

ФГБОУ ВО «НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» Минздрава РФ
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

**ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ:
ПАТОГЕНЕЗ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ,
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Агеева Татьяна Августовна
Новосибирск

WHO-2017 классификация миелопролиферативных неоплазий

- MPN – это гетерогенная группа хронических неоплазий, возникших из мультипотентных миелоидных предшественников
- ВОЗ-2017 выделил две группы МПН: BCR-ABL+ и BCR-ABL–



Общие свойства MPN:

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ

- Гиперпродукция одного или более ростков кроветворения при отсутствии/нарушении регулирующих стимулов
- Тромбозы и гемorragии
- Экстрамедуллярный гемопоэз
- трансформация в острый лейкоз или развитие миелофиброза

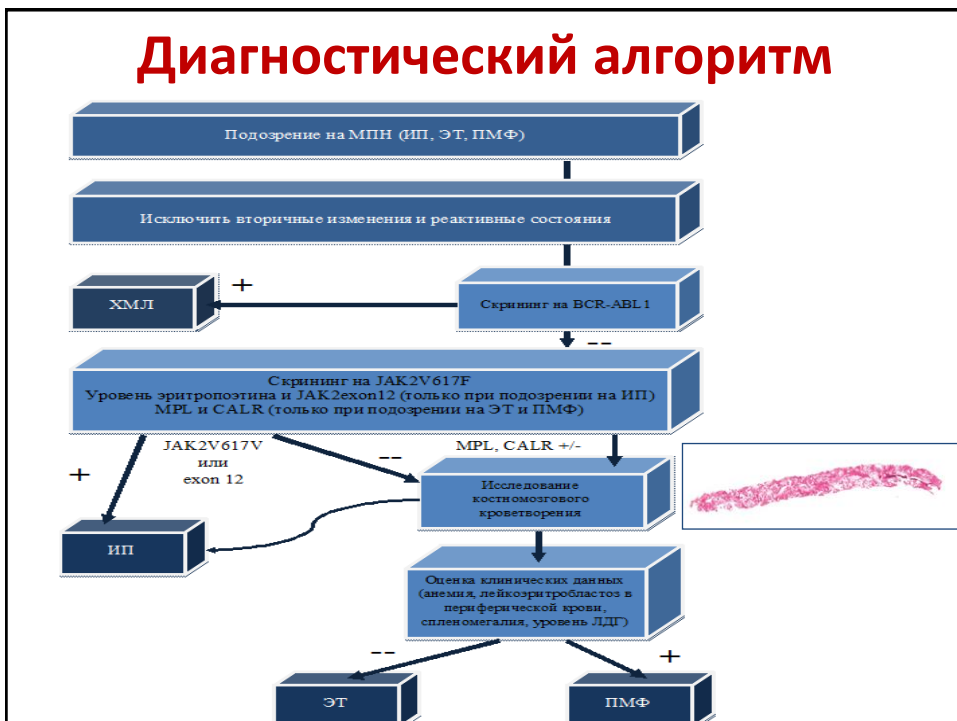
КОСТНОМОЗГОВЫЕ

- Участие плюрипотентной гемопоэтической клетки-предшественницы
- Гиперклеточность костного мозга и дисплазия мегакариоцитов
- Независимое от факторов роста формирование колоний in vitro

КАРИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

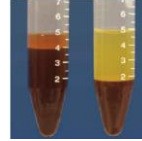
- Хромосомные аномалии –1,8,9, 13q,20q.
- Мутация *JAK2V617F*, *MPL*, *CALR* и др.

Диагностический алгоритм



Истинная полицитемия

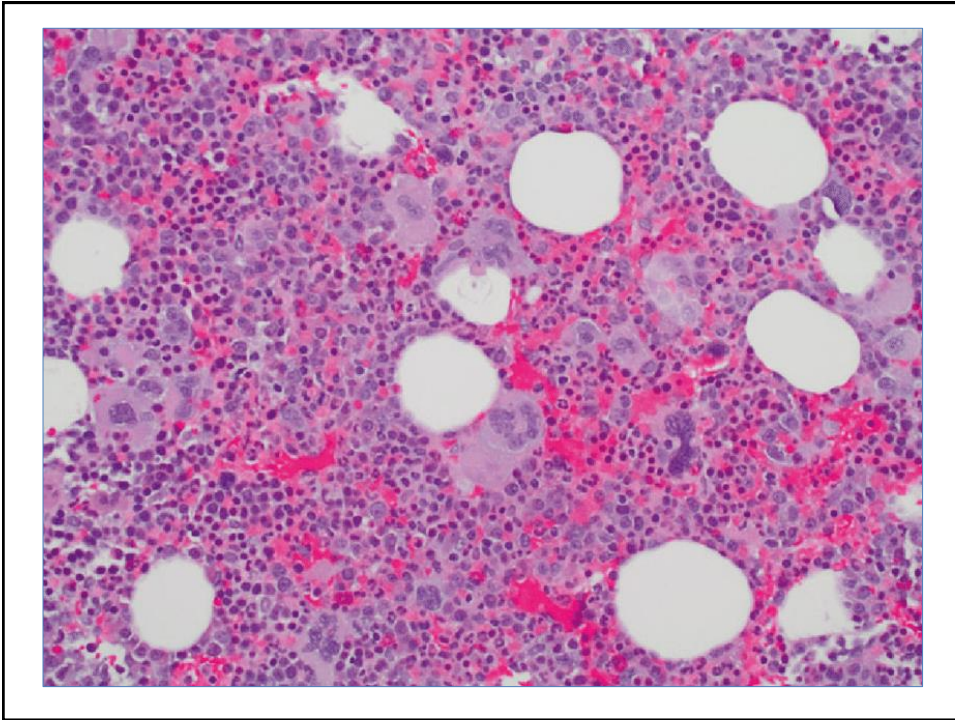
- **Истинная полицитемия (PV, эритремия, болезнь Вакеза)** – хроническая миелопролиферативная опухоль, в основе которой имеет место клональное увеличение продукции эритроидного ростка, независимое от нормальных механизмов регуляции эритропоэза.
- PV сопровождается:
 - пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения,
 - увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина в периферической крови,
 - тромбоцитозом,
 - лейкоцитозом в периферической крови (панмиелоз)



ВНО 2017 (4-я редакция) Критерии истинной полицитемии (PV)

- **Главные критерии**
 1. Hb > 16,5 g/dL для мужчин
Hb > 16,0 g/dL для женщин ИЛИ
Hct > 0,49 для мужчин
Hct > 0,48 для женщин
 - ИЛИ увеличение > 25% уровня эритроцитов (RCM) над нормальным значением
 2. Гистологическое исследование костного мозга
 3. Мутация JAK2 V617F или JAK2 12 экзон
 - **Минорный критерий**
Субнормальный уровень EPO
- Для установления диагноза истинной полицитемии необходимы 3 главных критерия или первые 2 главных и 1 минорный критерий.

ВАЖНО: допускается невыполнение трепанобиопсии костного мозга при абсолютном эритроцитозе (Hb > 18,5, Hct 55,5% у муж и Hb > 16,5, Hct 49,5% у жен)
ОДНАКО: на этапе диагностики PV оценка фиброза стромы в костном мозге, выявляемого до 20% случаев, имеет важное прогностическое значение, являясь предиктором трансформации в пост-PV миелофиброз



Сосудистые осложнения при PV

Одновременная склонность как к тромбозам, так и к кровоизлияниям является уникальной особенностью полицитемии!

Симптомы, обусловленные увеличением массы циркулирующих эритроцитов

- повышение вязкости → нарушение микроциркуляции (замедление кровотока+стазы) → повышение периферического сосудистого сопротивления → сосудистые расстройства (артериальная гипертония, церебральные расстройства, ишемические инсульты, инфаркты)
- плетора (гиперемия лица, слизистых, кистей рук, мягкого нёба)
- чувство жара
- умеренная спленомегалия
- спленомегалия: усиленное депонирование и секвестрация форменных элементов крови

Симптомы, вызванные пролиферацией гранулоцитов и тромбоцитов

- значительная спленомегалия → миелоидная метаплазия (инфаркты селезенки, компрессия желудка, кишечника, левой почки)
- левый сдвиг в лейкоцитарной формуле
- гепатомегалия, холелитиаз, фиброз → портальная гипертония
- Артериальная гипертония у 40%
- нарушение обмена мочевой кислоты → уратовый диатез → почечная колика, подагра

Сосудистые осложнения при PV:

1. **микрососудистые (58-80%)**

- эритромелалгия;
- головные боли;
- преходящие нарушения зрения, стенокардия и др;

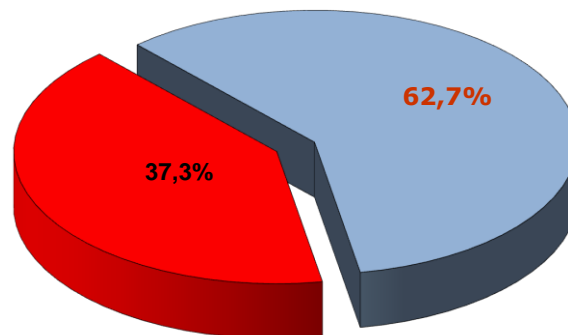
2. **тромбозы артериальных и венозных сосудов** →

- некрозы пальцев ног, стоп, голеней
- тромбоз коронарных сосудов → острый инфаркт миокарда
- перемежающаяся хромота
- тромбофлебиты
- ТЭЛА (тромбы глубоких вен нижних конечностей)
- тромбоз воротной вены → портальная гипертензия → спленомегалия, асцит

3. **геморрагии и кровотечения** – спонтанные и спровоцированные (кровоточивость десен, после экстракции зуба)

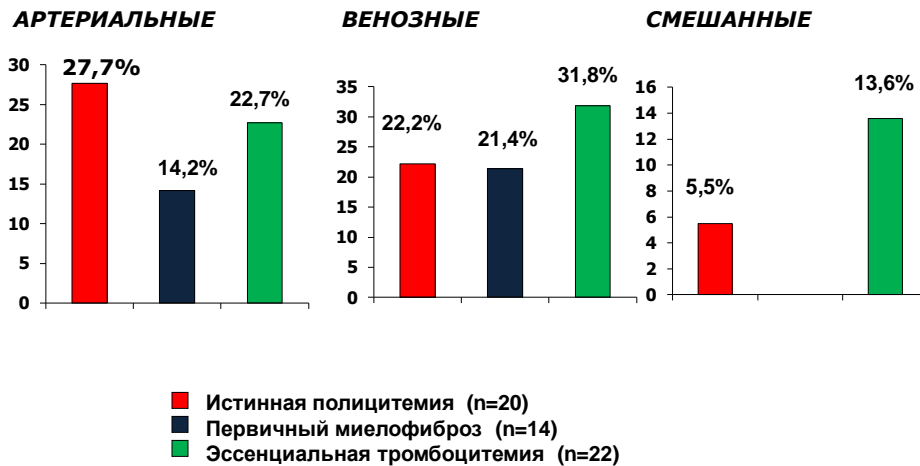
4. **ДВС – синдром** с локальными и множественными тромбозами и кровотечениями (тромбогеморрагический синдром)

Частота тромбозов у больных с истинной полицитемией (Меликян А.Л., ГНЦ, Москва, 2014, n=54)



- Наличие тромбозов
- Отсутствие тромбозов

Характер тромбозов при разных формах миелопролиферативных опухолей (Меликян А.Л., ГНЦ, Москва, 2014)



Сосудистые осложнения при PV:

1. микрососудистые (58-80%)

- эритромелалгия;
- головные боли и мигрени;
- переходящие нарушения зрения, стенокардия + поражение слизистых оболочек!

2. тромбозы артериальных и венозных сосудов →

- некрозы пальцев ног, стоп, голеней
- тромбоз коронарных сосудов → острый инфаркт миокарда
- перемежающаяся хромота
- тромбофлебиты
- ТЭЛА (тромбы глубоких вен нижних конечностей)
- тромбоз воротной вены → портальная гипертензия → спленомегалия, асцит

3. геморрагии и кровотечения – спонтанные и спровоцированные (кровоточивость десен, после экстракции зуба и др.)

4. ДВС – синдром с локальными и множественными тромбозами и кровотечениями (тромбогеморрагический синдром)

Микрососудистые поражения:

- Ведущим синдромом при PV является плеторический, который обусловлен повышенным содержанием эритроцитов, что приводит к изменению вязкости крови и системным микроциркуляторным нарушениям (McMullin M.E., 2005; Момот А.П., 2011)
- У пациентов наиболее часто регистрируются нарушения мозгового и коронарного кровотока (Landolfi R. et al., 2008; V. de Stefano et al., 2008; Zoraster R.M. et al., 2013).

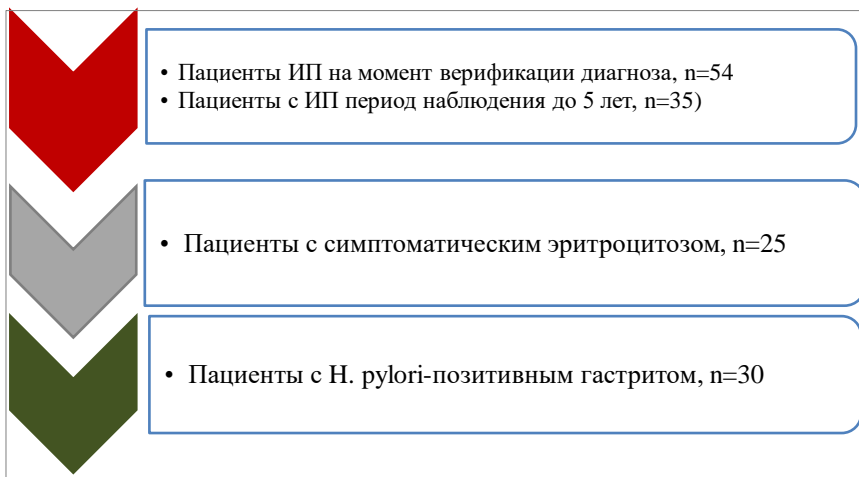
Микрососудистые поражения:

- Однако, согласно результатам исследований, также довольно часто встречаются эрозивно-язвенные дефекты гастро-дуоденальной зоны (Петруша О.А. и соавт., 2002; Torgano et al., 2002), и зачастую они выявляются только при развитии желудочно-кишечного кровотечения (Landolfi R. et al., 2006)
- Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта маскируются яркими проявлениями плеторического синдрома и уходят на второй план в оценке клинической картины (McMullin M.E. et al., 2005).
- Учитывая относительно благоприятный прогноз течения PV с трансформацией в OL менее 5% случаев, является целесообразным обратить внимание на висцеропатию, сопровождающие течение истинной полицитемии и снижающие качество жизни пациентов-долгожителей

Цель исследования:

дать оценку клинико-морфологическим особенностям поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных истинной полицитемией в разные периоды наблюдения

Материал и методы:



Критерии для формирования группы больных ИП:

Включения:

установленный диагноз ИП I или II стадии.

Исключения:

- возраст старше 80 лет;
- III стадия заболевания

Критерии для формирования группы больных с симптоматическим эритроцитозом:

Включения:

- ИП исключена;
- в анамнезе ХОБЛ без лечения системными ГКС;
- ДН 2, 3 степени;
- уровень эндогенного ЭПО выше референсных значений

Исключения:

- паранеопластические эритроцитозы (заболевания почек)
- врожденные пороки сердца
- другие заболевания лёгких
- ДН 1 степени
- Лечение системными ГКС
- Возраст старше 80 лет

Критерии для формирования группы *H.pylori*-позитивным гастритом

Включения:

- возраст 40-70 лет
- эрозивно-язвенные поражения желудка с клиническими проявлениями
- обсеменённость *Helicobacter pylori*

Исключения:

- Возраст старше 70 лет
- НПВС-гастропатии
- Хронические язвы
- Эндоскопические признаки злокачественного новообразования слизистой оболочки желудка

Дизайн исследования:

Клинико-биохимическое исследование, ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ФГДС+ биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка

Патоморфологическое исследование -1 точка
Покраска микропрепаратов (гематоксили-эозин, по Гимза, по Ван Гизону);

Экспузии крови

ФГДС ; биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка;

Патоморфологическое исследование – 2 точка

ДИАГНОЗ ИП был выставлен на основании ВОЗ-критериев

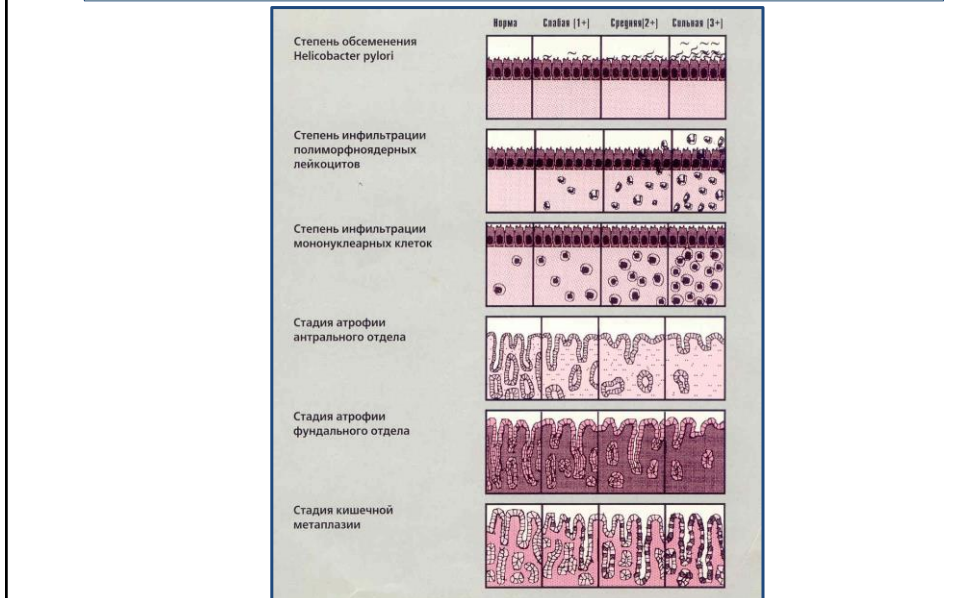
Клинико-лабораторные методы исследования:

- Клинические: жалобы, анамнез, наличие сердечно-сосудистых факторов риска (перенесенные инфаркты миокарда, инсульты, тромбозы: венозные или артериальные)
- Лабораторные: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, уровень эндогенного ЭПО, наличие мутации JAK2 V617F или JAK2 12 экзон
- Трепанобиопсия костного мозга
- Рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости
- Исследование сосудов глазного дна
- Эзофагофиброгастродуоденоскопия + биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка

Патоморфологические методы исследования:

- Окраска гистологических срезов биопсий желудка гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Гимза
- Оценка микроскопических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка по шкале Dixon M.F.(1996)
- Подсчет клеточного состава инфильтрата собственной пластинки СО антрального отдела желудка (%)
- Средний диаметр сосудов слизистой оболочки антрального отдела желудка (мкм)
- Численная плотность (Nv), объёмная плотность (Vv) сосудов слизистой оболочки антрального отдела желудка
- Объёмная плотность (Vv, %) желез и коллагеновых волокон слизистой оболочки антрального отдела желудка

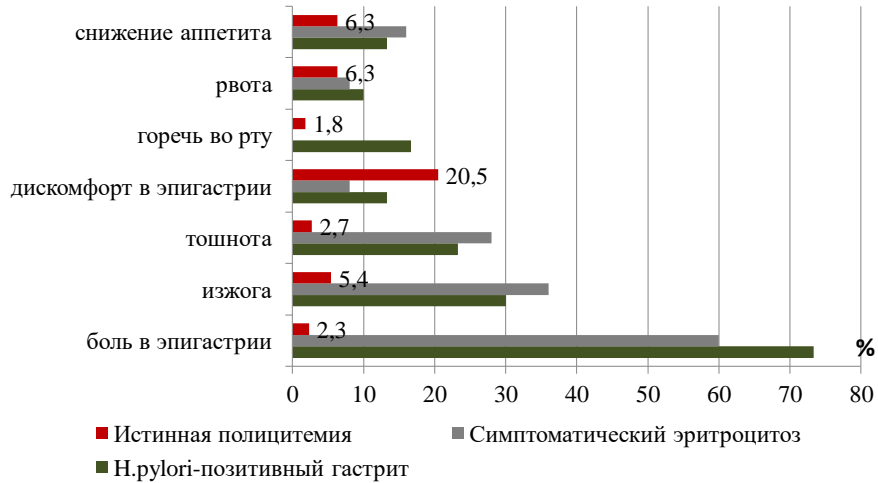
Визуально-аналоговая шкала оценки хронического гастрита (Dixon M.,1996)



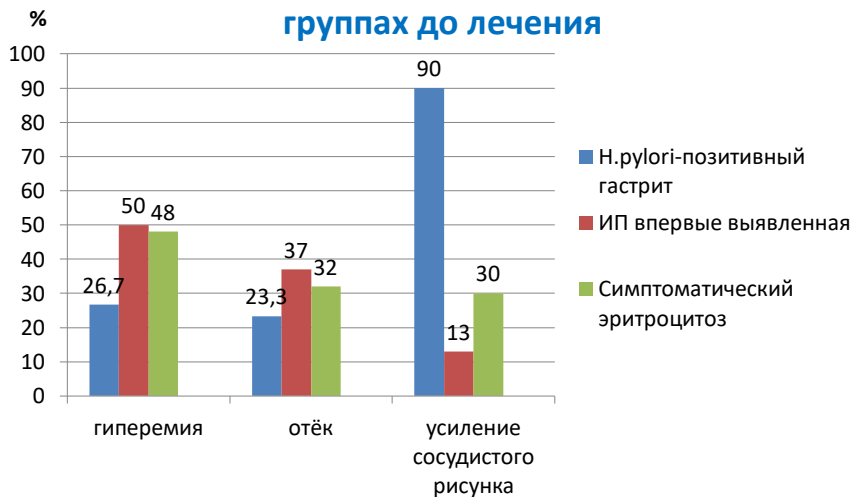
Статистические методы:

- Критерий Стьюдента
- Критерий χ^2 (кси-квадрат)
- Критерий Манна-Уитни
- Критерий Мак-Нимара

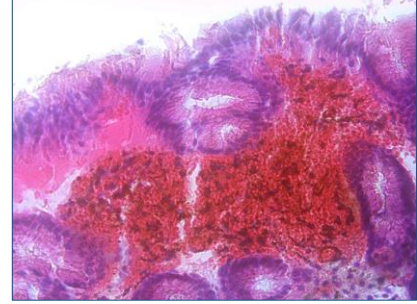
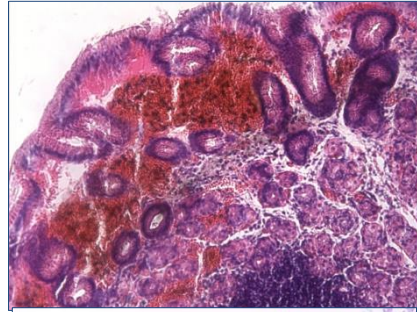
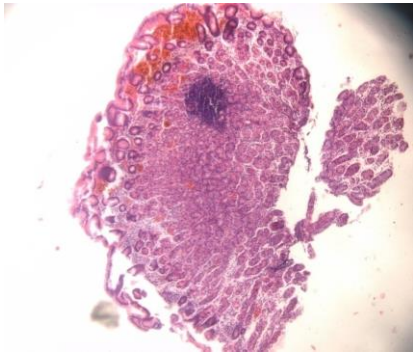
Частота встречаемости гастроэнтерологических жалоб в исследуемых группах до лечения



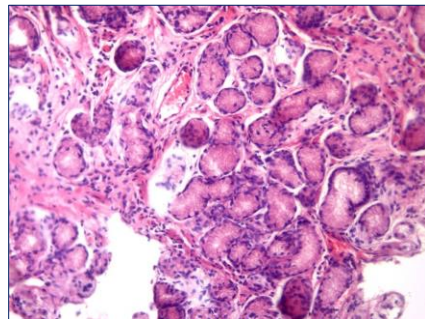
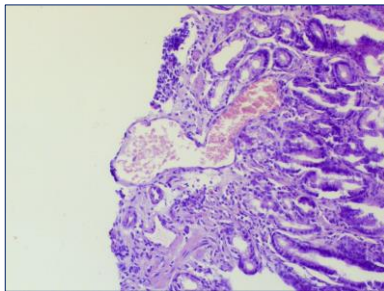
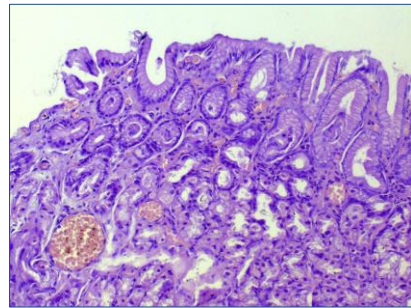
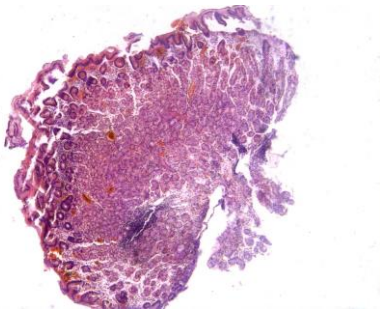
Характер эндоскопических изменений в антральном отделе желудка в исследуемых группах до лечения



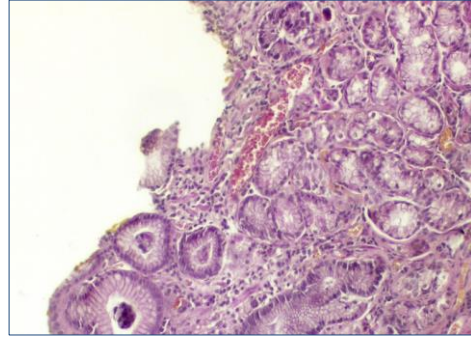
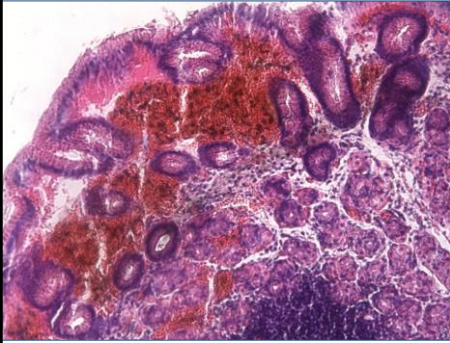
ИП – на этапе установления диагноза



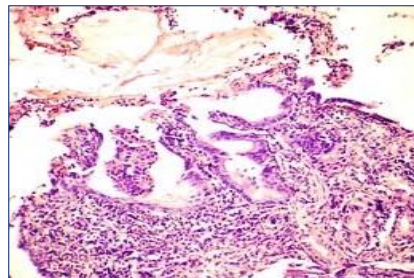
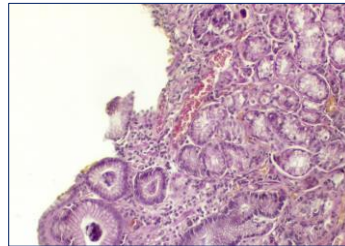
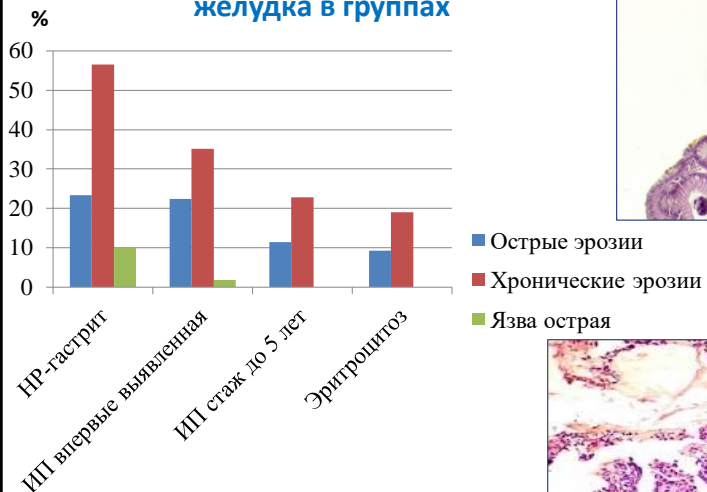
Микроциркуляторные расстройства



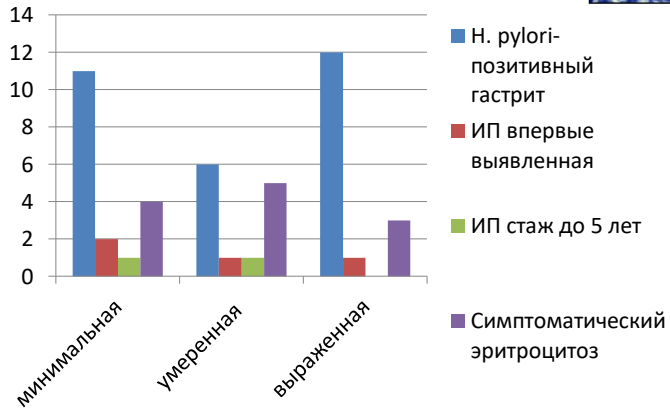
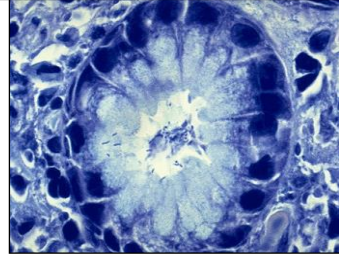
Выраженность микроциркуляторных расстройств



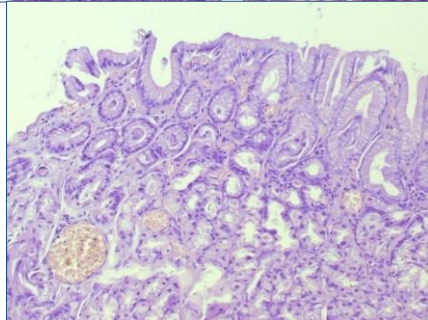
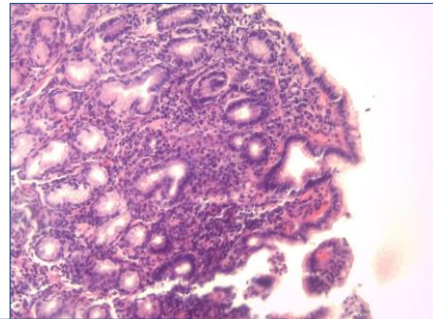
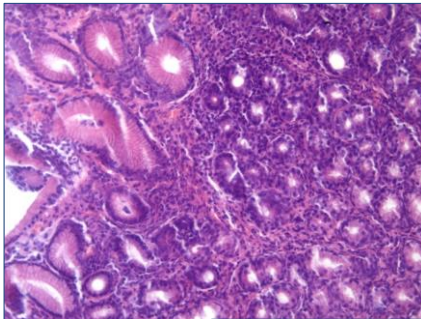
Частота эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка в группах

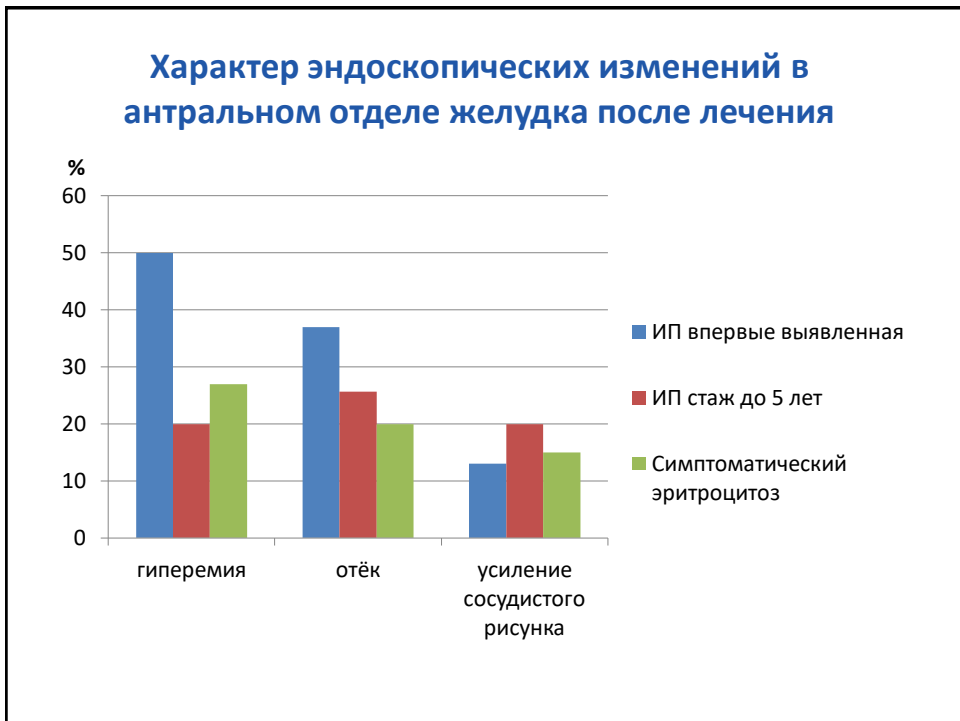
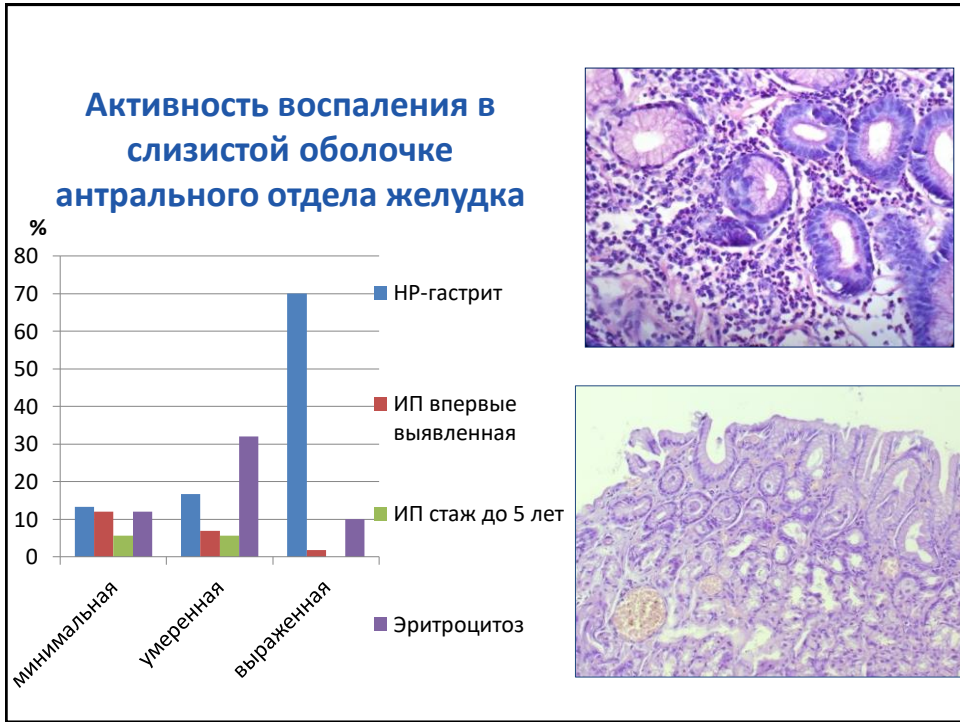


Обсеменённость *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка

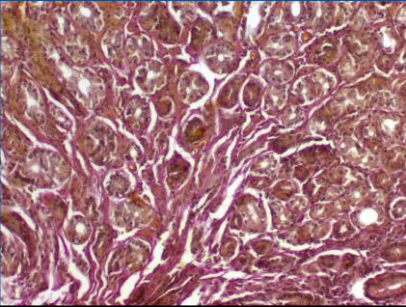
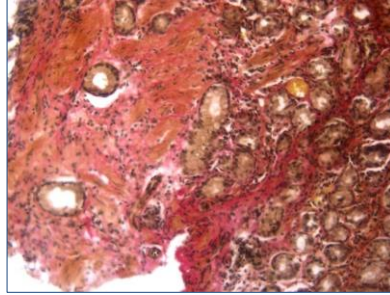
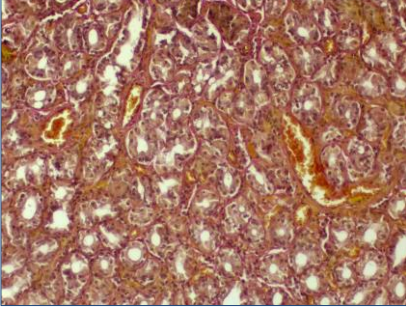


Воспалительно-клеточная инфильтрация





Склеротические изменения при ИП, атрофия



Каждая деталь важна ...

