**РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:**

**Миеломная болезнь. Лимфогранулематоз**

2009

**Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого — Калера, плазмоцитома)**

Миеломная болезнь представляет собой системное В-лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся плазмоклеточной пролиферацией костного мозга с поражением костей скелета. Заболевание относится к группе парапротеинемического гемобластоза.

Патогенез миеломной болезни сводится к пролиферации миеломных клеток в костном мозге в виде опухолевых разрастаний. В местах локализации последних (главным образом, в плоских костях) происходит рассасывание костной ткани с образованием дефектов. Кости становятся мягкими и чрезвычайно ломкими. Вследствие поражения костей нарушается обмен кальция. Наряду с этим наблюдается резкая диспротеинемия за счет повышенной секреции миеломными клетками патологических белков парапротеинов, относящихся к иммуноглобулинам. По характеру секретируемых иммуноглобулинов различают следующие типы миеломы: G, A, D, Е. Парапротеины поступают в кровь, откладываются в различных тканях (сердце, легких, пищевом канале, коже, околосуставных сумках) и миеломных узлах в виде своеобразной белковой субстанции, образуя параамилоидные опухоли, частично же проходят через неповрежденный почечный фильтр — базальную мембрану клубочка — и выделяются с мочой («нефроз выделения»).

В связи с генерализацией процесса плазмоклеточная метаплазия костного мозга приводит к вытеснению нормальных ростков кроветворения, развитию анемии, лейко- и тромбоцитопении.

В зависимости от локализации опухолевого субстрата и распространенности поражения различают солитарную плазмоцитому (костную и внекостную) и генерализованную (множественную миелому). Последняя делится на следующие формы: множественно-опухолевую (без диффузного распространения), диффузно-узловатую и диффузную. Иногда эти формы являются фазами развития заболевания.

Клиника. Миеломная болезнь наблюдается преимущественно в возрасте 50—60 лет, одинаково часто у женщин и у мужчин. Основным симптомом является боль в костях (в позвоночном столбе, грудной клетке, тазовых костях и др.) вследствие их деструктивных изменений. Нередко боль носит корешковый характер (типа радикулита), что обусловлено· поражением позвонков и сдавленней нервов у места их выхода. Менее постоянны спонтанные переломы костей, которые, как правило, не сопровождаются последующей консолидацией отломков.

Объективно отмечаются бледность кожи, кровоизлияния на коже и слизистой оболочке. Патогномоничным, хотя и непостоянным признаком является деформация костей с наличием опухолевидных образований. В редких случаях миеломатозные узлы, разрушая кость, могут прорастать в окружающую ткань (легкие, плевру, спинной и головной мозг, жировое тело глазницы и т. д.). Особенно тяжело протекает поражение спинного мозга, сопровождающееся параплегией и нарушением функции тазовых органов.

Поражение почек проявляется в виде парапротеинемического нефроза, протекающего с выраженной протеинурией, наличием гиалиновых, реже зернистых и эпителиальных цилиндров, но без экстраренальных симптомов (отеков, гипертензии, изменений глазного дна). Примерно в Уз случаев в моче обнаруживается белок Бенс-Джонса, выпадающий в осадок при нагревании мочи до 50— 60 °С и растворяющийся при дальнейшем кипячении. Миеломной нефропатии свойственно быстрое развитие недостаточности почек. При амилоидном варианте ведущими симптомами являются недостаточность сердца, легких, диспепсия, суставные и кожные проявления.

Изменения крови характеризуются прогрессирующей анемией нормохромного типа, обусловленной патологической направленностью гемопоэза и вытеснением эритробластических элементов миеломными клетками. Количество лейкоцитов и тромбоцитов вначале в пределах нормы, в дальнейшем развивается лейко- и тромбоцитопения. Ранним и характерным симптомом заболевания является увеличение СОЭ (60— 80 мм/ч), что объясняется глубоким нарушением белкового обмена. Последнее проявляется увеличением общего количества белка в крови, достигающим 150 г/л, гиперглобулинемией, в связи с чем резко снижается альбуминоглобулиновый коэффициент (0,6—0,2, в норме 1,5—2), Особую диагностическую ценность имеет исследование белковых фракций методом электрофореза. На электрофореграмме патологические белки (парапротеины) образуют компактную узкую полосу (М-градиент), располагающуюся в области от у- до α-глобулинов. При электрофорезе мочи в этом же диапазоне может выявляться в виде узкой (реже диффузной) полосы протеинурия Бенс-Джонса.

Большое диагностическое значение при миеломной болезни имеет рентгенологическое исследование костей. На рентгенограмме костей (особенно черепа, ребер, таза, позвоночного столба и др.) соответственно местоположению миеломатозных узлов обнаруживаются округлые дефекты величиной от нескольких миллиметров до 2—3 см (кости как бы «выбиты пробойником») При диффузной форме миеломной болезни изменения в костях проявляются по типу остеопороза, а иногда отсутствуют.

Для подтверждения диагноза необходимо исследование пунктата костного мозга, позволяющее почти в 100 % случаев выявить миеломноклеточную метаплазию костного мозга. При этом плазмомиеломные клетки имеют различную степень зрелости и отличаются большим полиморфизмом (см. цв. вклейку, рис. VI, с. 480). Цитологический диагноз миеломной болезни правомерен при количестве миеломных клеток более 10—15 %, хотя содержание их в костном мозге может достигать 50—70 % и более. При миеломной болезни наблюдается повышенная вязкость крови, гиперкальциемия, выявляется синдром недостаточности антител. Предполагают, что причиной снижения иммунной реактивности является вытеснение патологическим опухолевым клоном предшественников иммуноцитов.

Диагноз миеломной болезни в развернутой стадии заболевания не вызывает затруднений и основывается на наличии симптомов поражения костной, кроветворной и мочевыделительной систем, а также резком нарушении белкового обмена. Диагностика затруднена в начальных стадиях заболевания, когда еще нет четких признаков поражения костей. При этом необходимо учитывать следующие симптомы, наводящие на мысль о возможной миеломной болезни: упорная полиартралгия и любые стойкие нервно-корешковые симптомы; нормохромная анемия при резком увеличении СОЭ, быстром прогрессировании и рефрактерности к обычной антианемической терапии; выраженная протеинурия без экстраренальных симптомов.

Подтверждают диагноз заболевания рентгенография костного скелета, исследование пунктата костного мозга и белковых фракций сыворотки крови методом электрофореза.

Течение заболевания медленное, неуклонно прогрессирующее. Средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов составляет 2—4, реже 6—7 лет. Прогноз неблагоприятный. Больные умирают при явлениях кахексии от уремии, амилоидоза и от других осложнений (пневмонии, недостаточности почек). При диффузных формах, сопровождающихся тотальной метаплазией костного мозга, смерть связана с развитием тяжелой анемии и кровоточивости. В 5—6 % случаев наблюдается саркоматозная трансформация процесса.

Лечение. Наиболее эффективны сарколизин и циклофосфан. Сарколизин назначают по 10 мг через день или ежедневно (на курс 250— 300 мг) с последующим переходом на поддерживающую дозу (10 мг 1 раз в неделю).

Циклофосфан вводят внутривенно ежедневно по 200 или через день по 400 мг (на курс 8—15 г).

Лечение цитостатиками необходимо сочетать с кортикостероидами (преднизолоном по 20—30 мг в сутки) и анаболическими стероидами (метандростенолоном, ретаболилом и др.). Показан эргокальциферол по 1—2 мл (50 000—100 000 ME) в течение 1,5—2 недель. При тяжелом течении заболевания в рекомендуемые схемы цитостатической терапии добавляют винкристин по 1 мг/м2 внутривенно 1 раз в 1—2 недели (повторные курсы лечения через 3—6 месяцев). Лучевая терапия (преимущественно телегамматерапия) назначается при солитарной миеломе (особенно при невозможности радикального хирургического удаления опухоли) и как дополнительное средство воздействия на отдельные опухолевые узлы, вызывающие компрессию, сильную боль, угрозу перелома костей при множественной миеломе. Средняя суммарная доза на очаг составляет 40—50 Гр.

При синдроме повышенной вязкости крови, гиперкальциемии и азотемии показан плазмаферез (выведение 500—1000 мл крови с последующим возвратом ее клеток). Наличие анемии требует переливания эритроцитной массы, появление инфекционных осложнений — введения антибиотиков, гамма-глобулина. Диета должна быть полноценной, богатой витаминами группы В, аскорбиновой кислотой.

**Лимфогранулематоз (Болезнь Ходжкина)**

Этиология лимфогранулематоза неизвестна. Существует три теории его происхождения: инфекционная, вирусная и опухолевая.

Об инфекционной природе лимфогранулематоза свидетельствуют клиническая картина заболевания (волнообразные изменения температуры тела, профузный пот, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ), системное поражение лимфоидной ткани, образование типичных гранулем по аналогии с туберкулезом, сифилисом и другими заболеваниями. Однако поиски специфического возбудителя при лимфогранулематозе оказались безрезультатными.

В последнее время появились работы, в которых лимфогранулематоз рассматривается как заболевание вирусной этиологии. Однако попытки найти специфический вирус методом тканевых культур и другими вирусологическими исследованиями пока безуспешны.

Большинство авторов в настоящее время придерживаются опухолевой теории лимфогранулематоза. По вопросу распространения патологического процесса существуют две точки зрения. Согласно одной из них, лимфогранулематоз характеризуется системным (аутохтонным) поражением лимфоидной ткани. Но преобладающей в последние годы является концепция об уницентрическом происхождении лимфогранулематоза с последующим его метастазирующим течением.

Патогномоничным для лимфогранулематоза является наличие в опухолевом очаге (гранулеме) клеток Березовского—Штернберга или их предшественников — клеток Ходжкина. Только обнаружение этих элементов делает правомочным диагноз лимфогранулематоза. Клетки Березовского — Штернберга отличаются большими размерами, множественными и разнообразными по форме ядрами.

Классификация. В настоящее время общепризнанной считается гистологическая классификация, разработанная американскими патологоанатомами (Lukes с соавт.), в которой они выделяют четыре варианта лимфогранулематоза: 1) лимфоидно-гистиоцитарный (вариант с лимфоидным преобладанием), характеризующийся пролиферацией лимфоцитов и частично гистиоцитов;

2) нодулярный склероз, отличающийся развитием фиброзных тяжей, разделяющих ткань лимфоузла на отдельные участки, в которых встречаются немногочисленные клетки Березовского — Штернберга, нейтрофильные гранулоциты и гистиоциты;

3) смешанно-клеточный, представленный клеточным полиморфизмом (с наличием клеток Березовского — Штернберга) в сочетании с выраженным фиброзом;

4) ретикулярный, с преобладанием атипичных ретикулярных клеток и клеток Березовского — Штернберга, очагами некроза ифиброза, уменьшением количества лимфоцитов (лимфоидным истощением). При этом могут быть переходы от стадии лимфоидного преобладания к стадии лимфоидного истощения.

Учет приведенных гистологических типов лимфогранулематоза способствует оценке распространенности процесса, выбору адекватного лечения и до некоторой степени суждению о прогнозе.

В основу современной клинической классификации положены два критерия—течение и распространенность патологического процесса. Различают острую, подострую и хроническую формы заболевания. В зависимости от распространенности патологического процесса, согласно международной классификации лимфогранулематоза (1965). выделяют четыре стадии его: I — локальную, характеризующуюся поражением одной или двух смежных групп лимфатических узлов, расположенных по одну сторону диафрагмы; II — регионарную, когда поражены две или более несмежные группы лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы; III — генерализованную, характеризующуюся поражением по обе стороны диафрагмы, но не выходящим за пределы лимфатических узлов селезенки и вальдейерова кольца; IV — диссеминированную, когда в патологический процесс помимо лимфоидных органов вовлечены и другие органы (легкие, пищевой канал, кости и т. д.).

В каждой стадии различают две подгруппы: А — без клинических симптомов интоксикации, В — с наличием последних.

Данная классификация способствует выбору правильной тактики лечения. Однако подразделение на стадии возможно только при хронической и подострой формах заболевания, тогда как при быстротекущей форме стадийность течения практически не определяется.

Клиник а. Заболевают чаще мужчины любого возраста. Одним из ранних и постоянных симптомов является локальное увеличение лимфатических узлов, которые вначале имеют эластическую консистенцию, безболезненны и не спаяны с окружающими тканями. На более поздних этапах отмечается множественное поражение узлов, которые имеют различную величину и плотность в зависимости от давности заболевания. При переходе процесса на капсулу узлы часто спаиваются в массивные конгломераты.

По мере генерализации процесса поражаются другие органы, что сопровождается постепенно нарастающей интоксикацией (лихорадка, обильная потливость, кожный зуд, слабость и исхудание, иногда боль в суставах). Возможны и такие варианты начала заболевания, когда лихорадка и другие общие признаки предшествуют увеличению лимфатических узлов, что должно наводить на мысль о наличии скрытой, латентной формы лимфогранулематоза.

Наиболее постоянный признак лимфогранулематоза — лихорадка. Температура тела чаще всего имеет волнообразный характер со снижением до нормы в периоды ремиссии. Только при далеко зашедшем процессе она постоянно высокая. Характерны также при лимфогранулематозе кожный зуд (в 1/3 случаев) и проливной пот, наблюдающийся обычно в развернутом периоде заболевания. Второе место по частоте поражения после лимфатических узлов занимает селезенка. На разрезе она имеет характерный вид: на фоне темно-красной пульпы разбросаны серовато-желтые очаги грануляционной ткани различной величины («порфирная селезенка»). При пальпации селезенка гладкая, плотной консистенции и подчас болезненная, что объясняется значительным растяжением капсулы вследствие быстрого увеличения ее при обострении заболевания.

Поражение легких и плевры связано обычно с распространением процесса с лимфатических узлов средостения и корней легких. В исключительных случаях наблюдаются диссеминированные очаги в легких, напоминающие диссеминированный туберкулез или карциноматоз легких.

Поражение пищевого канала при лимфогранулематозе может быть различным: увеличение брыжеечных лимфатических узлов, инфильтрация стенки различных отделов пищевого канала, эрозии и перфорации слизистой оболочки, непроходимость кишок и т. п.

Поражение печени наблюдается преимущественно в конечных стадиях заболевания в виде токсического гепатита или механической желтухи, которая возникает вследствие сдавления мелких желчных протоков склерозированной грануляционной тканью или обтурации общего желчного протока лимфатическими узлами в воротах печени.

Костный скелет вовлекается в патологический процесс в большинстве случаев вторично вследствие перехода процесса с близлежащих лимфатических узлов (что приводит к деформации и разрушению костей). Возможно также гематогенное поражение костей, исходящее из лимфогранулематозных очагов в отдаленных органах. Чаще всего поражается позвоночный столб, затем — ребра, грудина и тазовые кости.

На коже отмечается различного рода сыпь, характерна склонность к дерматиту. Исключительно редко наблюдаются специфические изменения кожи в виде одиночных опухолей. При лимфогранулематозе возможно также поражение почек за счет их лимфогранулематозной инфильтрации, развития амилоидоза.

При исследовании крови определяется умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкограммы влево, абсолютной лимфопенией (особенно в разгаре заболевания вследствие поражения лимфоидной ткани гранулематозным процессом) и примерно в 25 % случаев эозинофилией и моноцитозом. При абдоминальных формах, сопровождающихся поражением селезенки, отмечается лейкопения. Анемия развивается обычно в поздних стадиях заболевания. На протяжении всей болезни и особенно в период обострения возможно повышение количества тромбоцитов и, как правило, СОЭ.

Изменения крови связаны с токсическим поражением костного мозга и иммунными сдвигами. Характер изменений системы крови в известной степени зависит и от терапевтических воздействий. Под влиянием рентгенотерапии или химиотерапевтических средств (винбластина, циклофосфана, натулана и др.) лейкоцитоз часто сменяется лейкопенией, уменьшается сдвиг лейкограммы влево и нарастает лимфоцитопения.

При лимфогранулематозе (особенно при наличии интоксикации) может быть повышено содержание сиаловых кислот, серомукоидов, щелочной фосфатазы.

Диагноз лимфогранулематоза окончательно устанавливается только после биопсии, при обнаружении в препарате клеток Березовского — Штернберга. При этом идентифицируется гистологический вариант заболевания. Затем следует уточнение стадии и локализации процесса.

Дифференциальный диагноз лимфогранулематоза проводится в первую очередь с заболеваниями, сопровождающимися увеличением лимфатических узлов (хроническим лимфолейкозом, лимфосаркоматозом, туберкулезом лимфатических узлов, метастазами рака в лимфатические узлы и др.). При проведении дифференциального диагноза следует руководствоваться клинико-гематологическими особенностями заболевания, а также данными цитологического и гистологического исследования лимфатических узлов. В ряде случаев диагноз может быть поставлен только на основании цитологического исследования пунктата лимфатических узлов, которое имеет ряд преимуществ перед гистологическим исследованием, так как дает возможность изучить морфологию клеток и отличается простотой выполнения. При сомнительных результатах пункции рекомендуется биопсия лимфоузла.

Определенной, строго специфической картины органных проявлений лимфогранулематоза не существует. Если, например, поражен желудок, то к общему комплексу симптомов лимфогранулематоза могут присоединиться диспепсические явления, боль в надчревной области. При поражении тонкой кишки появляется упорный зловонный понос. Если лимфогранулематозный узел развивается в легком, появляются симптомы, напоминающие злокачественную опухоль: упорный кашель, одышка, боль в груди, ателектаз, гидроторакс, иногда гемоторакс. При медиастинальной форме лимфогранулематоза на первый план выступают выраженная одышка и компрессионные явления (отек шеи, застойная венозная сеть на груди, синдром Горнера и т. д.), вследствие чего возникают затруднения при дифференциации лимфогранулематоза с другими опухолями средостения (лимфосаркомой, метастазами рака в лимфатические узлы средостения, кистой средостения, аневризмой аорты и др.). При абдоминальной форме лимфогранулематоза клиническая картина его может напоминать брюшной тиф, бруцеллез, сепсис, а иногда симулировать острые заболевания органов брюшной полости — острый аппендицит, поддиафрагмальный абсцесс или абсцесс печени.

Для выявления скрытых локализаций лимфогранулематоза необходимо широко использовать рентгенологическое исследование органов грудной клетки (включая рентгенографию и томографию в прямой и боковой проекциях), пищевого канала, прямую нижнюю лимфографию с целью получения информации о состоянии глубоких тазовых лимфоузлов, рентгенологическое и радиоизотопное исследование костей, внутривенную урографию, сканирование печени и селезенки, по показаниям производить пункционную биопсию этих органов и диагностическую лапаратомию со спленэктомией, изучение пунктата костного мозга.

Τечение лимфогранулематоза зависит от клинической формы заболевания и гистологического варианта. При лимфоидном преобладании и нодулярном склерозе течение более благоприятное, чем при других вариантах.

Длительность хронической формы заболевания колеблется от 5 до 10 лет и более, подострой — 1—2 года и острой — от 6 недель до 6 месяцев. При современных методах терапии возможно полное выздоровление.

Лечение. Существуют три основных метода лечения при лимфогранулематозе: лучевой, химиотерапевтический, хирургический, а также их комбинация.

Лучевая терапия в лечении лимфогранулематоза по-прежнему занимает ведущее место, так как лимфогранулематозные узлы весьма чувствительны к рентгеновским лучам, действие которых сводится к подавлению специфических разрастаний в пораженных органах с развитием соединительной ткани и переходом в фиброз. Выраженный эффект достигается при хронических формах лимфогранулематоза, особенно в начальных его стадиях (I—II), и применении источников излучений высоких энергий, что позволило увеличить суммарную очаговую дозу до 30— 50 Гр в течение четырех недель. Продолжительность ремиссии в этих случаях составляет от 6 месяцев до 3— 5 лет. Эффективность рентгенотерапии при повторных курсах обычно снижается, вплоть до полной рентгенорефрактерности.

Опухолевая природа заболевания и возможность метастатического его распространения как в ближайшие, так и в отдаленные лимфатические узлы явились основанием для применения в настоящее время радикальной лучевой терапии. Сущность ее заключается в применении высоких суммарных доз облучения на пораженные и внешне неизмененные регионарные лимфатические узлы с целью разрушения опухолевых клеток. В противовес обычной лучевой терапии радикальное облучение больных лимфогранулематозом позволяет получать ремиссии большей продолжительности (иногда до 10 лет и более), хотя отрицательной стороной его является развитие цитопенического синдрома и поражения кожи в местах облучения.

Для стимуляции гемопоэза в таких случаях следует широко использовать гемотрансфузии и пересадки костного мозга.

Химиотерапия может быть рекомендована в следующих случаях: при генерализованных формах лимфогранулематоза с последующей (через 1,5 месяца) рентгенотерапией, направленной на оставшиеся пораженные узлы; при недоступности очагов поражения воздействию рентгеновских лучей; при рефрактерное к рентгеновским лучам (при повторных курсах).

К эффективным средствам химиотерапии лимфогранулематоза относятся винбластин, циклофосфан, допан, хлорбутин, прокарбазин (натулан), брунеомицин, адриамицин и др. Эти препараты кроме цитостатического эффекта обладают свойством повышать чувствительность лимфогранулематозных образований к рентгеновским лучам.

В процессе химио- и лучевой терапии лимфогранулематоза необходимо систематически следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов (не реже одного раза в неделю). В случае угнетения кроветворной функции лечение прерывают и проводят переливания крови, эритроцитной или лейкоцитной массы, трансплантации костного мозга. Химио- и рентгенотерапию сочетают с кортикостероидной терапией (преднизолон — 40—60 мг в сутки). Прямым показанием к последней служат выраженная интоксикация, развитие иммуноцитопенического синдрома (в первую очередь, гемолитической анемии), а также появление признаков недостаточности надпочечников.

Монохимиотерапия в настоящее время используется редко — у пожилых и ослабленных лиц, а также у больных с низкими показателями периферической крови.

В последние годы при генерализованных формах лимфогранулематоза с успехом применяется полихимиотерапия, основанная на сочетании противоопухолевых средств, относящихся к разным классам соединений и отличающихся по механизму действия. Широко используются схемы МОПП, ЦОПП и др. Схема МОПП: мустарген (эмбихин) — 6 мг/м 2 и онковин (винкристин) — 1,4 мг/м2 внутривенно в 1-й и 8-й дни цикла; прокарбазин (натулан) — 100 мг/м2 и преднизолон — 40 мг/м2 внутрь ежедневно на протяжении всего курса (14 дней). Схема ЦОПП включает те же препараты и в тех же дозах, только мустарген заменен циклофосфаном (по 600 мг/м 2). Применяется также следующая схема: брунеомицин (100 мкг/м2 внутривенно на 2-, 5-, 9- и 13-й день), циклофосфан (600 мг/м2) и винбластин (6 мг/м2 внутривенно в 1-й и 8-й день), преднизолон (40 мг/м2 внутрь ежедневно в течение 14 дней). Интервал между циклами — 2 недели. Число циклов варьирует в зависимости от стадии процесса и степени интоксикации (от 4—6 до 12).

В фазе консолидации ремиссии возможно применение лучевой терапии.

Через месяц после окончания лечения и наступления ремиссии необходимо назначить поддерживающую терапию. С этой целью чаще всего применяют винбластин (10—15 мг внутривенно еженедельно) или ту же схему полихимиотерапии (Μ.ΟΠΓΙ, ЦОПП или другую), при которой была достигнута ремиссия, но с 2— 3-месячными интервалами между циклами. Длительность поддерживающей терапии 1,5—3 года.

Хирургический метод лечения рекомендуется только при локальных формах лимфогранулематоза (удаление лимфогранулематозного очага с последующей лучевой терапией). С лечебной целью применяется также спленэктомия. При обосновании целесообразности этого метода учитываются следующие факторы: наличие возможных специфических образований в селезенке, способных стать источником диссеминации; установленная взаимосвязь спленэктомии и гематологической толерантности к облучению; предупреждение с помощью спленэктомии развития депрессии кроветворения под влиянием химио-и лучевой терапии.

**Использованная литература**

1. **Внутренние болезни** / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. ― 4-е изд., перераб. и доп. ― К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. ― 656 с.