

# **Хронические миелопроли- феративные заболевания**

**И.А. Новикова**

# Хронические лейкозы

Группа опухолей кроветворной ткани, возникающих вследствие опухолевой трансформации стволовых полипотентных клеток или коммитированных клеток-предшественников.

- Миелопролиферативные заболевания
- Лимфопролиферативные заболевания

# Эпидемиология лейкозов

Шире распространены в высокоразвитых странах. В Европе ( и в Беларуси) 8-10 случаев на 100 тыс населения в год. Смертность от лейкозов составляет около 1% от общей смертности, 4-5% смертности от злокачественных опухолей. У детей - около 50% смертности от злокачественных опухолей.

# Эпидемиология лейкозов

## (продолжение)

### Факторы, способствующие развитию заболевания:

- ❖ Химические – эндо- и экзогенные (бензол, цитостатики, антибиотики(левомицетин) и др)
- ❖ Физические – ионизирующее излучение, вибрация, резкие колебания температуры. Особенно - сочетание малых доз радиации с химическими факторами.
- ❖ Лейкозогенные вирусы.
- ❖ Иммунодефициты.
- ❖ Наследственные факторы. Передается нестабильность хромосом в определенном ряду клеток.
- ❖ Неполноценность репаративных процессов в организме.

# Заболевания миелоидной группы лейкозов

ХМЗ: хронический миелолейкоз (BCR/ABL<sup>±</sup>), эритремия (истинная полицитемия), первичный (идиопатический) миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, хронический эозинофильный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, мастоцитоз, ХМЗ неклассифицируемое.

ХМЗ с миелодисплазией:

хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичный ХМЛ (BCR/ABL<sup>-</sup>), ювенильный хр. миеломоноцитарный лейкоз, ХМЗ с миелодисплазией.

# Хронический миелолейкоз

**Возраст - 20—60 лет, реже в старческом, совсем редко у детей до 10 лет. Одинаковая частота у мужчин и женщин.**

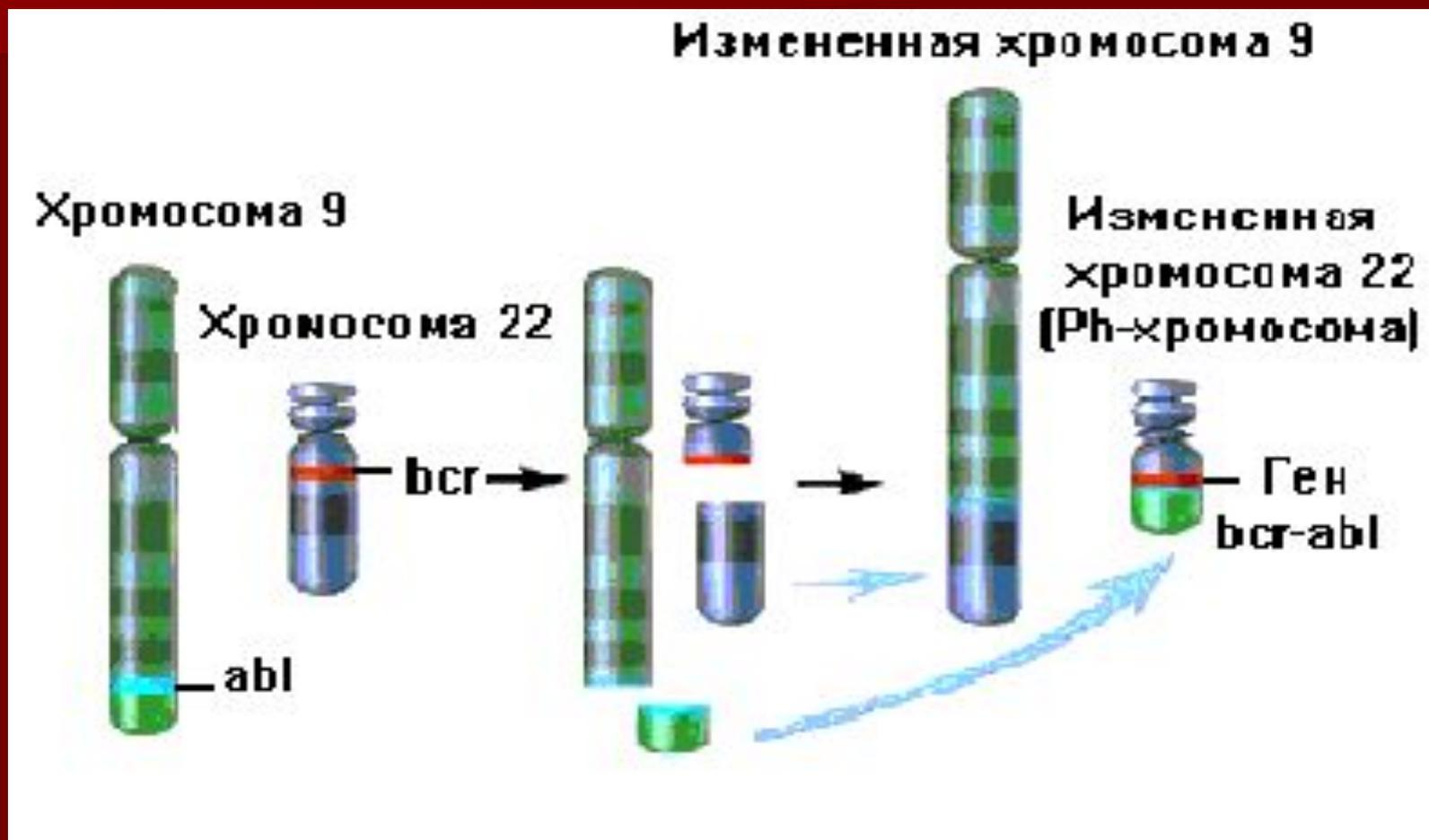
**Морфологический субстрат опухоли - созревающие и зрелые гранулоциты, чаще всего нейтрофилы (выделяют и эозинофильные варианты ХМЛ).**

# Патогенез хронического миелолейкоза

Злокачественная трансформация СКК, сохраняющей способность к дифференцировке и созреванию до зрелой. Первичное поражение костного мозга → нарастание опухолевой массы → вытеснение нормальных ростков кроветворения (неэффективный эритропоэз, аутоантитела к эритрокариоцитам и тромбоцитам, анемия и тромбоцитопения → замещение жирового костного мозга, инфильтрация лейкозными клетками органов и тканей: лейкостазы в сосудах, нарушения мозгового кровообращения, сплено-, гепатомегалия.

По мере прогрессирования заболевания → мутации в опухолевом клоне → развитие новых субклонов с высокой пролиферативной активностью → потеря способности к созреванию → терминальная стадия.

# Образование филадельфийской хромосомы



# Филадельфийская хромосома

Филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) - хромосомный маркер опухолевого клона при ХМЛ - транслокация  $t(9,22)$  - перенос протоонкогена *c-abl* из обычного положения на 9-й хромосоме в расположение гена *bcr* на 22-й хромосоме с образованием химерного гена *bcr/abl*. Продукт этого гена функционирует как тирозинкиназа, идентичная продукту гена *c-abl*, но с повышенной ферментативной активностью.

Ph хромосома выявляется весь период болезни.

До 95% случаев ХМЛ — Ph позитивные

5—8% ХМЛ взрослых и все у детей 3-5 лет - Ph –негативное заболевание (более агрессивное, меньше продолжительность жизни)

Выявление Ph-хромосомы: ПЦР или с помощью ДНК-зондов

# Клиническое течение ХМЛ

**Начальная стадия.** Первые проявления - астенический синдром, "летучие" боли в суставах, тяжесть в левом подреберье (увеличение селезенки).

**Развернутая стадия:** увеличение селезенки, позже печени, иногда л/у, ↑ астенический синдром. Анемия, присоединяются интеркуррентные заболевания (пневмония, ДВС-синдром), патология почек (гиперурикозурия).

**Терминальная стадия ХМЛ:** нарастание интоксикации и дистрофических изменений в органах, кахексия, кровоточивость, тромбозы.

# Лабораторные показатели при ХМЛ

На 1 стадии периферическая кровь:

- лейкоциты  $\uparrow\uparrow$  (выше  $20-30 \times 10^9/\text{л}$ , иногда более  $100 \times 10^9/\text{л}$ )
- умеренный эритроцитоз
- Нв в норме, позже  $\downarrow\downarrow$
- нейтрофилез, сдвиг влево до миелоцитов
- $\uparrow\uparrow$  эозинофилы и/или базофилы (ассоциация). **Большое количество базофилов в момент диагностики – плохой прогностический признак.** Морфология гранулоцитов существенно не изменена
- нормобласты (обычно у больных с резко увеличенной селезенкой)
- единичные бласты (иногда)
- СОЭ в норме
- тромбоциты в норме.  $\downarrow\uparrow$  - плохой прогностический признак, который может быть первым проявлением миелоидной пролиферации.

# Лабораторные показатели при ХМЛ

**Пункция КМ на 1 стадии:**

- Гиперплазия клеток гранулоцитарного ряда (за счет незрелых и зрелых форм), соотношение лейко:эритро – до 10:1.
- количество эритрокариоцитов – норма или относительно снижено.
- бластные клетки - не более 5% (приблизительно у 1/3 больных)

**Трепанобиопсия – гистологически уменьшено количество жировой ткани, истончены костные балки, гиперплазия клеток гранулоцитарного ряда.**

**Биохимические показатели: ↑↑↑ содержание мочевой кислоты в сыворотке – (отражает уровень интоксикации). Остальные показатели – в зависимости от особенностей заболевания. Может быть увеличен уровень гистамина, В12.**

# Лабораторные показатели при ХМЛ

## *Развернутая стадия периферическая кровь:*

- нарастающий лейкоцитоз (до 100 и более  $\times 10^9/\text{л}$ )
- увеличение доли миело-, промиелоцитов, уменьшение с/я
- увеличение количества эозинофилов и/или базофилов
- изменение морфологии гранулоцитов (атипичные формы, снижение специфической зернистости, вакуолизация ядра и цитоплазмы, полиморфизм ядер - анизоцитоз, анизохромия, увеличение площади ядра, гипо- или гиперсегментация)
- бласты от 5 до 10%
- анемия (нормо- или гиперхромная), макроцитоз

# Лабораторные показатели при ХМЛ в развернутой стадии (продолжение)

## Костный мозг :

- гиперклеточный, соотношение лейко /эритро 20:1 и более
- увеличение незрелых форм гранулоцитов
- абсолютное уменьшение количества эритрокариоцитов
- мегакариоциты в норме

**Цитохимия:** ↓↓ активности щелочной фосфатазы и миелопероксидазы

# Динамика показателей в процессе лечения ХМЛ

Продолжительность жизни без лечения – 2-3 года, при лечении - около 5 лет (1-11). Лечение улучшает качество жизни. Необходим частый контроль количества лейкоцитов, а иногда и тромбоцитов (через 1-2 дня, у некоторых больных каждый день).

**Нельзя допускать быстрого снижения количества лейкоцитов (ОПН вследствие гиперурикозурии).**

Под влиянием лечения у больных развивается ремиссия. Картина крови: полная норма или небольшой п/я сдвиг.

# Картина крови при рецидиве

**Рецидив неизбежен.** Картина крови при рецидиве: выраженное изменение морфологии клеток - пельгеризация одновременно с гиперсегментацией, агранулярность, асинхронность созревания ядра и цитоплазмы (базофилия цитоплазмы), анемия чаще гиперхромная макроцитарная, мегалобласты в крови, кольца Кебота (следствие действия цитостатиков).

# Динамика показателей в процессе лечения ХМЛ

## Предвестники терминальной стадии:

- ◆ Анемия выраженной степени
- ◆ Увеличение базофилов
- ◆ Моноцитоз
- ◆ Появление нормобластов
- ◆ Фрагментация ядер мегакариоцитов

Главный признак терминальной стадии – ухудшение состояния больного и картины крови на фоне активного лечения.

# Лабораторные показатели при ХМЛ в терминальной стадии

## Периферическая кровь:

- Лейкоцитоз (до  $1000 \times 10^9/\text{л}$ )
- Анемия макроцитарная гиперхромная
- Мегалобласты
- Тромбоцитопения
- Нейтропения
- Бласты до 30% более (в бластном кризе)
- Миелемия – картина крови напоминает картину КМ.

## Костный мозг:

- Бласты (15-99)
- Резкое угнетение грануло-, эритро- и тромбоцитопоэза
- Полиморфизм клеток, ядер (уродливая форма, сегментация)

# Варианты ХМЛ, исходы

**Эозинофильный вариант** - преобладание преимущественно зрелых эозинофилов при отсутствии или малом количестве незрелых форм. Однако иногда возможно большое число эозинофильных миелоцитов.

**Базофильный вариант** - преобладание базофилов в клеточном субстрате.

**Исходы ХМЛ:** бластный криз (наиболее часто), миелофиброз, гематосаркома.

# Дифференциальная диагностика ХМЛ:

- **Лейкемоидные реакции нейтрофильного типа**
- **Сублейкемический миелоз (миелофиброз).**

# *Иммунологический фенотип бластов*

<b>Дифференцировочные антигены</b>	<b>Вариант бластного криза</b>
<b>CD34 HLA DR</b>	<b>Стволовоклеточный (15%)</b>
<b>Миелоидные и лимфоидные</b>	<b>Смешанный</b>
<b>CD10 CD19 HLA DR</b>	<b>Лимфобластный (20%)</b>
<b>CD15</b>	<b>Миелобластный (60%)</b>
<b>CD13 CD14 CD11b</b>	<b>Миеломонобластный</b>
<b>Гликофорин А</b>	<b>Эритробластные</b>
<b>CD41 или CD61</b>	<b>Мегакариобластные</b>

**На протяжении бластного криза может наблюдаться переключение иммунологического фенотипа бластной клетки с миелоидного на лимфоидный и наоборот.**

# Первичный миелофиброз

**Первичный миелофиброз (сублейкемический миелоз) — хроническое миелопролиферативное заболевание с пролиферацией мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков и развитием фиброза. Опухолевая трансформация на уровне СКК или клетки предшественницы миелопоэза.**

**Морфологический субстрат заболевания - клетки грануло-, тромбоцитопоэза.**

# Патогенез сублейкемического миелоза

Мутации генов, обеспечивающих дифференцировку клеток миелоидного ростка (GATA-1, JAK-2) → пролиферация мегакариоцитов, моноцитов/макрофагов, гистиоцитов → повышение секреции ростовых факторов (фактор роста фибробластов, тромбоцитарный, сосудистый, ростовые факторы и др.) → пролиферация фибробластов → синтез ими коллагена + синтез фактора, ингибирующего активность коллагеназы (мегакариоциты) → фиброз КМ, остеосклероз → лейкозная инфильтрация в других органах (селезенка, л/у, печень)

# Клиническая картина миелофиброза

**Заболевание встречается чаще в пожилом возрасте. Проходит те же стадии развития, что и ХМЛ. Преобладает доброкачественное многолетнее течение болезни с медленным увеличением размеров селезенки.**

# Клиническая картина миелофиброза

## *Основные симптомы болезни:*

- спленомегалия при сублейкемической (алейкемической) картине крови
- миелофиброз костного мозга
- миелоидная метаплазия селезенки, печени, редко л/у

*Начальная стадия* - клиника не выражена, спленомегалия.

*Развернутая стадия.* Гепатоспленомегалия, анемия, поражение других органов (экстрамедуллярное кроветворение), геморрагический синдром (тромбоцитопения), чаще в ЖКТ, интеркуррентные инфекции.

# Лабораторные признаки миелофиброза

## *Периферическая кровь:*

- *Лейкоцитоз* ( $10,0—20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ )
- Незначительный сдвиг (до миелоцитов)
- Изменение морфологии нейтрофилов (асинхронность созревания ядра и цитоплазмы, агранулярность, гипо- и гиперсегментированность)
- Анемия нормо- или гиперхромная
- Анизоцитоз, пойкилоцитоз, нормобласты, невысокий ретикулоцитоз.

# Лабораторные признаки миелофиброза (периферическая кровь)

- Тромбоцитоз - в начальной стадии заболевания 400—600 • 10<sup>9</sup>/л, по мере развития лейкоза 1 млн и более, держится долго и может являться причиной нарушений гемостаза. На поздних этапах – тромбоцитопения (вследствие фиброза). Резко нарушена морфология тромбоцитов (анизоцитоз, макроформы и т.д.)
- Биохимические исследования: гиперурикоземия, гиперурикозурия, особенно в период цитостатической или лучевой терапии.

# Картина КМ при миелофиброзе

## Пунктат КМ:

Изменения варьибельны, в зависимости от преобладания одно-, двух- или трехросткового поражения кроветворения и миелофиброза в костном мозге.

Клеточность КМ увеличена, соотношение лейко/эритро ↑. Мегакариоциты ↑, атипия (гигантские, складчатые ядра. Нарушение созревания и др.).

Цитохимия: ↑↑ щелочной фосфатазы и ШИК.

Биоптат лучше, чем пунктат: миелофиброз с гиперплазией мегакариоцитов, утолщение костномозговых трабекул (остеосклероз).

# Критерии диагноза

## Основные:

- Атипичные мегакариоциты в КМ, гиперплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков
- Отсутствие диагностических критериев другого ХМЗ
- Генетические мутации

## Дополнительные:

- Нормобласты в ПК
- Анемия
- Спленомегалия
- Повышение ЛДГ

# Терминальная стадия миелофиброза

## Исходы миелофиброза:

- **бластный криз по типу острого миелолейкоза, острого миеломоноцитарного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза**
- **аплазия кроветворения**
- **трансформация в ХМЛ**
- **развитие гематосаркомы селезенки и лимфатических узлов.**

# Эритремия.

**Истинная полицитемия, болезнь Вакеза—Ослера —хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся избыточным эритропозом в отсутствие физиологических стимулов.**

**Встречается преимущественно у лиц пожилого возраста.**

# Эритремия - патогенез

Мутация гена JAK-2 (янус-киназа) → повышенная пролиферация эритроцитов (в большей степени), гранулоцитов и тромбоцитов (в меньшей) → Тотальная гиперплазия трех ростков миелопоэза, преимущественно эритрокариоцитов, сохраняющих способность к дифференцировке и созреванию → накопление опухолевой массы → увеличение количества эритроцитов в сосудистом русле, синусах костного мозга, селезенке → нарушение реологии крови → гипоксия тканей и тромботические осложнения → постепенное снижение пролиферативной активности клеток 1, 2 или 3 ростков с развитием анемии, тромбоцитопении или нейтропении → фиброзное перерождение костного мозга с редуцированием гемопоэза или с выраженной гиперплазией гранулоцитов по типу ХМЛ.

# Клинические проявления эритремии

**В начальной стадии** - астения, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, цианоз кожи и слизистых оболочек, кровоточивость десен.

**Развернутая — эритремическая стадия** — более продолжительная по времени. Сплено-, гепатомегалия (меньше), тромботические осложнения, чаще флеботромбозы, нарушение трофики тканей (сильные постоянные боли в ногах), гиперурикемия и урикозурия.

**Терминальная стадия** - осложнения, связанные с поражением органов и сосудов: цирроз печени, тромбоз сосудов головного мозга.

Исходы эритремии: бластный криз, гематосаркома, ХМЛ, гипоплазия кроветворения и миелофиброз.

# *Лабораторные показатели при эритремии*

## **Периферическая кровь:**

- ❖ увеличение количества эритроцитов ( $6—7 \cdot 10^{12}/л$  и более)
- ❖ увеличение концентрации гемоглобина (170 г/л и более)
- ❖ повышение гематокрита (60—85%)
- ❖ повышение вязкости крови (8—16 ед и более)
- ❖ низкая СОЭ (до 4 мм/ч и ниже)
- ❖ нарушение ретракции кровяного сгустка
- ❖ тромбоцитоз ( $500 \cdot 10^9/л$  и выше)
- ❖ лейкоцитоз  $15 - 20 \cdot 10^9/л$  , со сдвигом до миелоцитов реже миелобластов и незначительной эритробластемией. Изменение морфологии нейтрофилов (анизоцитоз, полиморфизм ядер, грубая зернистость)

## **Цитохимия:**

↑↑ щелочная фосфатаза и ШИК реакция в нейтрофилах (снижаются при прогрессировании)

# *Особенности КМ при эритремии*

**Стернальная пункция при эритремии не имеет большого диагностического значения, так как пунктат обычно содержит преимущественно эритроциты. Более информативна трепанобиопсия: гиперплазия красного ростка, уменьшение лейко-эритробластического соотношения, увеличение количества мегакариоцитов и различной степени выраженности фиброз.**

# Критерии диагноза

## Основные

- Увеличение Нв
- Мутация JAK-2
- Повышение насыщения артериальной крови кислородом (более 92%)
- Спленомегалия

## Дополнительные

- Панмиелоз при трепанобиопсии
- Снижение сывороточного эритропоэтина
- Образование эндогенных эритроидных колоний *in vitro*
- Лейкоцитоз
- тромбоцитоз

# Хронический моноцитарный лейкоз

Опухоль миелоидной ткани. Морфологический субстрат - зрелые и незрелые моноциты.

**Патогенез.** Опухолевая трансформация КОЕ-М → пролиферация моноцитоидных клеточных элементов в костном мозге → увеличение их содержания в крови → инфильтрация селезенки и печени.

**Клиника.** Встречается у людей старше 50 лет, редко у детей первого года жизни.

Длительное время выраженная симптоматика отсутствует (часто случайно диагностируется). Сплено-гепатомегалия.

Продолжительность жизни около 8—10 лет

Исход заболевания - бластный криз.

# Лабораторные показатели при ХмонЛ

## Периферическая кровь:

- умеренный лейкоцитоз
- нарастающий моноцитоз (более 20%).  
Морфология моноцитов сохранена.  
Промоноциты, монобласты обнаруживаются чаще в терминальной стадии болезни.
- Нормо- или гиперхромная анемии (на поздних стадиях)
- Тромбоцитопения (на поздних стадиях)

В моче и крови - высокое содержание лизоцима.

# Лабораторные показатели при ХмонЛ

**Костный мозг.** Длительное время не изменяется. При прогрессировании повышается клеточность, нарастает моноцитоз. Соотношение лейко/эритро близко к нормальному. Моноцитоз может быть не одинаково выражен в костном мозге и крови. Нередко моноцитоз крови превышает количество моноцитов костного мозга.

**Цитохимия:** слабая положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, гликоген, высокая активность неспецифической эстеразы (ингибируемая фторидом натрия).

# Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Возникает в результате опухолевой трансформации КОЕ-ГМ. Морфологический субстрат - клетки моноцитарного и миелоидного ряда (монобласты, промоноциты, моноциты, миелобласты, гранулоциты).

**Патогенез:** опухолевый рост → подавление эритро- и тромбоцитопоэза → недостаточность костномозгового кроветворения.

**Клиника.** Аналогична ХМонЛ, однако чаще отмечается спленомегалия. Продолжительность жизни 5—10 лет.

# Лабораторные показатели при ХММЛ

## *Периферическая кровь:*

- лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов и метамиелоцитов, единичные бласты, абсолютный моноцитоз (более 1000 в 1 мкл крови).
- Большинство моноцитов не отличается от нормальных, однако встречаются моноциты с более грубой зернистостью, резко выражен полиморфизм ядер. **Критерии диагностики (ФАБ):** бластов в крови более 5%, абсолютный моноцитоз более  $10^9$ /л.

*Костный мозг:* нормо- или гиперклеточный. Бласты от 5 до 20%, повышено содержание незрелых гранулоцитов, преимущественно миелоцитов. **Признаки дисэритропоэза и дисгранулоцитопоза.**

В моче и крови - высокая концентрация лизоцима.

Исход - бластный криз.

# Хронический мегакариоцитарный лейкоз

**Хронический мегакариоцитарный лейкоз (идиопатическая, геморрагическая тромбоцитемия) — миелопролиферативное заболевание с преимущественным поражением мегакариоцитарного ростка. Встречается чаще у лиц пожилого возраста, реже у лиц моложе 60 лет и детей. Продолжительность жизни 12—15 лет. Исход: бластный криз.**

# Хронический мегакариоцитарный лейкоз (клиника)

Увеличение селезенки (небольшое), но прогрессирует по мере развития болезни, реже гепатомегалия, медленно нарастающая анемия, тромботические осложнения в виде флеботромбозов и тромбофлебитов, вплоть до развития ДВС-синдрома (вследствие нарушения ангиотрофической функции тромбоцитов и эндотелия сосудов, стазы в сосудах).

# Лабораторные показатели при ХМКМ

## Периферическая кровь:

- **гипертромбоцитоз** до 0,5—1,5 млн. и более. Морфология тромбоцитов изменена: **анизоцитоз**, **гигантские** и **уродливые формы**, **гипогранулярность**.
- **фрагменты ядер мегакариоцитов**
- **умеренно выраженная анемия**
- **лейкоцитоз со сдвигом влево**

**Костный мозг:** **гиперклеточный** (но **жировая ткань** сохранена), **гипермегакариоцитоз** (5—6 и более в поле зрения) с нарушением морфологии клеток — **гигантские мегакариоциты** с **многолопастными ядрами**, **мелкие формы**. При прогрессировании - **фиброз костного мозга**.

БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ !!!