

Дифференциальная диагностика миелопролиферативных заболеваний

Пересмотренная Классификация ВОЗ опухолей гемопозитической и лимфоидной ткани, 2017 (4-е издание): миелоидные неоплазии А.М.

КОВРИГИНА

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ, ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ) (РЕДАКЦИЯ 2018г)

Рукавицын О.А., Гематология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. О. А. Рукавицына - М. : ГЭОТАР-

Медиа, 2017

Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза

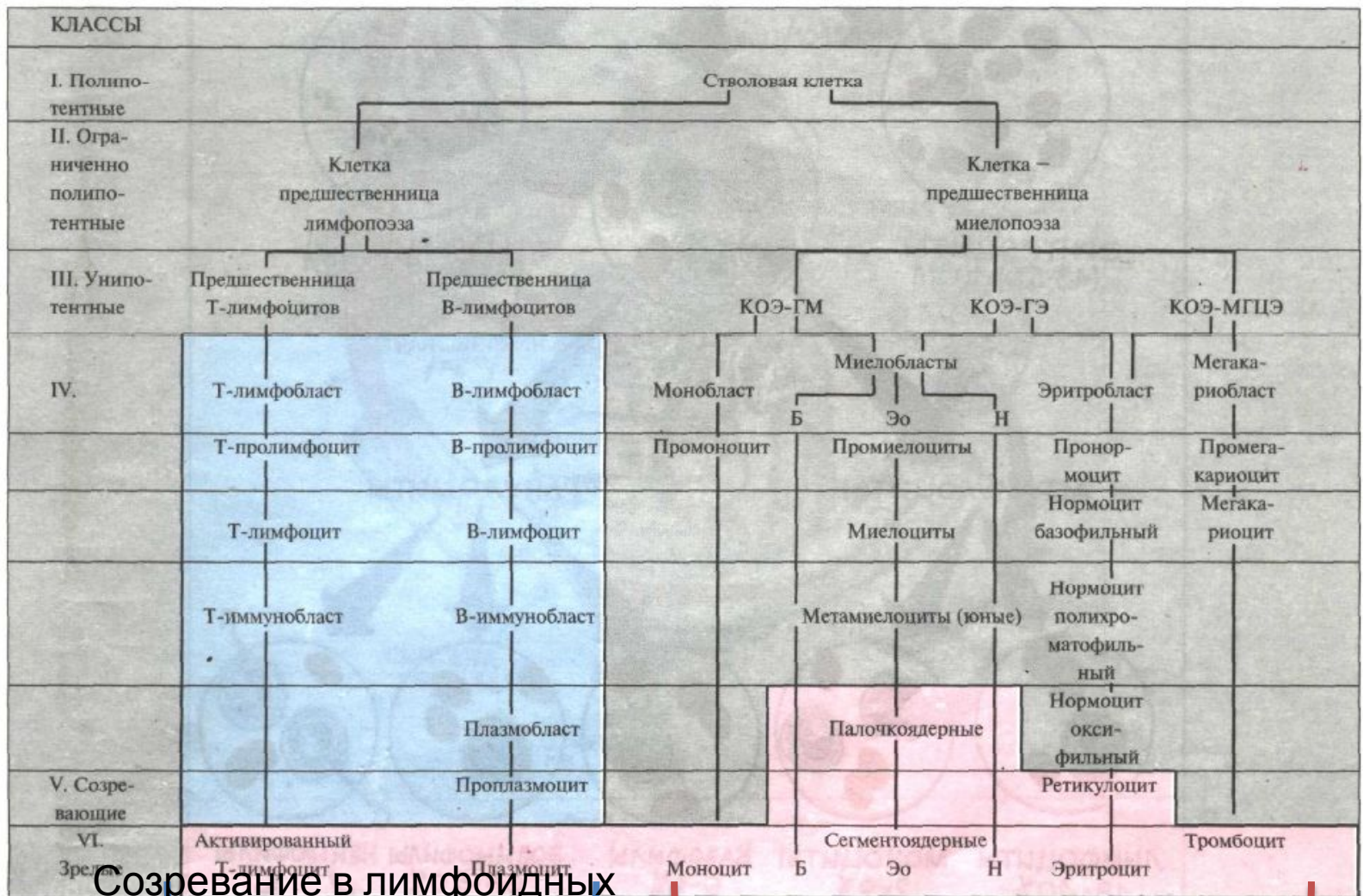
Коллектив авторов под руководством академика Савченко В.Г.:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ
МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ,
2014

Миелопролиферативные заболевания

представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови

Схема гемопоэза (по А.И. Воробьеву и И.Л. Черткову)



Созревание в лимфоидных тканях

Созревание в ККМ

Примечание: Розовым цветом обозначены клетки, присутствующие в периферической крови, синим – в лимфоидных органах.

Б – базофилы,
Эо – эозинофилы,
Н – нейтрофилы.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОИДНЫХ НЕОПЛАЗИЙ (ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПЕРЕСМОТР 2016)

1. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ)
 - a. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), *BCR-ABL1*⁺
 - b. Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)
 - c. Истинная полицитемия (ИП)
 - d. Первичный миелофиброз (ПМФ)
 - i. ПМФ, префибротическая/ранняя стадия
 - ii. ПМФ, развернутая фибротическая стадия
 - e. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
 - f. Хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный (ХЭЛ-БДУ)
 - g. Миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое
 - h. Мастоцитоз
 - i. Гиперэозинофильный синдром

2. Миелоидные и лимфоидные неоплазии, ассоциированные с эозинофилией и реаранжировкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1*, или с *PCM1-JAK2*
 - a. Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой *PDGFRA*
 - b. Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой *PDGFRB*
 - c. Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой *FGFR1*
 - d. Временное название: Миелоидная неоплазия с *PCM1-JAK2*

3. Миелодиспластический синдром (МДС)/МПЗ
 - a. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
 - b. Атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ), *BCR-ABL1*⁻
 - c. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)
 - d. МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПЗ-КС-Т)
 - e. МДС/МПЗ неклассифицируемые

4. Миелодиспластические синдромы (МДС)
5. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и связанные неоплазии

Хронические миелопролиферативные заболевания

1. Хронический миелоидный лейкоз (Ph+)(филадельфийская хромосома) (Ph-):
2. Истинная полицитемия (ИП)
3. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
4. Первичный миелофиброз (ПМФ)
5. Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое (МПЗн).

Хронический миелоидный лейкоз

Злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из клеток-предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которой являются дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты

- В этиологии считается доказанной роль ионизирующей радиации
- Распространенность заболевания в Европе – 3-6,5 случаев на 100 000 населения
- Развивается обычно в возрасте 30-50 лет
- Мужчины болеют чаще, чем женщины

ХМЛ

является клональным миелопролиферативным заболеванием, развивающимся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках.

Уникальная особенность ХМЛ - наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокация $t(9;22)$, так называемая филадельфийская хромосома (Ph-хромосома), приводящая к образованию патологического химерного гена BCR-ABL.

Выявление Ph-хромосомы либо гена BCRABL является обязательным для установления диагноза ХМЛ

Классификация хронического миелолейкоза (Athens, 1993)

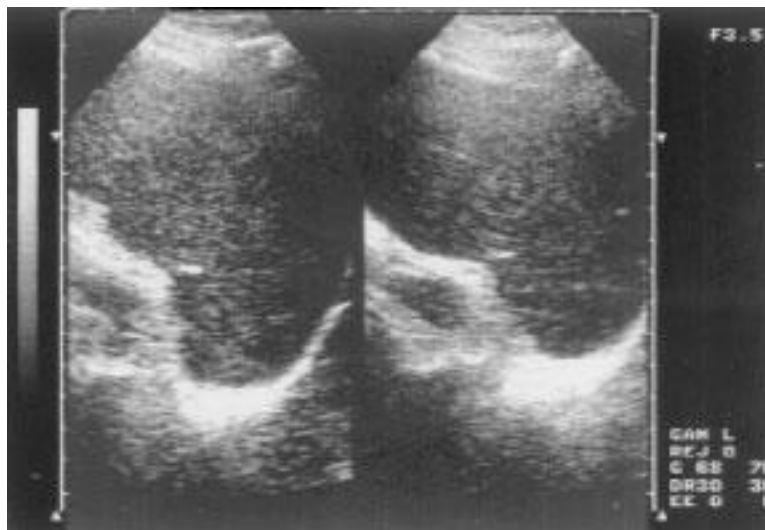
Клинические варианты	Морфологические варианты	Фазы клинического течения
С филадельфийской хромосомой	Хроническая эозинофильная лейкемия	Начальная фаза
Без филадельфийской хромосомы	Хроническая базофильная лейкемия	Хроническая стабильная фаза
ХМЛ у детей	Хроническая моноцитарная лейкемия	Акселерация
	Хроническая нейтрофильная лейкемия	Бластный криз

Хронический миелолейкоз на начальных стадиях протекает бессимптомно.

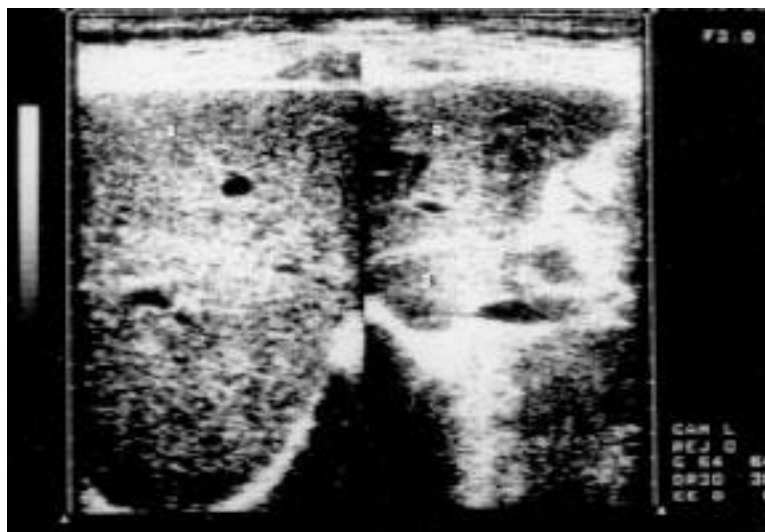
Спустя некоторое время у больных появляется быстрая утомляемость, потливость, тяжесть в подреберье слева, одышка, боль в эпигастрии после еды, кожный зуд, жар, суставные боли, резкая слабость, снижение веса, признаки геморрагического синдрома, регионарный лимфаденит, парез, ин



Спленомегалия выявляется у 90-95% больных



Гепатомегалия наблюдается у 50-60% больных



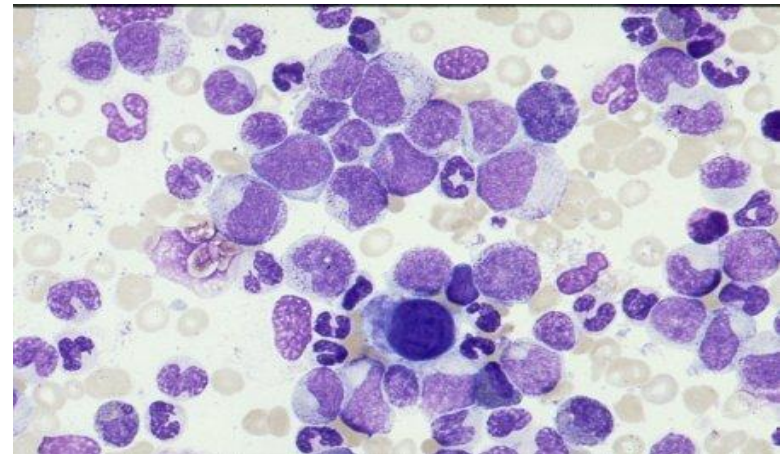
По мере накопления лейкомического клона, нарастания гепато- и спленомегалии, подавления нормального кроветворения, появляется неспецифическая клиническая симптоматика, которая складывается из нескольких синдромов:

- ❖ синдром опухолевой интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура);
- ❖ синдром опухолевой пролиферации (боль и чувство тяжести в левом боку при спленомегалии);
- ❖ анемический синдром (общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия);
- ❖ тромботические осложнения при гипертромбоцитозе
- ❖ геморрагический синдром, наиболее характерный для продвинутых фаз заболевания (ФА и БК), и обусловленный тромбоцитопенией.

Диагноз ХМЛ устанавливается на основании данных клинко-лабораторных исследований при обязательном обнаружении Ph-хромосомы и/или химерного гена BCR-ABL (уровень доказательности A)

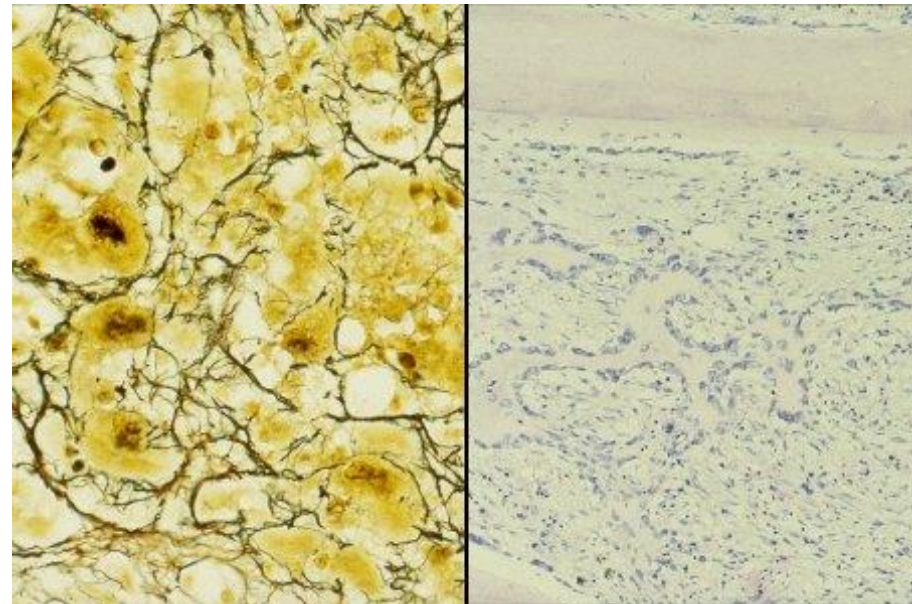
Общий анализ крови

- Лейкоцитоз до $50-300 \times 10^9$ /л
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением молодых форм гранулоцитов, промиелоцитов, миелоцитов, единичных бластов
- Снижение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах
- Эозинофильно-базофильная ассоциация
- Тромбоцитоз (чаще)
- Лимфопения
- Нормохромная анемия



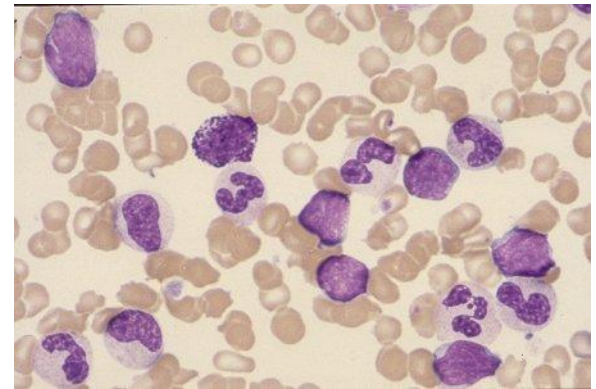
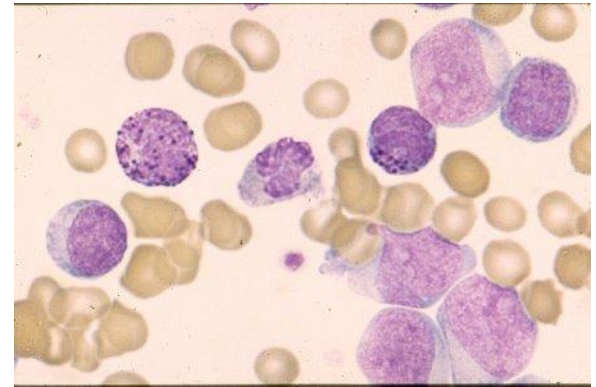
Миелограмма

- Повышено содержание миелокариоцитов, мегакариоцитов, гранулоцитов
- Определяются все элементы гранулоцитарного ряда
- Число митозов увеличено в 4-5 раз
- Повышено содержание базофилов и эозинофилов
- Снижен эритропоэз
- Соотношение гранулоциты/эритроциты 10:1-30:1



Бластный криз

- **Выраженная анемия**
- **Лейкоцитоз**
- **Нейтропения**
- **Бластемия 30% и более**
- **«Провал» в лейкоцитарной формуле**
- **Тромбоцитопения**
- **Увеличение количества базофилов**



Фазы ХМЛ по классификациям ELN

Фаза ХМЛ	Классификация ELN
Хроническая фаза (93,1%)	Отсутствие признаков ФА или БК
Фаза акселерации и (6,4%)	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); количество базофилов в крови $\geq 20\%$; персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9 / \text{л}$ не связанная с терапией; некоторые ДХА* в Ph-положительных клетках, при терапии
Бластный криз (0,4%)	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток

*трисомия по 8, 19 хромосоме, удвоение Ph-хромосомы (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), изохромосома 17 (i(17)(q10)), -7/del7q и перестройки 3(q26.2), -Y – выявление на фоне терапии [37]

ФА или БК устанавливают при наличии хотя бы одного критерия

Цель современной терапии ХМЛ

- ❖ максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона,
- ❖ снижение риска прогрессии заболевания,
- ❖ достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией при хорошем качестве жизни на фоне терапии.

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph-хромосомы в клетках костного мозга, больному в качестве симптоматической терапии:

- ❖ для коррекции лейкоцитоза и/или тромбоцитоза показано назначение гидроксимочевины, при непереносимости гидроксимочевины или при плохо контролируемом гидроксимочевины гипертромбоцитозе может также назначаться анагрелид .
- ❖ При наличии клинических признаков лейкостаза (нарушения микроциркуляции: энцефалопатия, снижение зрения, почечная недостаточность), с симптоматической целью показан лейкоферез.
- ❖ Для профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции обязательным является введение адекватного объема жидкости, аллопуринола в дозе 300-600 мг/сут (уровень доказательности D).

Современные направления терапии ХМЛ:

- **Альфа-интерферон**

антагонист ростовых факторов,
антипролиферативная активность, стимуляция
противоопухолевого иммунитета
цитогенетические ремиссии у 35-55% больных

- **Гливек (иматиниб)**

специфичный ингибитор BCR-ABL
общая 5-летняя
выживаемость – 90%



- *После подтверждения диагноза ХМЛ должна быть начата терапия ИТК (ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы). Лечение может проводиться в амбулаторных условиях, прием ИТК можно начинать при любом числе лейкоцитов*
- Лечение ХМЛ препаратами ИТК (иматиниб, нилотиниб, 12 дазатиниб, бозутиниб.) коренным образом изменили прогноз этого ранее фатального заболевания, улучшив общую выживаемость в несколько раз и сделав возможной максимально полное подавление остаточного лейкозного клона.
- При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза. Цель терапии ХМЛ - предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости при

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) должна быть обязательно рассмотрена для больных ХМЛ ХФ с высокой группой риска прогрессии, у больных с неудачей терапии первой линии, а также в продвинутых фазах ХМЛ.

Истинная полицитемия (ИП)

син.: **эритремия, болезнь Вакеза**, истинная красная полицитемия -- клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции.

Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации.

Клиническая картина

- **Плеторический синдром**
- Головная боль
- Головокружение
- Нарушение зрения
- Кроличьи глаза
- Боли в области сердца
- Боли в эпигастрии
- Кожный зуд
- Эритромелалгии
- Эритроцианоз
- **Симптом Купермана (резкий контраст между цианотичным мягким небом и бледной окраской твердого неба.)**
- **Артериальная гипертония**
- **Геморрагические явления**
- **Миелопролиферативный синдром**
- Слабость
- Потливость
- Повышение t° тела
- Боли в костях
- Тяжесть в левом подреберье
- Спленомегалия
- Гепатомегалия

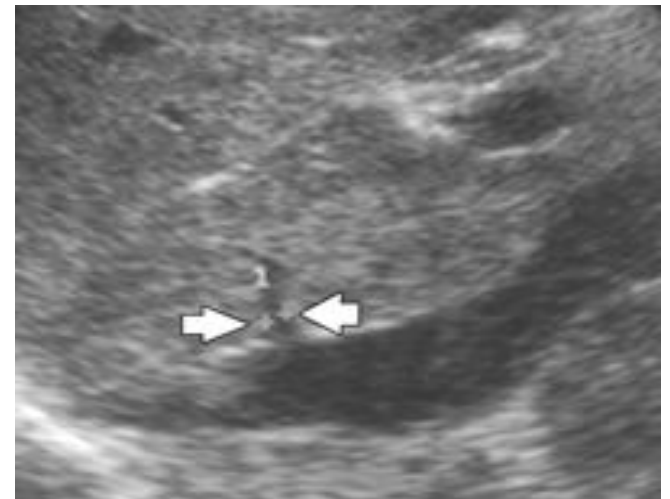


Признаки, типичные для полицитемии: гепатомегалия и спленомегалия, гиперемия кожи, гипертензия, ночная потливость, головная боль, кожный зуд, диплопия, нечеткость зрения, онемение и жжение в ступнях, распирающие и тяжесть в левом подреберье



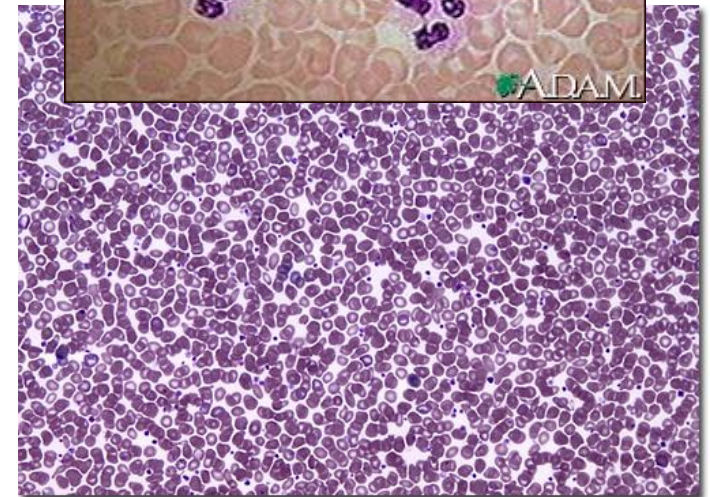
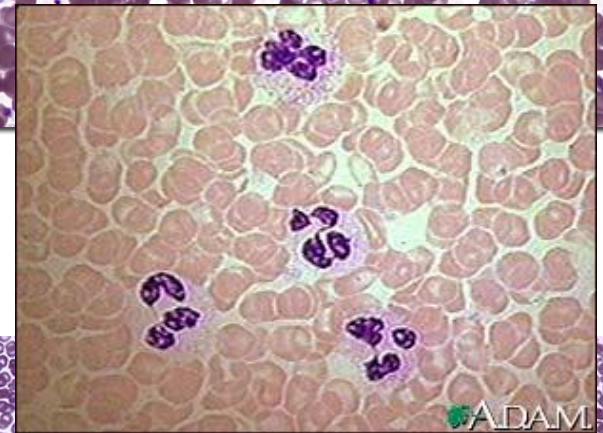
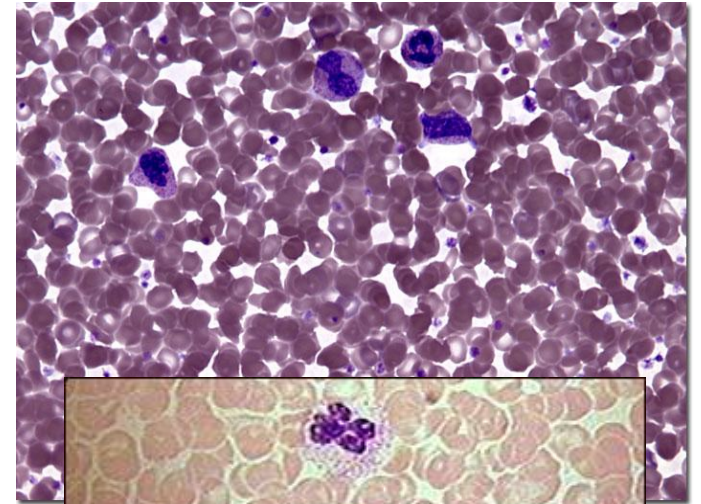
Сосудистые осложнения при эритремии

- Инфаркт миокарда
- Инсульт
- перемежающаяся хромота
- Гангрена
- ТЭЛА
- Тромбоз мезентериальных сосудов
- Синдром Бадда-Хиари
- Инфаркт селезенки
- Тромбоз почечных артерий
- Тромбоз артерий сетчатки



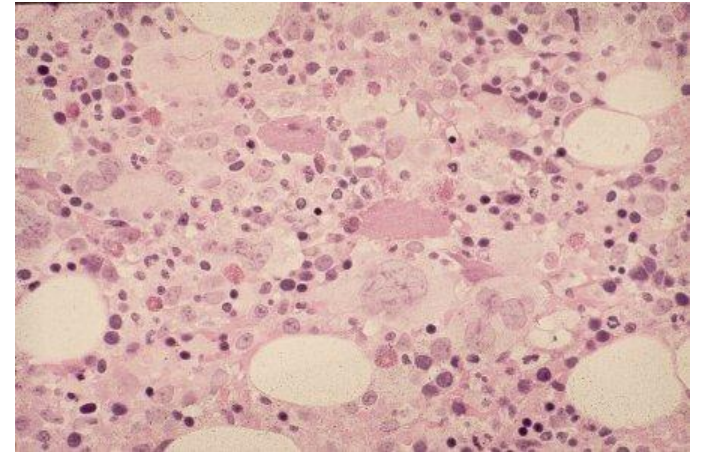
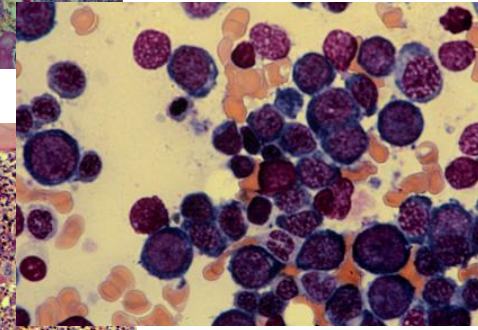
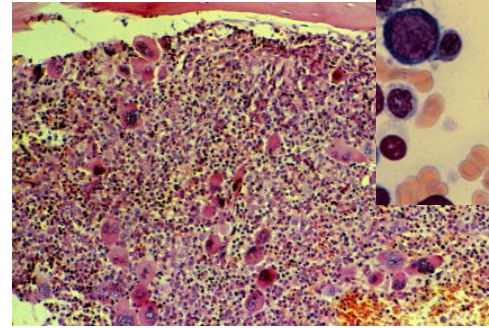
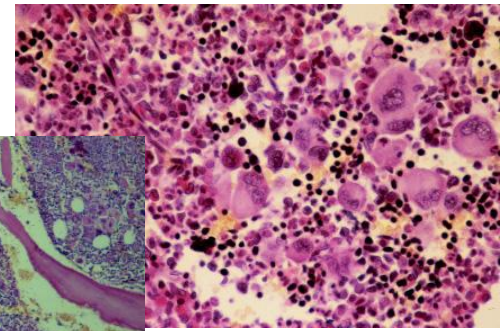
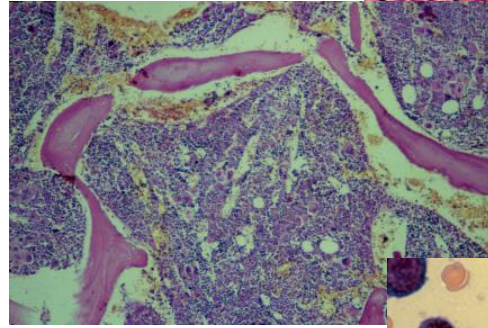
Общий анализ крови

- Повышение гемоглобина до 180-220 г/л
- Увеличение количества эритроцитов до $6-15 \times 10^{12}/л$
- Увеличение гематокрита
- Лейкоцитоз до $9-15 \times 10^9/л$
- Тромбоцитоз
- Снижение СОЭ



Миелограмма

- Трехростковая гиперплазия с преобладанием эритроидного и мегакариоцитарного ростков
- Уменьшение количества жировой ткани
- Снижение лейко-эритроцитарного индекса



Лабораторная диагностика

- **Биохимический анализ крови**

повышение содержания мочевой кислоты

- **Радиологические методы**

увеличение объема циркулирующих эритроцитов,
усиление гемопоэза

- **Пункция селезенки**

миелоидная метаплазия

- **Содержание эритропоэтинов**

содержание эритропоэтинов в крови и моче резко снижено

Стадии эритремии

I стадия – начальная

II стадия – эритремическая

II А – без миелоидной метаплазии селезенки

II Б – с миелоидной метаплазией селезенки

III стадия – терминальная (анемическая)

Критерии для диагностики истинной полицитемии

Большие критерии

1. Hb более 16,5 г/мл для мужчин, Hb более 16,0 г/мл для женщин, или Ht более 0,49% для мужчин, Ht более 0,48% для женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов (RCM) более чем на 25% выше референсного значения.
2. Гистологическое исследование костного мозга с гиперплазией всех ростков миелопоэза, пролиферация полиморфных различных по размеру мегакариоцитов со зрелой морфологией.
3. Мутация JAK2

Малый критерий : Субнормальный уровень EPO (эритропоэтина).

Для установления диагноза истинной полицитемии необходимо наличие 3 больших критериев, или первые 2 большие и 1 малый критерий.

При уровне Hb более 18,5 г/л, Ht 55,5% у мужчин и Hb более 16,5 г/л, Ht более 49,5% у женщин допускается отказ от трепанобиопсии костного мозга. Вместе с тем оценка ретикулинового фиброза стромы при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга имеет прогностическое значение — повышенный риск трансформации в постполицитемический миелофиброз (около 20% пациентов).

Вторичные эритроцитозы

- **Абсолютные**

- *Вследствие генерализованной тканевой гипоксии*

высотная болезнь, обструктивные заболевания легких, пороки сердца, первичная легочная гипертензия, с-м Пиквика, метгемоглобинемии, гемоглобинопатии, дефицит ферментов эритроцитов, язва 12-перстной кишки, лечение эритропоэтином

- *Паранеопластические*

гипернефроидный рак, гемангиобластома мозжечка, гепатома, фибромиома, опухоли эндокринных желез, карцинома яичников

- *Вследствие локальной гипоксии почек*

поликистозы и солитарные кисты, гидронефроз, стеноз почечных артерий, трансплантация, нефротический с-м

- **Относительные**

- *Вследствие потери воды, электролитов*

заболевания ЖКТ, прием диуретиков, нед-ть надпочечников

- *Вследствие повышенной экскреции соли и воды*

синдром Гайсбека при артериальной гипертонии

Лечение эритремии

- **Кровопускание**

400-500 мл через день, гирудотерапия

- **Дезагреганты**

аспирин, тиклид, трентал, реополиглюкин

- **Цитостатическая терапия**

гидреа, миелосан, миелобромол

- **Лечение осложнений и исходов**

заболевания (о. лейкоз, ХМЛ, миелофиброз)

полихимиотерапия, гемотрансфузии, спленэктомия

Суммированные рекомендации по лечению ИП

1. Для всех больных:

- кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40--45%;
- препараты ацетилсалициловой кислоты □ (40--325 мг/сут), при непереносимости или противопоказаниях – клопидогрель (75 мг/сут) при непереносимости противопоказаниях клопидогреля -- тикагрелор (90 мг/сут);
- купирование сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация артериального давления, коррекция гиперхолестеринемии, гипергликоземии, нормализация массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний).
- при гиперурикемии (в том числе при отсутствии клинической симптоматики) применяют аллопуринол □ в дозе 100--300 мг/сутки; назначение препарата под контролем показателей мочевой кислоты в крови;
- патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует;
- При неэффективности симптоматической терапии --миелосупрессивные препарат

(гидроксикарбамид, препараты ИНФ α , пегилированного ИНФ α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b □) или руксолитиниб);

- плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов; при необходимости выполнения неотложных хирургических операций предварительно кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита: проводимая

Суммированные рекомендации по лечению ИП

2. Для больных группы **низкого риска** развития тромбгеморрагических осложнений.

- Циторедуктивная терапия показана в случаях:
 - плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;
 - частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемоксфузий чаще, чем 1 раз в 3 месяца);
 - симптоматической или прогрессирующей спленомегалии;
 - признаках прогрессирования болезни (потеря массы тела, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

3 Для больных группы **промежуточного и высокого риска** развития тромбгеморрагических осложнений:

- циторедуктивная терапия показана во всех случаях. Выбор препарата определяется возрастом больного

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)

(син.: первичный тромбоцитоз, идиопатический тромбоцитоз, геморрагическая тромбоцитемия) – клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным количеством крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови (более $450 \times 10^9/\text{л}$), высоким риском тромбозов и/или кровотечений.

Критерии диагностики эссенциальной тромбоцитемии

Большие критерии

1. Количество тромбоцитов $450 \cdot 10^9$ /л и более.
2. При гистологическом исследовании костного мозга — пролиферация крупных мегакариоцитов со зрелой морфологией с гиперлобулярными ядрами без выраженного увеличения или омоложения гранулоцитарного и эритроидного ростков миелопоэза.
3. Отсутствие критериев для BCR-ABL1+ ХМЛ, истинной полицитемии, первичного миелофиброза или других миелоидных опухолей.
4. Мутации JAK2, CALR или MPL.

Малый критерий: Наличие клонального маркера или исключение реактивного тромбоцитоза.

Диагноз эссенциальной тромбоцитемии требует наличия всех больших критериев или первых 3 больших критериев и 1 малого критерия.

Эссенциальная тромбоцитемия

проявляется обмороками и предобморочными состояниями, болью в груди, пульсирующей боль в кистях или ступнях, цефалгией, онемением половины тела, неразборчивой и невнятной речью, носовыми кровотечениями, гематурией, кровью в фекалиях.

Суммированные рекомендации при

ЭТ

1 Для всех больных:

- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска);
- препараты ацетилсалициловой кислоты □ (40--325 мг/сут), при резистентности и/или непереносимости ацетилсалициловой кислоты показано назначение других дезагрегантов - клопидогрель (75 мг/сут), тиклопидин (500--750 мг/сут);
- плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после.

2 Для больных группы **низкого риска** -- наблюдение.

- Циторедуктивная терапия показана в случаях:

- тромбоцитоз более 1500 из-за риска кровотечений;
- перед плановыми хирургическими вмешательствами;
- прогрессирование болезни (увеличение числа тромбоцитов более чем на 300 за 3 месяца, появление спленомегалии, появление конституциональных симптомов);
- осложнения (тромбоз или кровотечение).

3 Для больных группы **промежуточного риска** (выбор препарата определяется возрастом больного):

- возраст до 60 лет: 1-я линия терапии -- наблюдение, ИФН α и/или анагрелид; 2-я линия терапии -- гидроксикарбамид и/или анагрелид;
- возраст старше 60 лет: 1-я линия терапии -- гидроксикарбамид; 2-я линия терапии: анагрелид и/или ИФН α ;

4 Для больных группы **высокого риска**:

- возраст до 40 лет: 1-я линия терапии -- ИФН α и/или анагрелид; 2-я линия терапии -- гидроксикарбамид;
- возраст старше 40 лет: 1-я линия терапии -- гидроксикарбамид; 2-я линия терапии -- анагрелид и/или ИФН α .

Сублейкемический миелоз (идиопатический миелофиброз)

Хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, развивающееся вследствие нарушений стволовой кроветворной клетки и характеризующееся развитием трехростковой миелоидной пролиферации и миелофиброза

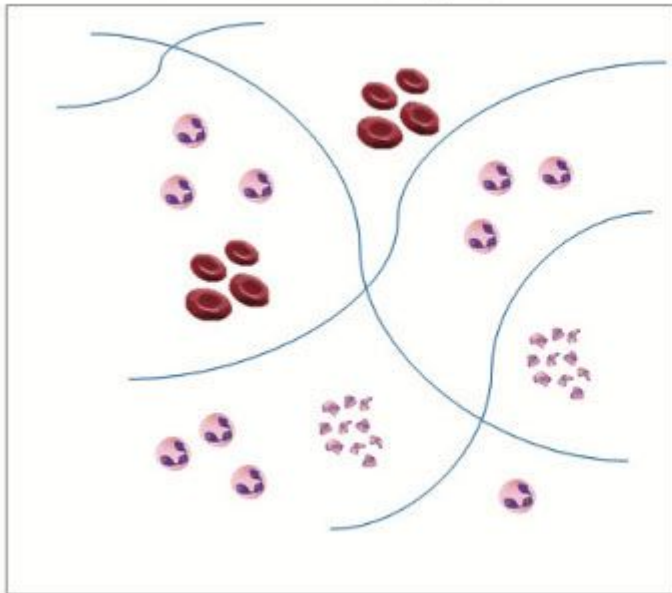
- Обычно развивается в возрасте 50-70 лет
- Реже встречается у детей в возрасте до 3 лет
- Частота развития у мужчин и женщин одинакова

Критерии диагностики первичного миелофиброза

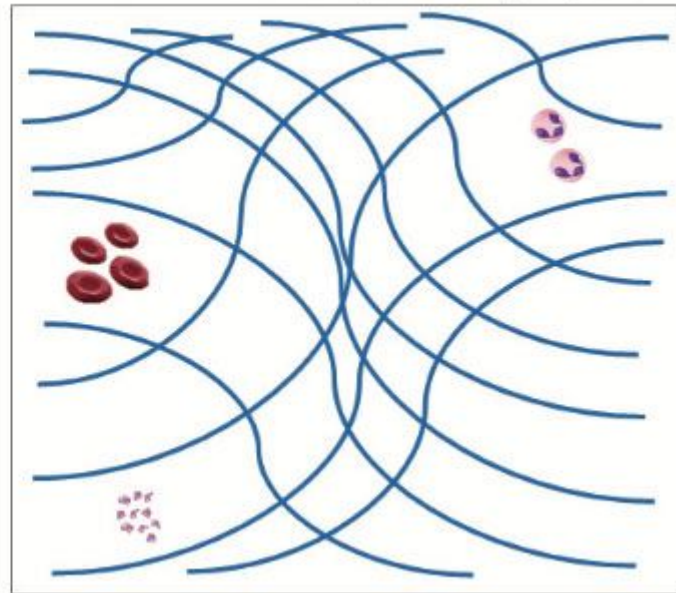
Первичный миелофиброз	Префиброзная/ранняя стадия	Фиброзная стадия
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пролиферация и атипия мегакариоцитарного ростка без ретикулинового фиброза > MF-1 с повышением клеточности кроветворной ткани, пролиферацией гранулоцитарного ростка и нередко с редукцией эритроидного ростка 2. Нет критериев, удовлетворяющих ИП, ЭТ, МДС, Ph+ ХМЛ или другим миелоидным опухолям 3. Наличие мутаций <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>. При их отсутствии поиск других клональных маркеров (мутации <i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>, <i>IDH1/2</i>) или исключение реактивного фиброза 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пролиферация и атипия мегакариоцитарного ростка в сочетании с ретикулиновым/или коллагеновым фиброзом 2–3-й степени 2. Нет критериев, удовлетворяющих ИП, ЭТ, МДС, Ph+ ХМЛ или другим миелоидным опухолям 3. Наличие мутаций <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>. При их отсутствии поиск других клональных маркеров (<i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>, <i>IDH1/2</i>) или исключение реактивного тромбоцитоза
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не связанная с коморбидностью 2. Пальпируемая селезенка 3. Лейкоцитоз $\geq 11 \cdot 10^9/\text{л}$ 4. Увеличение ЛДГ (выше референсного нормального значения) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не связанная с коморбидностью 2. Пальпируемая селезенка 3. Лейкоцитоз $\geq 11 \cdot 10^9/\text{л}$ 4. Увеличение ЛДГ (выше референсного нормального значения) 5. Лейкоэритробластоз

Признаки миелофиброза: одышка, слабость, бледность кожи, боль в животе, потеря веса, гепатоспленомегалия, беспричинные кровотечения, гипергидроз, лихорадка, болезненность в костях и суставах.

костный мозг в норме



костный мозг при миелофиброзе



Клиническая картина

общая слабость

потливость

снижение аппетита

похудание

боли в костях

тяжесть и боли в подреберьях

снижение слуха

повышение t° тела

кровоизлияния на коже и слизистых

спленомегалия

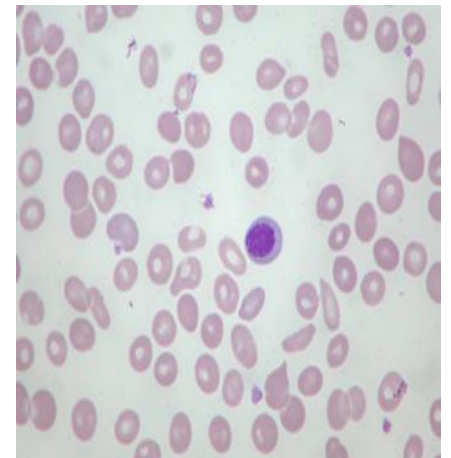
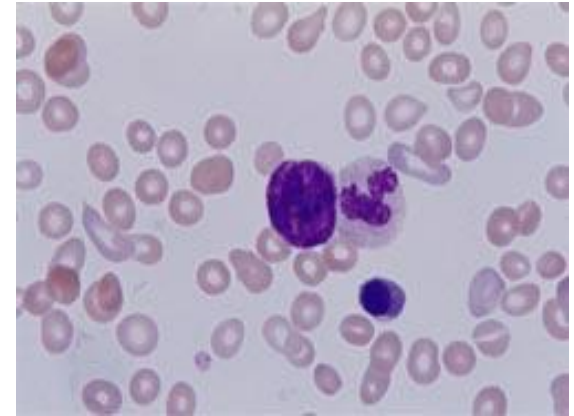
гепатомегалия

остеосклероз

подагра, мочекаменная болезнь

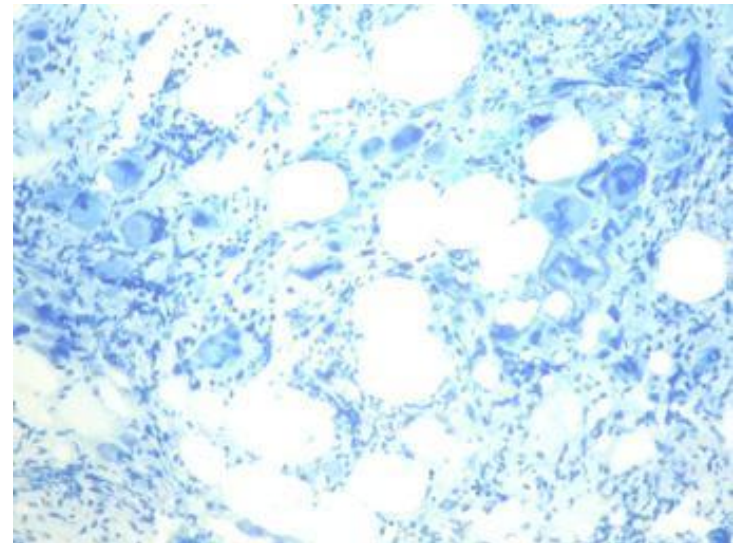
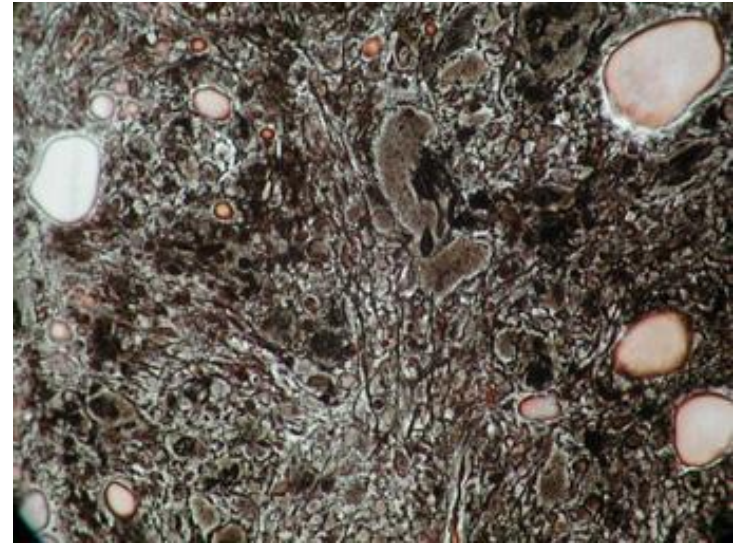
Общий анализ крови

- Нормохромная нормоцитарная анемия
- Анизоцитоз, пойкилоцитоз, дакриоциты, нормобласты
- Увеличение ретикулоцитов
- Умеренный лейкоцитоз
- Миелоциты и промиелоциты, бласты (1-5%)
- Тромбоцитоз, затем тромбоцитопения



Миелограмма

- **I стадия:** гиперплазия всех трех ростков кроветворения, особенно мегакариоцитарного, очаги ретикулинового миелофиброза
- **II стадия:** уменьшение количества гемопоэтических клеток, развитие ретикулинового и грубоволокнистого коллагенового миелофиброза
- **III стадия:** гемопоэтические клетки занимают менее 30% пространства костного мозга, выраженный миелофиброз, стеомиелосклероз



- В пересмотренной Классификации ВОЗ (2017) подчеркивается важность дифференциальной диагностики эссенциальной тромбоцитемии и префиброзной/ранней стадии первичного миелофиброза с обязательной характеристикой степени ретикулинового фиброза по Европейской системе градации
- В пересмотренной Классификации ВОЗ (2017) для первичного миелофиброза введены 2 стадии: префиброзная/ ранняя и фиброзная (развернутая) с соответствующими большими и малыми критериями

Таблица 2. Оценка ретикулинового фиброза по Европейской системе градации [4]

Степень ретикулинового фиброза	Характеристика
MF-0	Отдельные непересекающиеся ретикулиновые волокна
MF-1	Рыхлая сеть ретикулиновых волокон с множественными пересечениями
MF-2	Плотная диффузная сеть ретикулиновых волокон с множественными пересечениями, единичные пучки волокон, соответствующие очажкам коллагенового фиброза (желтого цвета)
MF-3	Плотная диффузная сеть ретикулиновых волокон с множественными пересечениями, многочисленные грубые пучки коллагена и/или распространенный остеосклероз

Методы терапии ПМФ

1. Алло-ТГСК;
2. Медикаментозная терапия : цитостатики, эритропоэзстимулирующие агенты, глюкокортикостероиды, андрогены, ингибиторы JAK2
3. Хирургическое лечение (спленэктомия (СЭ), коррекция портальной гипертензии);
4. Лучевая терапия;
5. Гемокомпонентная терапия: трансфузии компонентов крови применяют с целью восполнения цитопении при наличии рисков развития жизнеугрожающих осложнений.

Осложнения при ПМФ и тактика их лечения

- Опухолевая интоксикация
- Спленомегалия
- Анемия
- Инфекционные осложнения (Лейкопения, нейтропения)
- Тромбоцитопения и геморрагический синдром

Бластная фаза МПЗ является терминальной стадией, прогноз неблагоприятный -- средняя продолжительность жизни составляет 6 мес.

Выживаемость большинства больных не превышает 1 год, при этом многие умирают в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию.

Тактика терапии бластной фазы МПЗ определяется возрастом больного, сопутствующей патологией. У больных с сохраненным общесоматическим статусом может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части больных.

Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МПЗ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монокимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикоидов. Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и др.), с целью улучшения качества жизни больного

Прогноз

- Хронический миелолейкоз
продолжительность жизни в среднем 3-5 лет, у отдельных больных 7-8 лет
- Эритремия
продолжительность жизни 15-20 лет
- Сублейкемический миелоз
продолжительность жизни после установления диагноза 1,5-5 лет, в ряде случаев до 15 лет

«Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое»

Нозологическая форма «Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое» устанавливается при наличии несомненных клинических и лабораторных признаков МПЗ и отсутствии критериев, удовлетворяющих какой-либо специфической нозологии из группы Ph-МПЗ.

Данная нозологическая форма в большинстве случаев используется при первичной диагностике ранних стадий Ph-МПЗ или диагностике на стадии миелофиброза/остеосклероза, или на стадии трансформации МПЗ в более агрессивную стадию с увеличенным количеством бластов (в гемограмме/миелограмме) при отсутствии анамнестических данных о наличии МПЗ и предыдущих исследований трепанобиоптатов костного мозга.

При этом обязательным является исключение BCR-ABL1+ ХМЛ и заболевания из группы миелоидных/лимфоидных опухолей с реаранжировками PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 при проведении молекулярных исследований.

	Миелофиброз	Истинная полицитемия	Хронический миелоидный лейкоз	Эссенциальная тромбоцитемия
Аббревиатура	МФ	ИП	ХМЛ	ЭТ
Увеличенное количество клеток крови	 <p>Все</p>	 <p>Эритроциты</p>	 <p>Лейкоциты</p>	 <p>Тромбоциты</p>
Количество больных (Германия)*	около 1200	около 24 000	около 1700 ежегодно	около 19 000

Мастоцитозы

- В новой редакции ВОЗ (2017) группа мастоцитозов выведена из группы МПЗ в связи с их агрессивным клиническим течением.
- Гистогенез из общей костномозговой миелоидной клетки-предшественницы с дальнейшей миграцией и дифференцировкой в органах и тканях (кожа, слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта) отличает мастоциты (тучные клетки) от клеток гранулоцитарного ряда с базофильной дифференцировкой.
- В части случаев пролиферация мастоцитов сопровождается другими гематологическими заболеваниями.
- Морфологические признаки мастоцитозов чрезвычайно разнообразны. При окраске по Гимзе/азуром не всегда видны цитоплазматические базофильные гранулы, атипия мастоцитов может имитировать другие опухоли и предполагает расширение ИГХ-исследования для верификации диагноза.

Среди мастоцитозов выделяют:

- Кожный мастоцитоз
- Системный мастоцитоз: — индолетный, — «тлеющий», — агрессивный мастоцитоз, — системный мастоцитоз, ассоциированный с другими гематологическими заболеваниями (миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания), острые миелоидные лейкозы, — тучноклеточный лейкоз.
- Мастоцитомы

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОИДНЫХ НЕОПЛАЗИЙ (ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПЕРЕСМОТР 2016)

1. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ)
 - a. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), *BCR-ABL1*⁺
 - b. Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)
 - c. Истинная полицитемия (ИП)
 - d. Первичный миелофиброз (ПМФ)
 - i. ПМФ, префибротическая/ранняя стадия
 - ii. ПМФ, развернутая фибротическая стадия
 - e. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
 - f. Хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный (ХЭЛ-БДУ)
 - g. Миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое
 - h. Мастоцитоз
 - i. Гиперэозинофильный синдром

2. Миелоидные и лимфоидные неоплазии, ассоциированные с эозинофилией и реаранжировкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1*, или с *PCM1-JAK2*
 - a. Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой *PDGFRA*
 - b. Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой *PDGFRB*
 - c. Миелоидные неоплазии, ассоциированные с перестройкой *FGFR1*
 - d. Временное название: Миелоидная неоплазия с *PCM1-JAK2*

3. Миелодиспластический синдром (МДС)/МПЗ
 - a. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
 - b. Атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ), *BCR-ABL1*⁻
 - c. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)
 - d. МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПЗ-КС-Т)
 - e. МДС/МПЗ неклассифицируемые

4. Миелодиспластические синдромы (МДС)
5. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и связанные неоплазии

Миелодиспластические синдромы

представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острые миелоидные лейкозы

В 80-90 % случаев этиология МДС
неизвестна,

в 10-15 % развитию заболевания
предшествовала цитостатическая и/или
лучевая терапия, которая проводилась по
поводу системного поражения
соединительной ткани или другого
онкогематологического или
онкологического процесса.

ВОЗ –классификация МДС.

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
<p>Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ рефрактерная анемия (РА);▪ рефрактерная нейтропения (РН);▪ рефрактерная тромбоцитопения (РТ)	<p>Одно или 2-х ростковая цитопения Бласты - нет или < 1% Моноциты < 1 x 10⁹/л</p>	<p>Дисплазия в одном ростке кроветворения ≥ 10% клеток < 5% бластных клеток < 15% кольцевых сидеробластов</p>
<p>Рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (РАКС)</p>	<p>Анемия Бласты – нет</p>	<p>Дисплазия только клеток эритроидного ряда < 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков с признаками дисплазии < 5% бластных клеток ≥ 15% кольцевых</p>

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	Цитопения Бласты – нет или < 1% ² Палочки Ауэра – нет Моноциты < 1,0 x 10 ⁹ /л	Дисплазия ≥ 10% клеток двух или более гемopoэтических линий < 5% бластов < 15% кольцевых сидеробластов Нет палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов -1 (РАИБ-1) ³	Цитопения Бласты <5% Палочки Ауэра – нет Моноциты <1,0 x 10 ⁹ /л	Моно- или мультилинейная дисплазия 5-9% бластов Нет палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов -2 (РАИБ-2) ⁴	Цитопения Бласты 5- 19% Палочки Ауэра ±3 Моноциты < 1 x 10 ⁹ /л	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения Бластные клетки 10-19% Палочки Ауэра ±3

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
МДС с изолированной делецией (5q)	<p>Анемия Бласты $\leq 1\%$ Тромбоциты в норме или повышены</p>	<p>Дизэритропоэз Бластные клетки $< 5\%$ Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов Нет палочек Ауэра Изолированная делеция (5q)</p>
МДС неклассифицируемый (МДС-Н)	<p>Цитопения Бласты $\leq 1\%$ Палочки Ауэра – нет</p>	<p>Дисплазия менее чем в 10% клеток в 1 или более ростках кроветворения в сочетании с цитогенетическими аномалиями, характерным для МДС5 Бластные клетки $< 5\%$ Нет палочек Ауэра</p>