

Лекция 9

Опухолевые заболевания системы крови

Гемобластозы и их классификация.
Хронические
миелопролиферативные
заболевания.

- Гемобластозы и их классификация. Лейкозы. Этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика, подходы к лечению. Хронические миелопролиферативные заболевания. Определение понятия. Классификация. Хронический миелолейкоз. Этиология. Цитогенетика, молекулярная генетика, патофизиология. Филадельфийская хромосома. BCRABL-транслокация. Клиническая и лабораторная характеристика хронической и акселерирующей фаз, бластного криза. Подходы к лечению. Эритремия. Этиология и патогенез. Клинические и гематологические проявления
- 7 полицитемии. Дифференциальный диагноз при эритроцитозе. Подходы к терапии при полицитемии. Идиопатический миелофиброз. Определение понятия. Этиопатогенез. Клиническая и гематологическая характеристика. Подходы к терапии. Эссенциальная тромбоцитемия. Определение понятия. Этиопатогенез. Клиническая и гематологическая характеристика. Дифференциальный диагноз тромбоцитоза. Подходы к терапии эссенциальной тромбоцитемии.

Опухолевые заболевания системы крови

Гемобластозы

(онкогематологические заболевания, ОГЗ) - опухолевые заболевания кроветворной ткани.

- Подразделяются две группы:

- **Лейкозы** — опухоли из кроветворной ткани с первичной локализацией в костном мозге.

- **Гематосаркомы (лимфомы)** — опухоли из кроветворной ткани с первичной внекостномозговой локализацией и выраженным местным опухолевым ростом (локализованные).

Этиология гемобластозов

- Морфологическим субстратом являются **малигнизированные** клетки крови (**бласты**).

?

- **Какие клетки крови могут давать начало гемобластозам?**

схема кроветворения

Согласно современной схеме, предложенной А.И. Воробьевым и И.Л. Чертковым (1973), все клетки разделены на 6 классов:

- I. Полипотентные стволовые кроветворные клетки (ГСК).
- II. Полиолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- III. Моноолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- IV. Бласты.
- V. Созревающие клетки.
- VI. Зрелые клетки.

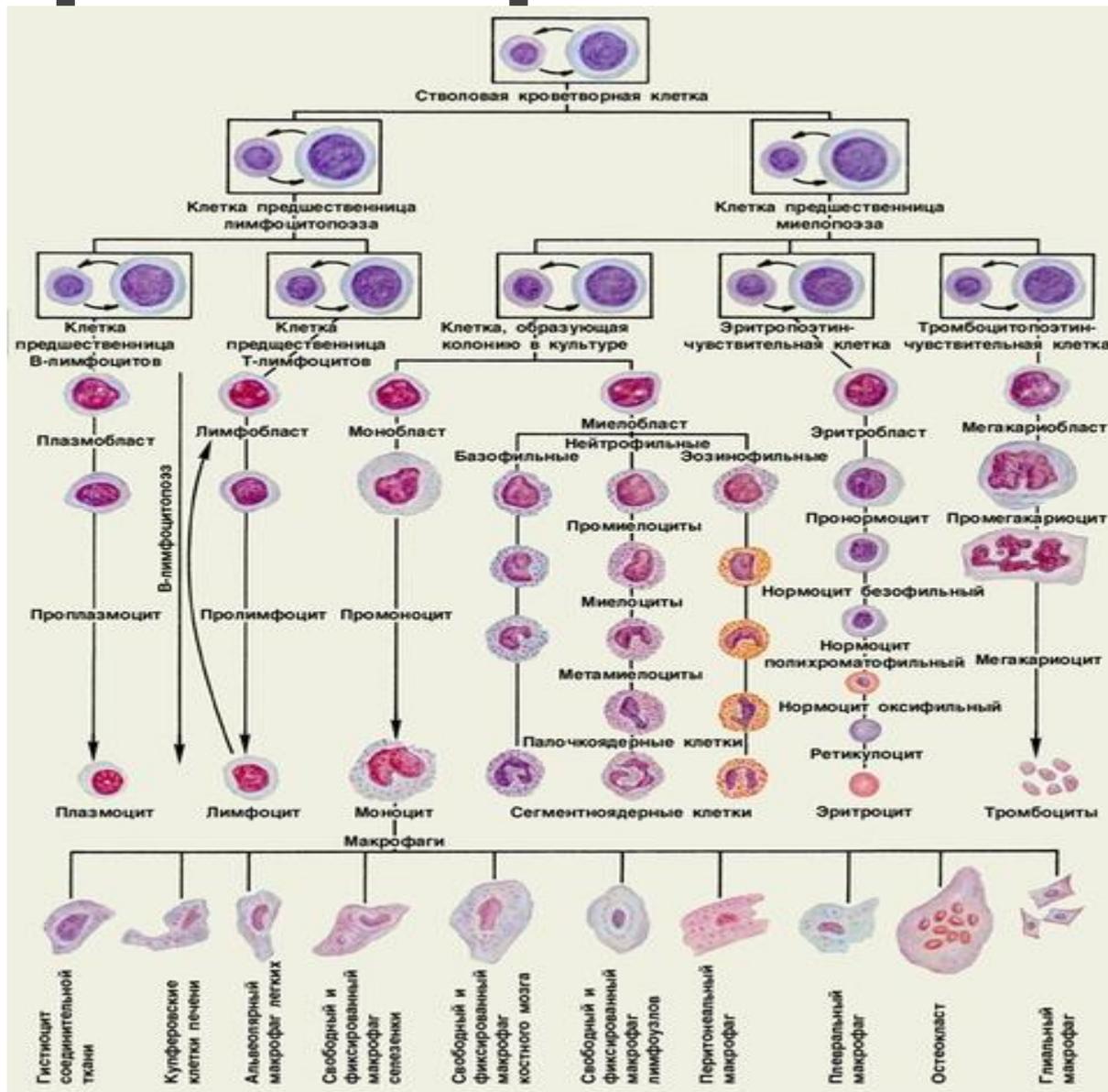


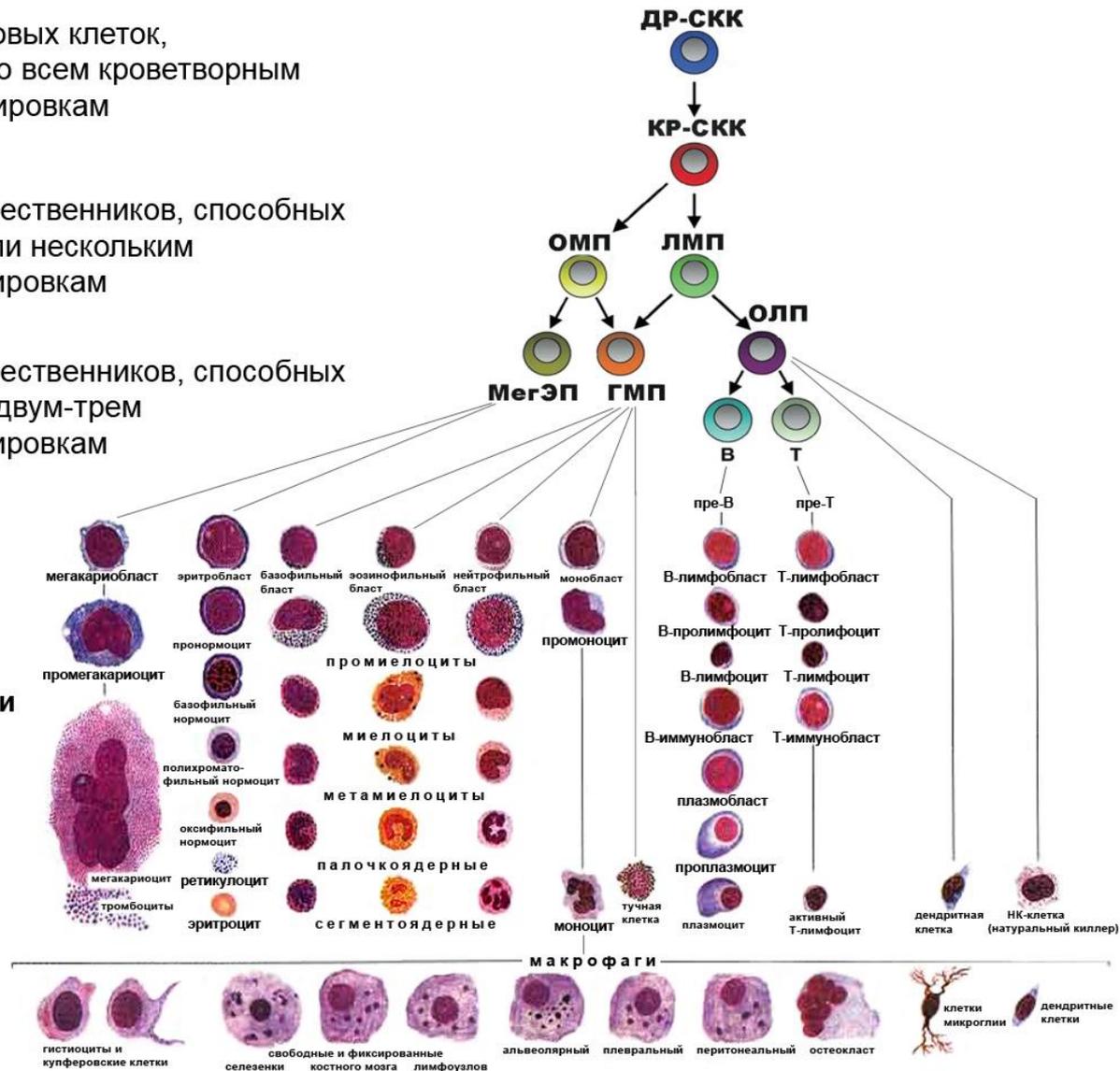
Схема кроветворения

отдел стволовых клеток, способных ко всем кроветворным дифференцировкам

отдел предшественников, способных ко многим или нескольким дифференцировкам

отдел предшественников, способных к одной или двум-трем дифференцировкам

отдел морфологически узнаваемых клеток



СКК - стволовые кроветворные клетки, ДР - длительно репопулирующие, КР - коротко репопулирующие
ОМП - общий миелоидный предшественник, ЛМП - лимфомиелоидный предшественник,
ОЛП - общий лимфоидный предшественник, МегЭП - мегакариоцитарно-эритроидный предшественник,
ГМП- гранулоцитарно-макрофагальный предшественник.

Этиология

1. Вирусная **гемобластозов**

Вирус Эбштейн-Барра (лимфома Беркитта), человеческий Т-лимфотропный вирус I типа [HTLV-I]) - Т-клеточная лимфома или Т-клеточный лейкоз

2. Некоторые бактериальные инфекции

Фактором риска развития MALT-лимфомы желудка - кампиллобактериоз.

Антибактериальное лечение, направленное против *Helicobacter pylori*, во многих случаях (до 70 %) вызывает регрессию лимфомы желудка.

2. Химическая

мышьяк, бензол, фенилбутазон и хлорамфеникол; цитостатики (используются для лечения опухолей)- могут стать причиной вторичных опухолей

3. Эндогенная (обменная)

Нарушением обменных процессов в организме, накоплением метаболитов триптофана и тирозина, оказывающих лейкозогенное действие

4. Радиационная (Ионизирующее излучение)

Лейкемии у первых радиологов и жителей Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки.

Доказано повышение заболеваемости лейкемией у детей при внутриутробном облучении, а также развитие ее у больных, которые получали лучевую терапию при лечении анкилозирующего спондилита и болезни Ходжкина.

Этиология

гемобластозов

5. Снижение иммунитета (иммунодефицит)

Значительно повышен риск развития заболевания при иммунодефицитных состояниях различной природы (включая ВИЧ-инфекцию, ряд аутоиммунных заболеваний и наследственных синдромов с иммунодефицитной составляющей и др.).

* снижается иммунный надзор, что приводит к нарушению разрушения потенциально неопластических гемопоэтических клеток.

6. При аплазии костного мозга

увеличивается предрасположенность к возникновению лейкозий.

7. Генетическая предрасположенность

У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20 раз выше риск заболевания лейкозией.

Также риск увеличивается при заболеваниях, связанных с генетической нестабильностью (синдром Блума, анемия Фанкони).

Патогенез

Мутационно-клональная теория (теория соматической мутации)

гемобластозов

лейкогенный фактор
(ионизирующая радиация, химическое вещество, вирус и др.)



мутация

(повреждение ДНК, нарушение генетического кода) одной из клеток-предшественников гемопоэза



нарушается деление и дифференцировка клеток



выход клеток из-под контроля регулирующих систем организма



бесконтрольное размножение определенной разновидности клеток.

все опухолевые клетки являются потомком одной стволовой клетки или клетки-предшественницы любого направления кроветворения

Хромосомная нестабильность лейкозных клеток приводит к появлению новых мутантных клонов - субклонов, отбор которых и определяет изменчивость свойств

Патогенез гемобластозов

1. Причинный фактор вызывает **мутацию генов родоначальных кроветворных клеток II, III, IV классов**
2. В результате мутации **нарушается механизм апоптоза** одной из этих клеток: клетка **перестаёт созреть (анаплазия)**, перестаёт умирать и получает возможность беспредельно размножаться (**гиперплазия, метаплазия**) и жить. Появляется лейкозный клон клеток, называется **моноклоновое потомство** одной пораженной клетки.
3. В результате вторичных мутаций делящихся клеток появляется **атипизм** (морфологический, биохимический, функциональный) клеток, возникает **поликлоновое потомство** клеток.
4. Происходит **селекция** (отбор) наиболее устойчивых клеток в ответ на лечение и защитные механизмы организма.
5. Клетки приобретают **автономность** (независимость) и **злокачественность**.
6. Возможны последующие мутации, которые усиливают атипизм и автономность клеток, увеличивается **опухолевая прогрессия**

Особенности

гемобластозов

- **Нарушение способности клеток к дифференцировке;**
- **Морфологическая и метаболическая дисплазия клеток;**
- **«Системность» поражения, обусловленная ранним метастазированием опухолевых клеток в органы кроветворения.**
- **Угнетение нормального кроветворения и в первую очередь ростка, послужившего источником опухолевого роста**
- **Диссеминация лейкозных клеток**
- Если рак и саркомы из некроветворных клеток дают метастазы на поздних этапах развития опухоли, то при лейкозах способность к

Особенности

гемобластозов

- **! Гематосаркомы могут оставаться какое-то время изолированно, затем диссеминировать в разные ткани и органы, в том числе и костный мозг**
- **Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкоцизировать, т.е. метастазировать в костный мозг.**
- **Лейкозы - являются первичным опухолевым заболеванием костного мозга, при котором опухолевые клетки, поражая костный мозг, распространяются не только по органам кроветворения, но и в ЦНС, и в другие органы и системы**

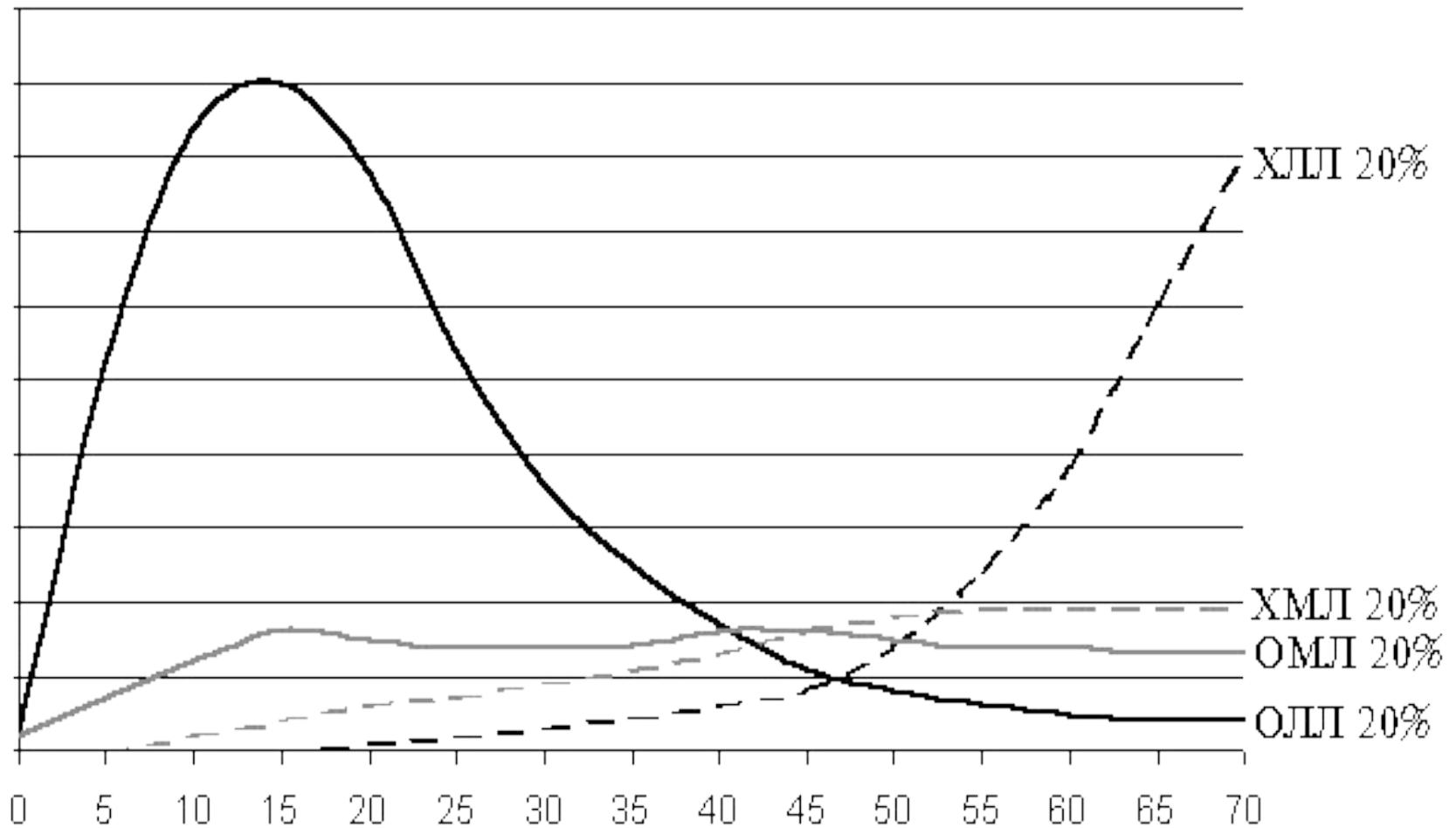
Раздел «Лейкозы»

- **Лейкозы (лейкемии)** –это системное прогрессирующее разрастание незрелой опухолевой ткани в органах кроветворения, исходящее из родоначальных (стволовых) клеток кроветворения с первичным поражением костного мозга и с быстрой гематогенной диссеминацией в другие органы и ткани, вследствие чего заболевание приобретает системный характер.

Статистика. Лейкозы

- Заболеваемость населения в РБ
- 10,2 на 100 000 человек
- 5 на 100 000 детей

Заболееваемость различными видами лейкемий в зависимости от возраста



ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия; ОМЛ – острая миелобластная лейкемия;

ХЛЛ – хроническая лимфоцитарная лейкемия; ХМЛ – хроническая миелоцитарная лейкемия.

Клинические проявления при лейкозе

На момент появления клинических и лабораторных признаков заболевания количество опухолевых клеток увеличивается с 1 (родоначальница мутантного клона) до 10^9 -- 10^{12} . Масса такого количества клеток составляет около **одного килограмма**.

Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток, и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении, моноцитопении и тромбоцитопении, что будет проявляться соответствующей клинической картиной.

Клиническая картина при лейкозе

1) Синдром опухолевой

интоксикации: повышение температуры тела, слабость, пот

2) Анемический синдром:

слабость, головокружение, «мелькание мушек» перед глазами, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, головная боль, шум в ушах, лихорадка, снижение массы тела.

3) Геморрагический синдром

(кровоточивость слизистых оболочек, кожные геморрагии).

– Характерны кожные геморрагии петехиально-пятнистого характера

Клиническая картина при

лейкозе 4) Синдром лейкемической пролиферации:

- увеличение лимфатических узлов
- увеличение селезенки
- увеличение печени
- поражение других органов (легкие, кожа, миокард, желудок, кишечник, почки, мозговые оболочки и др.).

В ряде случаев опухолевые клетки не нуждаются в строго необходимом для нормальных гемопоэтических клеток стромальном микроокружении. Они могут покидать костный мозг и образовывать колонии опухолевого гемопоэза в других органах и тканях

5) Инфекционные осложнения

Уменьшение или полное исчезновение зрелых гранулоцитов, приводит к развитию иммунодефицита и инфекционных осложнений. Свой вклад в патогенез инфекционных осложнений вносят также лимфопения и моноцитопения

Диагностика

Диагностика гемобластозов включает:

- общий анализ крови;
- проведение пункции КМ,
- трепанобиопсия,
- биопсии лимфоузлов с исследованием материала;
- инструментальных исследований (УЗИ, рентгенографии, МСКТ, МРТ, ПЭТ).

Основные методы анализа материала биопсии:

- цитоморфология
- проточная цитометрия (иммунофенотипирование)
- цитогенетика
- молекулярная генетика (ПЦР, секвенирование)

Опухоли миелоидной и лимфоидной тканей классификация ВОЗ пересмотр 2016 года

- **Миелопролиферативные опухоли (МПО)**
 - Хроническая миелоидная лейкемия (ХМЛ), BCR-ABL1+
 - Хроническая нейтрофильная лейкемия (ХНЛ)
 - Истинная полицитемия (ИП)
 - Первичный миелофиброз (ПМФ)
 - ПМФ, префибротическая/ранняя стадия
 - ПМФ, фиброзная стадия
 - Эссенциальная тромбоцитемия
 - Хронический эозинофильный лейкоз, не указано иное
 - Миелопролиферативные опухоли, неклассифицируемые
 - Мастоцитоз
- **Миелоидные и лимфоидные новообразования, ассоциированные с эозинофилией и аномалиями PDGFRA, PDGFRB, FGFR, или PCM1-JAK2**
 - Миелоидные и лимфоидные новообразования с перестройкой гена PDGFRA
 - Миелоидные и лимфоидные новообразования с перестройкой гена PDGFRB
 - Миелоидные и лимфоидные новообразования с перестройкой гена FGFR
 - Временная сущность: Миелоидные и лимфоидные новообразования с перестройкой гена PCM1-JAK2
- **Миелодиспластические / миелопролиферативные новообразования**
 - Хронический миеломоноцитарный лейкоз
 - Атипичный хронический миелоидный лейкоз BCR-ABL1 негативный
 - Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
 - Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом
 - Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования неклассифицируемые
- **Миелодиспластический синдром**
 - МДС с дисплазией в одной линии
 - МДС с кольцевидными сидеробластами
 - МДС с кольцевидными сидеробластами и дисплазией одной линии
 - МДС с кольцевидными сидеробластами и мультилинейной дисплазией
 - МДС с мультилинейной дисплазией
 - МДС с избытком бластов
 - МДС изолированной делецией del(5q)
 - МДС, неклассифицирован
 - условная сущность: рефрактерная цитопения
 - Миелоидное новообразование с предрасположенностью к зародышевой линии

Опухоли миелоидной и лимфоидной тканей классификация ВОЗ пересмотр 2016 года

- **Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и связанные новообразования**
 - Острый миелоидный лейкоз с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями
 - ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
 - ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
 - ОМЛ с PML-RARA
 - ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
 - ОМЛ с t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
 - ОМЛ с inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
 - ОМЛ (мегакариобластный лейкоз) с t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
 - условная подгруппа: ОМЛ с BCR-ABL1
 - ОМЛ с мутацией гена NPM1
 - ОМЛ с биаллельными мутациями в генах CEBPA
 - условная подгруппа: AML с мутацией RUNX1
 - ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией
 - Therapy-related myeloid neoplasms
 - ОМЛ, не специфированные
 - ОМЛ с минимальной дифференцировкой
 - ОМЛ без созревания
 - ОМЛ с созреванием
 - Острый миелобластный лейкоз
 - Острый монобластный/монокитарный лейкоз
 - Истинный эритроидный лейкоз
 - Острый мегакариобластный лейкоз
 - Острый лейкоз из базофилов
 - Острый панмиелоз с миелофиброзом (острый миелосклероз)
 - Миелоидная саркома (син.: экстремедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)
 - Миелоидные опухоли связанные с синдромом Дауна
 - Транзиторный аномальный миелопоз
 - Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна
- **Опухоль из плазмочитарных дендритных клеток**
- **Острые лейкозы неясной линии дифференцировки**
 - Острый недефинированный лейкоз
 - Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
 - Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(v;11q23.3); KMT2A перестройкой
 - Острый лейкоз смешанного фенотипа, В/миелоидный, NOS
 - Острый лейкоз смешанного фенотипа, Т/миелоидный, NOS
- **В-лимфобластный лейкоз/лимфома**
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома, NOS
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися генетическими аномалиями
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23.3);KMT2A rearranged
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиперплоидией
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипоплоидией
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
 - условная подгруппа: В-лимфобластный лейкоз/лимфома, BCR-ABL1–подобная
 - условная подгруппа: В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21
- **Т-лимфобластный лейкоз/лимфома**
 - условная подгруппа: лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников
 - условная подгруппа: лимфобластный лейкоз/лимфома из естественных киллеров

Классификация лейкозов

I. По типу течения

- острые, из незрелых клеток (бластов)
- хронические, созревающие и зрелые клетки.

II. В соответствии с цитогенезом

- *основывается на представлениях о кроветворении.*
- **Миелопролиферативные заболевания**
- **Лимфопролиферативные**

Классификация лейкозов

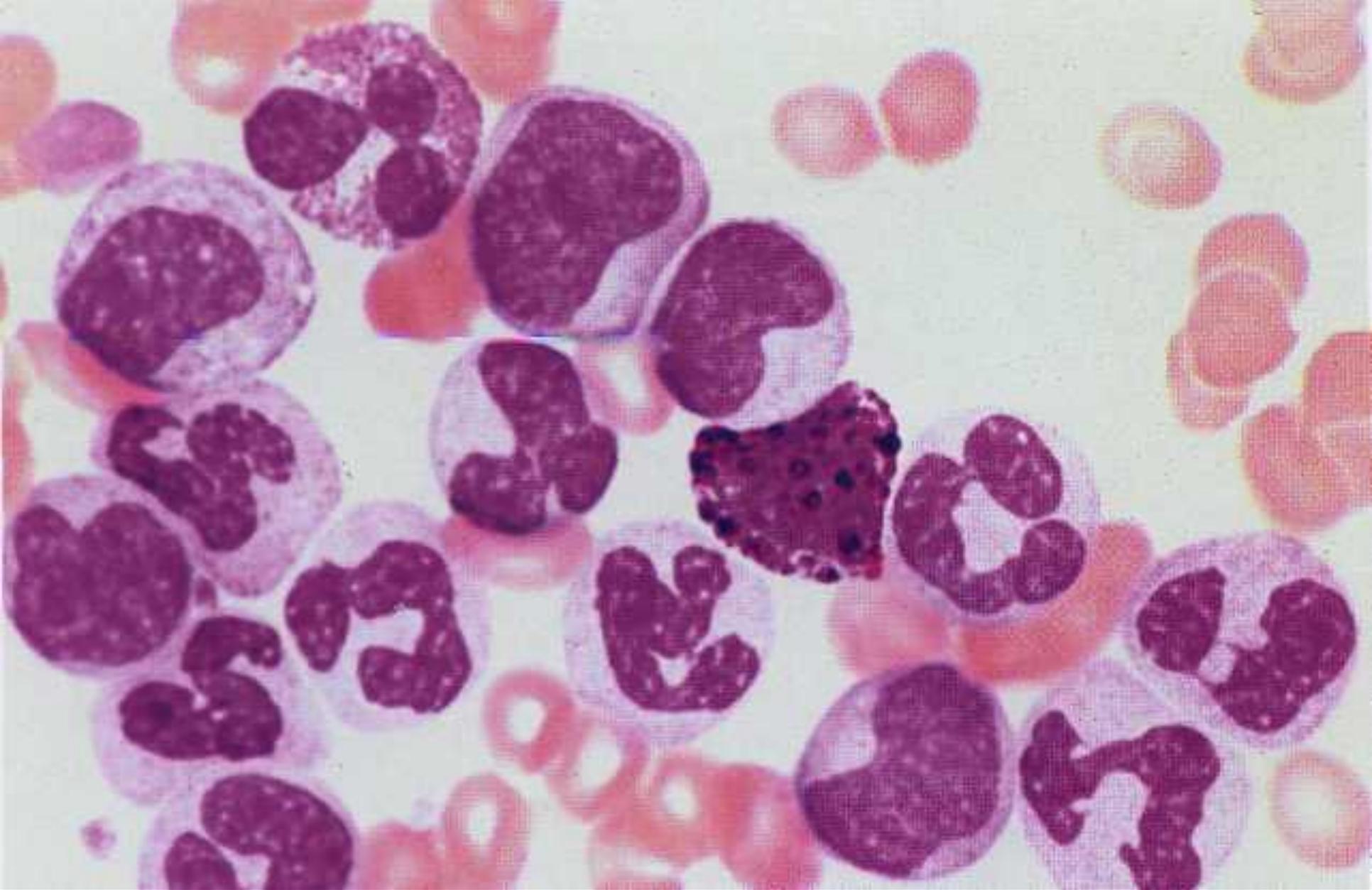
- *Острые лейкозы* по цитогенезу подразделяются на:
 - [лимфобластный](#),
 - [миелобластный](#),
 - монобластный,
 - миеломонобластный,
 - эритромиелобластный,
 - мегакариобластный,
 - недифференцированный.
- *Хронические лейкозы* представлены лейкозами:
 - миелоцитарного происхождения:
 - [хронический миелоцитарный лейкоз](#),
 - [хронический нейтрофильный лейкоз](#),
 - [хронический эозинофильный лейкоз](#),
 - [хронический базофильный лейкоз](#),
 - [миелосклероз](#),
 - эритремия/истинная полицитемия,
 - [эссенциальная тромбоцитемия](#),
 - лимфоцитарного происхождения:
 - [хронический лимфолейкоз](#),
 - парапротеинемические лейкозы:
 - [миеломная болезнь](#),
 - [первичная макроглобулинемия Вальденстрема](#),
 - [болезнь тяжелых цепей Франклина](#),
 - [лимфоматоз кожи](#) — [болезнь Сезари](#),
 - моноцитарного происхождения:
 - [хронический моноцитарный лейкоз](#),
 - [хронический миеломоноцитарный лейкоз](#),
 - [гистицитоз X](#).

Коментарий

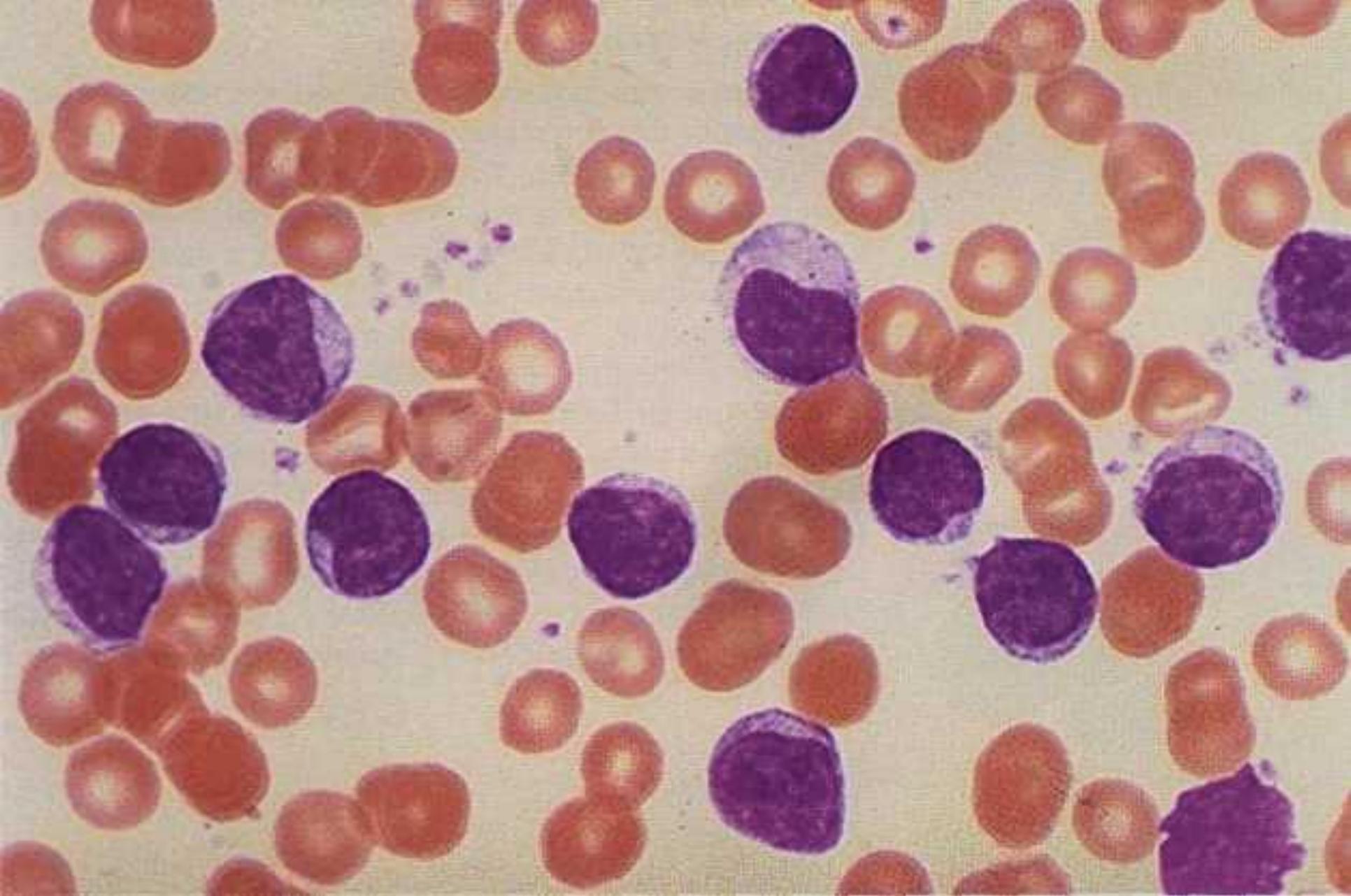
- Группу **острых лейкозов** объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют молодые, так называемые **бластные** клетки. Название форм острого лейкоза происходит от названий нормальных предшественников опухолевых клеток: миелобласты, эритробласты, лимфобласты и др. Острый лейкоз из морфологически неидентифицируемых бластных клеток получил название недифференцируемого.
- В группу хронических лейкозов входят дифференцирующиеся опухоли системы крови. Основной субстрат этих лейкозов составляют морфологически зрелые клетки – «циты». Будучи зрелоклеточными опухолями, хронические лейкозы обозначаются по названиям зрелых и созревающих клеток, которые составляют субстрат опухоли. Все хронические лейкозы отличает одна особенность: они длительно (за редким исключением) остаются на стадии

Морфологические особенности лейкозных клеток

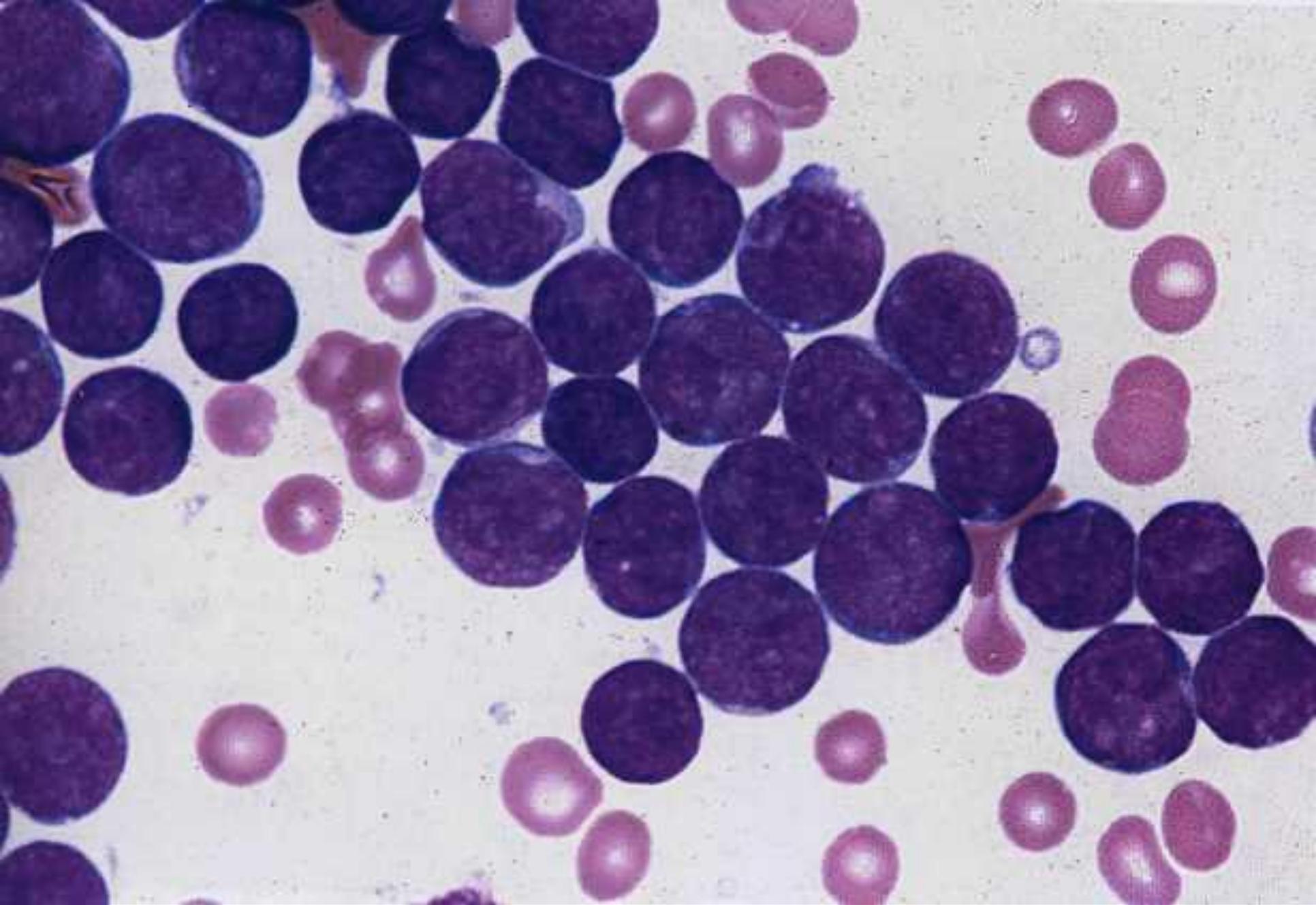
- При высоком блоке дифференцировки лейкозные клетки могут напоминать стволовые и бластные клетки первых четырёх классов клеток-предшественниц. Поэтому по степени дифференцировки эти лейкозы называют бластными и недифференцированными. Поскольку они протекают остро, то можно говорить, что острые лейкозы — это бластные и недифференцированные лейкозы.
- При низком блоке дифференцировки лейкозные клетки напоминают процитарные и цитарные клетки-предшественницы, лейкозы протекают менее злокачественно, хронически и называются цитарными.



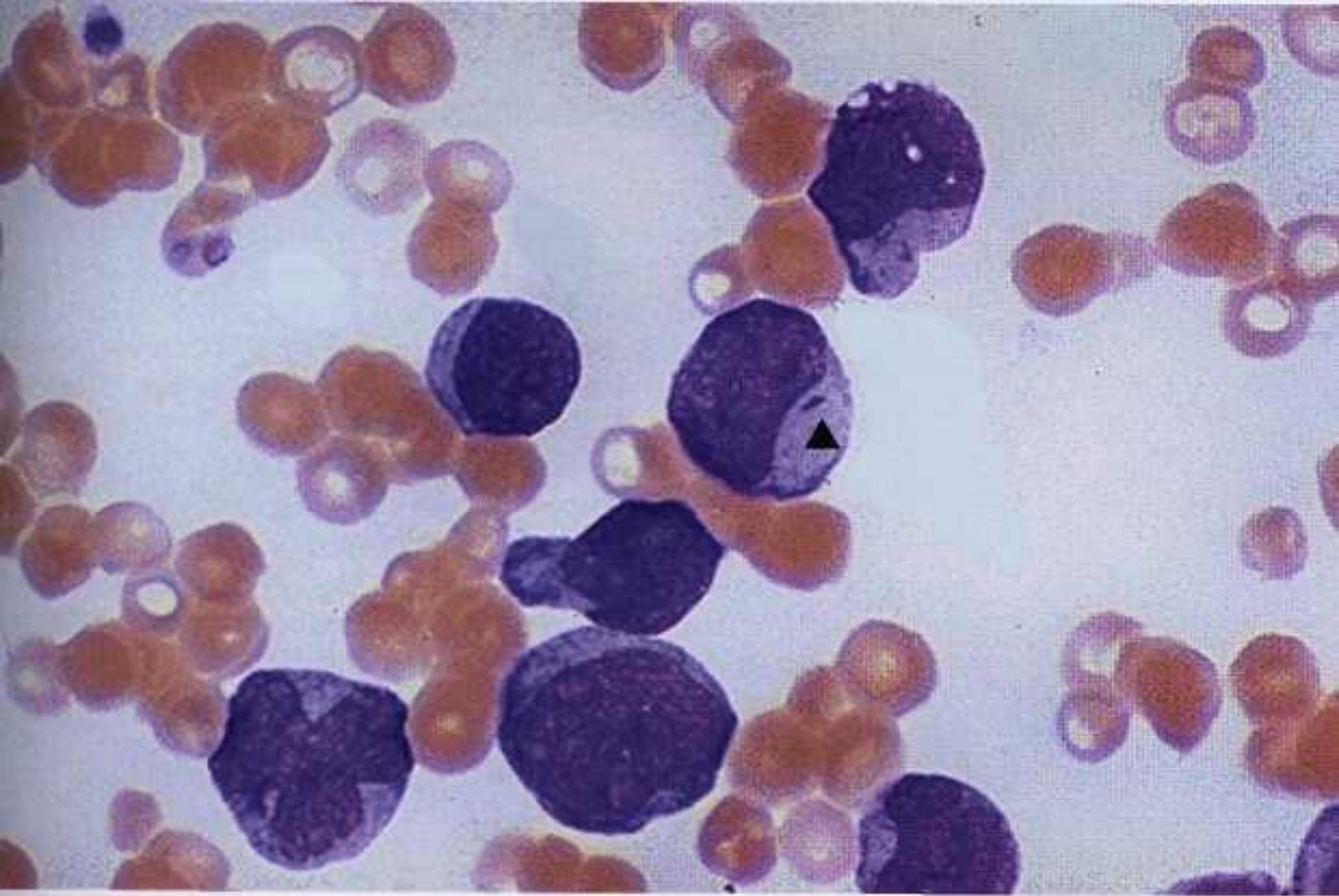
Хронический миелолейкоз



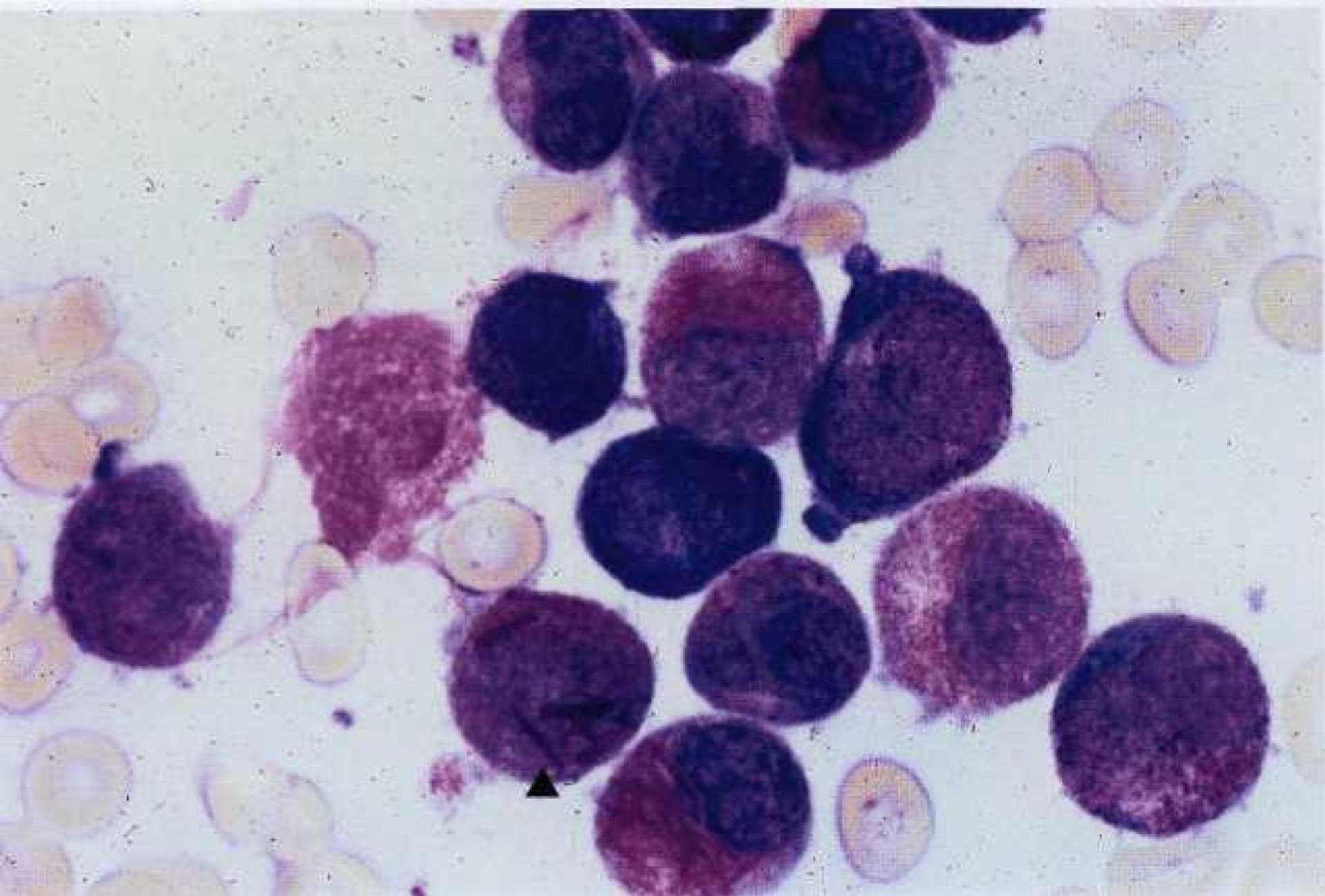
Хронический лимфолейкоз



Острый лимфобластный лейкоз



Острый миелобластный лейкоз



Острый промиелоцитарный лейкоз

Острый vs хронический лейкоз

Основные клинические признаки острых лейкозов:

- **большое количество бластных клеток** и их преимущество (более 30 %, чаще 60-90 %);
- «**лейкемический провал**» — исчезновение промежуточных форм клеток на фоне большого количества бластов;
- одновременное наличие **абазофилии и анэозинофилии**;
- **быстро прогрессирующая анемия**.

Основные клинические признаки хронических лейкозов (признаки те же, но с точностью наоборот):

- **небольшое количество бластных клеток** или их отсутствие (менее 30 %, чаще 1-2 %);
- **отсутствие «лейкемического провала»**, то есть наличие промежуточных форм клеток (промиелоциты и миелоциты);
- базофильно-эозинофильная ассоциация, то есть одновременное наличие **базофилии и эозинофилии**;
- **медленно прогрессирующая анемия** с увеличением скорости своего развития в период своего обострения.

Классификация лейкозов

По общему числу лейкоцитов и наличию бластных клеток в периферической крови

Лейкозы бывают

- **лейкемические** (более $50—80 \times 10^9$ /л лейкоцитов, в том числе бласты),
- **сублейкемические** ($50—80 \times 10^9$ /л лейкоцитов, в том числе бласты),
- **лейкопенические** (содержание лейкоцитов в периферической крови ниже нормы, но есть бласты),
- **алейкемические** (содержание лейкоцитов в периферической крови ниже нормы, бласты отсутствуют).

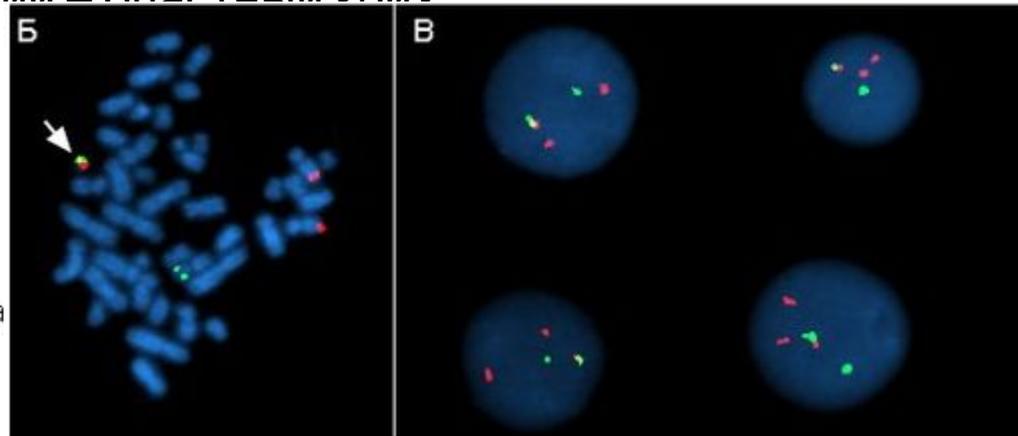
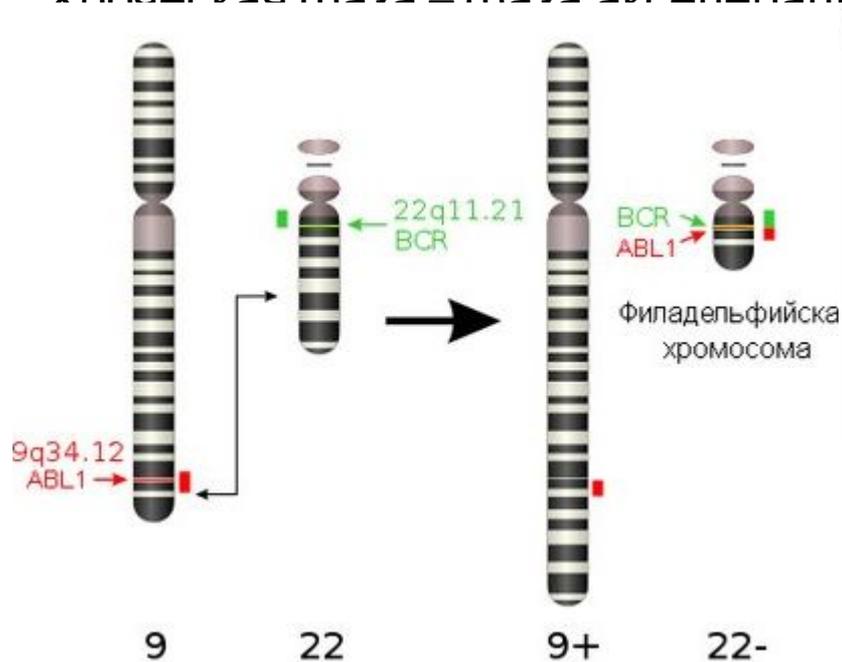
Хронические лейкозы

- миелоцитарного происхождения:
 - [хронический миелоцитарный лейкоз](#),
 - [хронический нейтрофильный лейкоз](#),
 - [хронический эозинофильный лейкоз](#),
 - [хронический базофильный лейкоз](#),
 - [миелосклероз](#),
 - эритремия/истинная полицитемия,
 - [эссенциальная тромбоцитемия](#),
- лимфоцитарного происхождения:
 - [хронический лимфолейкоз](#),
 - парапротеинемические лейкозы:
 - [миеломная болезнь](#),
 - [первичная макроглобулинемия Вальденстрема](#),
 - [болезнь тяжелых цепей Франклина](#),
 - [лимфоматоз кожи](#) — [болезнь Сезари](#),
- моноцитарного происхождения:
 - [хронический моноцитарный лейкоз](#),
 - [хронический миеломоноцитарный лейкоз](#),
 - [гистиоцитоз X](#).

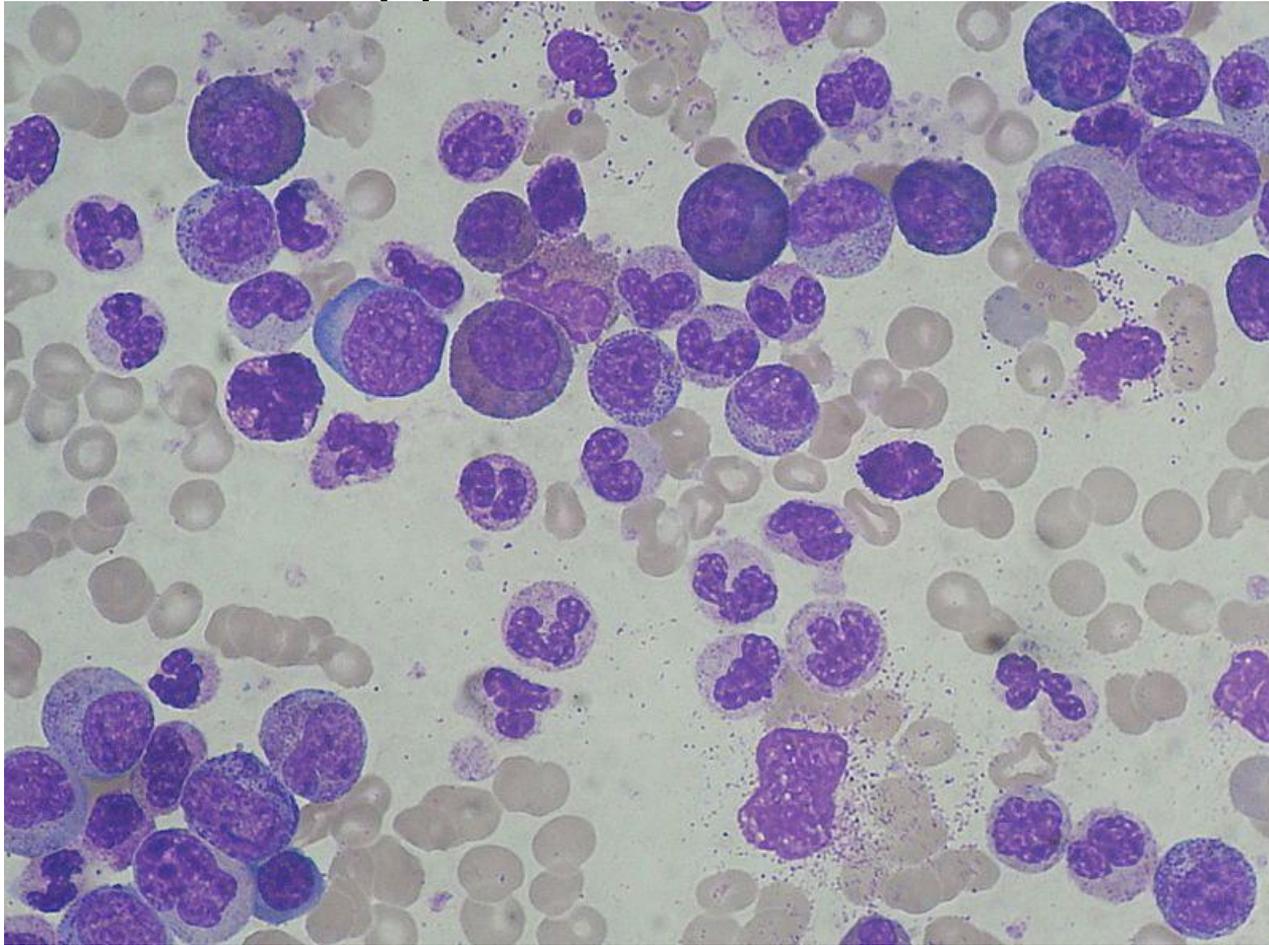
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

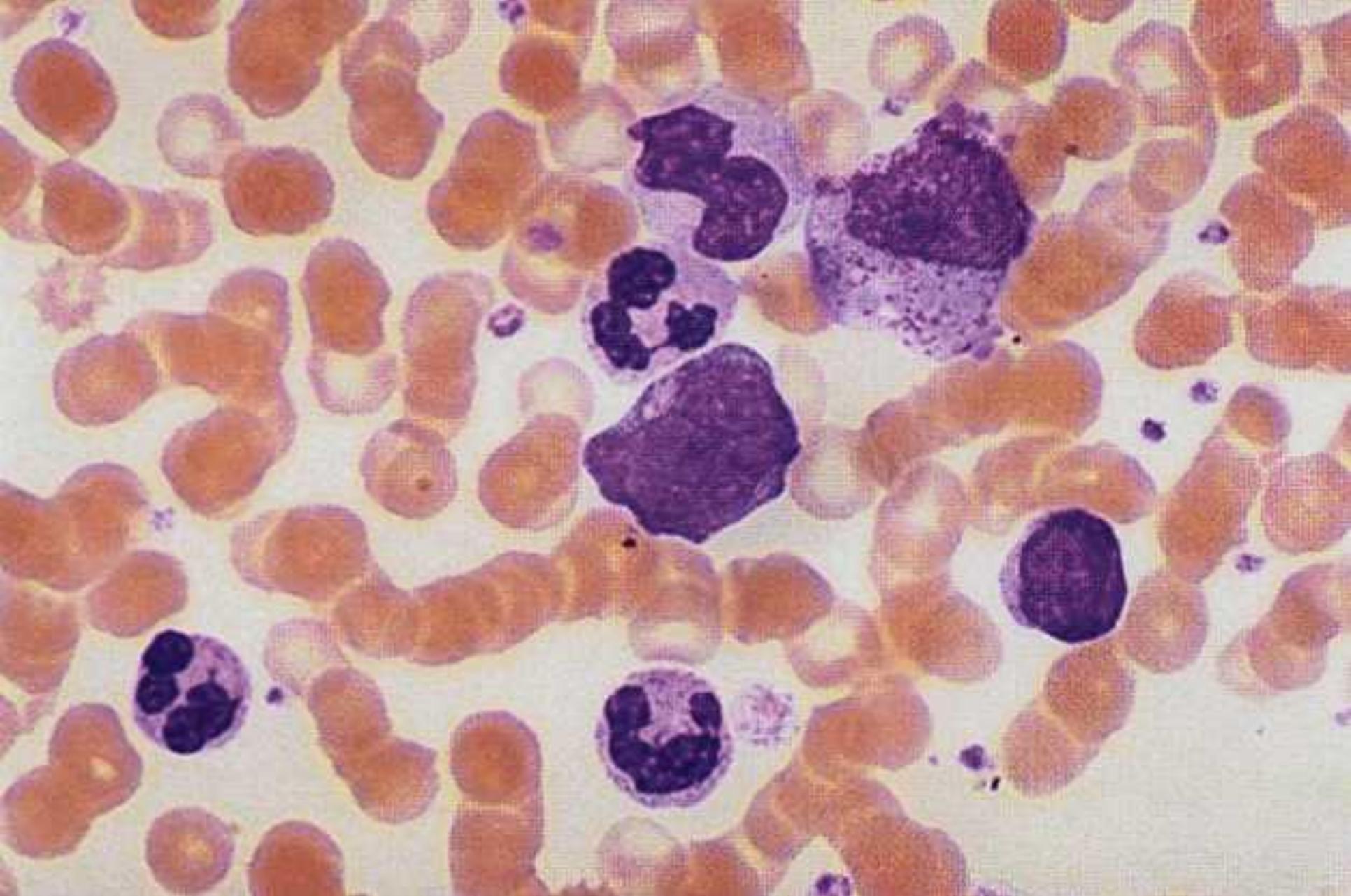
Форма лейкоза, которая характеризуется ускоренной и нерегулируемой пролиферацией преимущественно миелоидных клеток в костном мозге с их накоплением в крови. ХМЛ — гемопозитическое клональное заболевание, основным проявлением которого является пролиферация зрелых гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) и их предшественников.

Хроническая фаза — фаза экспансии — бластный криз

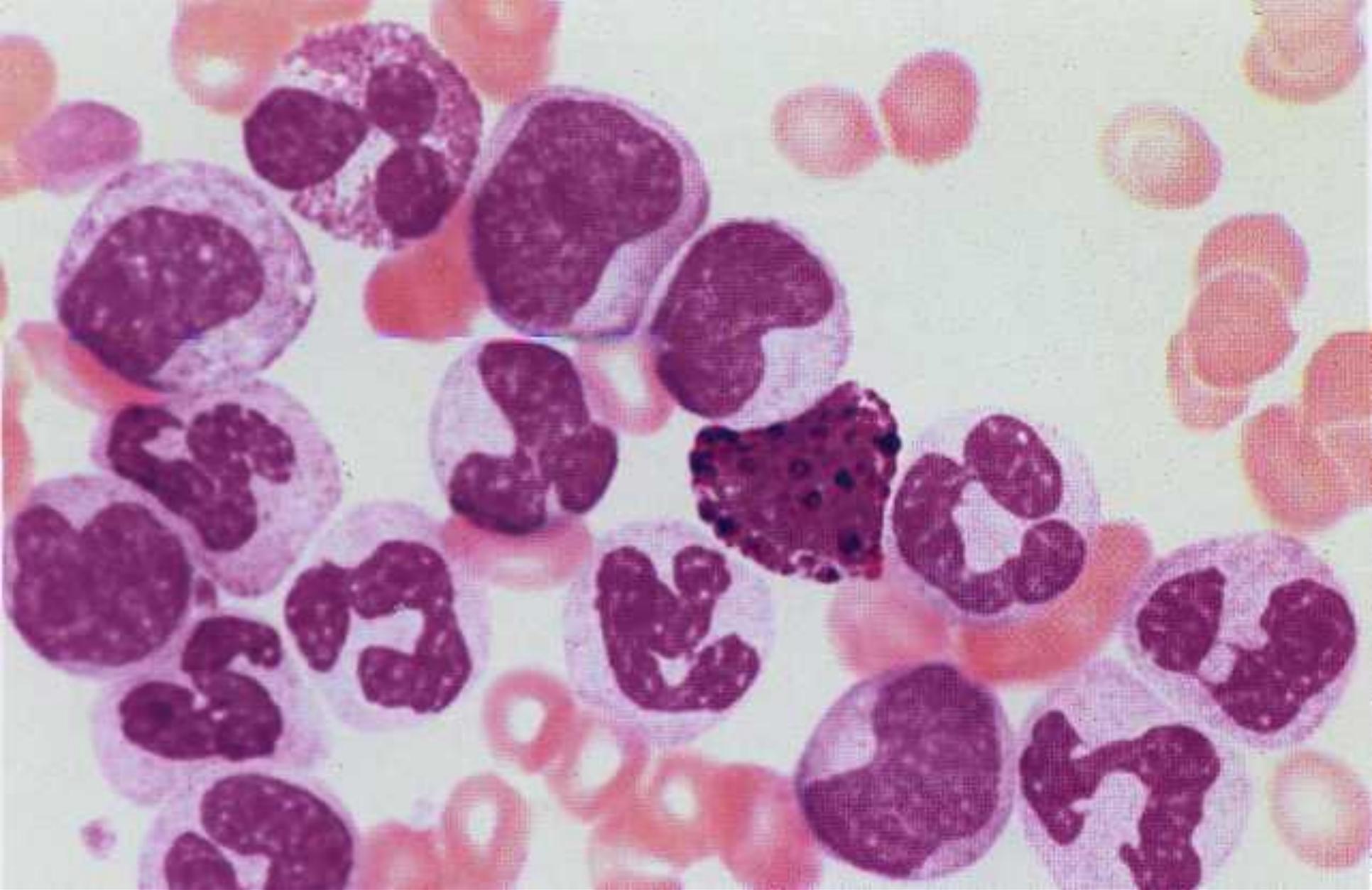


Периферическая кровь (окраска Май-Грюнвальд — Гимза): лейкоцитоз со СДВИГОМ ВЛЕВО





Хронический миелолейкоз



Хронический миелолейкоз

Патогенез ХМЛ

- На примере ХМЛ впервые была показана связь злокачественного заболевания с конкретной генетической аномалией.
- Филадельфийская хромосома: транслокация фрагмент гена BCR из хромосомы 22 и гена ABL из хромосомы 9. **Ph-хромосома (t(9;22)(q34;q11))**
- Белок BCR-ABL взаимодействует с одной из субъединиц клеточного рецептора к интерлейкину 3. Транскрипция гена BCR-ABL происходит непрерывно и не нуждается в активации другими белками. BCR-ABL активирует сигнальный каскад, контролирующий клеточный цикл, ускоряя деление клеток.
- Более того, белок BCR-ABL подавляет репарацию ДНК, вызывая неустойчивость генома и делая клетку более восприимчивой к дальнейшим генетическим аномалиям.
- Активность BCR-ABL — патофизиологическая причина хронического миелолейкоза. По мере изучения природы белка BCR-ABL и его тирозинкиназной активности.

Клиническая картина ХМЛ

- Заболевание часто протекает бессимптомно, выявляясь при рутинном [клиническом анализе крови](#).
- Стадии ХМЛ:
 - 1) Около 85 % пациентов с ХМЛ к моменту постановки диагноза находятся в **[хронической фазе](#)**. В течение этой фазы клинические проявления обычно отсутствуют или имеются «лёгкие» симптомы, такие как **недомогание или чувство переполнения живота**.
 - Хроническая стадия характеризуется **постепенно нарастающим лейкоцитозом, склонностью к увеличению числа тромбоцитов, гиперклеточным костным мозгом с увеличением числа молодых гранулоцитов и увеличением размеров селезенки**.
 - 2) **[стадия акселерации](#)**: увеличивается количество миелоцитов и метамиелоцитов, появляются промиелоциты, часто 2-10% бластов. Происходит характерное изменение лейкоцитарной формулы: тенденция к уравниванию суммы зрелых и незрелых гранулоцитов или к преобладанию незрелых.
 - 3) **[Бластный криз](#)** — финальная стадия развития ХМЛ, протекающая, подобно острому лейкозу, с быстрой прогрессией и непродолжительной выживаемостью.
 - >20 % миелобластов или лимфобластов в крови или костном мозге;
 - крупные группы бластов в костном мозге при биопсии;
 - развитие [хлоромы](#) (солидного фокуса лейкемии вне костного мозга).

Диагностика и лечение

- **Общий анализ крови:** повышение количества **гранулоцитов** всех типов, включая зрелые миелоидные клетки. Количество базофилов и эозинофилов повышено практически всегда,
- **Биопсия костного мозга**
- **Цитогенетический анализ или FISH флуоресцентной гибридизации *in situ***: филадельфийская хромосома
- Метод **ПЦР**: детекции гена BCR-ABL
- **Лечение:** ингибиторы тирозин-киназ (имабиниб, нилотиниб и др.); трансплантация КМ (редко)

Истинная полицитемия

- **Истинная полицитемия** (первичная полицитемия, *polycythemia vera*, эритремия, болезнь Вакеза) — хроническое миелопролиферативное заболевание с поражением стволовой клетки, связанный с пролиферацией трех ростков кроветворения, повышенным образованием эритроцитов и, в меньшей степени лейкоцитов и тромбоцитов.
- Этот процесс в большой степени затрагивает эритробластический росток. В крови появляется избыточное количество эритроцитов, но также увеличивается (в меньшей степени) количество тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.
- Клетки имеют нормальный морфологический вид.
- Наблюдается мутация тирозинкиназы JAK2 (Янус-киназы)
- Истинная полицитемия — болезнь взрослых, чаще лиц пожилого возраста, но встречается и у молодых и детей. Долгие годы болезнь не даёт о себе знать, протекает без

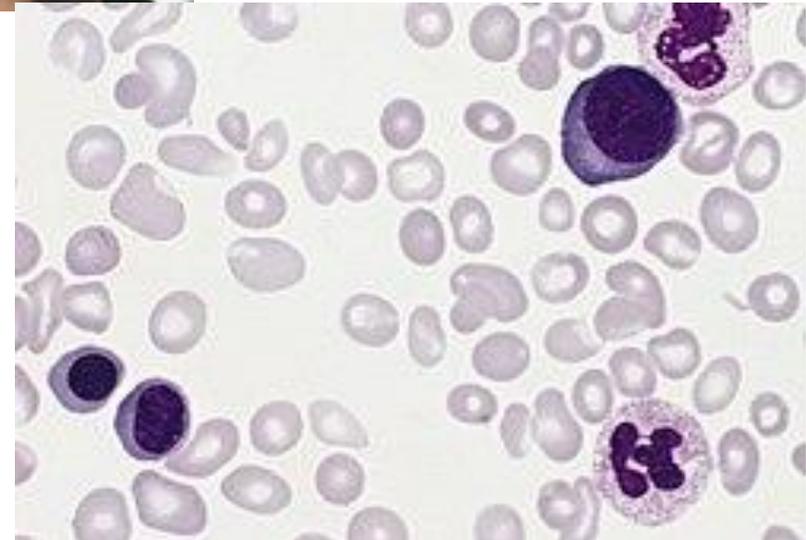
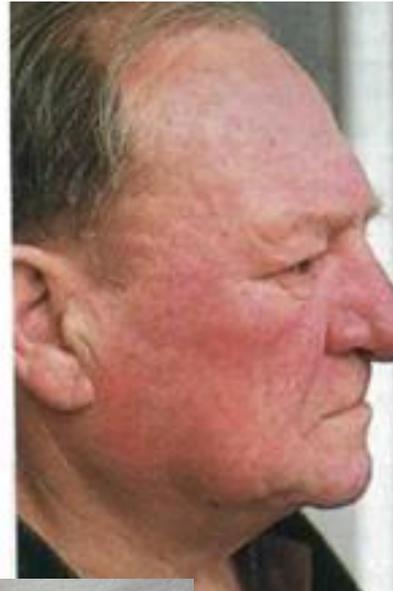
Клиническая картина при истинной полицитемии.

- 1. Обусловленные увеличением массы циркулирующих эритроцитов,
- 2. Вызванные пролиферацией гранулоцитов и тромбоцитов.
- За счёт увеличения числа эритроцитов повышается вязкость крови, возрастает масса циркулирующей крови. Это ведёт к замедлению кровотока в сосудах и образованию тромбов, что приводит к нарушению кровоснабжения и [гипоксии](#).
- При полицитемии кожа имеет красно-вишнёвый цвет, особенно выраженный на открытых частях тела — на лице, шее, кистях. Язык и губы синевато-красного цвета, глаза как бы налиты кровью (конъюнктивита глаз гиперемирована).
- Зуд, ухудшение мозгового кровообращения (головная боль, шум в ушах, головокружение, расстройства зрения, транзиторные ишемические эпизоды).
- Характерно ускоренное развитие атеросклеротических и тромботических заболеваний (инсульт, инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов; не характерны тромбоз мезентериальных и печеночных вен); кровотечения (носовые, из ЖКТ); спленомегалия
- **В терапии** заболевания используют: кровопускания и

Лабораторные показатели при истинной полицитемии

- Количество эритроцитов увеличено и обычно составляет $6—8 \times 10^{12}$ /л и более.
- [Гемоглобин](#) повышается до 180—220 г/л.
- [Цветной показатель](#), как правило, меньше единицы (0,7—0,6).
- Общий [объем циркулирующей крови](#) значительно увеличен в 1,5—2,5 раза, в основном за счёт увеличения количества эритроцитов.
- Показатель [гематокрита](#) достигает 65 % и более.
- Число [ретикулоцитов](#) в крови повышено до 15—20 ‰, что свидетельствует об усиленной регенерации эритроцитов.
- Отмечается полихромазия эритроцитов, в мазке можно обнаружить отдельные эритробласты.
- Увеличено количество лейкоцитов в 1,5—2 раза (до $10—12 \times 10^9$ /л).
- Увеличение происходит за счет [нейтрофилов](#), содержание которых увеличивается до 70—85 %. Наблюдается палочкоядерный, реже миелоцитарный сдвиг (сдвиг лейкоцитарной формулы влево).
- Увеличивается количество [эозинофилов](#), реже и [базофилов](#).
- Число тромбоцитов увеличено до $400—600 \times 10^9$ /л, иногда больше.
- Вязкость крови значительно повышена. [СОЭ](#) замедлена (1—2 мм/час).
Увеличивается уровень мочевой кислоты.

Истинная полицитемия



Миелофиброз

(миелоидная метаплазия)

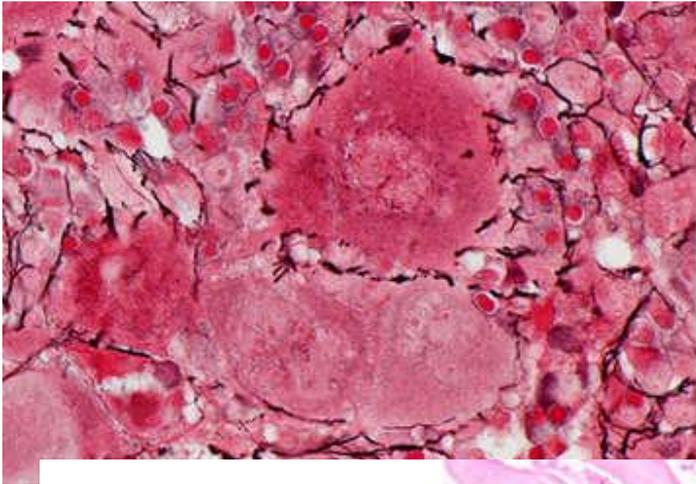
- *Миелофиброз – это чрезмерное образование соединительной ткани в костном мозге (фиброз) с потерей кроветворных элементов и последующим значительным усилением внекостномозгового кроветворения (миелоидная метаплазия), преимущественно в печени и селезенке, что сопровождается выраженным увеличением их размеров.*
- Миелофиброз может быть первичным или вторичным в результате ряда гематологических, злокачественных и доброкачественных заболеваний
- **Симптомы и признаки**
- У многих пациентов миелофиброз протекает бессимптомно. У некоторых отмечаются симптомы анемии, спленомегалии или (на поздних стадиях) общее недомогание, потеря веса, лихорадка, инфаркты селезенки. У значительного числа пациентов развивается гепатомегалия. Увеличение лимфатических узлов встречается редко.

Миелофиброз

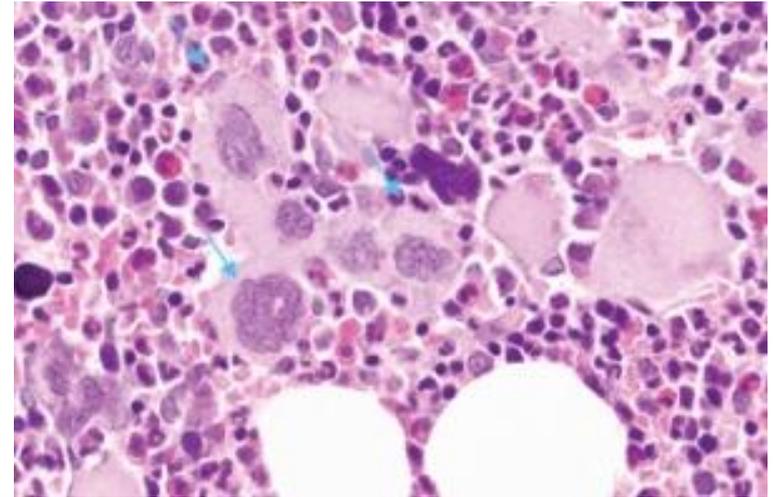
(миелоидная метаплазия)

- Диагностика.
- Анемия с изменениями **в мазках крови**: атипичные эритроциты (клетки «падающей капли», другие пойкилоциты, ядерные эритроидные клетки, базофильная пунктация, гигантские формы тромбоцитов).
- **Биопсия костного мозга** служит определяющим тестом, фиброз костного мозга может быть зафиксирован при окрашивании на ретикулин. Может развиваться остеосклероз (повышение плотности кости).
- Около 50% пациентов имеют мутацию *JAK2*. Некоторые имеют мутацию гена калретикулин.
-
- **Лечение**
- Симптоматическая терапия.
- В некоторых случаях – аллогенная трансплантация стволовых клеток.
- Иногда ингибитор *JAK2*, руксолитиниб
- Средний период выживания составляет около 5 лет.

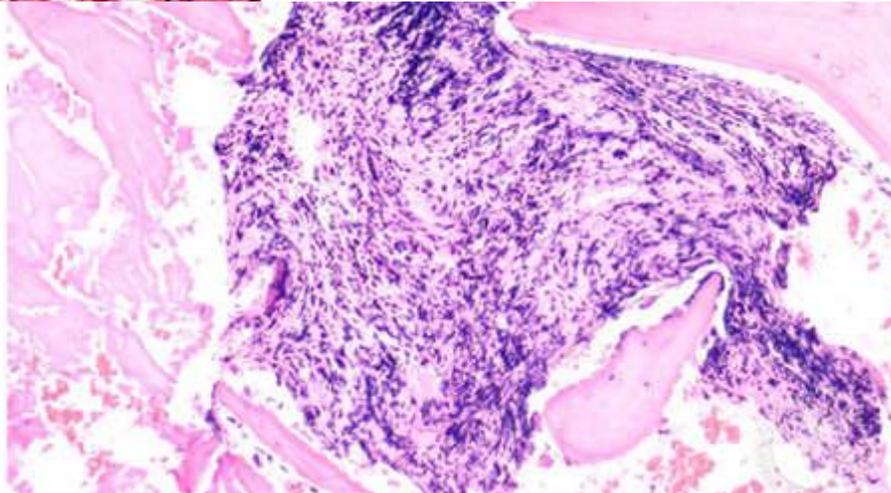
Миелофиброз



Ретикулиновые волокна (темно-красные) в первичной стадии идиопатического миелофиброза



Поздняя стадия первичного миелофиброза - соединительная ткань без очагов кроветворения.



Эссенциальная тромбоцитемия

- **Эссенциальная тромбоцитемия (эссенциальный тромбоцитоз, первичная тромбоцитемия) характеризуется увеличением числа тромбоцитов ($>450 \cdot 10^9/\text{л}$) и мегакариоцитарной гиперплазией и склонностью к кровотечениям или тромбозам.**
- Увеличенная продукция тромбоцитов может быть обусловлена повышением чувствительности мегакариоцитов к цитокинам или, наоборот, ее снижением



Эссенциальная тромбоцитемия

- Пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, головные боли, парестезии, кровоточивость; при обследовании может обнаруживаться спленомегалия, а также ишемия пальцев.
- Тромбоцитемия распространена у людей старше 50 лет, женщины болеют этим заболеванием чаще, чем мужчины.
- Начальная форма заболевания в лечении не нуждается, более развитые формы требуют приема лекарств, понижающих количество тромбоцитов или разжижающих кровь, или одновременного приема обоих препаратов
- Прогноз данного заболевания в целом благоприятный. Однако в 20 % случаев первичная тромбоцитемия переходит в миелофиброз. В 2 % случаев заболевание трансформируется в острый лейкоз, при этом риски могут увеличиваться после проведения цитостатической терапии.

Дополнительный материал

Теория опухолевой прогрессии

1. Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую (злокачественную)
2. Угнетение нормальных ростков кроветворения
3. Смена дифференцированных клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах бластными, определяющими развитие бластного криза
4. Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми
5. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения формы
6. Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, метастазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям
7. Появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап в ее развитии