times 10^9/\text{л}$ - 1-2 р/нед

- Хлорамбуцил в течение многих лет был терапией 1ой линии при ХЛЛ, однако в наши дни этот препарат обычно назначают пациентам, которые не могут переносить более интенсивную терапию.
- При лечении хлорамбуцилом пациенты в редких случаях достигают полной ремиссии в отличие от лечения с применением комбинированной терапии, основанной на приеме аналогов пурина.

ЦФ и программы ХТ с ЦФ

ЦИКЛОФОСФАН

100-150 мг/сут внутрь длительно или
1000-1500 мг в/в с интервалом 1-3 нед.

СОР 6-12 циклов через 3-4 нед.

Циклофосфан, винкристин, преднизолон

СНОР 6-12 циклов через 3-4 нед.

ЦФ, адриамицин, винкристин, преднизолон

ФЛУДАРАБИН в лечении ХЛЛ

- 25 мг/м² 5 дней подряд каждые 28 дней 6-10 курсов
- Полные ремиссии- как при лечении первичных больных, так и при рецидивах или рефрактерности к терапии
- Критерии полной ремиссии при ХЛЛ:
Лимфоциты менее 4×10^9 /л, гранулоциты более $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты более 100×10^9 /л
Миелограмма- без патологии, возможны нодулярные лимфоидные инфильтраты

Лечение больного П.

- Больному проведено 3 курса СОР с интервалом 1 мес.
- ОАК (ноябрь 2010): Лейк $168 \times 10^9/\text{л}$ лф96,5% НВ 103 г/л тромб $161 \times 10^9/\text{л}$
- Решено сменить курс полихимиотерапии СОР на ФС (флударабин 40 мг/сут в/в + циклофосфан 600 мг в/в №3) 1 раз в мес.
- После 4 курсов ФС сохраняется гиперлейкоцитоз до $180 \times 10^9/\text{л}$, анемия легкой степени, тромбоцитопения
- Размеры периферических лимфатических узлов уменьшились до 2 см, однако сохраняются значительно увеличенные медиастинальные л/у

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА в лечении ХЛЛ

- Мабтера (ритуксимаб)-гуманизированные МКА к CD20

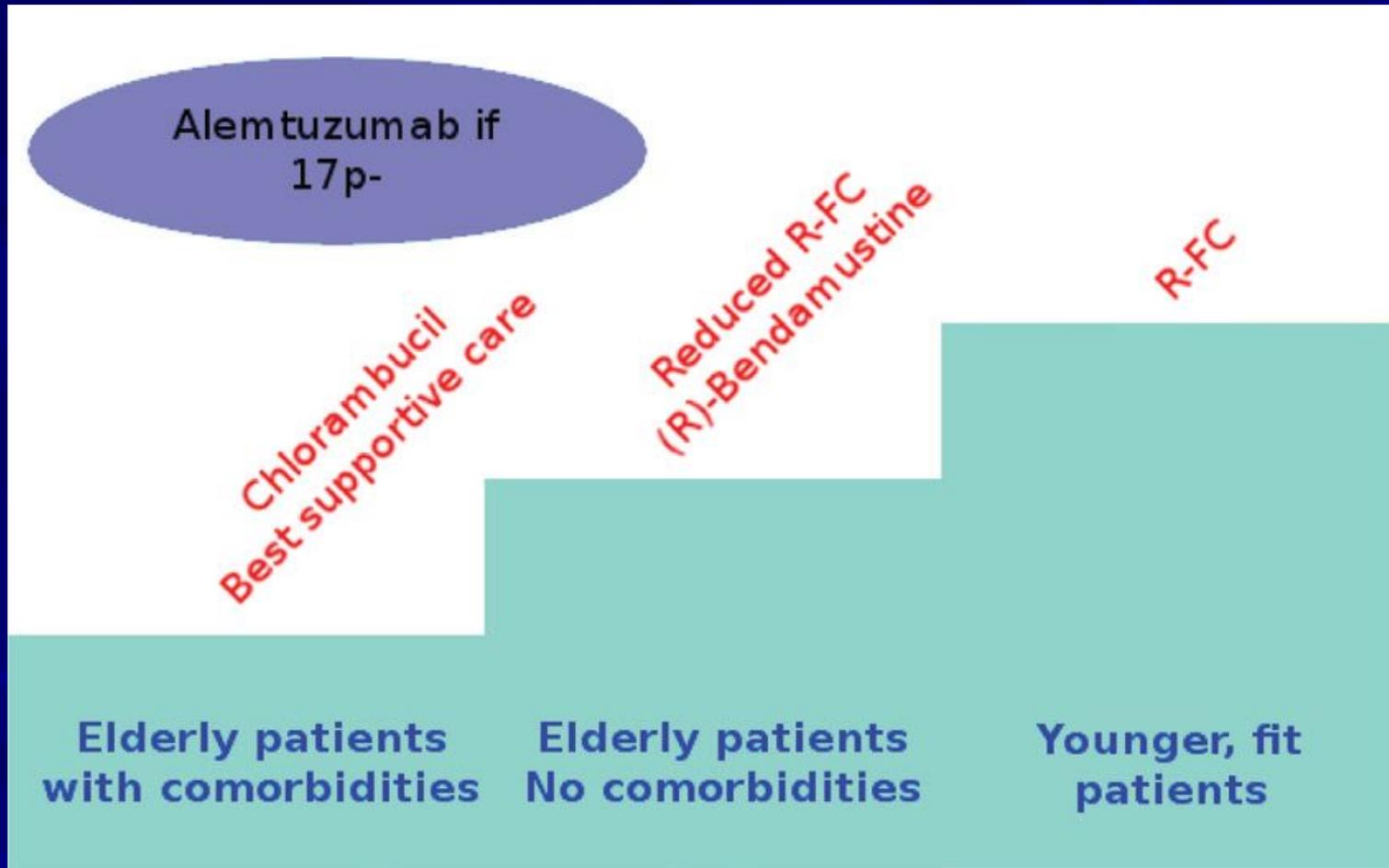
полные ремиссии у 90% б-х при комбинации Мабтеры с флударабином и циклофосфаном после 5-6 курсов 30 мг 3 раза в нед 8-12 нед.

Кэмпас (алемтузумаб)- гуманизированные МКА к CD52

Связывание препаратов с CD 20 или 52 на поверхности лимфоцита вызывает гибель клетки вследствие активации комплемента, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, индукции апоптоза

- Флударабин – циклофосфамид - ритуксимаб (R-FC) — первая терапия, вызвавшая улучшение показателя общей выживаемости при ХЛЛ
- Однако большинство пациентов с ХЛЛ — пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, поэтому необходимо внимательно изучить возможность проведения более интенсивной терапии с учетом побочных эффектов от лечения

Тактика при ХЛЛ



- Лечение бендамустином вызывает улучшение показателя безрецидивной выживаемости в сравнении с хлорамбуцилом, в том числе среди пожилых пациентов.
- У пациентов с 17p- отмечается слабый ответ на химиотерапию, и лучший ответ на алемтузумаб. При условии хорошего общего состояния таким пациентам может быть назначена аллогенная трансплантация.

Новое в лечении ХЛЛ

- Ибрутиниб («Имбрувика»)- ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ), которая играет важную роль в созревании В-лимфоцитов (является компонентом сигнальных путей, начинающихся с В-клеточных рецепторов)
- Ибрутиниб ингибирует ферментативную активность ТКБ □ пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток.
- 420 мг 1 раз в сутки перорально длительно
- В 94%- отсутствие прогрессии ХЛЛ за 12 мес при монотерапии во 2-й линии терапии у рефрактерных к лечению пациентов

31

- **Пациент Н.**
- 68 лет
- **Anamnesis:** В течение 2 лет отмечает прогрессирующее увеличение лимфатических узлов. Пациент госпитализирован с лихордкой 38* и кашлем.
- **Жалобы** на кашель, боли в грудной клетке, слабость, утомляемость, потерю веса, потливость в ночное время
- **Объективно:** вес = 65 кг . Кожа бледная и влажная. Периферические лимфатические узлы увеличены до 5-6 см (подчелюстные, шейные, аксиллярные) ЧСС 94/мин АД 145/80. Нижний край селезенки пальпируется на уровне пупка
- **ОАК:** НВ 82 g/l, RBC 3,4*10¹²/l, WBC 234,4*10⁹/l, PLT 234*10⁹/l, лимф 98%, сегм2 тени Боткина-Гумпрехта 4-5
- **Миелограмма:** бласты 2%, гранулоцитарный росток 12%, эритроидный росток 8%, лимфоциты 80%, мегарариоциты 0,01*10⁹/l
- **УЗИ :** площадь селезенки=78 см²

- 1) Оценить ОАК
- 2) Оценить миелограмму
- 3) Выделить клинико-гематологические синдромы
- 4) Обосновать диагноз
- 5) Дополнительные методы обследования
- 6) Стадия заболевания
- 7) Лечение

32

- Пациентка **Н.**
- 57 лет
- **Анамнез:** Направлена к гематологу в связи с выявленными изменениями в анализе крови
- **Жалобы** на слабость, утомляемость, потерю веса, потливость
- **Объективно:** вес = 85 кг . Периферические лимфатические узлы увеличены до 3-4 см ЧСС 76 /мин АД 145/80 Селезенка не увеличена

- **ОАК:** НВ 122 г/л, RBC $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, WBC $154,6 \cdot 10^9$ /л, PLT $290 \cdot 10^9$ /л, лимф 78%, пролимф 2 сегм 18 мон2, тени Б-Г 1-2
- **Миелограмма:** бласты 1,5%, гранулоцитарный росток 22%, эритроидный росток 8%, лимфоциты 70%, мегакариоциты $0,07 \cdot 10^9$ /л

33

- Пациент **D.**
- 67 лет
- **Анамнез:** В течение года чувствовал себя плохо из-за прогрессивной слабости и частых респираторных вирусных инфекций
-
- **Жалобы** на слабость, потливость, потерю в весе, носовые кровотечения почти ежедневные
- **Объективно:** вес = 75 кг . Кожа бледная и влажная
Периферические лимфатические узлы увеличены до 4-5 см
ЧСС 84/мин АД 175/80. Селезенка увеличена и пальпируется на 2 см ниже реберной дуги
- **ОАК:** Hb 82 g/l, RBC $2,4 \cdot 10^{12}/l$, WBC $254,6 \cdot 10^9/l$, PLT $34 \cdot 10^9/l$, лимф 88%, сегм 8 мон 4, тени Боткина-Гумпрехта 1-2 п/зр
- **Миелограмма:** бласты 2,0%, гранулоциты 12%, эритроидный росток 8%, лимфоциты 68%, мегакариоциты $0,001 \cdot 10^9/l$

34

- **Пациент К.**
- 75 лет
- **Анамнез:** 3 года назад диагностирован ХЛЛ , получал лечение циклофосфаном нерегулярно. 5 дней назад доставлен в стационар с желтухой
- **Жалобы** на слабость, головокружение, одышку повышение температуры до 38*
- **Объективно:** Кожа желтушная. Периферические лимфатические узлы увеличены Peripheral lymph nodes are enlarged to 4-5 см. ЧСС 104/мин АД 90/60. Селезенка увеличена до пупка
- **ОАК:** НВ 65 g/l, RBC $3,4 \cdot 10^{12}/l$, рет 24% WBC $204,6 \cdot 10^9/l$, PLT $234 \cdot 10^9/l$, лимф 85%, сегм8 мон7, тени Гумпрехта 3-4 п/зр
- **Миелограмма:** бласты 2,0%, гранулоцитарный росток 12%, эритроидный 8%, лимф 78%, мегакариоциты $0,1 \cdot 10^9/l$
- **Билирубин** 45 мкмоль/л, прямой 12 мкмоль/л

Множественная миелома (ММ)

- Злокачественная опухоль кроветворной системы, субстратом которой являются плазматические клетки, являющиеся конечным продуктом дифференцировки В-лимфоцитов и в норме продуцирующие антитела.
- ММ возникает в результате злокачественной пролиферации опухолевых плазматических клеток, происходящей в основном в костном мозге.

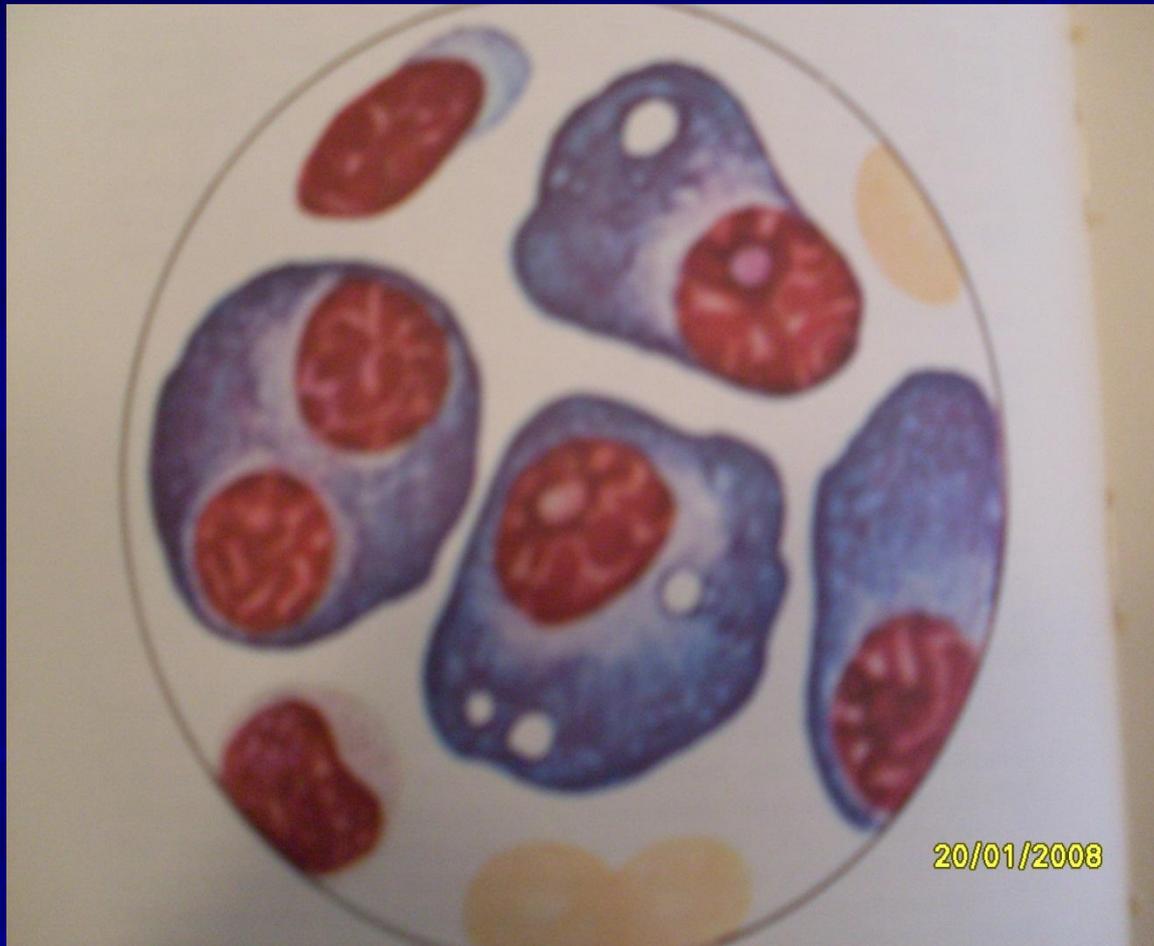
Морфология нормальных плазматических клеток



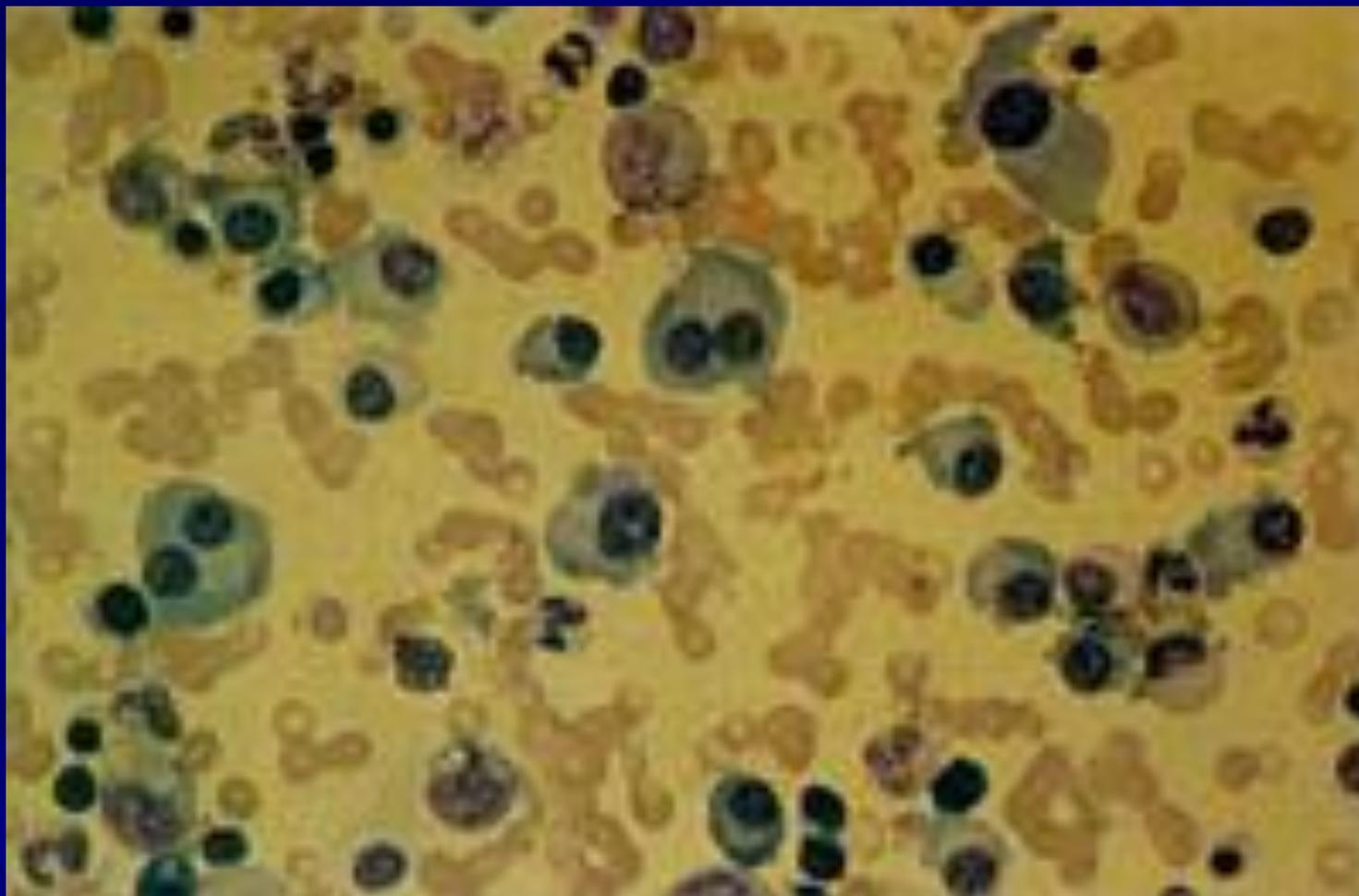
Плазматическая клетка в крови



Опухолевые «миеломные» клетки



Опухолевые плазмоциты в КМ



ММ

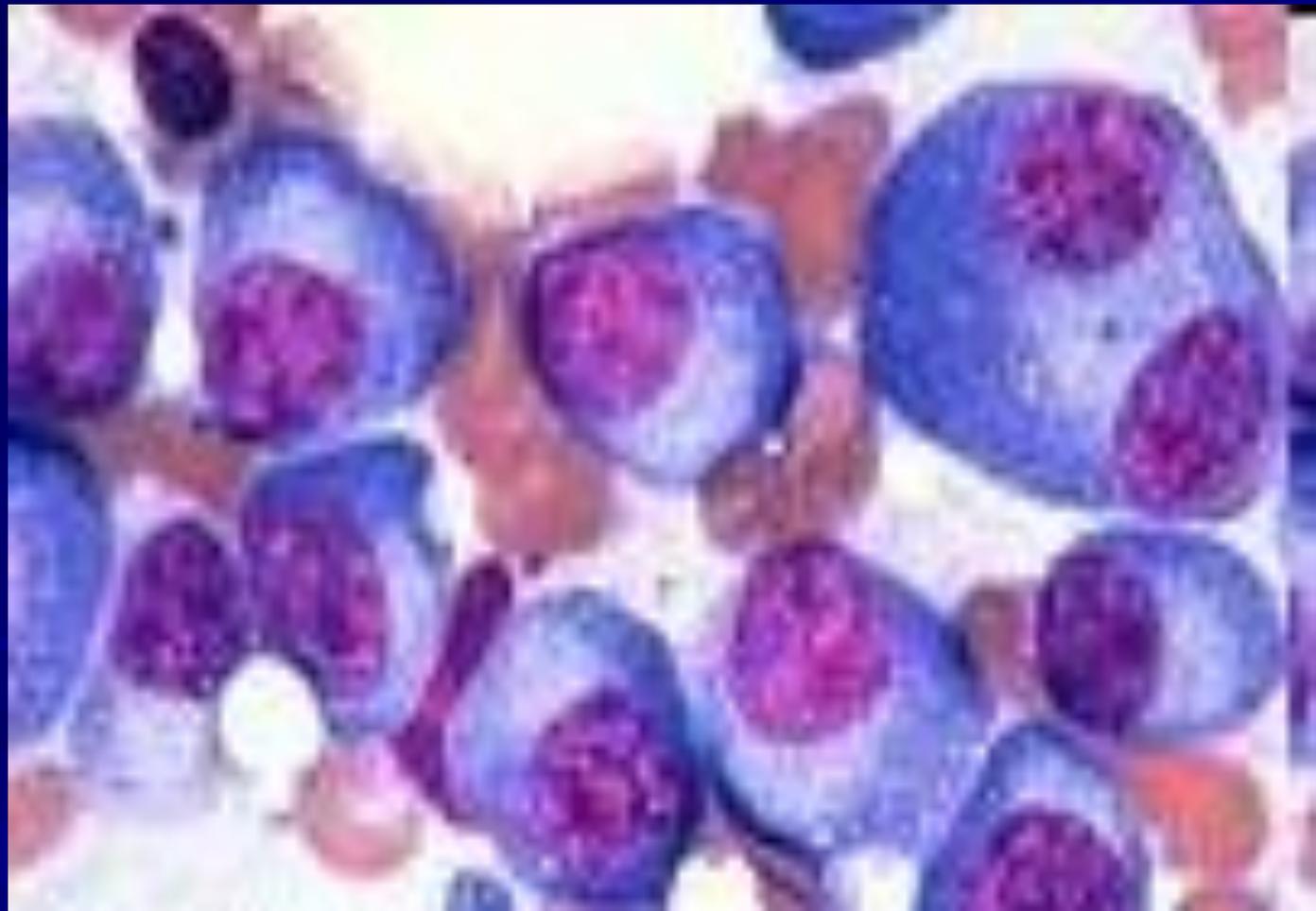
- Составляет 10% от всех гемобластозов
- 1,2-1,5 случаев на 100 тыс. населения в Европе
- В США встречается чаще, особенно у афроамериканцев (9,0 на 100 тыс), в связи с чем в США создан научный центр по изучению ММ
- Средний возраст больных 62 года, среди лиц моложе 40 лет- встречается только у 2-3%; 80-летние болеют в 10 раз чаще 50-летних
- Средняя продолжительность жизни больных ММ составляет 3-4 года в зависимости от стадии

Этиологические факторы ММ

- Генетическая предрасположенность, связанная с дефектами Т-клеточной супрессорной функции
- Влияние хронической антигенной стимуляции
- Радиационные и химические воздействия
- Вирусные повреждения генома

Костный мозг при ММ

- Характерным признаком ММ является выявление атипичных двух- и трехядерных опухолевых плазматических клеток («миеломные клетки»), составляющих более 10% (в норме – до 1,8%)
- Гипоплазия гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного ростков, нарастающая по мере прогрессирования заболевания



Общий анализ крови при ММ

- Нормохромная нормоцитарная анемия различной степени тяжести
- Число лейкоцитов- от 2,0 до 16,0x10⁹/л
- Относительный лимфоцитоз
- Тромбоцитопения по мере прогрессирования заболевания
- Циркулирующие плазматические клетки- редко
- Высокая СОЭ- до 70-80 мм/час

Синдром белковой патологии

- Опухолевые клетки секретируют белок, моноклоновый глобулин- патологический иммуноглобулин

Имунохимические варианты ММ в зависимости от вида секретируемого Ig:

-G-миелома

-M-миелома

-A-миелома

- E-миелома

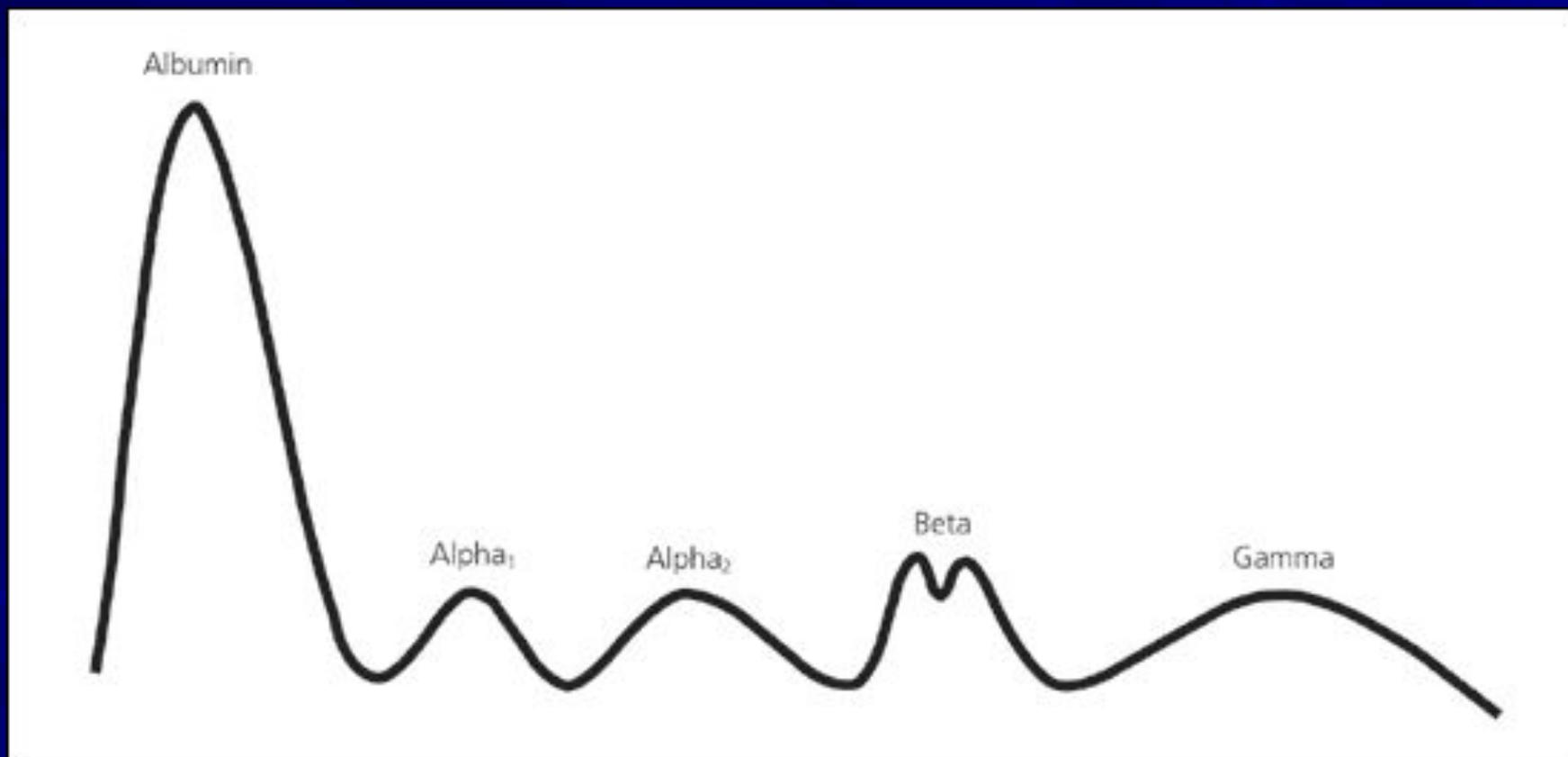
- Болезнь легких цепей= миелома Бенс-Джонса (легкие цепи Ig)

- Несекретирующая миелома

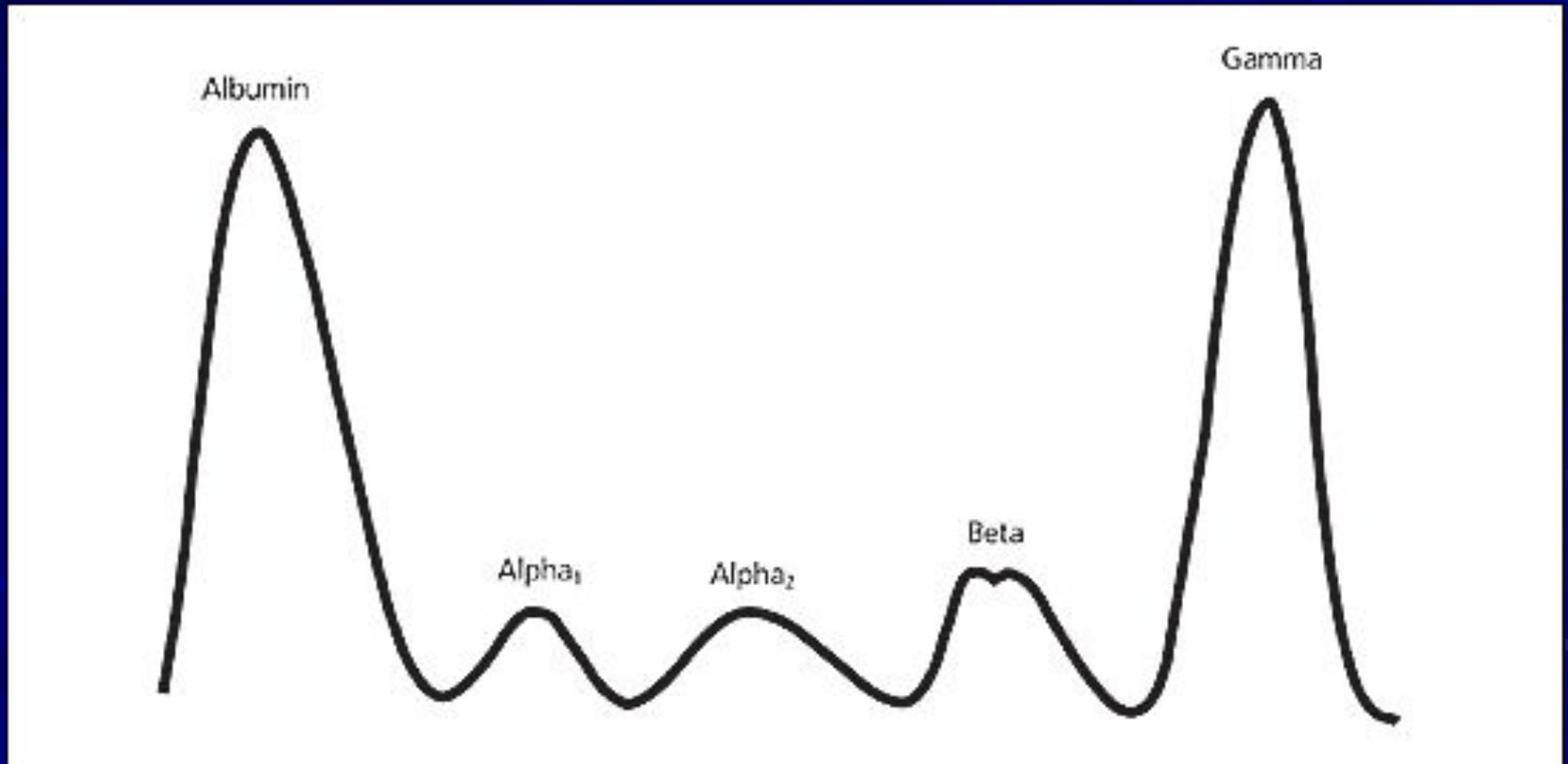
Синдром белковой патологии

- Главный диагностический критерий ММ-
 - определение количественного содержания моноклональных Ig в крови и моче методами иммунофиксации или иммуноэлектрофорезаили
 - выявление M-градиента при электрофорезе сывороточных белков или определение белка Бенс-Джонса в моче
- Увеличение содержания общего белка в сыворотке крови более 85 г/л

Электрофорез белков сыворотки здорового человека



M-градиент в зоне гамма-глобулинов



Синдром белковой патологии

- Резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов □ синдром вторичного иммунодефицита □ инфекционные осложнения (1-е место по причине летального исхода при ММ)
- Развитие миеломной нефропатии при миеломе Бенс-Джонса вследствие дистрофии эпителия канальцев при реабсорбции патологического белка □ ХПН

Клиника миеломной нефропатии

- Упорная протеинурия (вначале селективная за счет легких цепей, затем- неселективная)
- Отсутствие изменений мочевого осадка (гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии)
- Отсутствие АГ
- Отсутствие нефротического синдрома (гипопротеинемии, гипоальбуминемии и др.)
- Нарастание ХПН

Синдром белковой патологии

- Синдром гипервязкости крови (гипервискозный синдром), связанный с гиперпротеинемией и парапротеинемией □ нарушение периферического кровотока с развитием трофических язв, поражение сосудов глазного дна вплоть до тромбоза центральной вены сетчатки, кровоточивость десен, носовые кровотечения
- Синдром повышения СОЭ- до 60-80 мм/час, связанный с гиперпротеинемией

Синдром костной патологии

- Объясняется повышением активности остеокластов
- Рентгенологические признаки очаговой остеодеструкции, диффузного остеопороза или их сочетания при рентгенографии : черепа, позвоночника, грудной клетки с верхней частью плечевой кости, таза с верхней частью бедренной кости
- Очаги деструкции костной ткани сопровождаются патологическими переломами ребер, компрессией тел позвонков («рыбьи» позвонки)
- Оссалгии
- Гиперкальциемия

Очаги деструкции в костях свода черепа





Остеолитические очаги в плечевой кости



Патологические переломы плечевой кости



Критерии диагностики ММ

- Основные:
 - Плазмоклеточная инфильтрация КМ более 10%
 - Моноклональная иммуноглобулинопатия (сывороточный М-градиент и/или белок Бенс-Джонса в моче), доказанная методами иммунохимического анализа сывороточных и мочевых Ig с использованием метода иммунофиксации
- Дополнительный критерий:

Рентгенологические признаки генерализованного остеопороза, очагов остеодеструкций, патологических переломов , компрессии тел позвонков

Клинико-анатомическая классификация ММ

- Диффузно-очаговая форма (60%)- характеризуется сочетанием диффузного поражения КМ и типичных изменений костей (остеодеструкции на фоне остеопороза)
- Диффузная форма (24%)- диффузное поражение КМ, отсутствие очагов остеодеструкций, диффузный остеопороз
- Множественно-очаговая (15%)- множественные очаги деструкций без типичных изменений в миелограмме

Клинико-гематологические синдромы при ММ

- Синдром белковой патологии
- Синдром костной патологии
- Синдром вторичного иммунодефицита
- Анемический синдром
- Синдром опухолевой интоксикации
- Геморрагический синдром – при тромбоцитопении или повышенной вязкости крови

Стадии множественной миеломы

- 1 стадия- совокупность признаков:
 - уровень НВ более 100 г/л
 - нормальный уровень Са в крови
 - отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг
 - низкий уровень М-компонента (IgG<50 г/л, IgA <30г/л)
 - 2 стадия- промежуточные данные
 - 3 стадия:
 - Уровень НВ менее 85 г/л
 - Са сыворотки более 3,0 ммоль/л
 - Выраженный остеодеструктивный процесс
 - Высокий уровень М-компонента (IgG>70г/л,IgA >50)
- А- креатинин сыворотки - N В- креатинин повышен

Признаки терминальной стадии ММ

- Появление атипичных плазматических клеток, плазмобластов в КМ
- Высокий плазмоцитоз в крови
- Нарастание цитопенического синдрома (анемии, тромбоцитопении, нейтропении)
- Увеличение скорости синтеза парапротеина
- Лихорадка, истощение больного
- Резистентность к проводимой химиотерапии

Этапы лечения ММ

- Индукция ремиссии
- Консолидация ремиссии
- Поддерживающая терапия в период ремиссии
- Лечение рецидива и резистентных форм заболевания

Программы ПХТ при ММ

- **Программа МР**- при медленно прогрессирующей ММ 1 и 2 стадии
 - Мелфалан (алкеран) 15 мг/сут 1-4 дни
 - Преднизолон 60 мг/м² 1-4 дни
- * **Программа М2** -при быстро прогрессирующей ММ и резистентности к программе МР
 - Винкристин 1,5-2 мг 1-й день
 - Кармустин 1 мг/кг 1-й день
 - Циклофосфан 800-1200 мг 1-й день
 - Алкеран 10 мг/сут 1-7 дни
 - Преднизолон 1 мг/кг 1-7 дни со снижением дозы к 22 дню

Велкейд в лечении ММ

- Велкейд (бортезомиб)- по механизму действия является ингибитором протеосом.
- Ингибирование активности протеосом приводит к снижению уровня определенных регуляторных белков, поддерживающих опухолевый рост, и вызывает гибель опухолевой клетки.
- Применяется внутривенно болюсно 1,3 мг/м² 2 раза в неделю, повторные циклы (не более 8) с интервалом в 10 дней.
- Показание- лечение вновь диагностированной, рецидивирующей или резистентной ММ у пациентов, получивших как минимум 2 курса ХТ с прогрессированием заболевания на последнем курсе.
- Оптимальная программа ХТ- MPV (мелфалан, преднизолон, велкейд)

Леналидомид (Revlimid)

- Механизм противоопухолевого эффекта : блокада ангиогенеза □ снижение продукции стромой КМ IL-6 и ФНО □ падение пролиферативного потенциала опухоли и активация апоптоза. Эффективность- 73%
- При впервые выявленной ММ – оптимальным выбором является программа MPR (мелфалан, преднизолон, ревлимид 25 мг/сут)
- При рецидивирующей и рефрактерной ММ-леналидомид 25 мг/сут 1-21 день/дексаметазон 40 мг/сут 1-4, 9-12, 17-20 дни)
- Длительная терапия улучшает прогноз, выбор препарата ограничен высокой стоимостью

Высокодозная терапия ММ

- Индукция ремиссии- 3 курса VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон), высокодозный циклофосфан (1,2г/м²) и сбор стволовых клеток, курс EDAP (этопозид, дексаметазон, цитозар, цисплатина)
- Консолидация ремиссии- 2 аутоТСКК
- Поддерживающая терапия- интерферон альфа п/к 3 раза в нед по 3 млн ЕД или леналидомид (идеальный вариант)

Сопроводительная терапия при ММ

- Инфузионная терапия
- Гемокомпонентная терапия- переливание ЭМОЛТ, тромбоконцентрата
- Плазмаферез при гипервискозном синдроме
- Антибактериальная терапия инфекционных осложнений
- Ингибиторы активности остеокластов- бонефос, аредиа, зомета
- Лечение гиперкальциемического синдрома
- Лечение ХПН- гемодиализ, трансплантация почки
- Лечение патологических переломов

Описание клинического случая

- Больная М., 52 лет. В октябре 2005 г. направлена на консультацию гематолога из Северодвинска. С мая 2005 нарастает болевой синдром в позвоночнике и ребрах. Лечилась у невролога по м/жит. без эффекта.
- ОАК: НВ 60 г/л, тр 90x10⁹/л, Л 8,1x10⁹/л п4 с38 лф 29 м7 плазм.клетки 11 СОЭ 35 мм/ч
- Миелограмма: тотальная метаплазия плазматическими клетками- 94,8%, резкая редукция всех ростков кроветворения
- Общ.белок- 68 г/л, М-гр (-), белок Бенс-Джонса в моче –отр., креатинин-норма, Са-2,36 ммоль/л

- Рентгенография черепа: мелкие очаги деструкции
- Рентгенография позвоночника: патологические компрессионные переломы Th12, L1, 3 и 4.
- Рентгенография костей таза: очаговая деструкция подвздошных костей
- Диагноз: ММ, диффузно-очаговая форма, несекретирующий вариант, 3А стадия.
- Лечение по программе M2. После 4-го курса стабилизация процесса: в ОАК- НВ 126 г/л, СОЭ 3 мм/час. Уменьшился болевой синдром в позвоночнике
С сентября 2007 г- резистентность к проводимой ПХТ. Подключен велкейд- без эффекта

Описание клинического случая

- Больной Ш., 55 лет, из Архангельска. Диагноз ММ поставлен в СМЦ им. Семашко в июне 2001 г. и подтвержден в АОКБ при обследовании перед оперативным вмешательством по поводу травматического разрыва пр.сухожилия.
- ОАК: НВ 103 г/л, Л 5,6x10⁹/л, п3 с77 лф18 м2 тр380x10⁹/л СОЭ 51 мм/час
- Общ.белок 93 г/л , сут.протеинурия 0,33 г/л
- Миелограмма: 41% плазматических клеток
- Рентгенологически выявлены очаги костной деструкции в костях свода черепа и в ребрах.
- Диагноз: ММ, диффузно-очаговая форма, 1А стадия

- В сентябре 2001 г. обследован в ГНЦ РАМН: в КМ-21,5% плазматических клеток. М-градиент образован парапротеином G (44,2%), протеинурия Бенс-Джонса. В гематологическом отделении в ноябре 2001 г. проведено 3 курса ПХТ по схеме VAD с хорошим эффектом- секреция парапротеина снизилась до 3,4%, нормализовалась гистологическая и морфологическая картина КМ. 27.02 согласно протоколу мобилизации стволовых клеток- 10 г ЦФ (6 г/м²) и 12-15.03 проведен сбор стволовых клеток. 16-20.04- курс ЕДАР. 27.05- 1-я ауто ТСКК, 1.10.2002-2-я ауто ТСКК. С мая 2003- поддерживающая терапия интерфероном 3 млн ЕДх3 раза в нед.

- Контрольное обследование в ГНЦ РАМН в апреле 2004 г. ОАК: НВ 131 г/л, тр 100x10 9/л Л 5,1x10 9/л, пЗ с50 лф37 м9 СОЭ 14 мм/час
- Миелограмма: плазм.клетки 1,5%
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи: Ig пределах нормы, моноклональной секреции не выявлено
- Ремиссия ММ сохраняется

51

- Пациент **М.**
- 68 лет
- **Анамнез:** Пациент был доставлен в стационар из-за изменений в ОАК которые были выявлены случайно
- **Жалобы** на слабость и утомляемость, боли в позвоночнике
- **Объективно:** вес= 57 кг . Кожа бледная. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧСС 87/min АД 130/80. Селезенка увеличена на 2 см из-под края реберной дуги
- **ОАК:** НВ 76g/l, RBC $2,4 \cdot 10^{12}/l$, WBC $5,6 \cdot 10^9/l$, PLT $254 \cdot 10^9/l$, сегм72 пал 2 монб лимф 16 СОЭ 75 мм/час
- **ОАМ:** белок- отр
- **Миелограмма:** бласты 2,5%, гранулоцитарный росток 52%, эритроидный 5,5%, лимфоциты 10%, плазмоциты 30% мегакариоциты $0,01 \cdot 10^9/l$
- **Общий белок** 120 g/l, **М-градиент** (+), белок Бенс-Джонса (-)
- **Rg черепа** : множественные литические очаги
- **Rg позвоночника:** патологические переломы ThXII и L I

52

- Пациентка Е
- 43 лет
- **Анамнез:** В течение 3 месяцев чувствовала сильную боль в позвоночнике, которая прогрессировала несмотря на лечение
- Жалобы на слабость и утомляемость. Боль в поясничном отделе позвоночника
- Объективно: вес = 68 кг . Кожа бледная. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧСС 82/min АД 130/80. Печень и селезенка не увеличены
- ОАК: НВ 96g/l, RBC $2,4 \cdot 10^{12}/l$, WBC $5,6 \cdot 10^9/l$, PLT $254 \cdot 10^9/l$, сегм72 пал2 мон 6 лимф 16 СОЭ70 мм/час
- **Миелограмма:** бласты 2,5%, гранулоцитарный росток32%, эритроидный росток 5,5%, лимфоциты 8%,плазмоциты 54% мегакариоциты $0,01 \cdot 10^9/l$
- **ОАМ:** белок-0,33 г/л
- **Общий белок** 65 g/l, **М-градиент** (-), белок Бенс-Джонса(+)
- Креатинин 0,34 mmol/l Мочевина21 mmol/l
- **Rg черепа:** множественные очаги деструкции
- **Rg позвоночника:** остеопороз, компрессия тел позвонков

53

- **Пациент К.**
- 48 лет
- **Анамнез:** В течение 6 месяцев была сильная боль в позвоночнике, которая прогрессировала несмотря на лечение
- **Жалобы** на слабость и утомляемость. Боль в поясничном отделе позвоночника
- **Объективно:** вес = 68 кг . Кожа бледная. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧСС 82/min АД 130/80. Печень и селезенка не увеличены
- **ФВС:** Hb 112g/l, RBC $3,8 \cdot 10^{12}/l$, WBC $7,6 \cdot 10^9/l$, PLT $254 \cdot 10^9/l$, сегм72 пал2 мон 6 лимф 16 плазм 0,5 СОЭ 2mm/час
- **Миелограмма:** бласты 2,2%, гранулоцитарный росток 42%, эритроидный росток 15,5%, лимфоциты 8%, плазмциты 34% мегакарициты $0,01 \cdot 10^9/l$
- **ОАМ:** белок отр
- **Общий белок** 118 g/l, **М-градиент (+)**, **белок Бенс-Джонса (-)**
- **Rg-графия черепа:** без патологии
- **Rg-графия:** остеопороз, компрессия поясничных позвонков

54

- **Пациентка В.**
- 45 лет
- **Анамнез:** Пациентка прступила в стационар в связи с изменениями в ОАК, выявленными случайно
- **Жалобы** на слабость и утомляемость
- **Объективно:** вес = 53 кг . Кожа бледная Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧСС 82/min АД 130/80. Печень и селезенка не увеличены.
- **ФВС:** НВ 102g/l, RBC $3,8 \cdot 10^{12}/l$, WBC $7,6 \cdot 10^9/l$, PLT $194 \cdot 10^9/l$, сегм42 пал2 мон 6,5 лимф 45 плазм 0,5 СОЭ 12 мм/час
- **Миелограмма:** бласты 2,2%, гранулоцитарный росток 42%, эритроидный росток 15,5%, лимфоциты 8%, плазмоциты 44% мегакариоциты $0,05 \cdot 10^9/l$
- **ОАМ:** белок отр
- **Общий белок** 68 г/л, **М-градиент** (-), **белок Бенс-Джонса** (-)
- **Rg-графия черепа** : множественные очаги деструкции
- **Rg-графия позвоночника:** без патологических изменений