

**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**

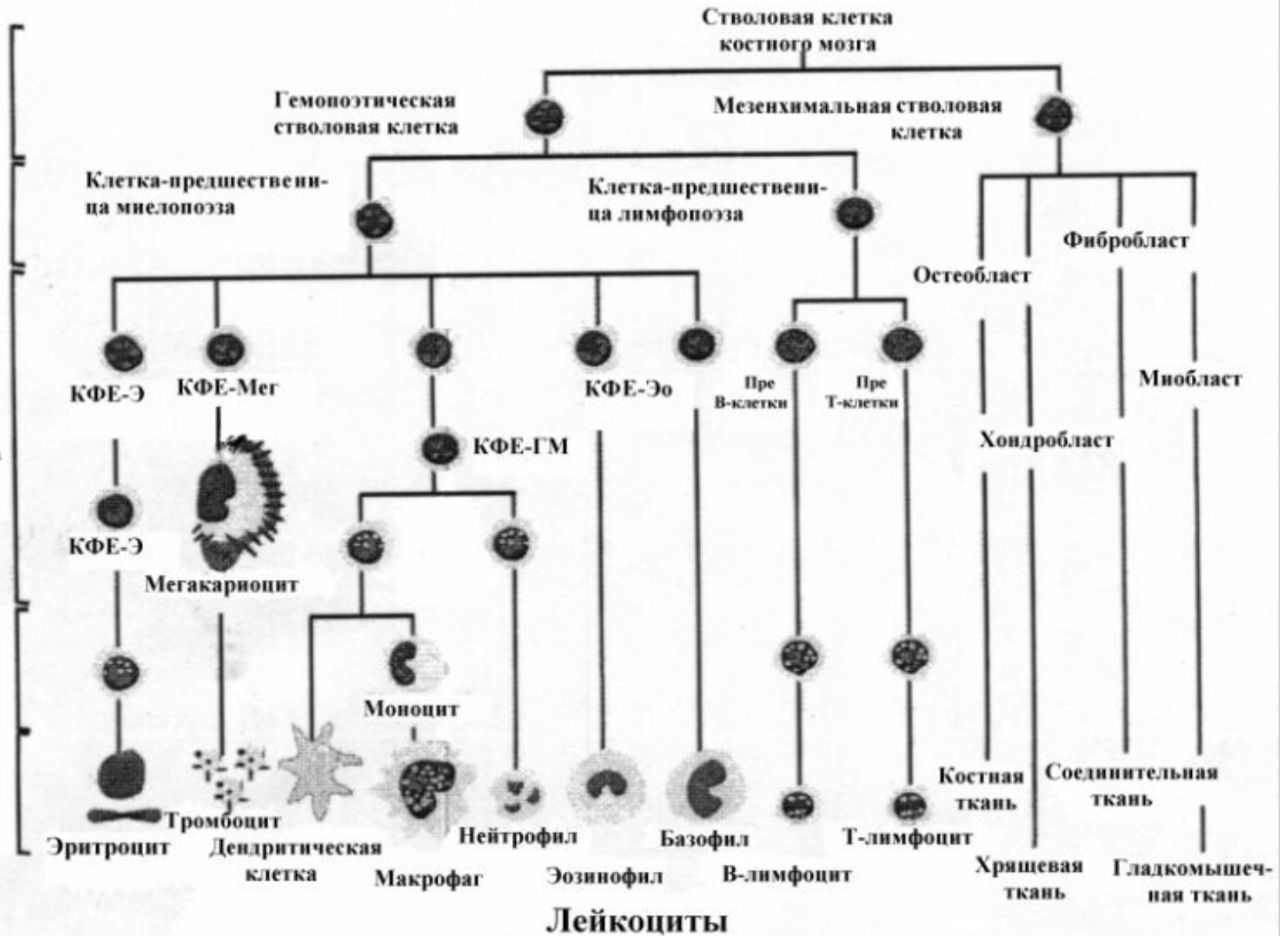
Пул
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК

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

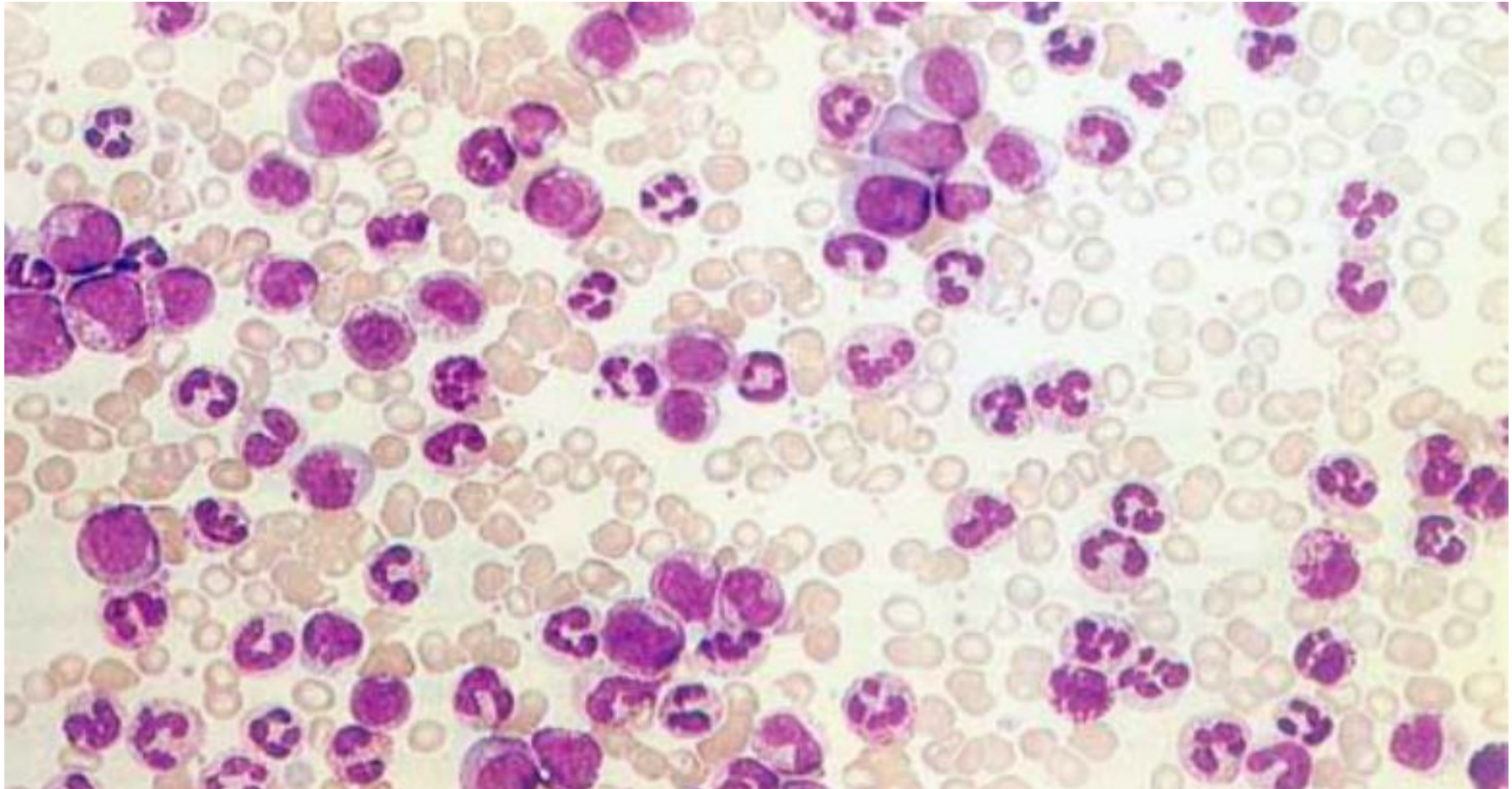
Атипичный хронический миелолейкоз

**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



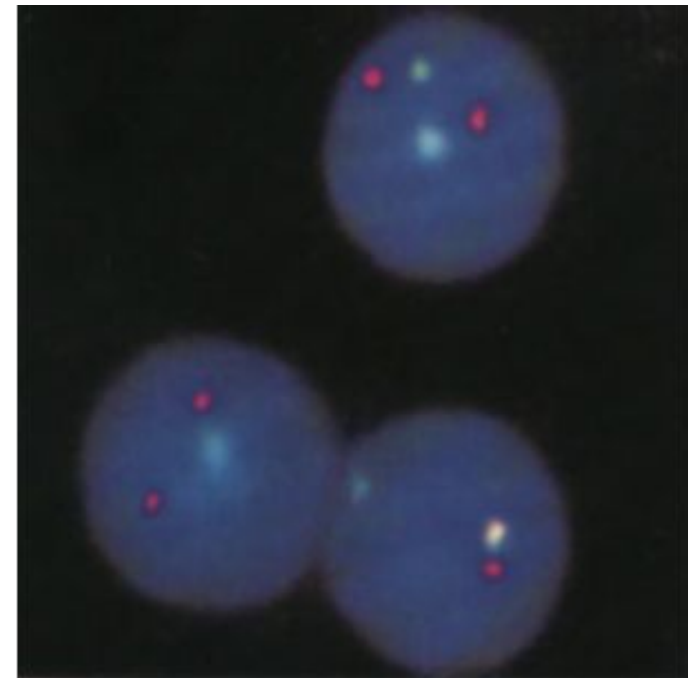
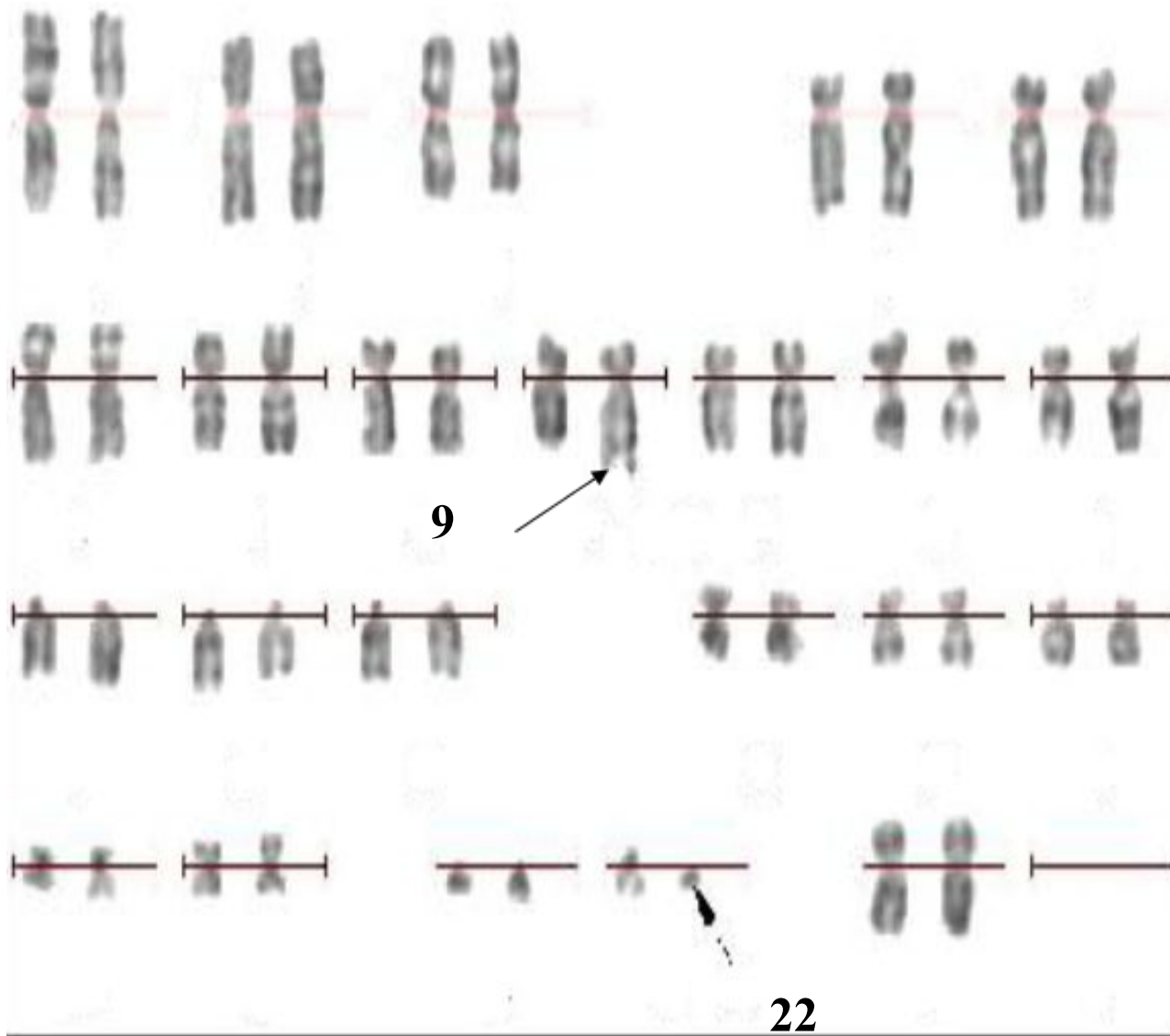
15% ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА

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

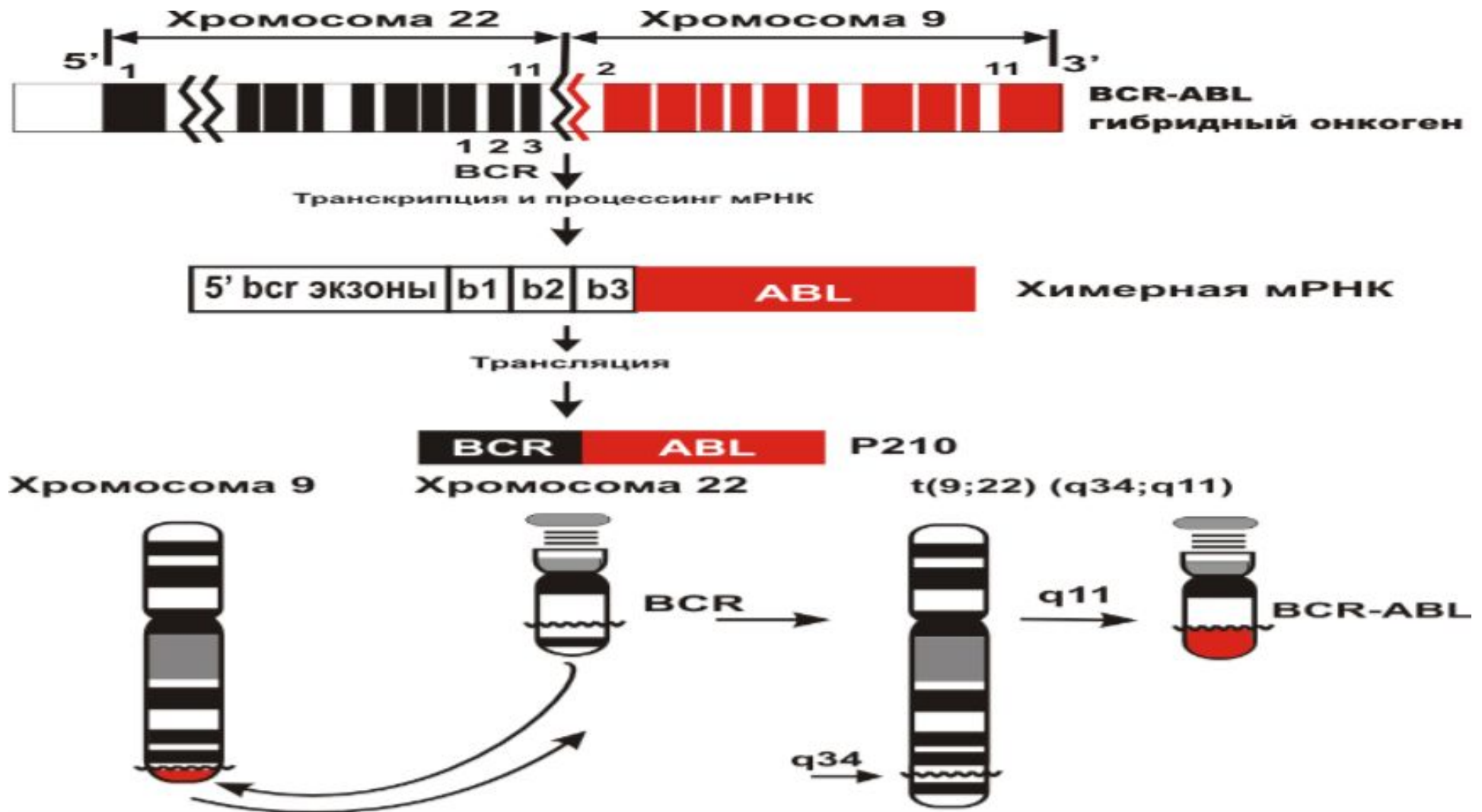
- **М/Ж 3:2**

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

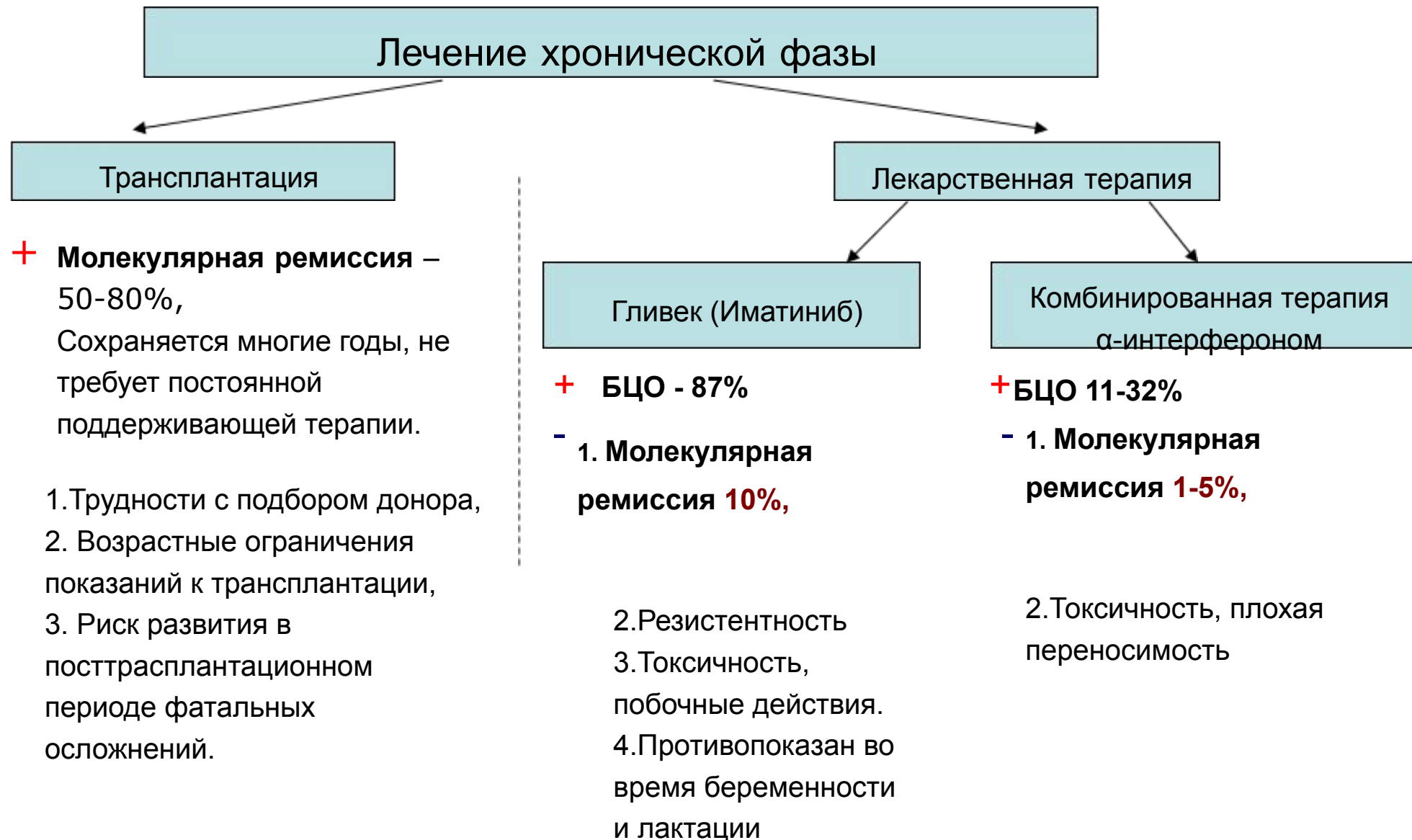
Цель лечения - индукция ремиссии заболевания, улучшение качества жизни, продление продолжительности жизни пациента и выздоровление

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

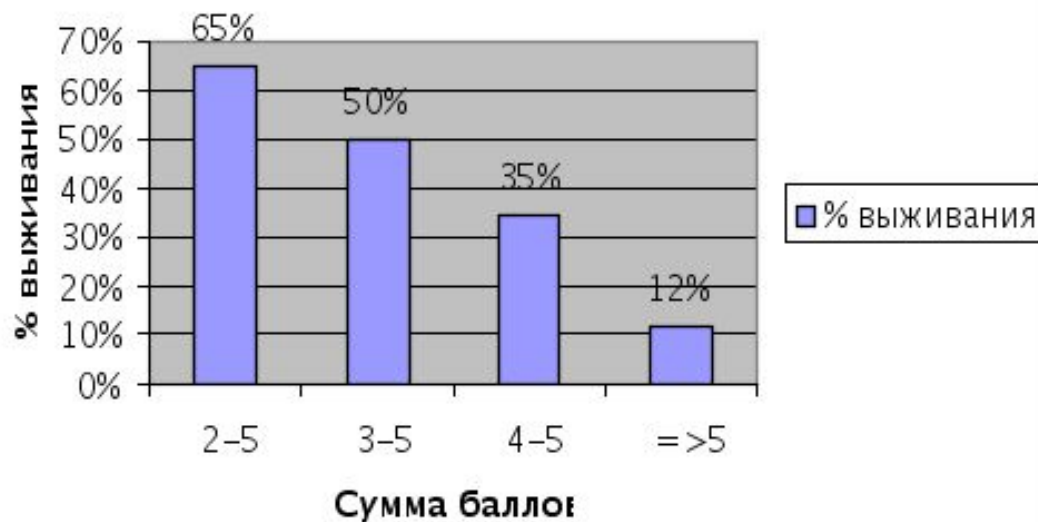
между донором и реципиентом

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

Период от диагноза до трансплантации

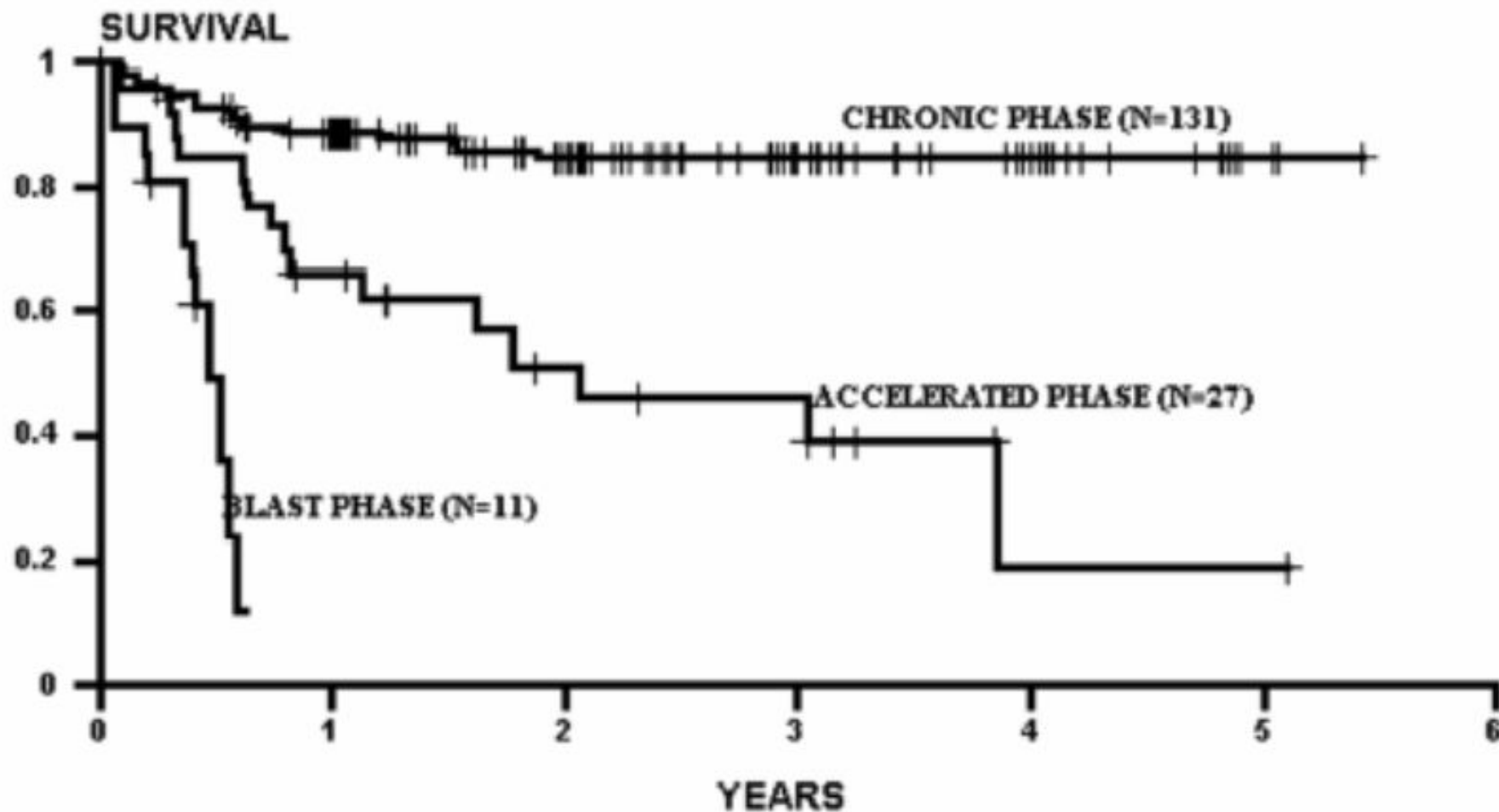
- менее 12 мес - 0 баллов
- более 12 мес – 1 балл

Зависимость исхода трансплантации факторов риска

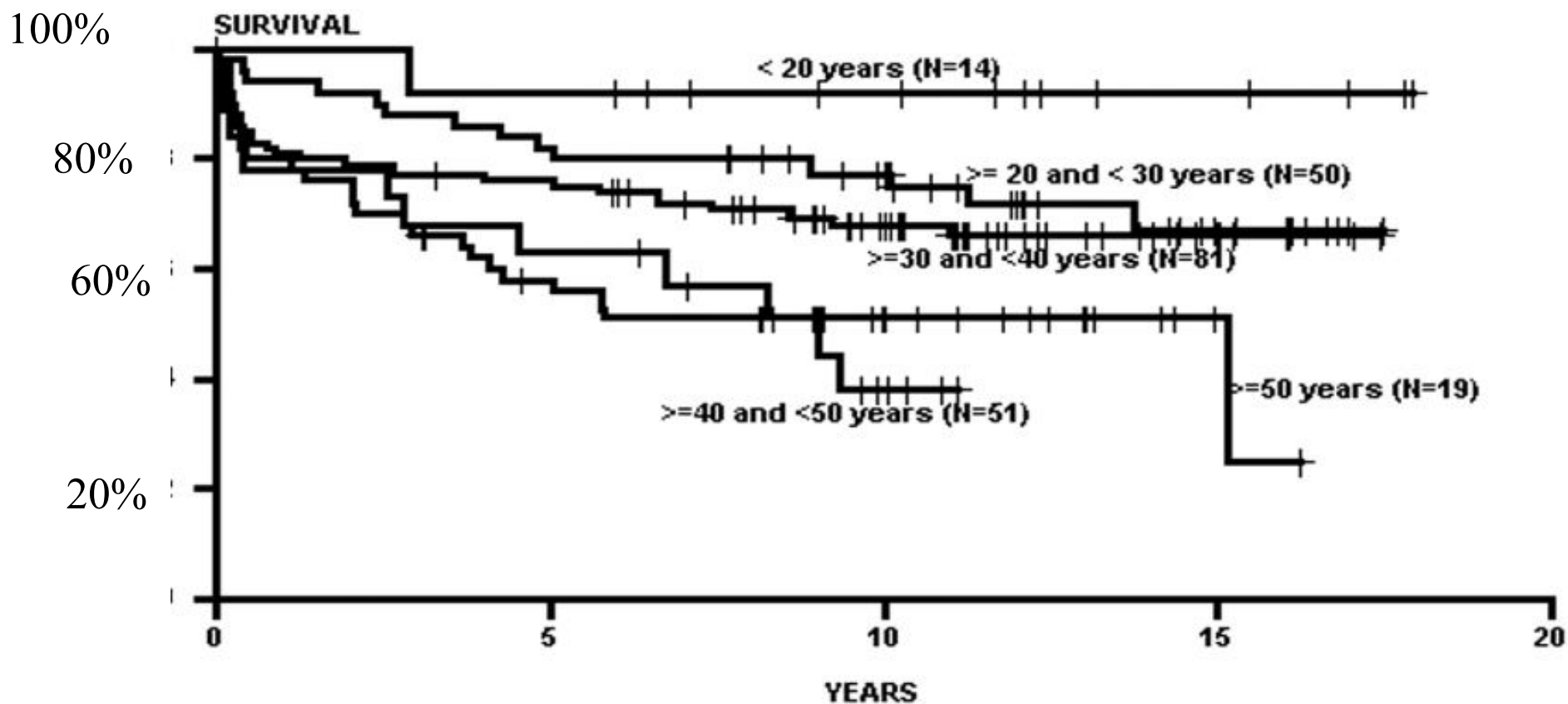


менее 1 балла - прогноз наиболее благоприятен, низкий риск, 5 летняя выживаемость при трансплантации в этом случае 75%,
сумма баллов 2 - 5 летняя выживаемость 65% ,
сумма баллов 3 – 5 летняя выживаемость 50%
сумма баллов 4 - 5 летняя выживаемость 35%,
более баллов 5 и выше лишь 12%.

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)
- тромбозэмболические осложнения
- поликлоновое увеличение иммуноглобулинов (IgE)
- спленомегалия реже (40%)

Лечение хронического эозинофильного лейкоза



Гливек



гидроксимочевина



Преднизолон



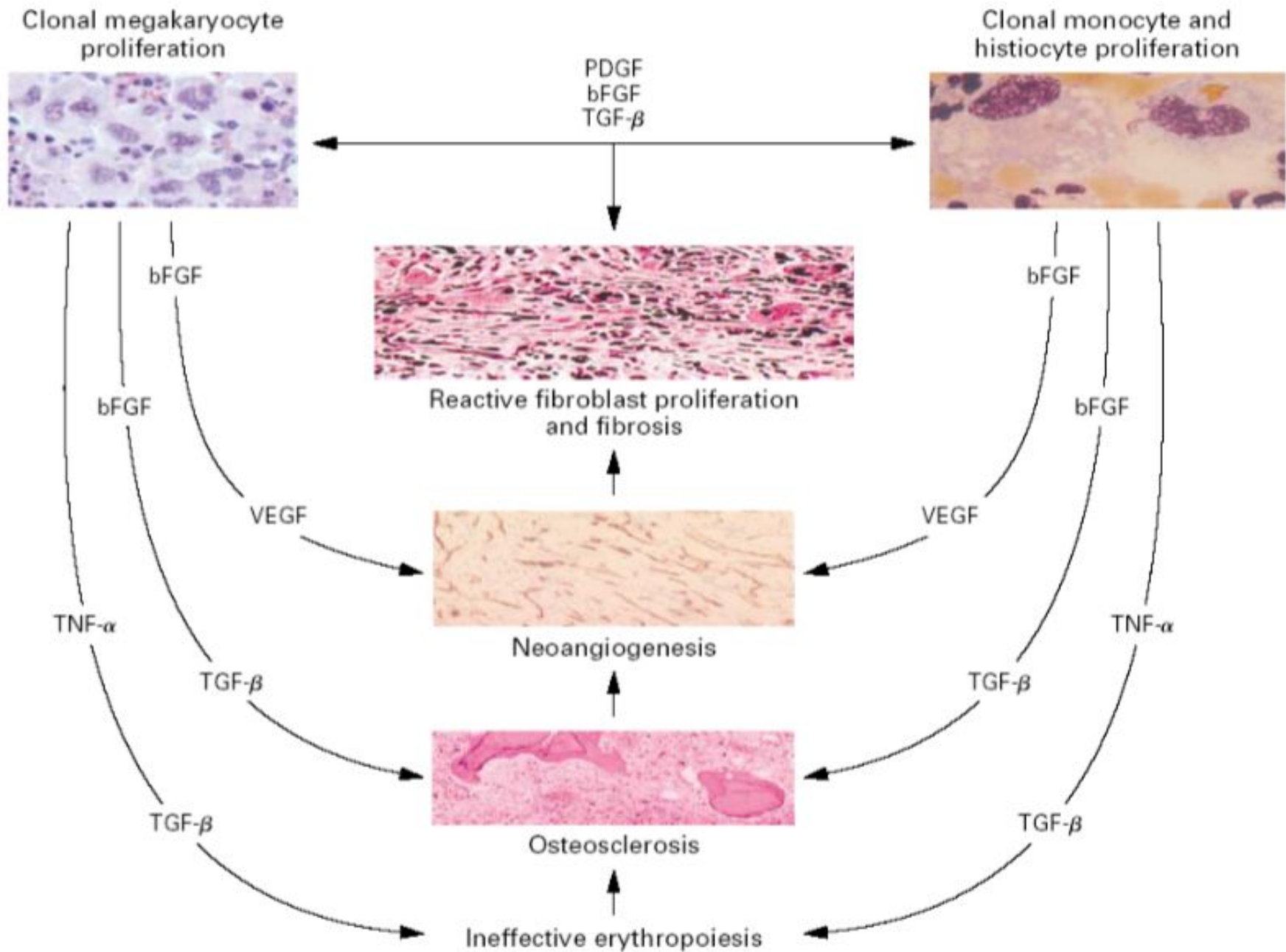
Полихимиотерапия



Трансплантация стволовых клеток

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

Схема патогенеза миелофиброза



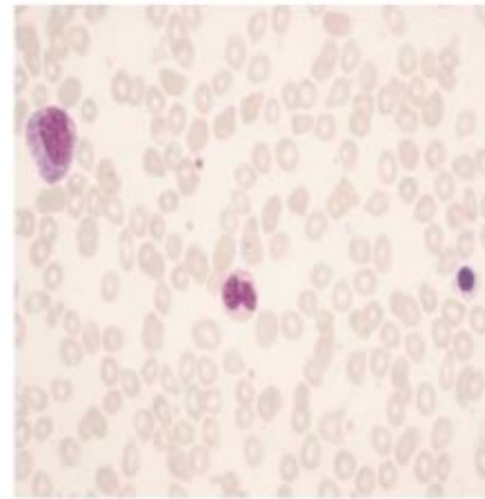
Патоморфология идиопатического миелофиброза

Стадии

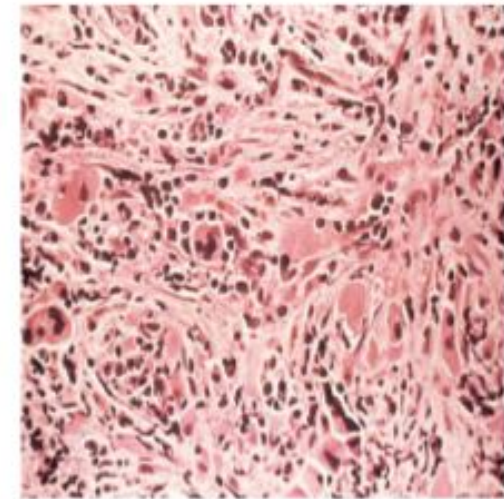
- 1. Клеточно-пролиферативная**
- 2. Коллагенового миелофиброза**
- 3. Клеточного истощения и гипоплазии**
- 4. Остеомиелосклероза и неоангиогенеза**

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

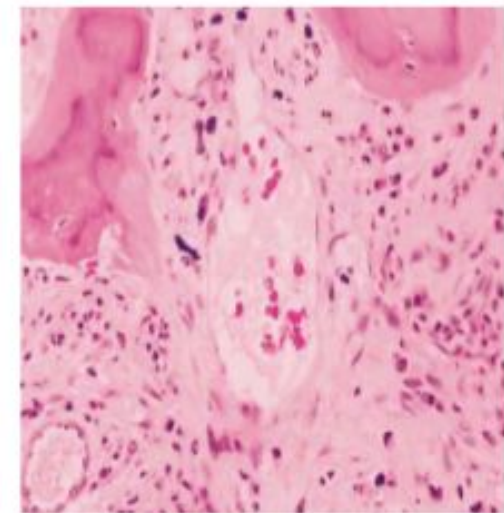
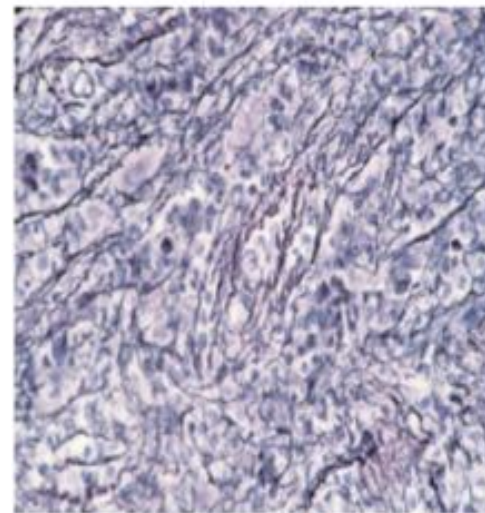
миелофиброз с гиперплазией мегакариоцитов и повышенным отложением ретикулиновых волокон, активным синтезом коллагена I и III типа; утолщением костномозговых трабекул (остеосклерозом) с увеличенным интрамедуллярным миелопоэзом в



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

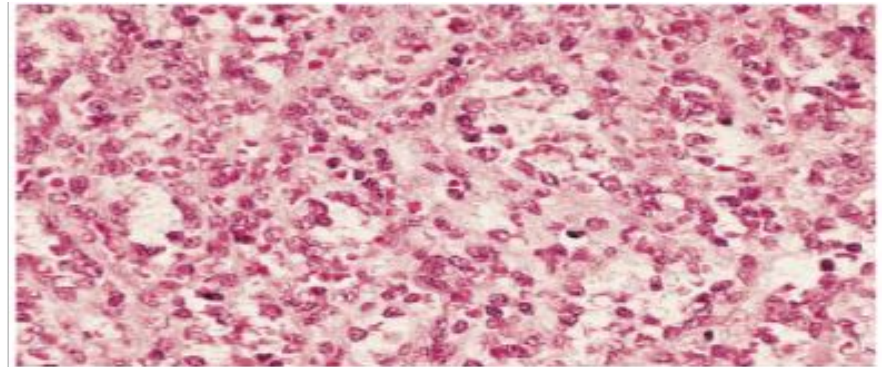
3. Наличие незрелых миелоидных клеток в периферической
крови

4. Наличие эритробластов в крови

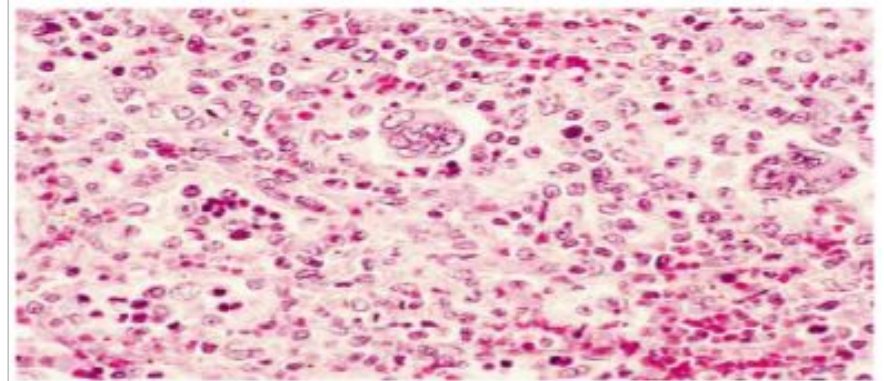
5. Кластерное расположение мегакариобластов и измененные
мегакариоциты в гистологических препаратах костного мозга

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 гидроксимочевиной, 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 x 10⁹/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 (гидроексимидазина и бусульфана)**

**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**