

**Хронические
миелопролиферативные
заболевания**

5 курс

профессор Моисеев С.И.

Хронические миелопролиферативные заболевания

**группа заболеваний, характеризующихся
клональными нарушениями на уровне
полипотентной стволовой клетки костного мозга,
приводящими к избыточному одно- двух- или
трехростковому увеличению кроветворных клеток,
сохраняющих способность к дифференцировке.**

**Для группы хронических
миелопролиферативных заболеваний
характерны следующие признаки:**

- 1. Вовлечение в опухолевый процесс полипотентной гемопоэтической клетки;**
- 2. Преобладание клонального гемопоэза над нормальным;**
- 2. Повышенная продукция форменных элементов одного или более ростка гемопоэза при отсутствии физиологических стимулов;**
- 3. 4. Способность к развитию экстрамедуллярного гемопоэза;**
- 5. Способность к клональной эволюции и**

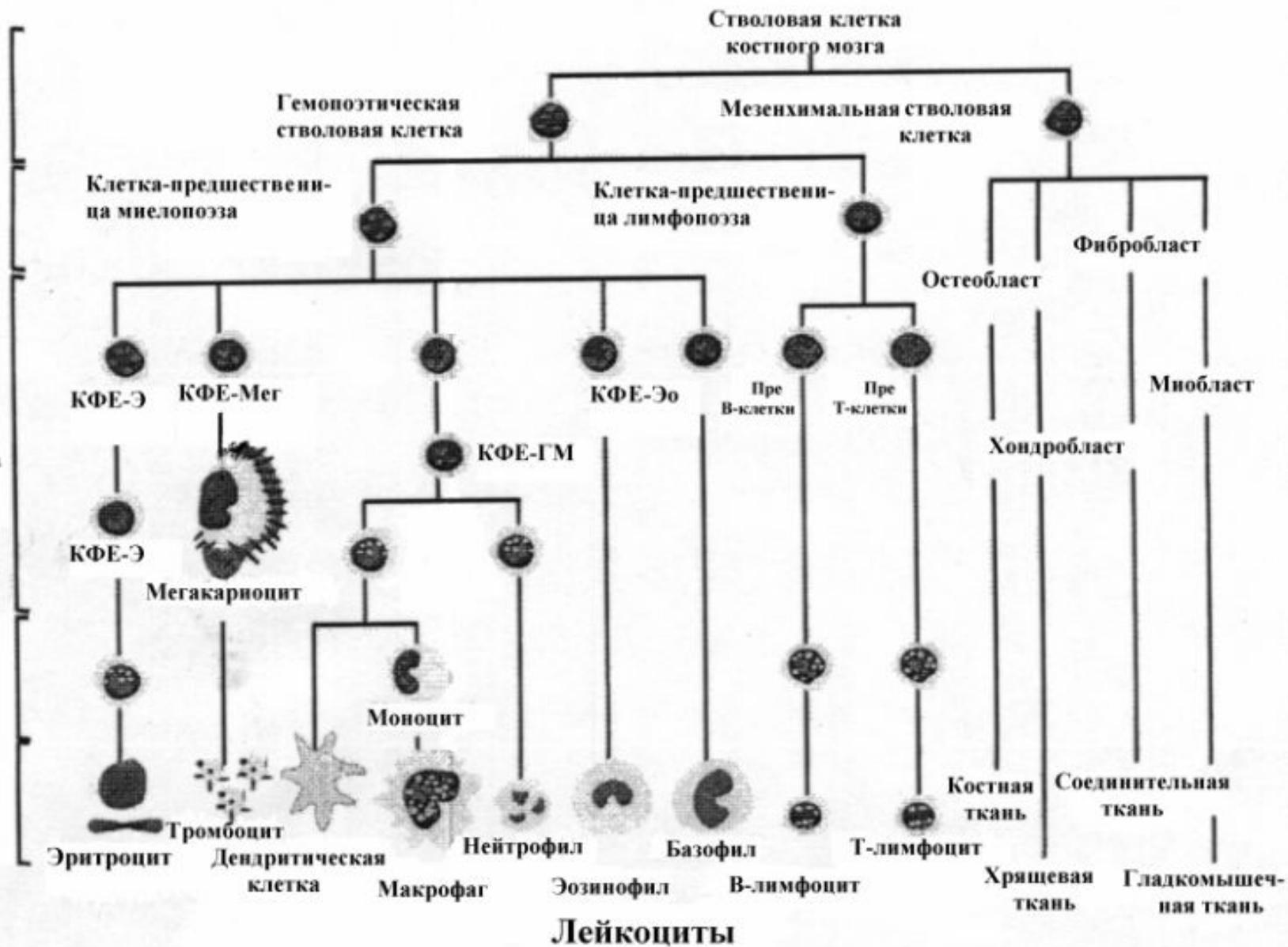
Пул
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК

Пул ранних
предшественников

Пул поздних
предшественников

Пул
созревающих
клеток

Пул зрелых
клеток



**Классификация хронических
миелопролиферативных заболеваний (ВОЗ, 2001)**

Хронический миелолейкоз

Эссенциальная тромбоцитемия

Истинная полицитемия

Идиопатический миелофиброз

Хронический эозинофильный лейкоз

Хронический нейтрофильный лейкоз

Хроническое миелопролиферативное

заболевание неклассифицируемое

**Классификация хронических
миелопролиферативных заболеваний с
миелодисплазией, ВОЗ, 2001**

Хронический миеломоноцитарный лейкоз

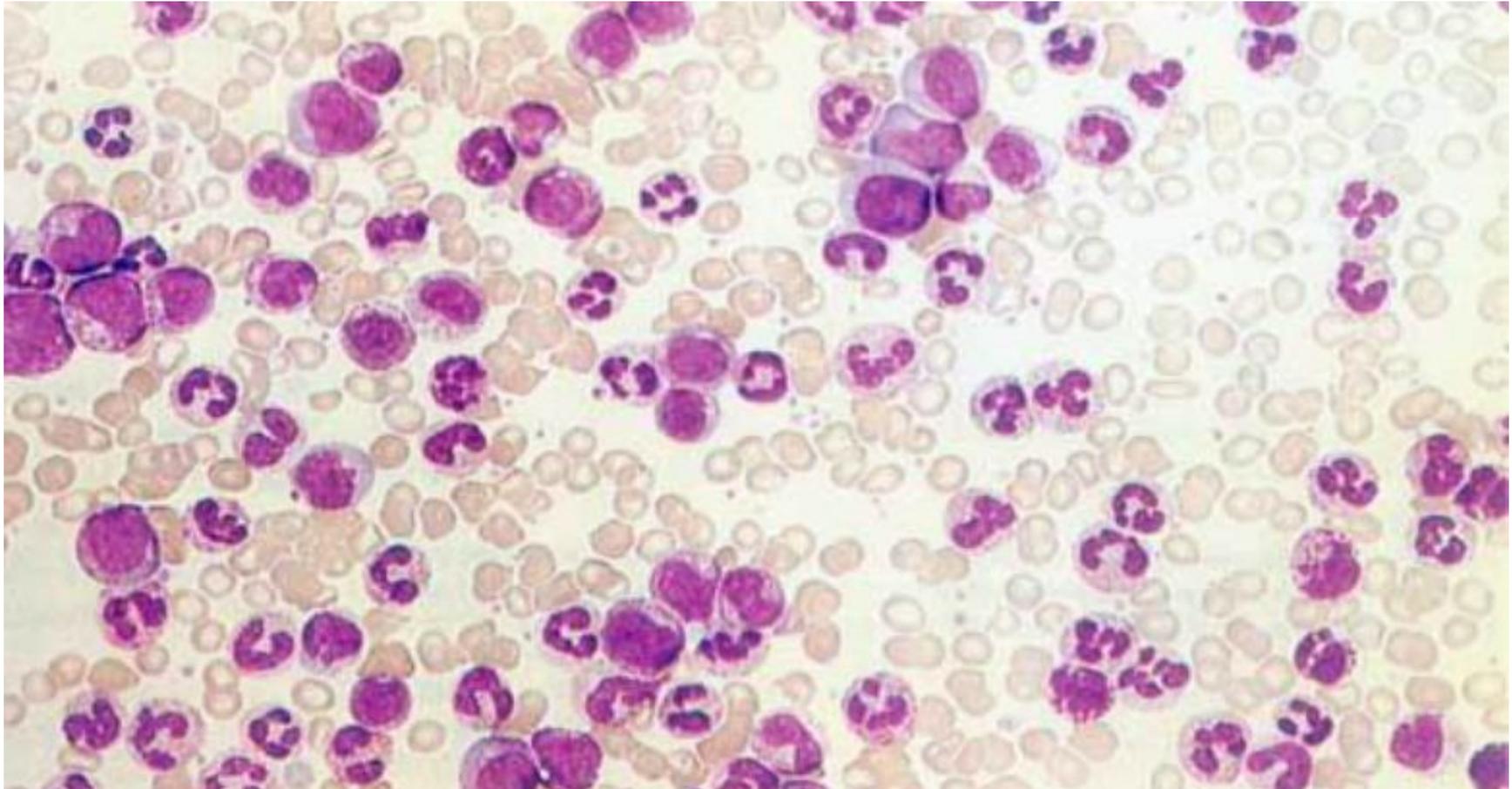
Атипичный хронический миелолейкоз

**Ювенильный хронический миеломоноцитарный
лейкоз**

**Хроническое миелопролиферативное
заболевание с миелодиспластическими
изменениями неклассифицируемое**

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ –

клональное заболевание кроветворной ткани, в основе которого лежит поражение стволовой клетки, характеризующееся увеличением миелоидных элементов на разных стадиях их развития и обязательным наличием Ph хромосомы или BCR-ABL транскрипта



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА



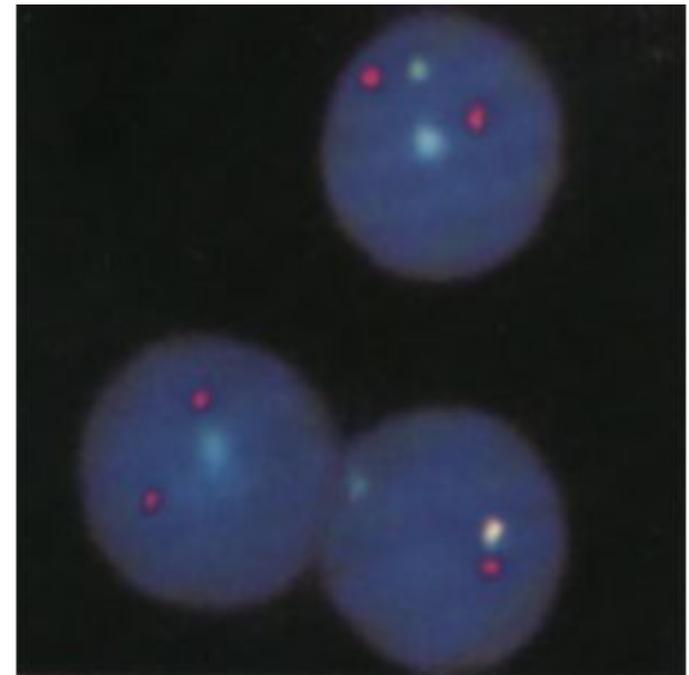
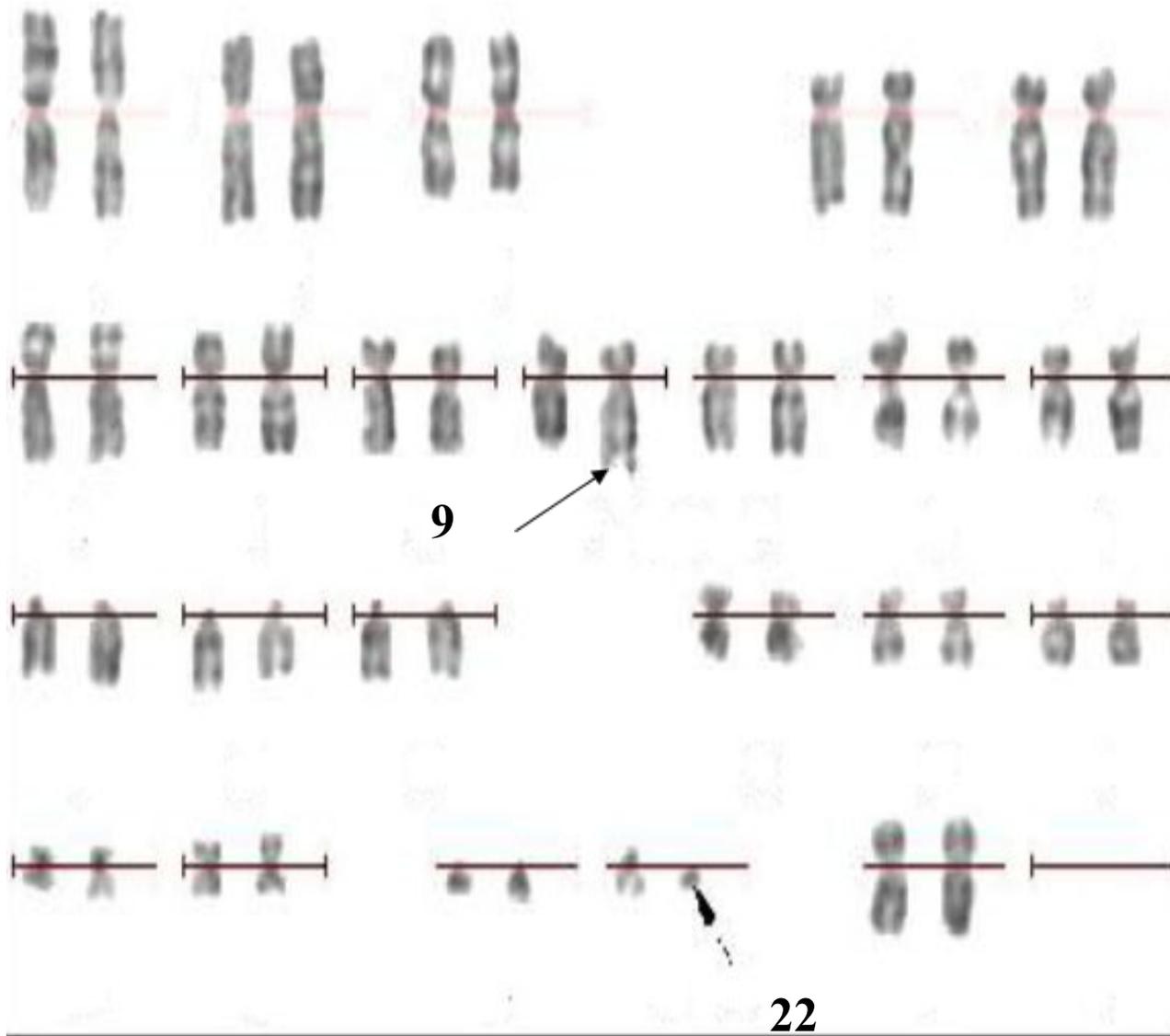
15% ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА

- **ВСТРЕЧАЕМОСТЬ: 1-2 : 100 000 НАСЕЛЕНИЯ**

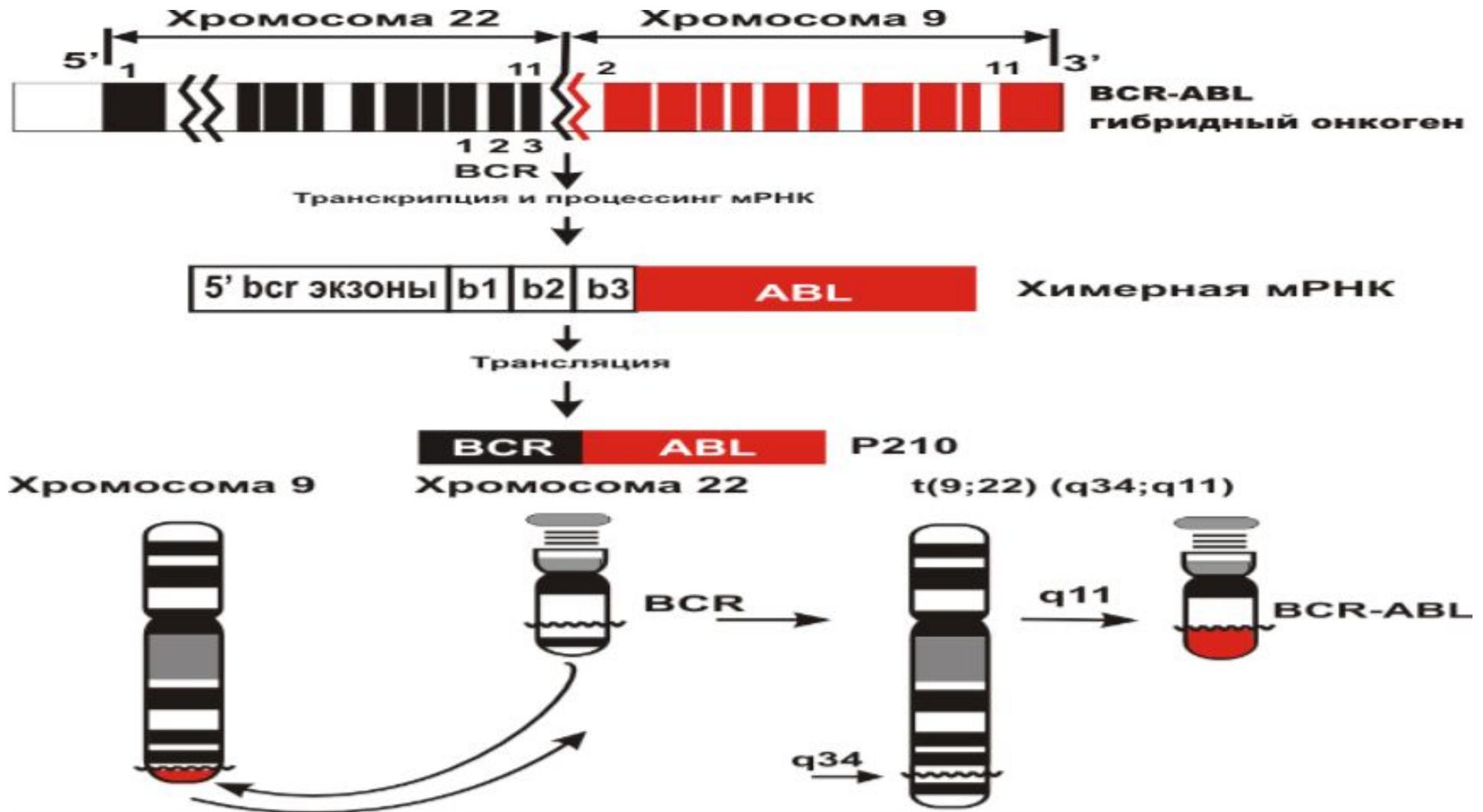
- **М/Ж 3:2**

- **МЕДИАНА ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ – 45-55 ЛЕТ**

Ph⁺ хромосома у больных хроническим миелолейкозом t(9;22)



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА



3 КЛИНИЧЕСКИЕ ФАЗЫ ДИАГНОЗ

- **ХРОНИЧЕСКАЯ ФАЗА (85%)**
- **ФАЗА АКСЕЛЕРАЦИИ (10%)
(ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ)**
- **БЛАСТНЫЙ КРИЗ (5%)**

Дифференциальный диагноз

- **Другие хронические миелопролиферативные заболевания и хронические миелопролиферативные заболевания с миелодисплазией**
- **Миелодиспластический синдром и острые лейкозы**
- **Лейкемоидные реакции**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ (60-83% БОЛЬНЫХ)**

| | |
|--|----------------|
| | |
| Слабость | 83% 60% |
| Потеря веса | 61% 40% |
| Чувство тяжести в животе, анорексия | 38% 10% |
| Боли в животе | 33% 10% |
| Склонность к экхимозам и кровоточивости | 35% 5% |
| Повышение температуры | 11% 5% |
| Спленомегалия | 95% 48% |
| Боли в костях | 78% 25% |
| Лимфоаденопатия | 64% 12% |
| Гепатомегалия | 48% 2% |
| Кровоизлияния в сетчатку глаз | 21% 5% |

Алгоритм диагностики ХМЛ

- **Клинический анализ крови**
- **Миелограмма**
- **Цитогенетический анализ**
- **Молекулярно-генетическое исследование**
- **Гистологическое исследование костного мозга**

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

| | |
|--|---------------|
| Лейкоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ | 52-72% |
| Гемоглобин <120 г/л | 45-62% |
| Тромбоциты $> 700 \times 10^9/\text{л}$ | 15-34% |
| Появление бластов в периферической крови | 52% |
| Бласты в костном мозге $> 5\%$ | 6% |
| Базофилы в крови $> 7\%$ | 14% |
| Базофилы в костном мозге $> 3\%$ | 26% |

Критерии прогрессирующей стадии ХМЛ

- Бласты крови или костного мозга $\geq 10\%$, $< 19\%$
- Бласты + промиелоциты крови или костного мозга $\geq 20\%$
- Базофилы \pm эозинофилы в крови $\geq 20\%$
- Появление дополнительных хромосомных нарушений
- Прогрессирующий миелофиброз \pm пролиферция мегакариоцитов, дисплазия гранулоцитов)
- Увеличение количества лейкоцитов в крови несмотря на проводимое лечение
- Удвоение количества лейкоцитов в крови < 5 дней
- Нарастающая спленомегалия
- Прогрессирующая анемия или тромбоз

Критерии диагностики бластного криза ХМЛ

- **≥ 20% бластных клеток в крови или костном мозге**
- **Экстрamedуллярная бластная пролиферация**
- **Крупные скопления бластных клеток в костном мозге по данным трепанобиопсии (ВОЗ 2002)**
- **≥ 30% бластных клеток в крови или костном мозге**
- **Экстрamedуллярная бластная пролиферация (ESMO 2008)**

лимфоидный вариант (30%)

миелоидный вариант (70%)

В случае достижения ремиссии при бластном

Прогностические факторы у больных ХМЛ(Kantarjian H.M. et al., Blood,1993,v.82,p.691-703)

Характеристики плохого прогноза

Возраст ≥ 60 лет

Селезенка ≥ 10 см ниже реберной дуги

Бласты $\geq 3\%$ в костном мозге

Базофилы $\geq 7\%$ в крови или $\geq 3\%$ в костном мозге

Тромбоциты $\geq 700 \times 10^9/\text{л}$

Характеристики прогрессирующей стадии

Дополнительные цитогенетические изменения

Бласты крови $\geq 15\%$

Бласты + промиелоциты в крови или костном мозге $\geq 30\%$

Базофилы в крови $\geq 20\%$

Тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$

4 Группы риска: 1 – 0-1 характеристики плохого прогноза, 2 – 2 характеристики плохого прогноза, 3- ≥ 3 характеристик плохого прогноза, 4 – 1 характеристика прогрессирующей стадии в независимости от характеристик плохого прогноза

Прогностические факторы в эру терапии ингибиторами тирозинкиназ

- Дополнительные цитогенетические нарушения (Делеция измененной 9 хромосомы)
- Мутации в регионе VCR-ABL, определяющие резистентность к иматинибу (T3151, E255K, H253F и другие)
- Степень и время достижения гематологической, цитогенетической и молекулярно-генетической ремиссии
- Возможность достижения полной цитогенетической ремиссии (на фоне терапии иматинибом (гливеком) или α -интерфероном)

Терапевтические подходы к лечению больных

| | |
|---------------------------------|---|
| Хроническая фаза | Переходящая фаза |
| Гливек, дазатиниб, нилотиниб | стадия, бластный криз Гливек (большие дозы), дазатиниб |
| α -интерферон | Моно- или полихимиотерапия \pm ингибиторы ТК |
| Трансплантация стволовых клеток | Трансплантация стволовых клеток |
| гидроксимочевина | |
| Миелосан | |

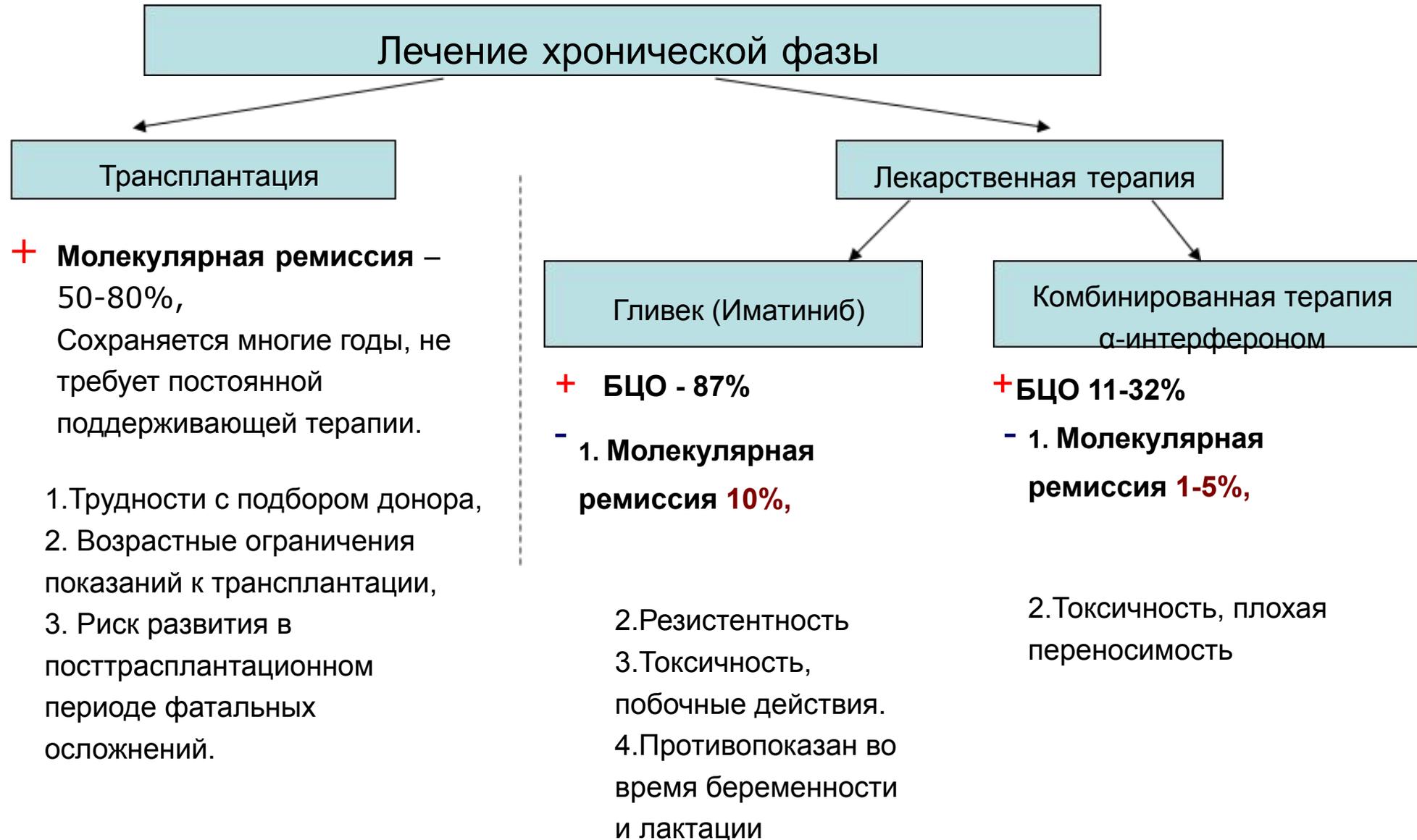
Цель лечения - индукция ремиссии заболевания, улучшение качества жизни, продление продолжительности жизни пациента и выздоровление

Критерии для оценки эффективности терапии

| | | |
|--|---------------------------|---|
| Гематологическая ремиссия | Полная ремиссия | $L < 10 \times 10^9 /л$, отсутствие незрелых форм гранулоцитов. Нормальный уровень Тр, Эр, отсутствие симптомов болезни |
| | Частичная ремиссия | $L < 10 \times 10^9 /л$, но сохраняются незрелые формы гранулоцитов или спленомегалия или тромбоцитоз. Но все признаки по величине $\leq 50\%$ от исходного уровня |
| Цитогенетический ответ | Полная ремиссия | Отсутствуют |
| | Частичная ремиссия | Ph позитивные метафазы составляют 1-34% |
| | Большой ответ | Включает полный + частичный |
| | Минимальный ответ | Ph позитивные метафазы составляют 35 –95% |
| | Отсутствие ответа | Все клетки Ph позитивные |
| Молекулярный ответ- обнаружение транскрипта BCR-ABL | Полная ремиссия | Отсутствие |
| | Частичный ответ | Есть |

(Druker B.J. et al.,2002)

Хроническая фаза ХМЛ. Лечение.





Первая линия терапии ХМЛ - Гливек

Гливек принимается внутрь, в дозе 400 мг в ХФ ежедневно однократно натощак. Частота побочных эффектов ниже, чем при терапии α -интерфероном

Побочные эффекты и осложнения

Отечный синдром (1-2% случаев).

Гепатотоксичность (1% случаев)

преходящие боли в костях и суставах,
которые проходят самостоятельно в
течение 1-2 мес.

Гематологическая токсичность

Противопоказанием к применению является беременность и период кормления грудью. Так как препарат обладает тератогенным действием.

Лечение больных хроническим миелолейкозом препаратом Гливек

Хроническая фаза (Imatinib)

Гливек 400 мг/сутки per os

полный гематологический ответ – 98%

полная цитогенетическая ремиссия - 87%

токсичность требующая отмены – 4%

Прогрессирующая стадия, Бластный криз

Гливек 600-800 мг/сутки

полный гематологический ответ – 15-31%

частичный гематологический ответ – 58%

Оценка эффективности терапии Гливеком

| Эффектив- ность | 3-й месяц | 6-й месяц | 12-й месяц | 18-й месяц |
|---------------------------|---|--------------|-----------------------------|---|
| Отсутствие эффекта | Нет гематологи- ческого | > 95% Ph+ | >35% Ph+ | > 0% Ph+ |
| Субоптималь- ный ответ | ответа Нет полного гематологи- ческого | 35-95 Ph+ | 1-35% Ph+ | 0% Ph+ ↓<3 log BCR-ABL |
| Оптимальный ответ | ответа ↓1-2 log BCR-ABL транскрипта | <35% Ph+ | 0%Ph+ ↓≥3 log BCR-ABL | транскрипта ≥0%Ph+ ↓≥3 log BCR-ABL |

Резистентность к Иматинибу

Причины

Появление точечных мутаций в домене ABL киназы. Эти мутации нарушают связывание Иматиниба с ABL киназой. Однако не все мутации приводят к потере чувствительности Гливеком, а только те, что располагаются в районе связывания с АТФ. Наибольшее значение имеет мутация T3151 .

Амплификация гена BCR ABL. Увеличивается экспрессия BCR-ABL транскрипта примерно в 10 - 15 раз.

Появление добавочных хромосомных изменений, которые могут быть причиной включения иных, чем активность тирозинкиназы механизмов клеточной пролиферации.

Повышенная продукция ответственного за возникновения множественной лекарственной устойчивости белка pgp у больных с вторичной резистентностью.

Устранение резистентности

- Высокие дозы Иматиниба



- Дазатиниб (Sprycel)



- Нилотиниб



- Трансплантация костного мозга



Подходы к лечению больных ХМЛ, резистентных к Гливеку

- **Дазатиниб 50-70 мг х 2 раза или 100 мг х 1 раз**
ПЦО – 49% , токсичность, требующая отмены – 19%

- **Нилотиниб 400 мг х 1-2 раза**
ПЦО – 40% токсичность, требующая отмены – 15% , прогрессия – 16%

- **Бозутиниб 100 мг х 1 раз или 50 мг х 2 раза**
ПЦО 32% токсичность 3-4ст у 50%, требующая отмены – 9%.

**Факторы, определяющие эффективность
аллогенной трансплантации стволовых клеток
больным ХМЛ (ЕВМТ 1998)**

- **фаза ХМЛ**
- **длительность заболевания** (ранняя
хроническая фаза, до и больше года)
- **возраст больного** (< 20, 20-39, >40 лет)
- **степень совместимости пары донор-
реципиент**

Система прогноза исхода трансплантации по факторам риска (1998, A. Gratwohl)

Тип донора

- HLA идентичный сиблинг - 0 баллов
- неродственный или не идентичный донор – 2 балла

Стадия болезни

- хроническая ст – 0 баллов
- ст акселерации – 1 балл
- ст бластного криза - 2 балла

Возраст

- моложе 20 лет – 0 баллов
- от 20 до 40 – 1 балл
- старше 40 лет – 2 балла

Соотношение пола

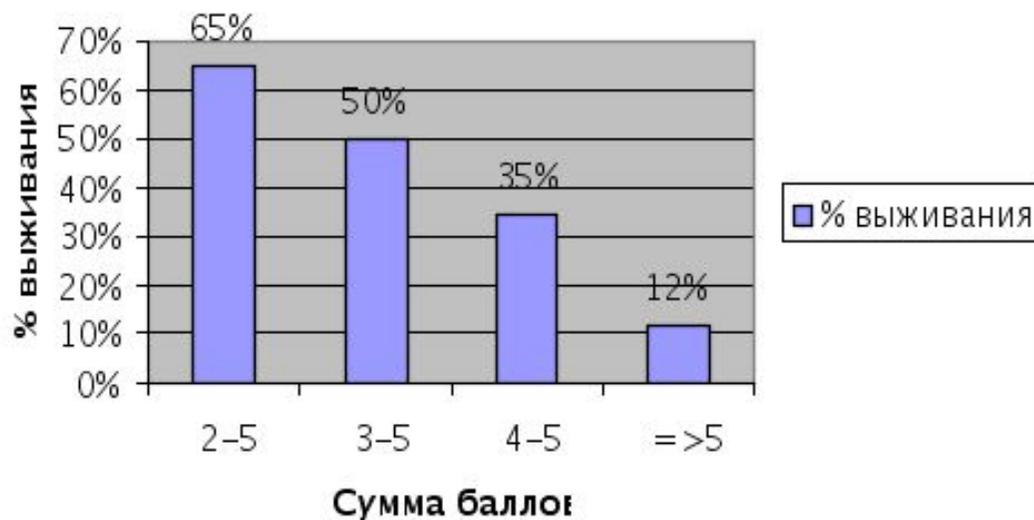
между донором и реципиентом

- донор – женщина, реципиент – мужчина – 1 баллов
- остальные соотношения – 0 баллов

Период от диагноза до трансплантации

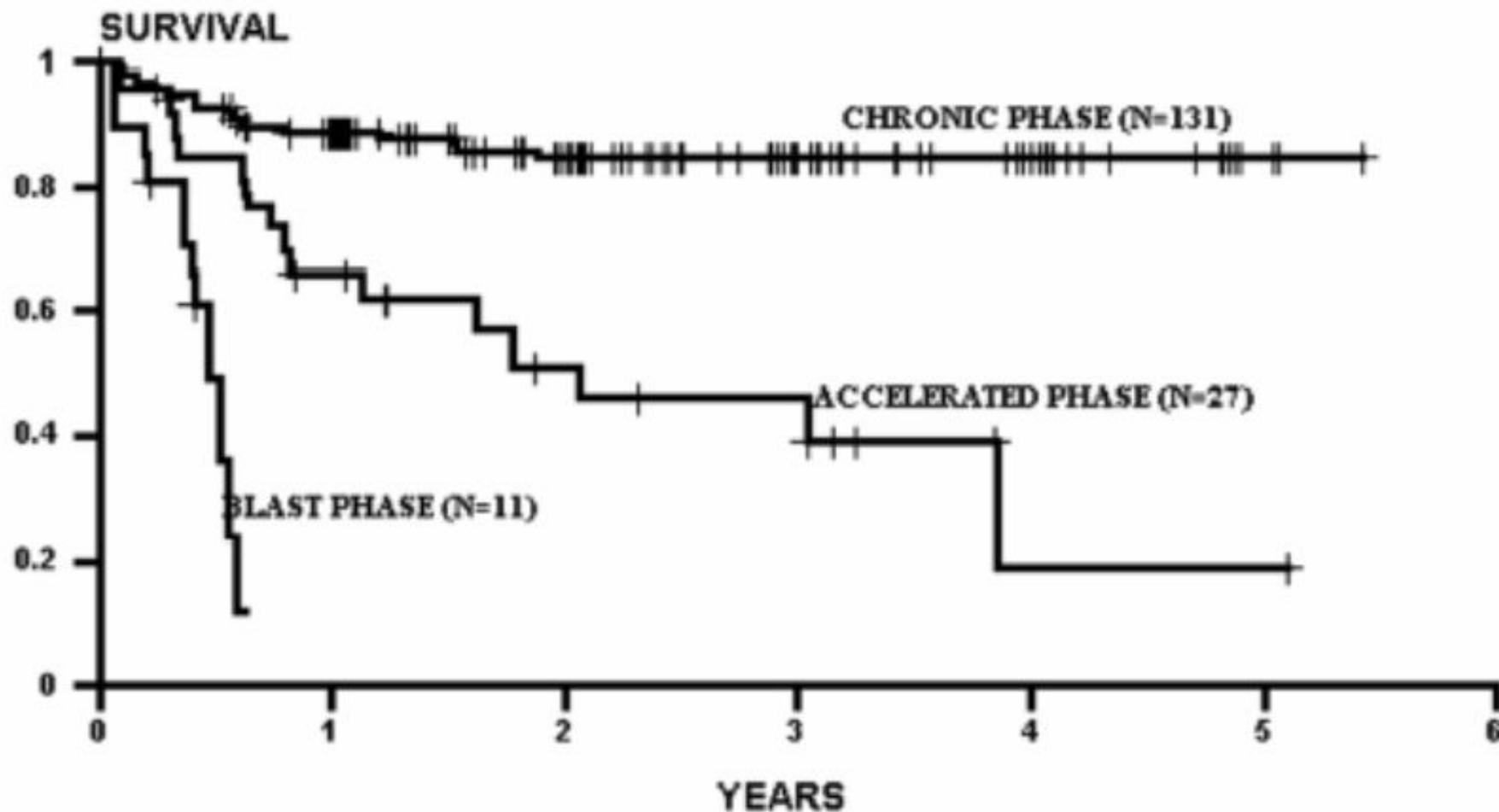
- менее 12 мес - 0 баллов
- более 12 мес – 1 балл

Зависимость исхода трансплантации факторов риска

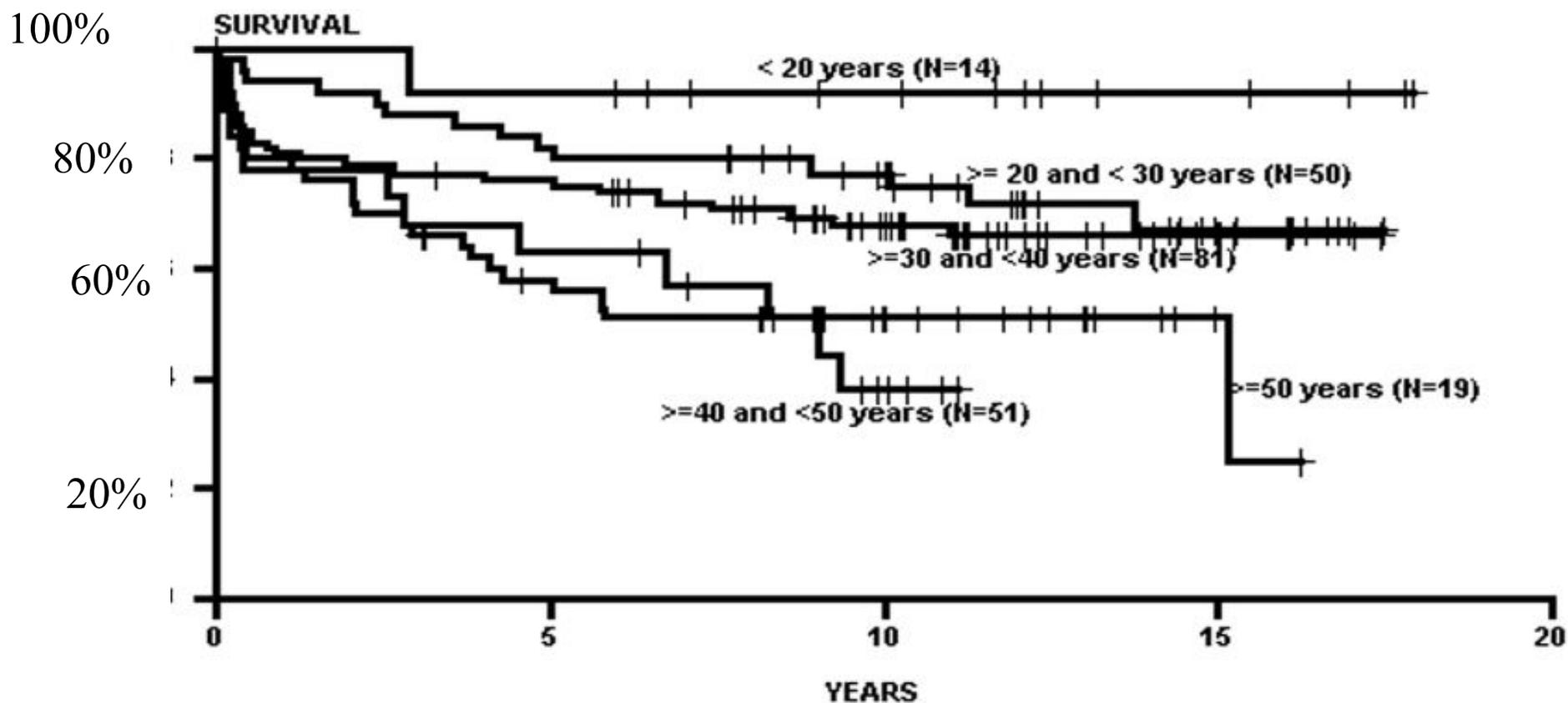


менее 1 балла - прогноз наиболее благоприятен, низкий риск, 5 летняя выживаемость при трансплантации в этом случае 75%,
сумма баллов 2 - 5 летняя выживаемость 65% ,
сумма баллов 3 – 5 летняя выживаемость 50%
сумма баллов 4 - 5 летняя выживаемость 35%,
более баллов 5 и выше лишь 12%.

Общая выживаемость больных ХМЛ после аллогенной трансплантации костного мозга в зависимости от стадии заболевания



ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА



Лечение больных хроническим миелолейкозом α -интерфероном

- **α -интерферон (реаферон, роферон, интрон
А) 3-5 млн.ед/м²/сутки**
- **Пэг-интрон, Пегасис
(пролонгированные формы) 0,75-7,5
мкг/кг раз в неделю**
- **α -интерферон + гидроксимочевина**

Эффективность лечения больных ХМЛ α - интерферон \pm Ara-C

- Полный гематологический ответ -
67-87%**
- Большой цитогенетический ответ –
35-49%**
- Цитогенетическая ремиссия -
11-32%**

Эффективность лечения больных ХМЛ α - интерфероном

5-летняя выживаемость – 70%

**10-летняя выживаемость больных с
цитогенетической ремиссией**

группа низкого риска – 90%

группа промежуточного риска – 75%

группа высокого риска – 50%

**67% больных остаются в полной
цитогенетической ремиссии**

**Лечение больных ХМЛ пожилого возраста в
хронической фазе заболевания**

гидроксимочевина 1,0 – 4,0 г/сутки

миелосан 2-8 мг/сутки

Лечение больных ХМЛ в прогрессирующей стадии и в период бластного криза

- **Гливек 600-800 мг в сутки, дазатиниб или комбинация с полихимиотерапией**
- **При достижении 2-й хронической фазы – принципы лечения в хронической фазе, скорейшее решение вопроса о трансплантации стволовых клеток**
- **При невозможности достижения 2-й**

Хронический нейтрофильный лейкоз

- цитогенетические изменения (Ph хромосома) обычно отсутствуют (μ -BCR-ABL, p230)
- количество лейкоцитов в крови увеличено за счет зрелых нейтрофилов,
- отсутствует левый сдвиг в лейкоцитарной формуле,
- отсутствует увеличение базофилов и эозинофилов в крови,
- клеточность костного мозга увеличена за счет гранулоцитов,
- щелочная фосфатаза нейтрофилов обычно увеличена,

Причины вторичных нейтрофилий

| Группы по этиологическому принципу | Состояния и заболевания |
|--|--|
| Физиологический нейтрофилез | беременность (третий триместр), эмоциональный стресс, выраженная физическая нагрузка, чрезмерное переохлаждение или тепловое воздействие, гиперкатехоламинемия, судороги, тошнота и рвота |
| Инфекции | Бактериальные, грибковые, вирусные (первые дни), рикетсиозные, вызванные спирохетами; на фоне выброса эндотоксина. |
| Воспаление и повреждение тканей | Инфаркт миокарда, травма, хирургическое вмешательство, аноксия, тромбозы и инфаркты, химическое или электрическое повреждение тканей, ожоги, реакции гиперчувствительности на лекарства, подагра, дерматиты, тиреоидиты, васкулиты, заболевания соединительной ткани |
| Метаболические нарушения | Диабетический ацидоз, уремия, эклампсия |
| Применение лекарств | Хлорпропамид, кортикостероиды, сердечные гликозиды, эпинефрин, гепарин, препараты лития, вакцины |
| Гематологические причины | Острые кровотечения, гемолиз, миелопролиферативные заболевания |
| Врожденные заболевания | Хроническая идиопатическая нейтрофилия, циклическая нейтрофилия, семейная нейтрофилия |

Хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром

- **Ph хромосома BCR-ABL транскрипт отсутствуют**
- **Количество эозинофилов в крови $> 1.5 \times 10^9/L$**
- **Диагноз устанавливается после исключения инфекций, воспалительных или неопластических причин эозинофилии (ХМЛ, ОМЛ с inv(16), лимфомы, лимфогрануломатоз)**
- **Признаки клонального заболевания - хронический эозинофильный лейкоз (Хромосомные нарушения с вовлечением локуса 4q12 (PDGFRA – platelet derived growth factor receptor α gene) и КИТ тирозин киназ : t(3;4)(p13;q12), t(4;7)(q11;q23), t(4;7)(q11;p13). Наиболее характерно наличие слитного гена FIP1L1- PDGFRA).**

Хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром

- эозинофилы зрелые и незрелые в периферической крови и костном мозге увеличены
- часто >2% бластов в крови и 5-19% в костном мозге
- отсутствие диспластических изменений
- ассоциированные с инфильтрацией костного мозга незрелыми эозинофилами анемия и тромбоцитопения
- быстро нарастающая слабость, потливость, похудание
- кожная сыпь
- спленомегалия почти 100%
- возможно вовлечение органов-мишеней
- эозинофилы зрелые и незрелые в периферической крови и костном мозге увеличены > 6 месяцев
- количество бластов в костном мозге <5%
- поражение внутренних органов (эндомиокардиальный фиброз, поражение легких, центральной нервной системы)
- поражение кожи (сыпь в виде крапивницы, ангионевротический отёк, отёк Квинке)
- тромбозмболические осложнения
- поликлоновое увеличение иммуноглобулинов (IgE)
- спленомегалия реже (40%)

Лечение хронического эозинофильного лейкоза



Гливек



гидроксимочевина



Преднизолон



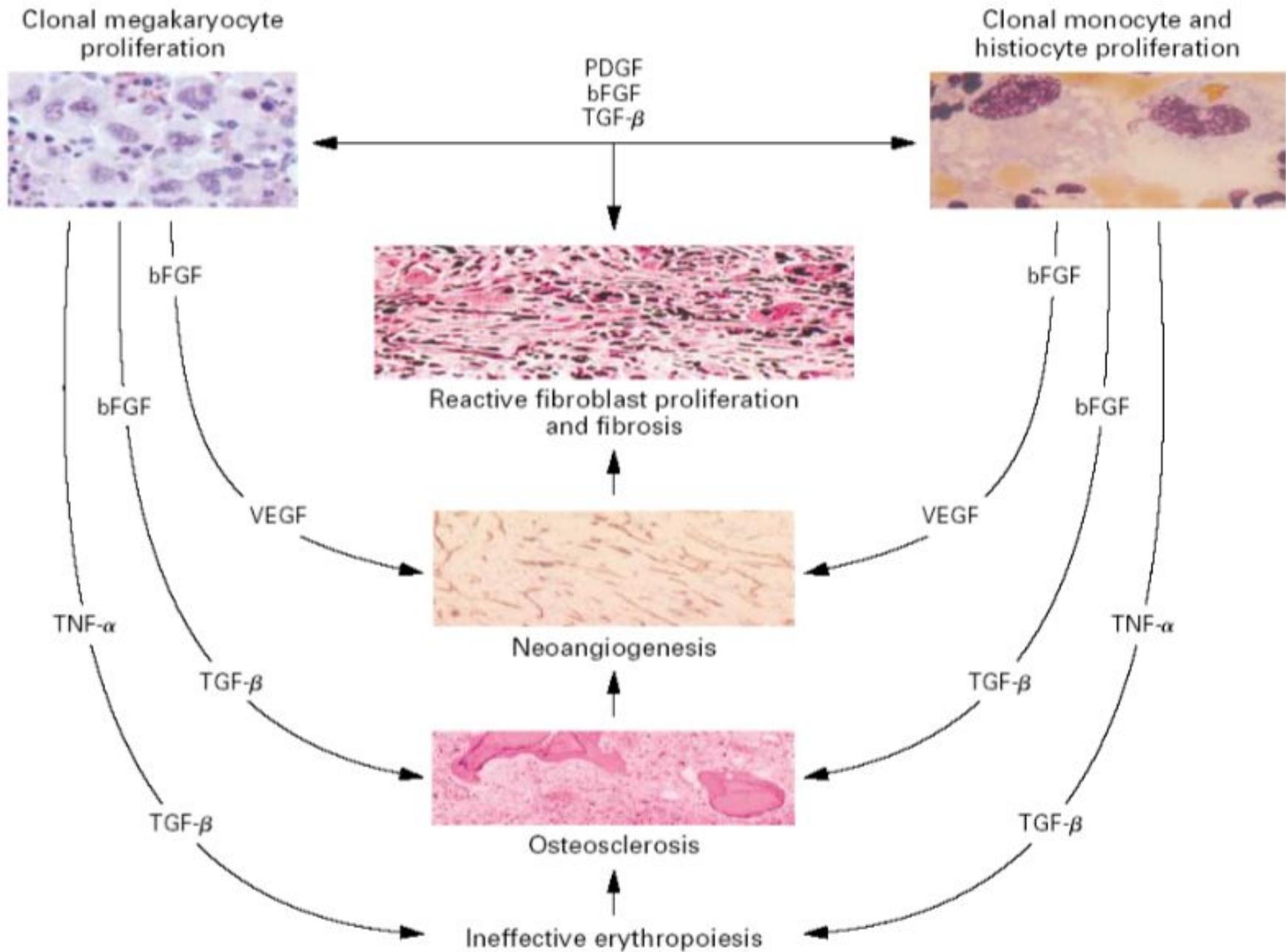
Полихимиотерапия



Трансплантация стволовых клеток

Идиопатический миелофиброз
(агногенная миелоидная метаплазия,
сублейкемический миелоз) – хроническое
миелопролиферативное заболевание,
характеризующееся ранним и
значительным развитием фиброза костного
мозга

Схема патогенеза миелофиброза



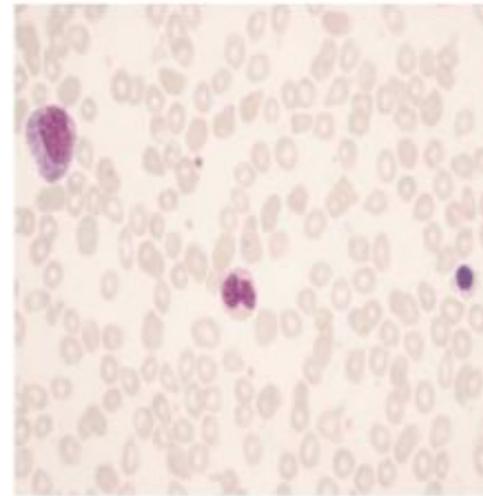
Патоморфология идиопатического миелофиброза

Стадии

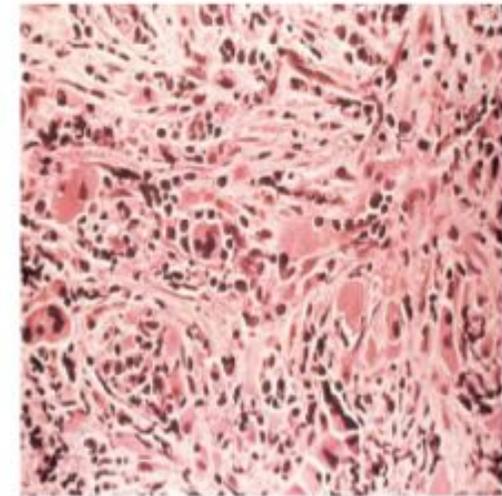
- 1. Клеточно-пролиферативная**
- 2. Коллагенового миелофиброза**
- 3. Клеточного истощения и гипоплазии**
- 4. Остеомиелосклероза и неоангиогенеза**

лейкоэритробластическая картина периферической крови (миелофтиз): умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, анемия, палочкоядерный сдвиг, единичные мета- и миелоциты, эритрокариоциты, каплевидные (tear-drop) эритроциты;

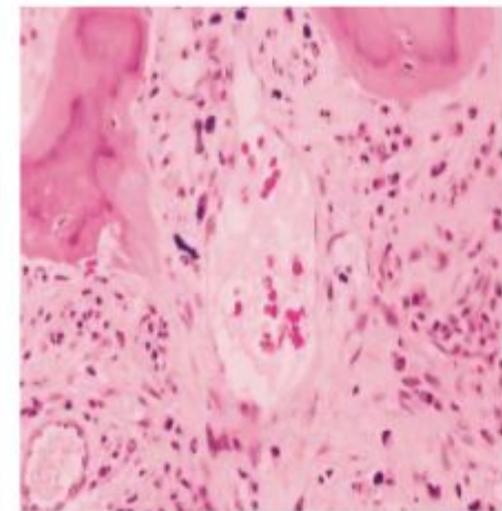
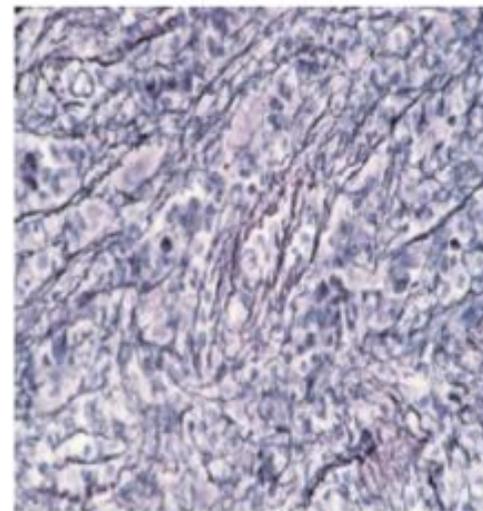
миелофиброз с гиперплазией мегакариоцитов и повышенным отложением ретикулиновых волокон, активным синтезом коллагена I и III типа; утолщением костномозговых трабекул (остеосклерозом) с увеличенным интрамедуллярным миелопоэзом в



A



B



Диагностические критерии (Michiels and Thiele)/ ВОЗ.

| Клинические критерии | Патоморфологические критерии |
|---|--|
| <p>A1 Отсутствие данных за ХМЛ и другие хронические миелопролиферативные заболевания, МДС</p> <p>A2 <u>Ранняя клиническая стадия:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - нормальный гемоглобин или анемия 1 ст. (гемоглобин < 130 г/л, но \geq 120 г/л); - незначительная или умеренная спленомегалия при пальпации или размеры селезенки > 11 см при УЗИ или КТ; - количество тромбоцитов > 400x10⁹/л | <p>V1 Признаки избыточной пролиферации мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков, относительное уменьшение эритроидных предшественников по данным цитологического и гистологического исследования костного мозга. Патологические скопления и увеличение числа атипичных гигантских мегакариоцитов со складчатыми, неправильной формы, дольчатыми ядрами и</p> |
| <p>A3. <u>Промежуточная (переходная) клиническая стадия</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Анемия 2 ст. (гемоглобин <120 г/л, но \geq 100 г/л) - Лейкоэритробластическая картина крови и каплевидные эритроциты - Спленомегалия, - Отсутствие прогностически неблагоприятных признаков* <p>A4. <u>Развернутая клиническая стадия</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Анемия 3 ст. (гемоглобин < 100 г/л) | <p>признаками нарушения созревания. МФ. Гистологические стадии ХрИМФ.</p> <p>МФ0. <u>Префиброзная стадия</u> (отсутствие ретикулинового фиброза в гистологических препаратах костного мозга)</p> <p>МФ1. <u>Ранняя стадия миелофиброза</u> (слабопроявляющийся ретикулиновый фиброз)</p> <p>МФ2. <u>Стадия явного миелофиброза</u> (явное увеличение ретикулиновых и/или коллагеновых волокон)</p> <p>МФ3. <u>Стадия распространенного выраженного</u></p> |

**Прогностически неблагоприятные признаки, характерные
для развернутой клинической стадии хронического
идиопатического миелофиброза (А4)**

- возраст старше 70 лет,
- уровень гемоглобина крови < 100 г/л,
- количество миелобластов в периферической крови $> 2\%$, количество эритробластов и нормобластов в периферической крови $> 2\%$,
- количество лейкоцитов в крови $> 20 \times 10^9$ /л,
количество тромбоцитов в крови $< 300 \times 10^9$ /л,

Наличие критериев А1 и В1 является обязательным условием для установления диагноза хронического идиопатического миелофиброза, остальные критерии подтверждают диагноз и позволяют верифицировать клиническую стадию заболевания.

- Начальная (префиброзная) стадия: А1+А2, В1+ МФ0
- Ранняя стадия : А1+А3, В1+МФ1, МФ2
- Стадия выраженного миелофиброза : А1+А4,
В1+МФ3

Итальянские критерии диагноза хронического идиопатического миелофиброза (Barosi G et al,1999)

I. Необходимые критерии.

А. Диффузный фиброз костного мозга

В. Отсутствие Филадельфийской хромосомы (t 9;22) и
BCR-ABL транскрипта

II. Дополнительные критерии.

1. Спленомегалия в независимости от выраженности

2. Анизоцитоз, пойкилоцитоз, каплевидные эритроциты

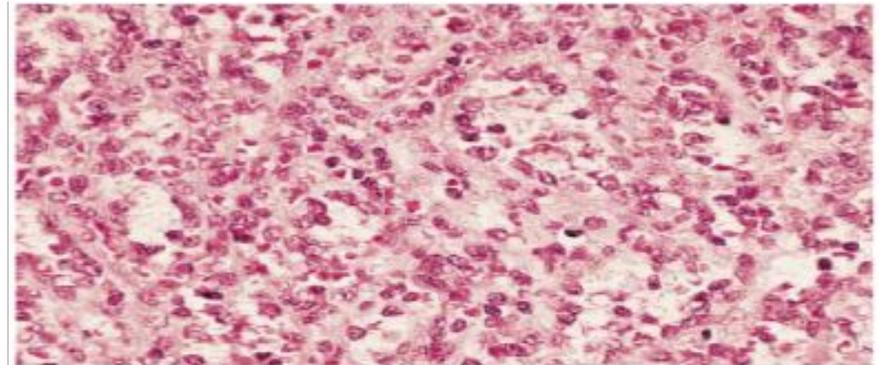
3. Наличие незрелых миелоидных клеток в периферической
крови

4. Наличие эритробластов в крови

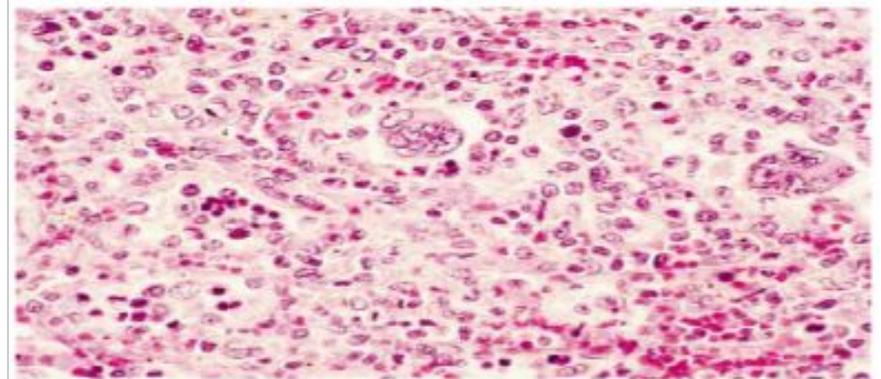
5. Кластерное расположение мегакариобластов и измененные
мегакариоциты в гистологических препаратах костного мозга

6. Миелоидная метаплазия

**экстрамедуллярный
гемопоз:**
**гепато- спленомегалия,
обусловленные
миелоидной
метаплазией**



A



B



C

Симптомы идиопатического миелофиброза

Симптомы, ассоциированные с

экстрamedуллярными очагами гемопоэза

(селезенка, печень, трубчатые кости ...)

- **увеличение селезенки (100%)**
- **увеличение печени (50%)**
- **портальная гипертензия (15%)**
- **увеличение лимфоузлов (20%)**

Симптомы идиопатического миелофиброза

Симптомы, ассоциированные с усиленным клеточным катаболизмом

Снижение массы тела

Повышение температуры

Гиперурикемия

Симптомы идиопатического миелофиброза

**Симптомы, ассоциированные с
недостаточностью костного мозга и изменением
количества и функции клеток крови**

Анемия

Геморрагический синдром

Тромбозы

Прогностически неблагоприятные факторы

- **Возраст > 64 лет**
- **Анемия (Hb < 100 г/л)**
- **Симптомы повышенного катаболизма**
- **Лейкоцитоз (лейкоциты > 30000 в 1 мкл)**
- **Лейкопения (лейкоциты < 4000 в 1 мкл)**
- **Появление бластов в крови ($\geq 1\%$)**
- **Цитогенетические нарушения (+8, 12p-)**

Дифференциальный диагноз миелофиброза

- **Острые лейкозы (М7) и МДС**
- **Другие хронические миелопролиферативные заболевания**
- **Миелопролиферативные заболевания с миелодисплазиями**
- **Волосатоклеточный лейкоз**
- **Лимфомы**
- **Множественная миелома**

Лечение идиопатического миелофиброза

- **Трансплантация аллогенных стволовых клеток**
(больным моложе 45 лет при наличии донора, 5 летняя выживаемость - 60%)
- **Химиотерапия гидроксимочевинной, бусульфаном, мелфаланом**
- **Андрогены (тестостеронэнантат 600 мг/неделю), эритропоэтин**
- **Спленэктомия, облучение селезенки**
- **Экспериментальные методы (α -интерферон, талидомид+преднизолон, анагрелид, сурамин (ингибитор TGF β рецептора фибробластов))**

**Эссенциальная тромбоцитемия –
хроническое миелопролиферативное
заболевание, характеризующееся
значительной гиперплазией
мегакариоцитарного ростка кроветворения
с устойчивым тромбоцитозом в
периферической крови**

Диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии

- **Количество тромбоцитов в периферической крови > $600 \times 10^9/\text{л}$ при неоднократном исследовании**
- **Исключение вторичных тромбоцитозов и других хронических миелопролиферативных заболеваний**
- **При цитологическом и гистологическом исследовании костного мозга выявляется увеличение числа миелокариоцитов, активных мегакариоцитов, в клетках отсутствуют признаки миелодисплазии**
- **При цитогенетическом исследовании**

Основные причины реактивного тромбоцитоза

| Острые состояния | Хронические причины |
|---|--|
| <p>Сразу после хирургического вмешательства</p> <p>Кровотечение</p> <p>Гемолиз</p> <p>Инфекции</p> <p>Повреждения тканей (острый панкреатит, инфаркт миокарда, травма, ожоги)</p> <p>Аортокоронарное шунтирование</p> <p>Период восстановления после химиотерапии или иммунной тромбоцитопении</p> | <p>Железодефицитная анемия</p> <p>Состояние после спленэктомии или функциональная аспления</p> <p>Метастатический рак, лимфомы</p> <p>Воспалительный процесс (ревматоидный артрит, васкулиты, аллергические реакции)</p> <p>Почечная недостаточность, нефротический синдром</p> |

Условия диагностики эссенциальной тромбоцитемии

- **Нормальное значение СОЭ**
- **Нормальное содержание сывороточного
железа, трансферрина, ферритина**
- **Отсутствием выявленной патологии при
рентгенографии легких, УЗИ брюшной
полости**

Клиническая картина эссенциальной тромбоцитемии обусловлена:

- **микроциркуляторными расстройствами
(эритромелалгия, головные боли,
нарушение зрения, стенокардия)**

- **тромбозами**

- **кровотечениями**

- **Причины начала терапии эссенциальной тромбоцитемии**
появление клиники тромбозов или наличие рецидивирующих тромбоэмболических осложнений в анамнезе;
- **появление клинически значимого (опасного для жизни) геморрагического синдрома;**
- **возраст старше 60 лет**
- **количество тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$;**
- **наличие факторов риска сердечно-сосудистых**

Терапевтическая тактика при эссенциальной тромбоцитемии

- Выжидательная тактика, дезагреганты – у молодых до уровня тромбоцитов в крови $1000-1500 \times 10^9/\text{л}$
- Анагрелид (имидазол-хинозолин) (0,5-5 мг/день) – полный ответ 96,7%
- Бусульфан – полный ответ 75%
- Гидроксимочевина – полный ответ 57%

Почему выжидательная тактика?

- **5-летнее наблюдение за лицами с гипертромбоцитозом в периферической крови показало, что эссенциальная тромбоцитемия диагностируется только у 3,4% пациентов**
- **При достижении полной ремиссии с помощью химиопрепаратов ее длительность в среднем 2 года**
- **Высокая частота (36%) вторичных лейкозов и МДС после использования алкилирующих препаратов (гидроксимочевина и бусульфидов)**

**Истинная полицитемия-
хроническое миелопролиферативное
заболевание, характеризующееся
пролиферацией 3-х ростков кроветворения,
повышенным образованием эритроцитов и,
в меньшей степени, лейкоцитов и
тромбоцитов**

Стадии эритремии

1 стадия – малосимптомного течения

2А стадия – эритремическая без миелоидной метаплазии селезенки

2Б стадия – эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки

3 стадия – постэритремической миелоидной метаплазии с миелофиброзом и без него

Клинические симптомы у больных истинной полицитемией

- **эритроцианотическая окраска кожи и слизистых**
- **кожный зуд**
- **артериальная гипертензия**
- **гиперурикемия**
- **сосудистые тромбофилические осложнения**
(эритромелалгия, головные боли, нарушения зрения, стенокардия)
- **тромбозы артериальных и венозных сосудов**
- **геморрагии и кровотечения**

Диагностические критерии истинной полицитемии

- **Нормальные значения насыщения артериальной крови кислородом (>92%)**
- **Увеличение объема циркулирующих эритроцитов** (метод метки с Cr51) (>36 мл/кг для мужчин и > 32 мл/кг для женщин)
- **спленомегалия**
- Повышенный гематокрит (>0,51 у М, >0,48 у Ж)
- Нормальное или сниженное содержание эритропоэтина в сыворотке крови (< 30 ед/л) или характерный рост ВФУ-Е
- Увеличение щелочной фосфатазы нейтрофилов (≥ 100)
- увеличение витамина В₁₂ в сыворотке > 900 пг/мл, витамин В₁₂ связывающей способности сыворотки крови (> 2200

Лечение истинной полицитемии



Эритроцитозферез раз в 3-6 месяцев с поддержанием уровня гематокрита $< 0,41$

Терапевтические опции при истинной полицитемии

| | |
|--------------------------------------|---|
| Эритроцитоз | флеботомия |
| Зуд | Антигистаминные, PUVA-терапия (псорален+УФО), α-интерферон, гидроксимочевина |
| Спленомегалия | α-интерферон, гидроксимочевина, спленэктомия, облучение селезенки |
| Тромбоцитоз | Анагрелид, α-интерферон, гидроксимочевина |
| Геморрагии | Редукция тромбоцитоза и лейкоцитоза α-интерфероном или гидроксимочевиной, |
| Эритромелалгии, головная боль | Аспирин, анагрелид, α-интерферон, гидроксимочевина |
| Симптомы гиперурикемии | аллопуринол |

Хронический миеломоноцитарный лейкоз

**Хроническое миелопролиферативное
заболевание, характеризующееся
признаками повышенной пролиферативной
способности гранулоцитарного и
моноцитарного ростков кроветворения,
наличием диспластических изменений в 1-3-
х ростках гемопоэза**

Диагностические критерии хронического миеломоноцитарного лейкоза

- количество моноцитов в крови $>1.0 \times 10^9/L$
(100% !) более 3-х месяцев
- количество лейкоцитов в крови $>12 \times 10^9/L$ (50%)
- анемия
- клеточность костного мозга увеличена, бластов и промиелоцитов $<20\%$
- хромосомные нарушения у большинства больных (как при МДС),
Ph хромосома и *BCR-ABL* отсутствуют
- увеличение лизоцима в сыворотке и моче

клиническая картина ХММЛ вариабельна:

- отсутствие симптомов**
- слабость, ночные поты, похудание**
- специфическое поражение кожи и слизистых**
- спленомегалия (>50%)**
- гепатомегалия**
- накопление жидкости в серозных полостях
(перикард, плевра, брюшная полость, суставы)
за счет специфической инфильтрации**

Лечение в зависимости от агрессивности

**ТЕЧЕНИЯ (наблюдение, гидроксимочевина, этопозид,
полихимиотерапия, трансплантация стволовых клеток)**

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

- **Клональное заболевание, обусловленное дисрегуляцией системы Ras, приводящей к селективной гиперчувствительности стволовых клеток к GM-CSF**
- **возраст <5 лет**
- **моноцитоз, нейтрофилез, анемия и тромбоцитопения**
- **выраженная гепатоспленомегалия,**
- **увеличение в крови фетального гемоглобина**
- **отсутствие хромосомных нарушений >80% больных**
- **отсутствие Ph хромосомы и *BCR-ABL***

Атипичный хронический миелолейкоз

- **отсутствие Ph хромосомы и BCR-ABL**
- **хромосомные нарушения**
- **диспластические изменения гранулоцитарного ростка, часто 3-х линейная миелодисплазия**
- **может быть моноцитоз,**
- **не бывает базофилии**