

Х.Я. КАРИМОВ, К.Т. БОБОЕВ, Х.М. КАЗАКБАЕВА,
А.А. КАЮМОВ, Е.А. ВОЕВОДИНА

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
(руководство)



ЯНГИ АСР АВЛОДИ

Ташкент
2015

УДК: 616.155.392

ББК: 54.11

М-57

Миелопролиферативные заболевания. Научно-методическое издание / Х.Я. Каримов, К.Т. Бобоев, Х.М. Казакбаева, А.А. Каюмов, Е.А. Воеводина. – Ташкент: «Янги аср авлоди», 2014. – 136 с.

ISBN 978-9943-27-428-0

В руководстве представлены новые данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и современных подходах к лечению миелопролиферативных заболеваний. Также рассмотрены редкие формы представителей данной нозологической группы.

Уделено внимание вопросам лечения и критериям ответа на терапию данной нозологической группы, дифференциальной диагностике, факторам прогноза и возможностям применения этих сведений в повседневной гематологической практике.

В книге представлен опыт ведения больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ в Узбекистане.

Руководство предназначено для гематологов, онкологов, терапевтов, клинических ординаторов, биологов, генетиков и других специалистов, интересующихся вопросами онкогематологии, а также для студентов и магистров медицинских ВУЗов.

УДК: 616.155.392

ББК: 54.11

ISBN 978-9943-27-428-0

© Х.Я. Каримов, К.Т. Бобоев, Х.М. Казакбаева, А.А. Каюмов, Е.А. Воеводина, «Миелопролиферативные заболевания». «Янги аср авлоди» 2014 йил.

СОДЕРЖАНИЕ

Использованные сокращения.....	5
Введение	6

ГЛАВА 1

Классификация миелопролиферативных заболеваний	8
--	---

ГЛАВА 2

Хронический миелолейкоз.....	11
2.1. Эпидемиология, этиология и патогенез ХМЛ	11
2.2. Клиническая картина и диагностика ХМЛ.....	18
2.3. Терапия ХМЛ	26
2.3.1. Беременность и терапия ингибиторами тирозинкиназ.....	35
2.3.2. Терапия ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ в Узбекистане	36
2.3.3. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	40

ГЛАВА 3

Rh-негативные миелопролиферативные заболевания	42
3.1. Истинная полицитемия.....	42
3.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	42
3.1.2. Диагностика	44
3.1.3. Терапия.....	47
3.2. Эссенциальная тромбоцитемия.....	49
3.2.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	49
3.2.2. Клиническая картина.....	56
3.2.3. Терапия.....	60
3.3. Первичный миелофиброз	66
3.3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	66
3.3.2. Диагностические критерии, фазы и группы риска.....	69
3.3.3. Клиническая картина.....	73
3.3.4. Терапия.....	74

ГЛАВА 4

Редкие формы миелопролиферативных заболеваний	85
4.1. Молекулярно-биологические основы патогенеза	85
4.2. Хронический нейтрофильный лейкоз	89
4.3. Хронический эозинофильный лейкоз.....	91
4.4. Идиопатический гиперэозинофильный синдром	93
4.5. Неклассифицируемые ХМПЗ.....	98

ГЛАВА 5

Миелопролиферативные заболевания с миелодисплазией ...	99
5.1. Хронический миеломоноцитарный лейкоз	99
5.2. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.....	100
Приложение 1.....	102
Приложение 2.....	103
Приложение 3.....	104
Список литературы	105

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- Алло-ТКМ – аллотрансплантация костного мозга
АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АТФ – аденозинтрифосфат
БК – бластный криз
БМО – большой молекулярный ответ
ДХА – дополнительные хромосомные aberrации
ИГЭС – идиопатический гиперэозинофильный синдром
ИП – истинная полицитемия
ИТК – ингибиторы тирозинкиназы
ИТК1 – ингибиторы тирозинкиназы первого поколения
ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназы второго поколения
ИФ-α – интерферон-альфа
КМ – костный мозг
МДС – миелодиспластический синдром
МПЗ – миелопролиферативные заболевания
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ПГО – полный гематологический ответ
ПМО – полный молекулярный ответ
ПМФ – первичный миелофиброз
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦО – полный цитогенетический ответ
ПЦР – Полимеразная цепная реакция
СМ – системный мастоцитоз
СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ФА – фаза акселерации
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз
ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания
ХНЛ – хронический нейтрофильный лейкоз
ХФ – хроническая фаза
ХЭЛ – хронический эозинофильный лейкоз
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия
ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
bcr-abl – белок с повышенной тирозинкиназной активностью, продукт гена BCR-ABL
BCR-ABL – химерный ген, результат транслокации между 9 и 22 хромосомами
ELN – European Leukemia Net
FISH – флюоресцентная гибридизация in situ
IRIS – International Randomized Study of Interferon versus STI571
M-bcr – major breakpoint cluster region
Ph-хромосома – филадельфийская хромосома

ВВЕДЕНИЕ

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой группу клональных гематологических заболеваний, возникающих на уровне стволовой кроветворной клетки, и характеризующихся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. К МПЗ относится исторически первое заболевание, получившее название лейкоз – хронический миелолейкоз (ХМЛ). Уникальной особенностью ХМЛ является наличие специфического хромосомного маркера в опухолевых клетках: транслокация t(9;22) – филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) и соответственно химерный ген BCR-ABL, продукт которого белок p210 представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [Воробьев А.И., 2003]. Группа Ph-негативных МПЗ объединяет ряд заболеваний, в том числе три так называемых классических МПЗ: истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) [Tefferi F., 2008].

Этиология МПЗ на сегодняшний день окончательно не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к её злокачественной трансформации [Jones A.V. et al., 2005]. Необходимо отметить, что Ph-негативные МПЗ имеют сходные клинические, лабораторные и гистологические характеристики, а также хромосомные aberrации и мутации генов, в связи с чем нередко трудно провести дифференциальную диагностику с определением конкретного нозологического варианта. Согласно классификации ВОЗ 2008г., диагноз всех миелопролиферативных заболеваний устанавливается на основе наличия соответствующих критериев, которые подробным образом описаны в данном руководстве [Vardiman J.W. et al., 2009].

Говоря о патогенезе МПЗ, необходимо отметить, что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ, что позволило создать новые классы лекарственных препаратов, существенно изменивших терапевтическую тактику, улучшивших прогноз и давших надежду на выздоровление части онкогематологических больных. На сегодняшний день стандартом лечения ХМЛ является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК), которая позволяет добиться значительного подавления Ph-положительного опухолевого клона и длительных ремиссий у большинства пациентов. В то же время появление ИТК поставило много вопросов, требующих более детального изучения. Эти вопросы обсуждаются в отдельной главе.

Нами рассмотрены современные аспекты этиологии, патогенеза, клинических признаков, диагностики и лечения классических и редких форм МПЗ, а также неклассифицируемых МПЗ.

В настоящем руководстве представлен опыт ведения больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ в Узбекистане. А также описаны возможности и перспективы цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в отечественной онкогематологической практике.

Руководство предназначено для гематологов, онкологов, терапевтов, клинических ординаторов, биологов, генетиков и других специалистов, интересующихся вопросами онкогематологии, а также для студентов и магистров медицинских ВУЗов.

ГЛАВА 1

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В последнее время отмечается резкое увеличение заболеваемости миелопролиферативными заболеваниями [Волкова М.А., 2007]. Согласно современной классификации International Lymphoma Study Group и Всемирной организации здравоохранения (2008), миелопролиферативные заболевания представляют собой обширную группу злокачественных гематологических заболеваний, характеризующихся разнообразными гистологическими, иммунофенотипическими, молекулярными и клиническими характеристиками [Davydov M.I., Axel E.M., 2008].

Классические хронические Ph-отрицательные МПЗ – группа заболеваний, включающая в себя эритремию (истинная полицитемия), эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз. Клиническую картину, свойственную ПМФ, с характерным фиброзом костного мозга и экстрамедуллярным кроветворением, впервые описал в 1879 г. Gustav Heuck [Heuck G., 1879]. ИП в 1892 г. впервые описал Louis Henri Vaquez [Vaquez H., 1892]. Он предположил, что эритроцитоз и гепатоспленомегалия у наблюдавшегося им больного были следствием усиленной пролиферации гемопоэтических клеток. В 1903 г. Wil-liam Osler ввёл термин «болезнь Вакеза» при описании нескольких больных с выраженным эритроцитозом и спленомегалией [Osler W., 1903]. В 1934 г. Emil Epstein и Alfred Goedel выделили в отдельную нозологическую форму эссенциальную тромбоцитемию, описав больных с тромбоцитозом в отсутствие заметного эритроцитоза [Epstein E., 1934]. В 1951 году Вильям Дамешек предложил объединить ИП, ЭТ и ПМФ вместе с ХМЛ в одну группу хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) благодаря сходству клинических и морфологических свойств, а также на основании предположения об общей патогенетической природе этих заболеваний [Dameshek W., 1951]. ХМПЗ представляют собой группу Ph-негативных клонально обусловленных гематологический миелоидных неоплазий, сопровождающихся трансформацией полипотентной стволовой кроветворной клетки, и характеризующихся пролифера-

цией одного или более ростков миелопоэза, а также нарушениями в структуре кроветворного микроокружения [Kvasnicka H.M., Thiele J., 2000; Ridell B. et al., 2000; Хорошко Н.Д, и др., 2001; Bench A.J. et al., 2001].

Таким образом, классические ХМПЗ являются хронически ми лейкозами с поражением на уровне клетки-предшественницы гемопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, потомки которой дифференцируются по всем росткам кроветворения. При этом для ИП свойственно преобладание красного ростка, для ЭТ – мегакариоцитов и тромбоцитов. Классические ХМПЗ и некоторые другие, менее распространенные миелопролиферативные заболевания являются приобретенными, спорадическими нарушениями гемопоэза, однако известны и наследственные формы миелопролиферативных заболеваний – семейные эритремия и тромбоцитемия. При анализе семейного эритроцитоза, связанного с аномальной реакцией на гипоксию, были найдены дефекты гена VHL, приводящие к снижению деградации и повышению уровня HIF-1. Гомозиготная мутация 598C > T этого гена приводит к семейному эритроцитозу, характерному для представителей населения Чувашии (семейный эритроцитоз 2-го типа, или чувашский, или VHL-зависимая полицитемия [Sergueeva A.I. et al., 2008]. Наследственная тромбоцитемия, или семейный тромбоцитоз – аутосомно-доминантное заболевание, при котором клинические проявления напоминают те, которые наблюдаются при ЭТ (в литературе описано несколько случаев этого заболевания в некоторых семьях Дании, Японии и Польши). Активная пролиферация мегакариоцитов и избыток тромбоцитов при этом заболевании чаще всего зависят от мутаций 5`-нетранслируемого (5`-UTR) участка гена тромбопоэтина ТНРО [Cazzola M., Skoda R.C., 2000; Ding J. et al., 2004; Liu K. et al., 2008].

Самым изученным из ХМПЗ является ХМЛ. Открытие специфической мутации – реципрокной транслокации между 9 и 22 хромосомой фактически ознаменовало новую эру в исследовании патогенеза опухолей: начались активные поиски генетических дефектов при самых разных онкологических заболеваниях. Однако долгое время патогенез остальных ХМПЗ оставался загадкой. В связи с накоплением новых данных о механизмах

развития онкогематологических заболеваний в 2008 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была принята новая классификация опухолевых заболеваний системы крови [Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W., 2009]. Современная классификация (ВОЗ, 2008) миелопролиферативных заболеваний выглядит следующим образом (представлен фрагмент):

1. Миелопролиферативные заболевания
 - 1.1 ХМЛ, BCR-ABL1 (Ph)-позитивный;
 - 1.2 Истинная полицитемия;
 - 1.3 Эссенциальная тромбоцитемия;
 - 1.4 Первичный миелофиброз;
 - 1.5 Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ);
 - 1.6 Хронический эозинофильный лейкоз, неспецифицированный (ХЭЛ);
 - 1.7 Гиперэозинофильный синдром;
 - 1.8 Болезнь тучных клеток (мастоцитоз);
 - 1.9 Миелопролиферативные опухоли, неклассифицируемые.
2. Миелодиспластический синдром (МДС)/МПЗ:
 - 2.1 хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ);
 - 2.2 ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ);
 - 2.3 атипичный хронический миелолейкоз, BCR-ABL-негативный (аХМЛ);
 - 2.4 МДС/МПЗ, неклассифицируемые.
3. Миелоидные и лимфоидные опухоли с эозинофилией и нарушениями (поломками) в следующих генах: PDGFRA, PDGFRB и FGFR1:
 - 3.1 миелоидные опухоли, ассоциированные с реанжировкой гена PDGFRA;
 - 3.2 миелоидные опухоли, ассоциированные с реанжировкой гена PDGFRB;
 - 3.3 миелоидные опухоли, ассоциированные с реанжировкой гена FGFR1 (8p11 миелопролиферативный синдром).



Bu tanishuv parchasidir. Asarning to'liq versiyasi
<https://kitobxon.com/oz/asar/2267> saytida.

Бу танишув парчасидир. Асарнинг тўлиқ версияси
<https://kitobxon.com/uz/asar/2267> сайтида.

Это был ознакомительный отрывок. Полную версию можно
найти на сайте <https://kitobxon.com/ru/asar/2267>