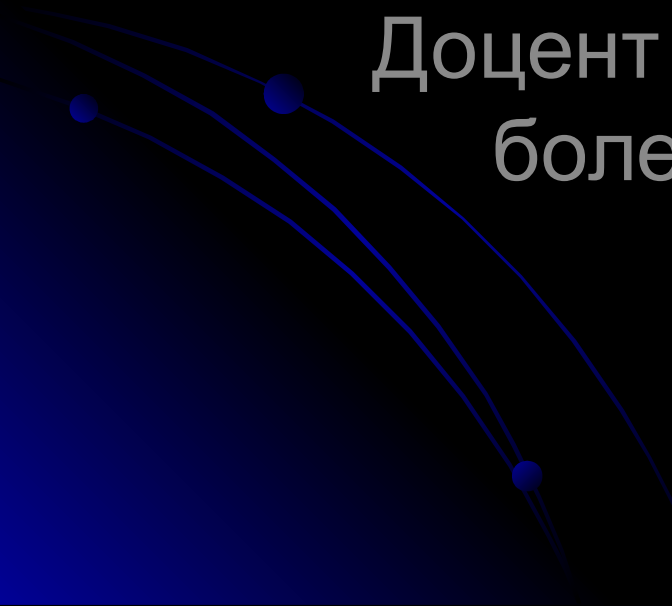


# ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ

Доцент кафедры внутренних  
болезней и фтизиатрии  
Лебедева А.В.



The background of the slide features a medical setting. A prominent red cross is visible on a white surface, likely a nurse's cap. In the foreground, a stethoscope is partially visible, resting on a wooden surface. To the left, there is a glass vial containing a red liquid. The overall scene is brightly lit, suggesting a clinical or hospital environment.

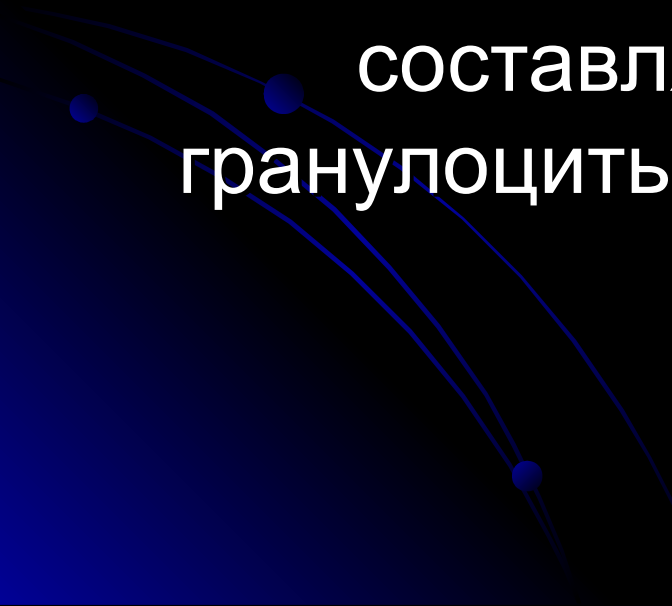
# ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Опухоль, возникающая из ранних клеток  
— предшественниц миелопоэза,  
дифференцирующихся до созревающих  
и зрелых форм**

**Клеточный субстрат лейкоза  
составляют преимущественно  
гранулоциты, в основном нейтрофилы.**



Миелоидная  
стволовая  
клетка

Лимфоидная  
стволовая  
клетка

Стволовая клетка

Миелобласт

Лимфобласт

Эритроциты

Гранулоциты

В-лимфоцит

Эозинофилы

Базофилы

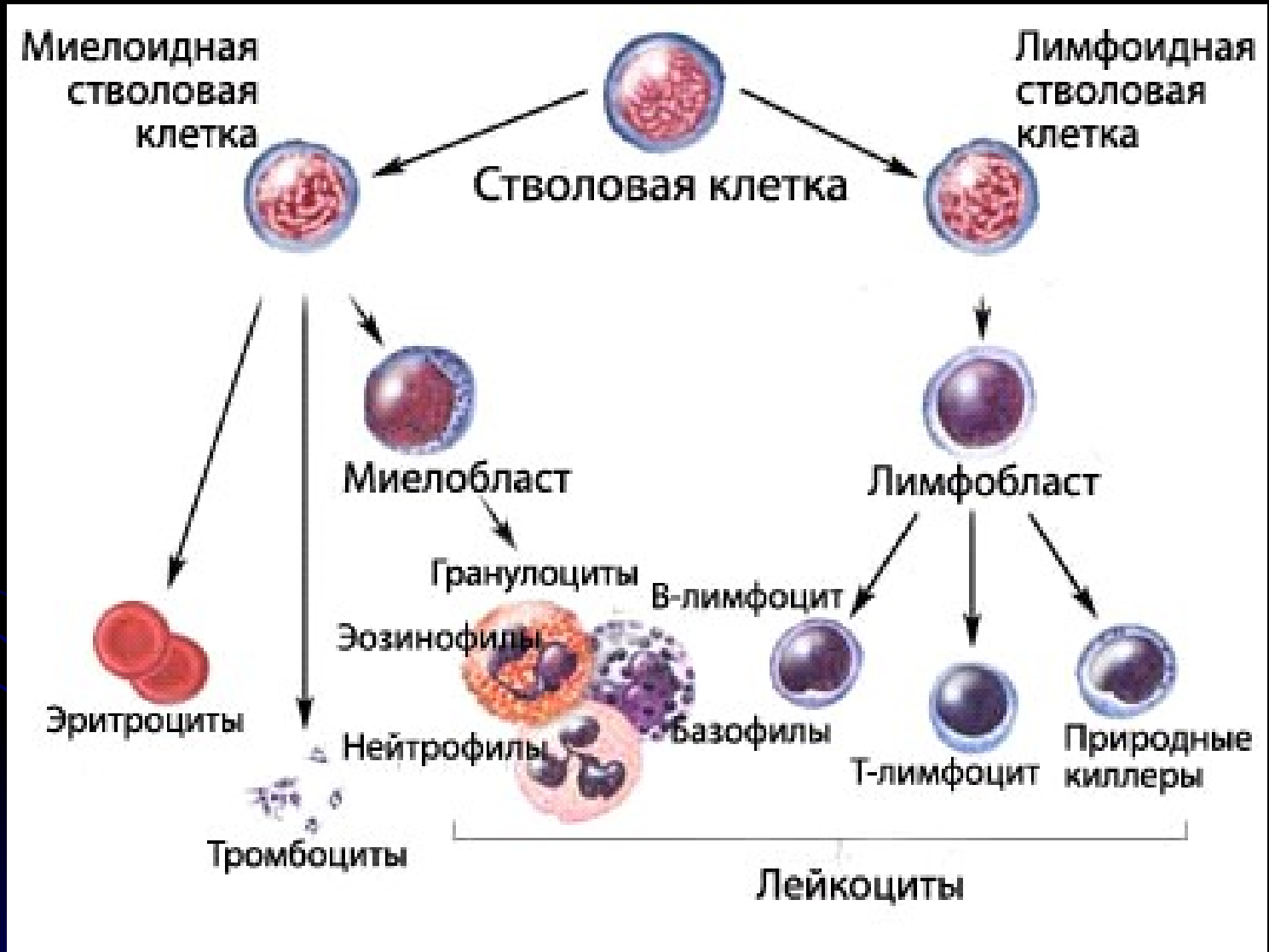
Нейтрофилы

T-лимфоцит

Природные  
киллеры

Тромбоциты

Лейкоциты



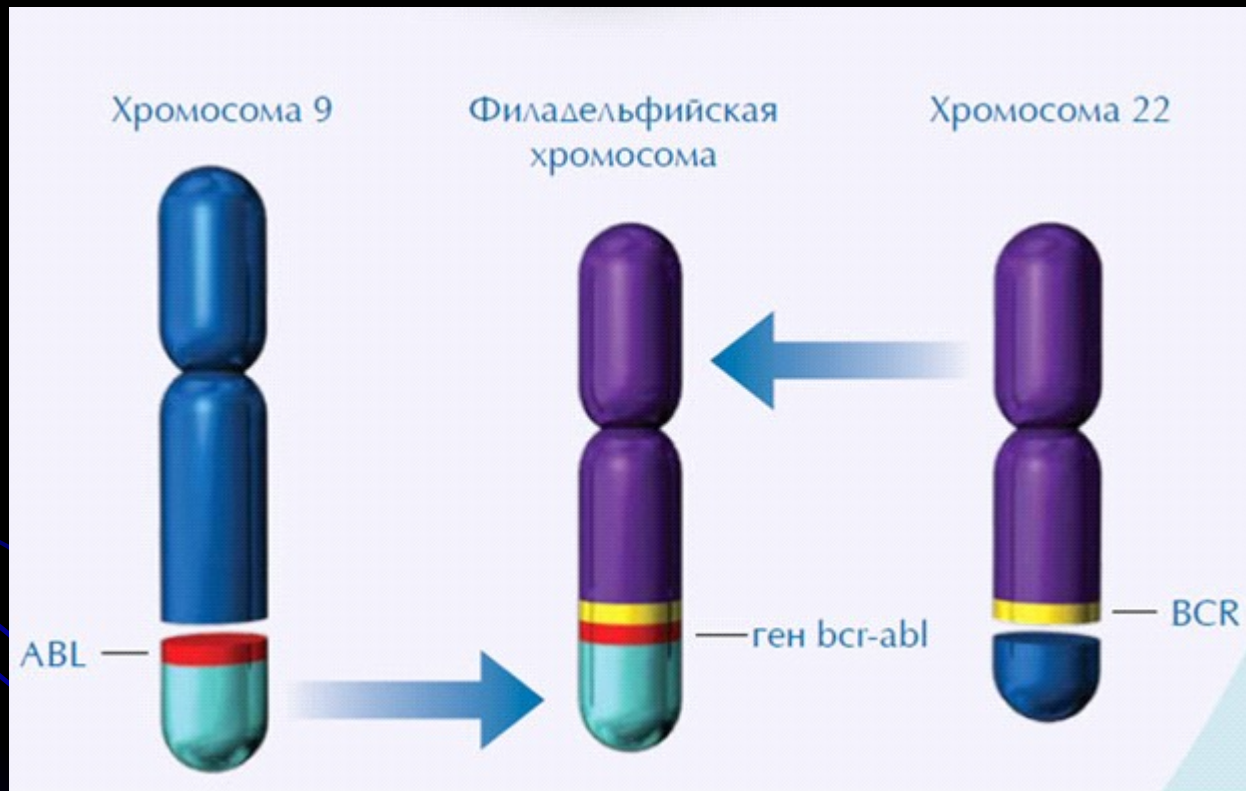
# Распространенность

- Составляет 20% случаев гемобластозов у взрослых и 5% — у детей
- Чаще наблюдается у лиц 30—70 лет; среди больных отмечено небольшое преобладание мужчин
- **Заболеваемость** хроническим миелолейкозом составляет примерно 1,3 на 100000 в год. Заболеваемость среди мужчин выше, чем среди женщин (1,7 и 1,0 на 100000 в год соответственно).
- До 45 лет заболеваемость увеличивается медленно, после 45 лет - резко.

# ПАТОГЕНЕЗ

- На уровне клетки-предшественницы происходит транслокация t(9;22), что приводит к появлению так называемой **филадельфийской хромосомы** и экспрессии **мутантного гена bcr-abl**, кодирующего белок p210, обладающий свойствами тирозинкиназы.
- Размножение Ph-положительных клеток в костном мозге, периферической крови и экстрамедуллярных областях связано с их высокой пролиферативной активностью и потерей чувствительности к регуляторным стимулам и изменениям микроокружения.
- Это приводит к их диссеминации, нарушению продукции цитокинов и подавлению нормального гемопоэза.
- **Транслокация t(9;22) является диагностической для ХМЛ.** При её отсутствии заболевание, определяемое как атипичный хронический миелолейкоз.
- Несмотря на то, что, лейкозными являются все 3 ростка костного мозга, безграничный рост в развернутой стадии, касается только одного ростка — **гранулоцитарного**. Реже бывает и повышенная продукция мегакариоцитов.

# Филадельфийская хромосома



# Патологическая анатомия

Происходит разрастание **миелоидной ткани** в костном мозге с почти полным вытеснением жира в плоских костях, появлением костномозгового кроветворения в трубчатых костях (эпифиз, диафиз), разрастанием миелоидной ткани в селезенке, печени.

Характерна **трехростковая пролиферация**, резко преобладает **гранулоцитарный** росток.

В костном мозге обычно несколько увеличено содержание **мегакариоцитов**; они встречаются и в селезенке.

Лимфатические узлы в развернутой стадии болезни обычно не поражены лейкозным процессом.



# Стадии ХМЛ

- хроническая
- акселерация  
(прогрессирование)
- бластный криз

# Клиническая картина начальная стадия

- Истинной **начальной стадии** хронического миелолейкоза, когда только небольшая часть клеток костного мозга оказалась бы с Ph - хромосомой, а значительный процент составляли бы клетки без Ph - хромосомы, практически обнаружить не удастся.
- ХМЛ диагностируется на стадии тотальной генерализации опухоли по костному мозгу с обширной пролиферацией опухолевых клеток в селезенке, а часто и в печени, **т.е. в развернутой стадии**
- Попытка выделить **начальную стадию** по клиническим признакам (самочувствие больных, уровень лейкоцитоза, размеры селезенки) несостоятельна из-за ненадежности этих показателей и отсутствия их связи с показателями крови

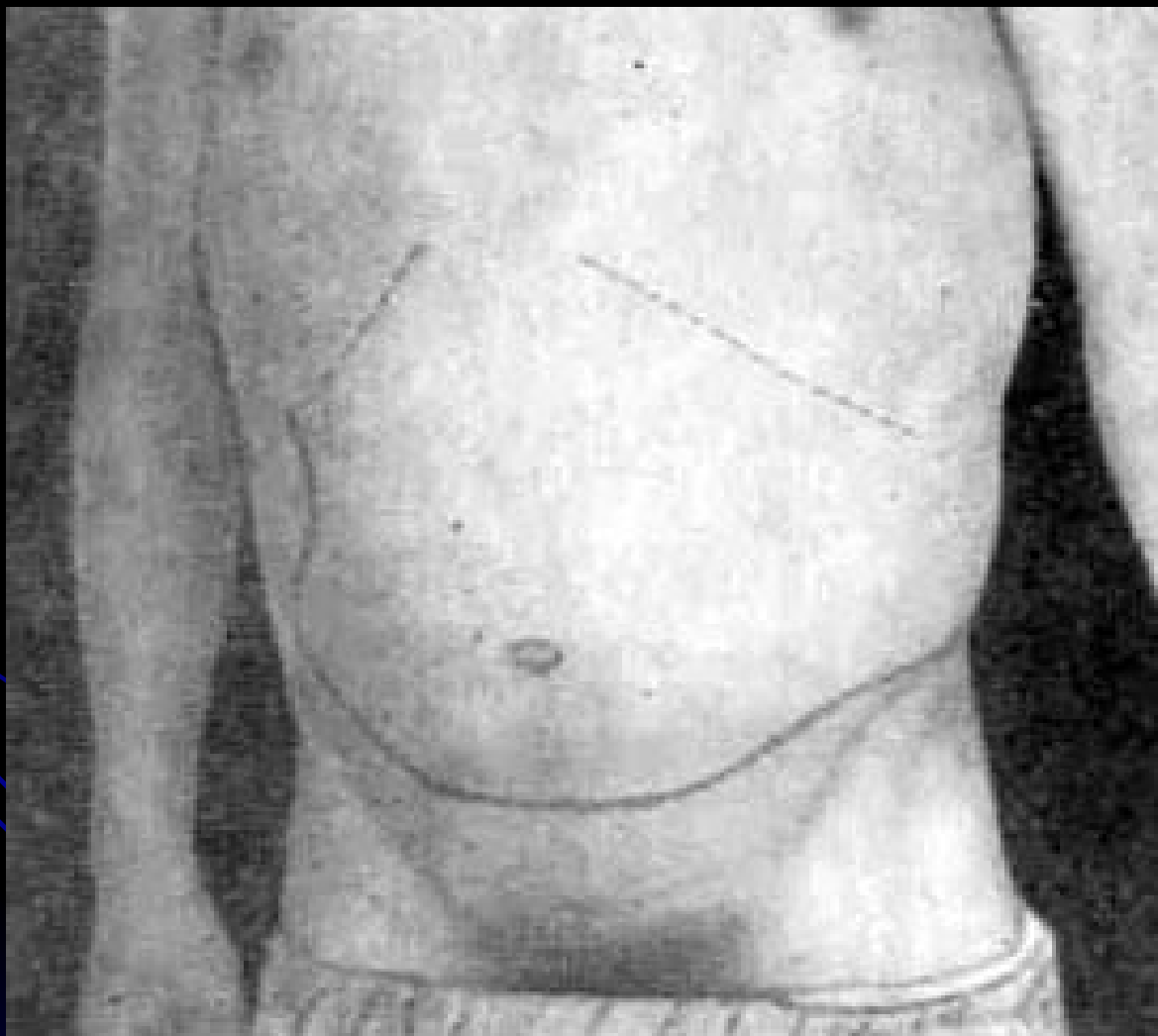
# Клиническая картина хроническая стадия

- **Хроническая стадия** заболевания не имеет ярких клинических проявлений.
- Пациента беспокоят общее недомогание, слабость, потливость, снижение аппетита, реже потеря массы тела и субфебрилитет, что обусловлено повышенным клеточным распадом
- Возможны жалобы на боли в левом подреберье вследствие увеличения селезенки.
- При очень высоком лейкоцитозе возможно нарушение кровообращения в первую очередь в головном мозге в связи со стазами лейкоцитов
- В развернутой стадии процесса выраженной анемии обычно не наблюдается.
- Также нечасто в этой стадии процесса наблюдается и тромбоцитопения.
- Длительность хронической стадии от двух до пяти лет, крайне редко до 8-10 лет.

# Клиническая картина стадия акселерации

- Возникает персистирующая лихорадка, боли в костях, характерны тупые боли в левом подреберье. Отмечается увеличение печени разной степени выраженности и резкое увеличение селезенки.
- Постепенное прогрессирование выражается в неуклонном увеличении селезенки, нарастании лейкоцитоза, требующего увеличения дозы химиопрепаратов, в некотором снижении показателей красной крови и тромбоцитов

# Спленомегалия при ХМЛ



# Бластный криз

## терминальная стадия

- **Бластный криз** (терминальная стадия) характеризуется лавинообразным нарастанием симптоматики.

**Клинически это проявляется внезапным изменением всей картины болезни:**

- начинает быстро расти селезенка и в ней появляются инфаркты,
- без видимой причины повышается температура,
- появляются сильные боли в костях,
- развиваются плотные очаги саркомного роста в коже, лимфатических узлах и т. п.
- прогрессирует гепатомегалия.
- возникают очаги экстрамедуллярного роста, чаще всего в лимфатических узлах.
- развивается геморрагический синдром.

# Бластный криз

## терминальная стадия

Одно из проявлений терминальной стадии — возникновение **лейкемидов** в коже

**Лейкемиды кожи** - слегка приподнимающиеся над поверхностью пятна коричневатого или розового цвета плотной консистенции, на ощупь безболезненны.

Другим очагом роста клеток являются лимфатические узлы, где развиваются солидные опухоли типа сарком.

Важнейшим и ранним признаком терминальной стадии и приближающегося бластного криза является развитие **рефрактерности к химиотерапии**.

- **Средняя суммарная продолжительность стадии акселерации и бластного криза составляет 3—6 мес.**

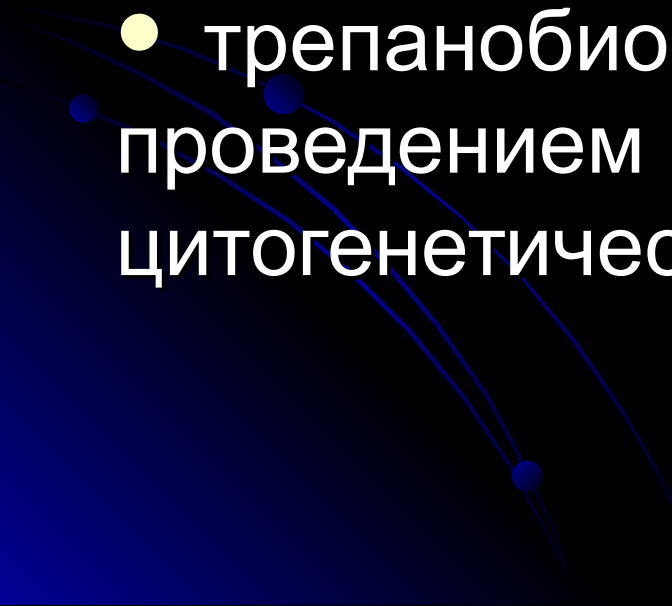
# ЛЕЙКЕМИДЫ КОЖИ БЛАСТНЫЙ КРИЗ





# ДИАГНОСТИКА

**Для подтверждения диагноза необходимо выполнить:**

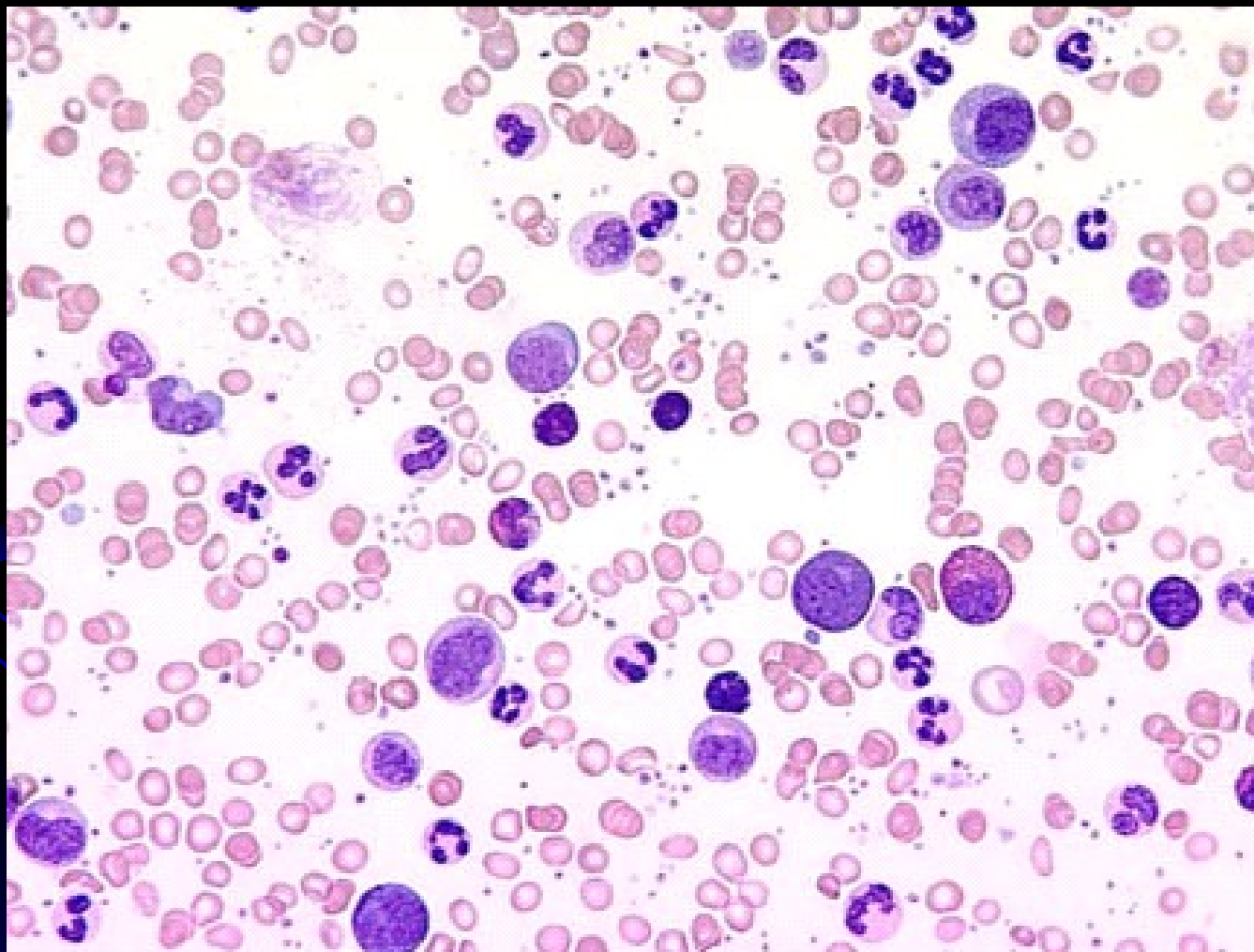
- клинический анализ крови
  - стернальную пункцию (миелограмму)
  - трепанобиопсию костного мозга с проведением цитохимических и цитогенетических исследований
- 

# ДИАГНОСТИКА

## хроническая стадия

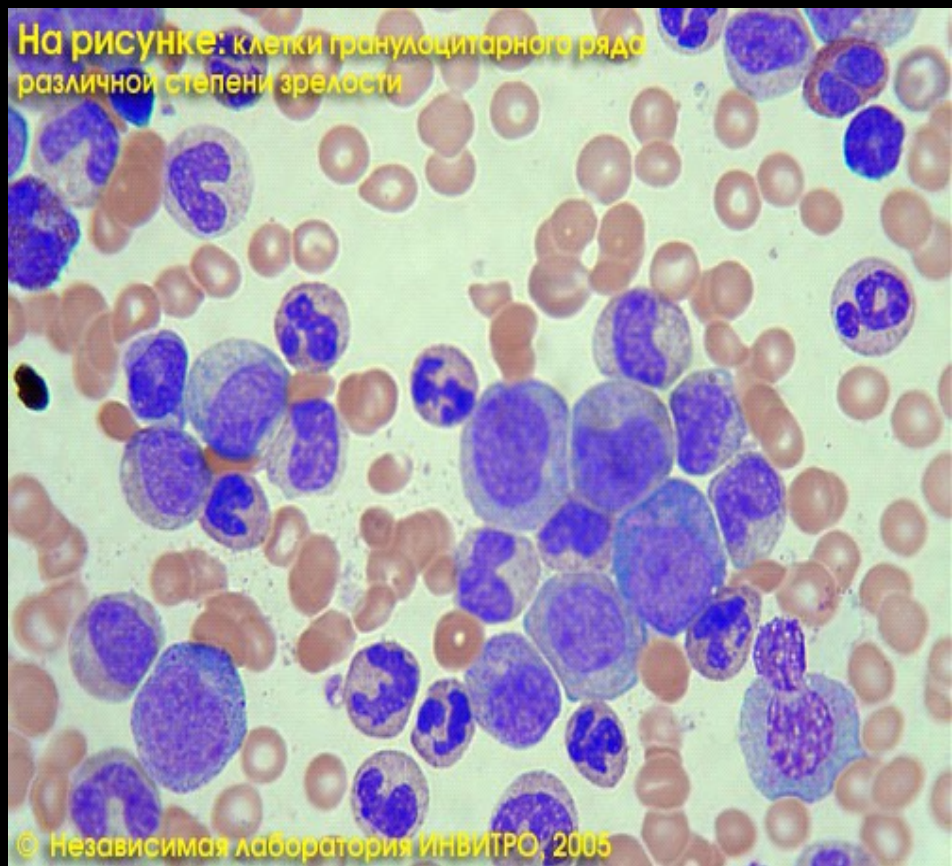
- Первым симптомом заболевания является **нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов** при нормальном самочувствии больного.
- В **хроническую стадию** в крови выявляется лейкоцитоз от 20 Г/л до 100 Г/л со сдвигом влево, иногда — единичные бласты (до 10%). Возможно увеличение числа базофилов и эозинофилов — **эозинофильно-базофильная ассоциация**.
- Цитохимическое исследование выявляет снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.
- Диагностическое значение имеют **филадельфийская хромосома и/или *abl-bcr* ген**.
- Количество тромбоцитов в отдельных случаях может быть снижено, чаще оно нормально. В 20—30% случаев с самого начала отмечается тромбоцитоз, который может достигать высоких цифр.

# Картина крови



# МОРФОЛОГИЯ КОСТНОГО МОЗГА

- **Костный мозг** в хронической стадии очень богат клеточными элементами. В трепанате костного мозга отмечается почти полное вытеснение жира преимущественно гранулоцитарными клетками. При высоком тромбоцитозе много мегакариоцитов. В мазке костного мозга преобладают гранулоциты.
- Морфология клеток крови и костного мозга в развернутой стадии существенно не отличается от нормы. Лишь в гранулоцитах нередко бывает скудность зернистости.



# ДИАГНОСТИКА АКСЕЛЕРАЦИЯ

- Лейкоцитоз в периферической крови составляет от 100 Г/л до 200 Г/л со сдвигом до промиелоцитов
- Определяется умеренная анемия и тромбоцитоз, реже тромбоцитопения
- Количество бластов — 10% и более, суммарное количество бластов и промиелоцитов — 30% и более.
- Выявляется эозинофильно-базофильная ассоциация, возможно нарастание количества базофилов до 20% и выше
- В костном мозге количество бластов 12% и выше
- При цитогенетическом исследовании выявляются дополнительные хромосомные поломки, часто затрагивающие онкоген p53

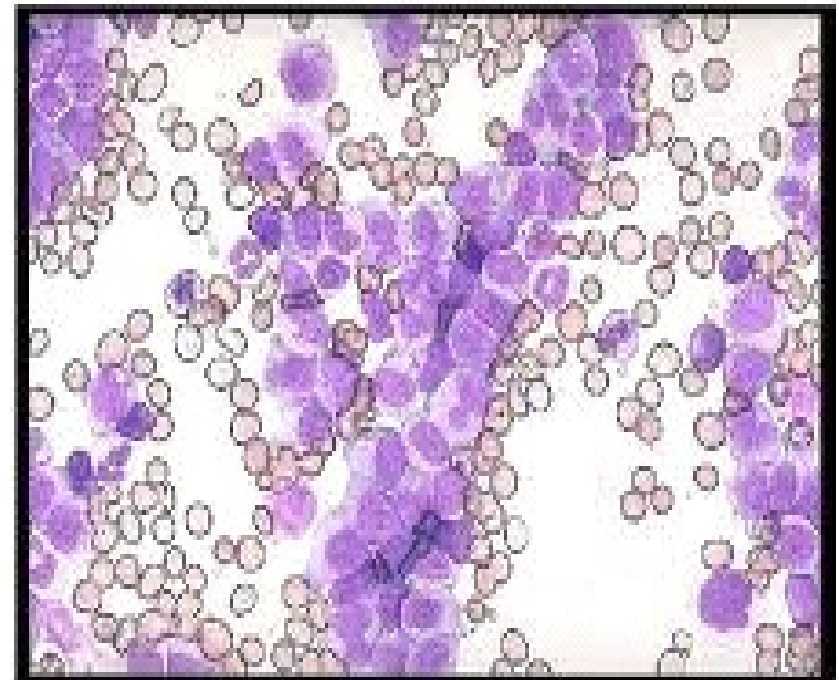
# ДИАГНОСТИКА ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ

- **Терминальная стадия лейкоза** характеризуется яркими признаками опухолевой прогрессии
- Обычно наступает тромбоцитопения, в ряде случаев наблюдается глубокая лейкопения, а бластоза крови еще нет.
- Чаще бластозу предшествует своеобразная деформация лейкоцитарной формулы — процент сегментов и палочкоядерных нейтрофилов уменьшается, но увеличивается процент миелоцитов, промиелоцитов и бластных клеток
- **В период *бластного криза*** количество бластов в периферической крови превышает 20%, исчезают созревающие формы — формируется лейкемическое зияние, характерное для острого миелолейкоза. Выражена анемия и тромбоцитопения.

# МОРФОЛОГИЯ КОСТНОГО МОЗГА БЛАСТНЫЙ КРИЗИС

- В костном мозге количество бластов 30% и более. При цитохимическом исследовании определяется повышение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.
- Морфология бластов в терминальной стадии меняется по сравнению с той, что была у бластов в развернутой стадии: появляются атипичные формы с широкой цитоплазмой, с неправильными контурами ядра и цитоплазмы.

CML Blast Crisis

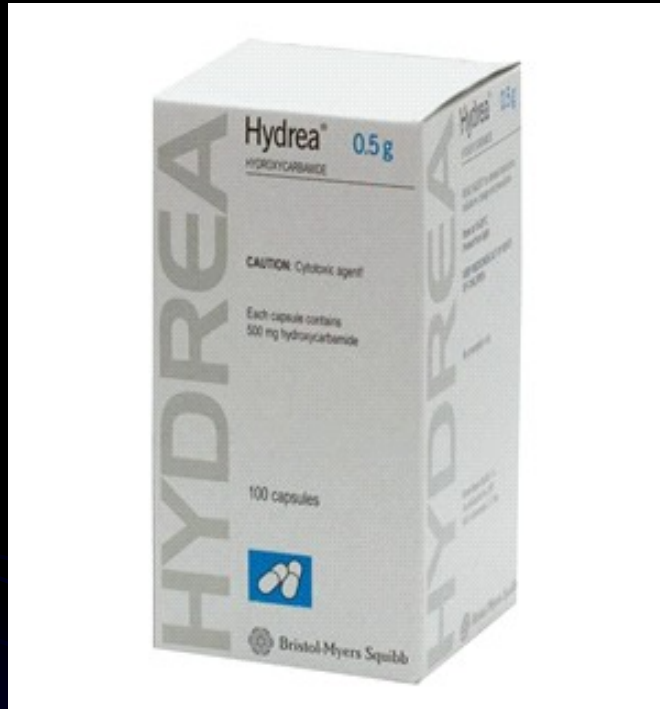


# Диагностика бластный криз

- Морфология бластного криза отличается большим разнообразием. Он может быть преимущественно миелобластным, или миеломонобластным, или монобластным, или эритробластным (картина острого эритромиелоза), или мегакарообластным
- Важнейшим элементом терминальной стадии является угнетение нормального кроветворения.
- В ряде случаев начало терминальной стадии сопровождается быстрым увеличением селезенки. Ее пункция обнаруживает высокий процент бластов.
- Нередким симптомом терминальной стадии становится увеличение печени с развитием в ней миелоидной ткани.



# ЛЕЧЕНИЕ



- **Цели терапии** - контроль избыточной пролиферации миелоидных клеток, приводящий к замедлению или предупреждению прогрессии ХМЛ и «излечению» заболевания.
- Вне зависимости от возраста и стадии заболевания необходимо проведение **радикальной терапии**, направленной на уничтожение лейкозного клона.
- **При отсутствии симптомов хронического миелолейкоза** на фоне стабильного лейкоцитоза, не превышающего 40-50 Г/л, применяют **гидроксимочевину или бусульфан** до достижения содержания лейкоцитов в крови 20Г/л.
- **По мере прогрессирования хронического миелолейкоза** показаны гидроксимочевина (гидрэа, литалир), а-ИФН. При значительной спленомегалии проводят облучение селезёнки.
- **В стадии акселерации** стандартная терапия малоэффективна, обычно заболевание прогрессирует. Возможно лечение малыми дозами цитозин-арабинозида
- В период **бластного криза** особое значение приобретает симптоматическая терапия, проводимая согласно принципам лечения больного с острым лейкозом. Выбор препаратов для химиотерапии определяется так же, как для больного острым лейкозом — с учетом типа бластного криза, однако частота рефрактерности к проводимой терапии при бластном кризе значительно выше.

# Лечение, новые направления



- Новым в лечении является ингибитор тирозинкиназы — **иматиниб (гливек)**.
- **Направленная лекарственная терапия** представляет собой новую и наиболее эффективную форму лечения, направленную конкретно на подавление причины ХМЛ, а именно, BCR-ABL-тирозинкиназы
- В 1999 г. было доказано, что препарат гливек (иматиниб) в дозе 300-400 мг 1-2 раза в сутки приводит к **клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии**, т.е. к полному выздоровлению. При этом исчезает основная причина хронического миелолейкоза - филадельфийская хромосома.
- **Гливек** эффективен у больных ХМЛ с бластным кризом и резистентных к другим видам лечения ХМЛ, в том числе к гидреа и интерферону-а.
- **Трансплантация стволовых клеток** крови или красного костного мозга, проводимая больным моложе 50 лет в I стадии заболевания, в 70% случаев приводит к выздоровлению.

# ПРОГНОЗ

- При проведении химиотерапии средняя продолжительность жизни составляет 3—4 года.
- **Смерть при хроническом миелолейкозе** наступает обычно в период бластного криза от инфекционных осложнений и геморрагического синдрома.
- Продолжительность жизни с момента появления признаков бластного криза редко превышает 12 мес.

The background of the image is a dense field of red blood cells, rendered in a realistic, slightly blurred style. The cells are a deep red color and have a biconcave disc shape. They are scattered across the frame, creating a textured, organic background. The lighting is soft, highlighting the rounded edges and the slight indentation in the center of the cells.

# ЭРИТРЕМИЯ

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Эритремия (болезнь Вакеза, истинная полицитемия)**
  - хронический лейкоз с поражением на уровне клетки предшественницы миелопоэза сохранившей способность дифференцироваться по 4 росткам, преимущественно по красному.
- К разрастанию клеток в костном мозге присоединяется миелоидная метаплазия в селезенке.
- Относится к группе доброкачественных опухолей системы крови.
- Наблюдается опухолевая пролиферация всех ростков кроветворения, особенно эритроидного ростка, что сопровождается повышением числа эритроцитов в крови, гемоглобина, массы и вязкости циркулирующей крови, повышением свертывания крови.

# Распространенность

- **Заболеваемость** составляет от 0,6 до 1,6 на 100 000 населения.
- Наблюдаются семейные случаи болезни.
- Эритремия встречается преимущественно в пожилом возрасте.
- Выделяют 3 стадии течения заболевания: начальная, развернутая (эритремическая) и терминальная.

# Патогенез и патологическая анатомия

- Специфических цитогенетических аномалий при эритремии не найдено.
- Количественные дефекты хромосом, структурные aberrации имеют клональный характер и не обнаруживаются в лимфоцитах.
- В эритремической стадии в костном мозге обычно наблюдается полное нарушение структуры ростков с вытеснением жира.
- Помимо этого классического варианта, могут наблюдаться изменения еще 3 типов:
  - увеличение эритроидного и мегакариоцитарного ростков,
  - увеличение эритроидного и гранулоцитарного ростков;
  - увеличение преимущественно эритроидного ростка.

# Патогенез и патологическая анатомия

- Запасы железа в костном мозге значительно уменьшены. Плацдарм кроветворения часто расширен, жировой костный мозг может выглядеть красным, кроветворным.
- Селезенка переполнена кровью, содержит участки инфарктов различной давности, агрегаты тромбоцитов и нередко начальные, умеренные или значительные признаки миелоидной метаплазии с локализацией в синусах. Фолликулярная структура обычно сохранена.
- В печени наряду с полнокровием наблюдаются очаги фиброза, соединение печеночных балок, иногда миелоидная метаплазия с локализацией в синусоидах. В желчном пузыре часто видны очень густая желчь и пигментные камни.
- Нередкой находкой являются уратовые камни, пиелонефрит, сморщенные почки, значительная патология их сосудов.
- **В анемической стадии** заболевания наблюдается выраженное миелоидное преобразование селезенки и печени, а также их увеличение. Костный мозг часто фиброзирован.



# Клиническая картина

- Заболевание начинается постепенно.
- Нарастает покраснение кожных покровов, слабость, тяжесть в голове, увеличение селезенки, артериальная гипертония, а у половины больных - мучительный кожный зуд после умывания, мытья, плавания.
- Иногда первыми проявлениями заболевания становятся некрозы пальцев, тромбозы более крупных артерий нижних и верхних конечностей, тромбофлебит, тромботический инсульт, инфаркт миокарда или легкого и особенно острые жгучие боли в кончиках пальцев,
- У многих больных задолго до установления диагноза наблюдались кровотечения после удаления зубов, кожный зуд после ванны и «хорошие» показатели красной крови,
- **Выделение начальной стадии эритремии условно.**

# Клиническая картина эритремическая стадия

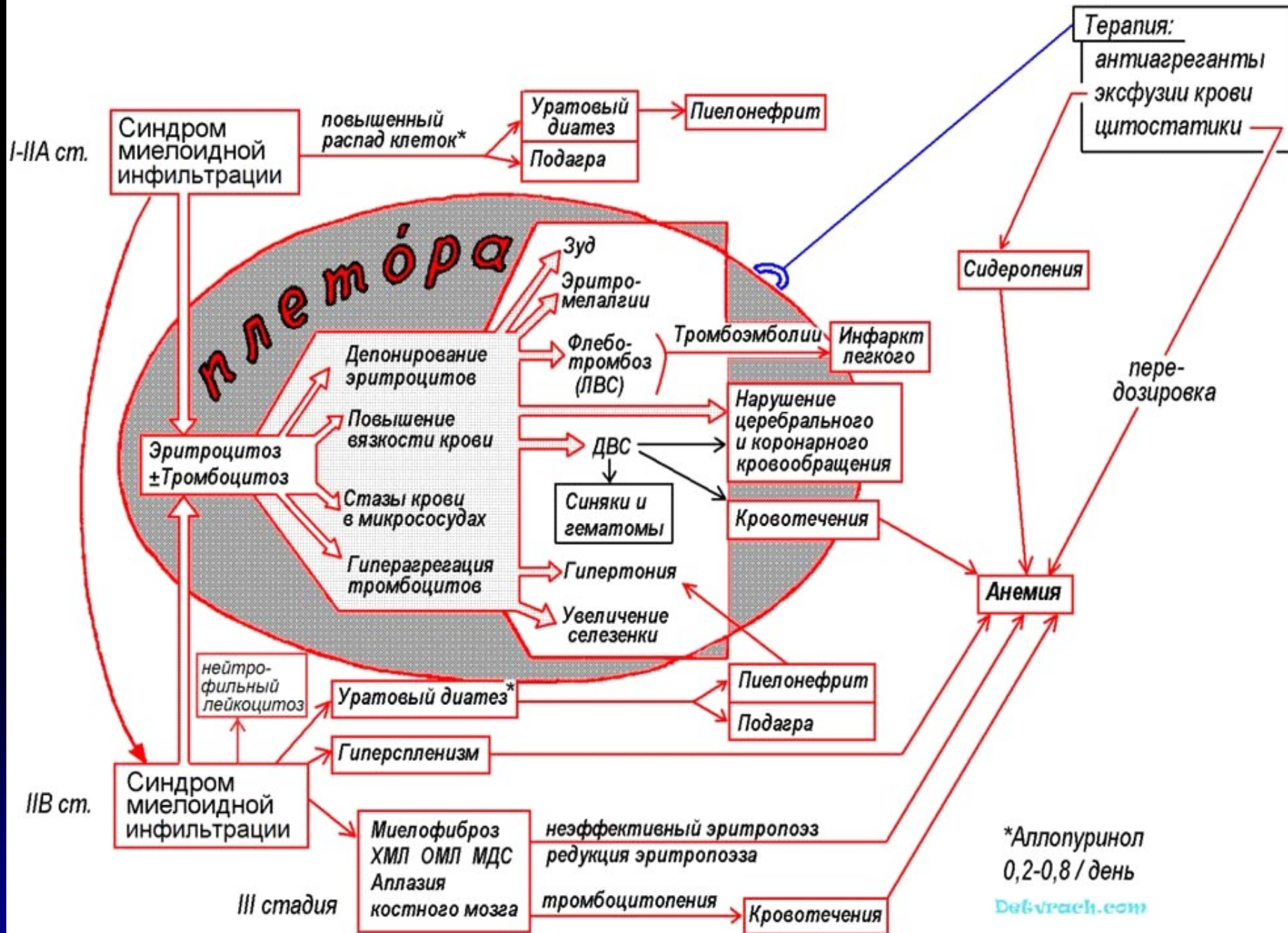
- **Основной синдром эритремической стадии - *Плетора* (plethora: греч. plethore наполнение: синоним гиперволемиа)**
- Характерно общее полнокровие, увеличение объема циркулирующей крови.
- отмечаются красный цвет лица, полный и напряженный пульс, головные боли, приливы крови к голове, избыточная масса тела, полнокровие внутренних органов и гипертрофия миокарда,
- Артериальная гипертония, возникающая при эритремии в 35-50% случаев, обусловлена повышением периферического сопротивления в ответ на увеличенную вязкость крови, развитием уратовой диатеза, хронического пиелонефрита, нарушениями кровообращения в паренхиме почек, тромбозом и склерозом почечных артерий.
- Специфичный для эритремии кожный зуд, связанный с мытьем, наблюдается у 50-55% больных. У многих больных он становится главной жалобой, возникает не только от контакта с водой, но и спонтанно, сказывается на работоспособности.
- Частыми осложнениями развернутой стадии заболевания являются микроциркуляторные расстройства с клиникой **эритромелалгии**, преходящих нарушений церебрального и коронарного кровообращения и геморрагических отеков голени, а также тромбозы венозных и артериальных сосудов и кровотечения.
- Уже на этой стадии могут быть нарушения гемостаза, тромбогенная опасность, выявляемая только лабораторно и не имеющая клинических проявлений.

# Плетора, цвет кожных покровов



# Клиническая картина анемическая стадия

- Исходом эритремии в этой стадии могут быть острый лейкоз, хронический миелолейкоз, гипопластическое состояние кроветворения (миелофиброз)
- Развитию анемической стадии предшествует увеличение селезенки, постепенное уменьшение полнокровия. В костном мозге постепенно развивается **миелофиброз**
- **Постэритремический миелофиброз** - результат естественной эволюции заболевания. Он наблюдается у каждого больного эритремией, доживающего до этого периода.
- Частота исхода эритремии в **острый лейкоз** составляет 1% у нелеченных и 11-15% у леченных цитостатиками. чаще развивается острый миелобластный лейкоз и эритромиелоз.

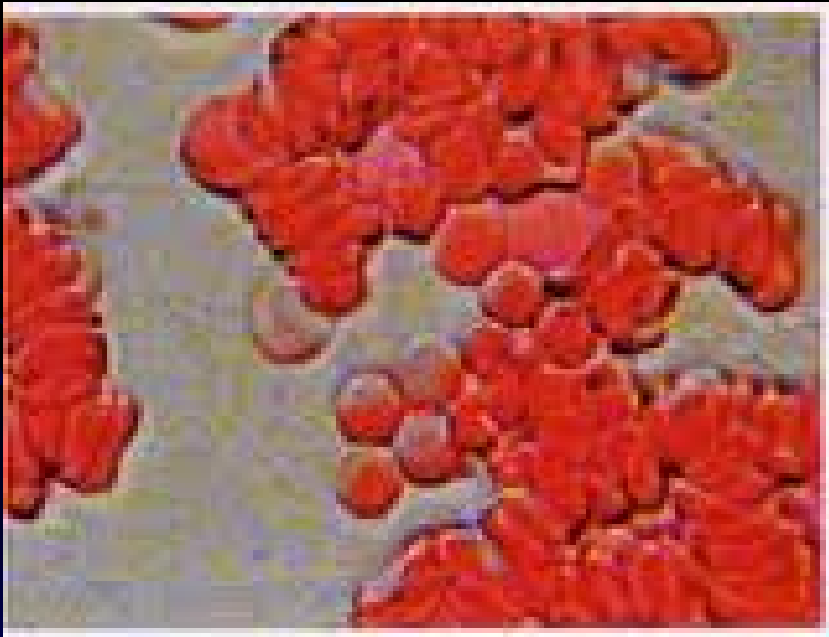


# Диагностика

- В периферической крови в начальной стадии заболевания может наблюдаться лишь **умеренный эритроцитоз**.
- Характерным гематологическим признаком **развернутой** стадии эритремии является увеличение в крови количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов (**панцитоз**). Наиболее типичным для эритремии является увеличение количества эритроцитов до 6—7 Т/л и гемоглобина до 180—220 г/л, отмечается повышение показателя гематокрита.
- Резкое снижение СОЭ вплоть до полного отсутствия оседания эритроцитов. Количество лейкоцитов увеличено незначительно — до 15—18 Г/л. В формуле выявляется нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, реже появляются метамиелоциты и миелоциты. Число тромбоцитов увеличено до 1000 Г/л.
- Постоянно обнаруживается альбуминурия, иногда гематурия.
- В терминальной стадии картина крови зависит от исхода эритремии. При переходе в миелофиброз или миелолейкоз нарастает количество лейкоцитов, сдвиг влево, появляются нормоциты, количество эритроцитов снижается. В случае развития острого лейкоза в крови выявляются бластные клетки, анемия, тромбоцитопения.

# Диагностика, картина костного мозга

- В костном мозге у больных развернутой стадией эритремии типичным признаком является гиперплазия всех 3-х ростков (панмиелоз) с выраженным мегакариоцитозом.
- В терминальной стадии наблюдается миелофиброз при сохраняющемся мегакариоцитозе.



# Критерии диагноза

- Эритремию диагностируют по определенным **стандартизированным критериям**. Можно заподозрить эритремию по увеличению показателей красной крови и гематокрита в периферической крови: для мужчин более 5,7Т/л эритроцитов, Нв более 177 г/л, Ht 52%; для женщин – эритроциты более 5,2 Т/л, Нв более 147 г/л.

## **Критерии диагностики эритремии следующие**

- Увеличение массы циркулирующих эритроцитов: для мужчин - более 36 мл/кг, для женщин - более 32 мл/кг.
- Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%).
- Увеличение селезенки.
- Лейкоцитоз более 12 Г/л (при отсутствии инфекций и интоксикаций).
- Тромбоцитоз более 400 Г/л (при отсутствии кровотечений).
- Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекций и интоксикаций).
- Увеличение ненасыщенной витамин В 12-связывающей способности сыворотки крови.

**Диагноз достоверен при 3 любых положительных признаках.**



# Лечение

- **Задача лечения** - нормализация количества гемоглобина до 140-150 г/л и показателя гематокрита (46-47%)
- **Кровопускания** назначают по 500 мл через день в стационаре и через 2 дня при амбулаторном лечении. Вместо кровопусканий лучше проводить **эритроцитаферез**. Количество кровопусканий определяется достижением нормальных показателей красной крови.
- Показанием к назначению **цитостатиков** служат эритремия с лейкоцитозом, тромбоцитозом и увеличением селезенки, кожным зудом, висцеральными и сосудистыми осложнениями, тяжелым состоянием больного, а также недостаточная эффективность предшествующего лечения кровопусканиями, плохая переносимость

# Лечение

- При исходах в острый лейкоз используют полихимиотерапию с учетом гистохимического варианта, а при исходах в типичный и атипичный миелолейкоз - гидроксимочевину.
- При миелофиброзе – заместительная терапия