ГЕМОБЛАСТОЗЫ

*С.Гемобластозы*— опухолевые заболевания кроветворной и лимфатической ткани, характеризующиеся злокачественным течением.

 Гемобластозы подразделяют на систем­ные заболевания — лейкозы, а также регионарные — лимфомы.

Отличия между лейкозами и лимфомами заключаются не только в наличии или отсутствии системности поражения. Лимфомы дают обширное метастазирование, в том числе и в костный мозг. При лейкозах опу­холь первично возникает на "территории" костного мозга, а при лимфомах костный мозг поражается вторично в результате метастазирования.

При лейкозах опухолевые клетки, как правило, обнаружива­ются в крови, поэтому в литературе используется термин для обозначения лейкозов, предложенный еще Р.Вирховым, "лейке­мия".

**Эпидемиология.** Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани в числе пяти самых распространенных опухолей человека. Среди опухолей детей первых 5 лет жизни на их долю приходится 30 % случаев.

**Этиология.** С. Как все опухоли, гемобластозы могут вызываться разнообразными мутагенными факторами экзогенного и эндо­генного происхождения, действующими на стволовые и полу­стволовые клетки-предшественницы.

-Большое значение в воз­никновении ряда гемобластозов имеет наследственный фактор. Роль наследственности в развитии гемобластозов подтвер­ждается частым развитием лейкозов у людей с наследственными заболеваниями со спонтанными разрывами хромосом (болезни Дауна, Блума, анемия Фанкони), с нерасхождением половых хромосом (болезни Клайнфелтера, Тернера), а также существованием "лейкозных семей". Нередко лейкозы развиваются у пациентов с наследственными дефектами иммунитета (синдром Луи-Бар, синдром Вискотта — Олдриджа, болезнь Братона).

-Роль ионизирующей радиации в возникновении гемобластозов доказывается наблюдениями за пациентами, заболевшими лейкозами и лимфомами через определенное время после атом­ной бомбардировки Японии, аварий на АЭС, ядерных испытаний.

-Описаны случаи заболеваний у людей, получавших радиотера­пию, а также у врачей-радиологов. Известен цитогенетический маркер радиационного поражения — кольцевидная хромосома.

-Роль химических канцерогенов доказывается данными экспе­риментов, наблюдениями за пациентами, работавшими на вред­ных предприятиях с использованием бензола, а также за больны­ми, получавшими цитостатическую терапию по поводу других онкологических заболеваний.

-Роль вирусов в качестве этиологического фактора гемобластозов трактуется неоднозначно. В развитии гемобластозов че­ловека доказано участие лишь двух вирусов: вируса Эпштейна — Барр (африканская лимфома Беркитта) и Т-лимфоцитарного ви­руса лейкоза человека первого типа (Т-клеточная лимфома и Т-клеточные лейкозы).

**ЛЕЙКОЗЫ**

С. - первичные опухолевые поражения костного мозга, затрагивающие клоны белых кровянных телец.

Первоначально, опухолевые клетки появляются в красном костном мозге и затем метастазируют в селезенку, лимфатические узлы, печень, брыжейку и другие органы и ткани. Так как метастазирование происходит гематогенно, первые метастазы располагаются по ходу сосудов, поэтому в периваскулярной соединительной ткани образуются скопления опухолевых клеток (инфильтраты). Инфильтраты нарушают кровоснабжение паренхимы органов таких, как печень, почки, легкие, они сдавливают паренхиматозные клетки, усиливая гипоксию, которая характерна для лейкозов из-за подавления эритропоэза. В свою очередь, гипоксия ведет к дистрофии функциональных клеток.

Инфильтрация может быть диффузной и очаговой. Диффузная инфильтрация многочисленными лейкозными клетками приводит к значительному увеличению объёма органа, но это процесс длительный, так как накопление клеток связано с их делением. В связи с этим при острых лейкозах, где продолжительность жизни с момента развития заболевания небольшая (до 1 года) гепатолиенальный синдром выражен менее значительно, чем при хронических лейкозах, при которых больные живут гораздо дольше. Очаговая инфильтрация меньше влияет на функцию органа, но может привести к прорастанию капсулы и распространению опухолевого. В органах могут развиваться изменения, обусловленные обтурацией сосудов опухолевыми клетками — инфаркты, язвенно-некротические осложнения, роста на соседние ткани. Для лейкозов характерно присутствие лейкозных клеток в крови.

С. Увеличение количества опухолевых клеток в красном костном мозге приводит к тому, что они вытесняют нормальные ростки кроветворения, включая популяции клеток эритроцитарного, гранулоцитарного, тромбоцитарного и лимфоидного рядов (Рис.1). Недостаток эритроцитов приводит к анемии (анемический синдром), уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения) вызывает геморрагический синдром, при уменьшении численности лимфоцитов возникает вторичный иммунодефицитный синдром, для которого характерны некротические процессы в слизистых оболочках, инфекционные заболевания с последующей генерализацией и сепсисом.

**Принципы классификации лейкозов.**Выделяют пять основ­ных принципов классификации: по характеру течения лейкозов; по степени дифференцировки опухолевых клеток; в соответст­вии с цитогенезом; на основе иммунного фенотипа опухолевых клеток; по общему числу лейкоцитов и наличию бластных кле­ток в периферической крови.

По характеру течения выделяют *острые,*проте­кающие менее года, и *хронические,*существующие длительное время.

Цитогенетические варианты лейкозов основы­ваются на представлениях о кроветворении.

С Ост­рые лейкозы по цитогенезу подразделяются на

-лимфобластный,

-миелобластный,

-монобластный,

-миеломонобластный,

-эритромиелобластный,

-мегакариобластный,

-недифференцированный.

С. Хронические лейкозы представлены лейкозами миелоцитарного происхождения

 -хронический миелоцитарный лейкоз,

-хрониче­ский нейтрофильный лейкоз,

-хронический эозинофильный лей­коз,

-хронический базофильный лейкоз,

-миелосклероз и др.),

С. лимфоцитарного происхождения:

-хронический лимфолейкоз,

-парапротеинемические лейкозы: -миеломная болезнь,

 - первичная макроглобулинемия Вальденстрема,

 - болезнь тяжелых цепей Франкина;

 - лимфоматоз кожи — болезнь Сезари и др.,

-моноцитарного происхождения (хронический моноцитарный лейкоз, гистиоцитоз X).

С. По общему числу лейкоцитов в перифе­рической крови и наличию лейкозных кле­ток выделяют

-лейкемические (более 50—80 • 109/л лейкоцитов, в том числе бластов),

 -сублейкемические (50—80 • 109/л, 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).

Морфологическое исследование имеет большое значение в диагностике лейкозов. Основными методами прижизненной мор­фологической диагностики являются исследования мазков пери­ферической крови и биоптатов костного мозга, которые получа­ют при трепанации гребешка подвздошной кости или пункции грудины, а также других органов.

С. Сравнительная характеристика:

Острый лейкоз:

-Молодой возраст, болеют дети (редко старики)

- Лейкемический провал

-Выражен геморрагический синдром и язвенно- некротические процессы в слизистых оболочках

- Незначительное увеличение печени, селезенки, л/у

Хронический лейкоз

 Средний и пожилой возраст

 Наличие всех клеток (зрелые, промежуточные формы), но бласты > N

Геморрагический синдром и язвенно-некротические процессы при обострении (бластный криз)

Значительное увеличение печени, селезенки, л/у

**Острые лейкозы**

С. Острые лейкозы чаще встречаются у лиц молодого возраста. В периферической крови и в костном мозге описывается фе­номен лейкемического провала ("hiatus leucemicus"), развиваю­щийся за счет наличия только бластных и дифференцированных клеток и отсутствия промежуточных форм.

В костномозговой ткани происходят вытеснение нормальных клеток гемопоэза опухолевыми (бластными), отсутствие жира, истончение и резорбция ретикулярных волокон, нередко развивается миелофиброз.

С. Лейкозные инфильтраты в виде диффузных или очаговых скоплений обнаруживаются в лимфатических узлах, селезенке и печени. Это приводит к увеличению размеров этих органов. В пе­чени характерно развитие жировой дистрофии. С. В связи с лейкозной инфильтрацией слизистых оболочек полости рта и ткани миндалин появляются некротический гингивит, тонзиллит — не­кротическая ангина. Иногда присоединяется вторичная инфек­ция и развивается сепсис, приводящий больных к смерти.

С. В результате тромбоцитопении, повреждения печени и стенок сосудов у больных острыми лейкозами нередко возникает гемор­рагический синдром вплоть до развития смертельных осложне­ний — кровоизлияний в головной мозг и желудочно-кишечных кровотечений.

С. Острые лейкозы у детей имеют некоторые особенности: они встречаются чаще; для них характерно широкое распространение инфильтрации (во всех органах, за исключением половых органов); узловатые инфильтраты, особенно в тимусе; чаще встречается Т-клеточный лимфобластный лейкоз.

Наибольшее значение среди острых лейкозов имеют острый лимфобластный и острый миелобластный лейкозы.

**Хронические лейкозы**

Хронические лейкозы отличаются от острых цитарной дифференцировкой опухолевых клеток, более длительным стадий­ным течением.

С. Первая стадия заболеваний характеризуется присутст­вием одного клона опухолевых клеток, течет годами, относи­тельно доброкачественно, хронически и называется моноклоновой,  доброкачественной. Протекает с нарастающим нейтрофильным сдвигом до промиелоцитов.

С. Печень и селезенка увеличены значительно

Лимфатические узлы увеличиваются поздно

Анемия и тромбоцитопения поздно с развитием геморрагического синдрома

В крови -300х 10/л -лейкоцитоз

С. Вторая стадия обусловлена появлением вторичных опухолевых клонов, характеризуется быстрым, злокачествен­ным течением с появлением множества бластов и называется злокачественной, поликлоновой стадией, или стадией бластного криза. 80% больных хро­ническими лейкозами погибают в стадии бластного криза.

С. В крови - зрелые нейтрофильные гранулоциты, метамиелоциты и миелоциты, их преобладание при прогрессировании, увеличение плазменного белка, уменьшение концентрации щелочной фосфатазы в нейтрофилах

С. При хронических лейкозах лейкозные инфильтраты обнару­живаются в костном мозге, зеленоватый –пиоидный (микро-миелоциты и мегакариоциты), Геморрагические инфаркты -головного мозга - вследствие диффузной окклюзии МЦР агрегатами лейкозных клеток, миелофиброз в печени, селезенке и лимфатических узлах, которые иногда дости­гают значительных размеров.

С. 1.Хронические лейкозы представлены лейкозами миелоцитарного происхождения

 -хронический миелоцитарный лейкоз,

-хрониче­ский нейтрофильный лейкоз,

-хронический эозинофильный лей­коз,

-хронический базофильный лейкоз,

-миелосклероз и др.),

С.2. лимфоцитарного происхождения:

-хронический лимфолейкоз,

-парапротеинемические лейкозы: -миеломная болезнь,

 - первичная макроглобулинемия Вальденстрема,

 - болезнь тяжелых цепей Франкина;

 - лимфоматоз кожи — болезнь Сезари и др.,

3.-моноцитарного происхождения (хронический моноцитарный лейкоз, гистиоцитоз X).

**С. Хронический лимфолейкоз.** Встречается обыч­но у лиц старше 40 лет, чаще в пожилом возрасте. Мужчины бо­леют в два раза чаще женщин. Заболеваемость достигает 6 слу­чаев на 100 000 населения.

Цитогенез — в 95 % случаев из ранних В-клеток. Опухолевые клетки напоминают пролимфоциты и малые. С. В клинической картине преобладают лимфаденопатия, ане­мия (нередко аутоиммунная), тромбоцитопения, гранулоцитопения, имеются выраженная иммунодепрессия и предрасположен­ность к инфекционным осложнениям. Прогноз относительно хо­роший, заболевание протекает длительно с высокими показате­лями выживаемости. Однако в финале может развиться бласт­ный криз.

С. Костный мозг красного цвета, но с участками жёлтого (отличие от миелолейкоза). Лимфоузлы увеличены, сливаются, образуя плотные пакеты, увеличены лимфатические фолликулы, миндалины. Селезёнка увеличивается до 1 кг, инфильтрат захватывает, прежде всего, фолликулы, которые сливаются, затем красную пульпу и соединительную тканевую капсулу. С. Печень увеличена, с серо-белыми узелками. Инфильтрация по ходу портальных вен. Гепатоциты с жировой и белковой дистрофией. С. Почки увеличены, плотные. Инфильтрация плотная, структура почек не видна.

Средостение, брыжейка, миокард, серозные и слизистые оболочки с диффузной или очаговой инфильтрацией, с образованием узлов. Может быть опасность сдавления соседних органов и сосудов при увеличении лимфоузлов средостения, брыжейки, шеи и паховых.

Больные умирают обычно от инфекционных осложнений

*С. Миеломная болезнь*(болезнь Рустицкого — Калера, множест­венная миелома, генерализованная плазмоцитома) встречается в основном у взрослых. Описаны единичные наблюдения у людей моложе 30 лет. Свое название заболевание и опухолевая клетка получили в связи с преимущественной локализацией процесса на "территории" костного мозга (миелон — костный мозг). С.

С. Опухолевая ткань разрастается преимущественно в плоских костях (череп, ребра, таз) и в позвоночнике, инициируя в них остеолизис, остеопороз. С. На рентгенограмме очаги поражения име­ют вид гладкостенных пробоин. Полости образуются в местах роста миеломных клеток за счет активации ими остеокластов, осуществляющих лизис и резорбцию костной ткани (пазушное рассасывание). Помимо костного мозга, опухолевые инфильтраты могут обнаруживаться и в других органах: в селезёнке, лимфоузлах, печени, почках.

С. Наибольшее значение имеет парапротеинемическая нефропатия, которая ведёт к склерозу почек (миеломные сморщенные почки), от чего гибнет треть больных. Парапротеинемический нефроз может сочетаться с амилоидозом почек.

При миеломной болезни из-за повышенного содержания глобулиновых молекул в плазме крови развивается синдром повышенной вязкости, анемия, нейтропения, тромбоцитопения - кровотечения. При этом наблюдаются изменения в свертывающей системе крови: повышенная вязкость крови, сладж эритроцитов, повышение СОЭ, гемолиз эритроцитов. Повышенное содержание в крови кальция может привести к развитию запоров, болей в животе, спутанность сознания.

В связи с иммунодефицитом при моноклональном синтезе иммуноглобулинов при миеломе неизбежны инфекционные заболевания: пневмония, пиелонефрит и др.

**С. Хронические миелоцитарные лейкозы.**Группа лейкозов, со­держащих опухолевые клетки типа процитарных и цитарных предшественников миелоидного ряда. В эту группу входят хрони­ческий миелоцитарный лейкоз без филадельфийской хро­мосомы, ювенильный хронический миелоцитарный лейкоз, хро­нический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, первичный миелофиброз (мегакариоцитарная дифференцировка опухолевых клеток). Разнообразие форм хрониче­ских миелоцитарных лейкозов обусловлено существованием об­щей клетки-предшественницы гранулоцитарного, моноцитарного, мегакариоцитарного, эозинофильного и базофильного рост­ков. При развитии всех этих форм злокачественная трансформа­ция, вероятно, происходит на уровне плюрипотентной стволовой клетки миелоидного ростка, так как цитогенетические маркеры можно обнаружить во всех ветвях этого ростка.

Это нередкое заболевание, на долю которого приходится 15 % всех случаев лейкоза. С. Встречается в лю­бом возрасте, немного чаще у лиц мужского пола.

Цитогенетическим маркером заболевания является фила­дельфийская хромосома, свидетельствующая также и о плохом прогнозе.

Заболевание протекает в две или даже три стадии: хрониче­ская стадия, промежуточная и бласттрансформации.

*С. Хроническая стадия*длится 3—4 года, нередко не имеет кли­нических проявлений. Морфологически в эту стадию обнаружи­вают сплено- и гепатомегалию, анемию. В костном мозге, пери­ферической крови, в селезенке, печени и лимфатических узлах обнаруживают увеличение про- и цитарных форм миелоидного ростка, имеющих маркеры одного опухолевого клона.

*С. Промежуточная стадия*сопровождается появлением клеток с новы­ми цитогенетическими отклонениями, прогрессированием сплено- и гепатомегалии. Эта стадия длится несколько месяцев.

*С. Стадия бласттрансформации*— *бластного криза*— закан­чивается смертью больных в очень короткие сроки. В инфильтратах в костном мозге и во вну­тренних органах, а также в периферической крови появляются бластные формы (12—25 %), опухолевые клоны с новыми цитогенетическими нарушениями.

С. У 10 % больных заболевание заканчивается миелофиброзом, обусловленным действием цитостатиков (Пролиферация аномальных мегакариоцитов и тромбоцитов сопровождается высвобождением факторов роста, что способствует размножению фибробластов и увеличению их активности, появлению огромной массы ретикулиновых и коллагеновых волокон). С. На аутопсии имеются характерные изменения внутренних ор­ганов: пиоидный костный мозг, выражен гепатолиенальный синдром: С. печень увеличивается до 6 кг, в ней видны очаги лейкозной инфильтрации, селезёнка увеличивается до 8 кг: ткань селезёнки замещена лейкозным инфильтратом, много лейкозных тромбов и инфарктов, умеренное увеличение лимфатических узлов.

**С. Сравнительная характеристика:**

**ОМЛ**

- 30-40 лет

- Пиоидный костный мозг (гноевидный, зеленоватый)

- 100% клеток имеют Ph\*- хромосому (укороченная 22 хромосома)

- Резкое увеличение селезенки, бластные кризы

- Лейкозные инфильтраты в печени диффузно, походу капсулы, в синусоидах

- Пульпа селезенки

**ОЛЛ**

- 40-60

- Малиново-красный (малиновое желе) нет Ph\*-хромосомы

- Резкое увеличение Л/У, гемолитическая анемия, Тромбоцитопения

- По периферии печеночных долек в портальных трактах, образование «лимфом»

- Фолликулы селезенки

**С. 3.Хронические лейкозы моноцитарного происхождения** объединяют хронический моноцитарный лейкоз и гистиоцитозы.

-*Хронический моноцитарный лейкоз* возникает у людей пожилого возраста. Вначале протекает длительно доброкачественно без нарушения костномозгового кроветворения, редко бывает увеличена селезёнка. Заканчивается лейкоз бластным кризом с разрастанием клеток в красном костном мозге и внутренних органах, появлением бластов в крови.

*С. -Гистиоцитозы* объединяют группу пограничных миелопролиферативных заболеваний:

1.Эозинофильная гранулема (эозинофилов больше 15% в периферической крови);

2. Болезнь Леттерера - Зиве;

3. Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена.

**С. Причины смерти больных лейкозами:**

ν Кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг)

 ν Желудочно-кишечное кровотечение

ν Анемия

ν Присоединение инфекции (пневмония, сепсис)

 ν Язвенно-некротические осложнени

С. -Дисфункция органов при наличии в них массивных лейкозных инфильтратов (острая почечная недостаточность, острая печеночная, легочная недостаточность)

 ν Сдавление жизненно важных органов при опухолевом увеличении л/у

ν Осложнения специфической терапии

*С. Истинная полицитемия (Вакеза* — *Ослера)*. Медленно прогрессирующий панмиелоз, характеризующийся стойким эритроцитозом, лейкоцитозом, тромбоцитозом, увеличением общей массы красной крови, гиперволемией и необратимой гиперплазией костного мозга с вовлечением в процесс клеток нормобластного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда.

Нередко истинная полицитемия переходит в миелосклероз с миелоидной метаплазией, иногда в острый лейкоз или бластный криз, в редких случаях— в эритролейкоз и эритромиелоз.

**ЛИМФОМЫ**

С. • *Лимфомы*— регионарные злокачественные опухоли лимфоидной ткани. Диагноз лимфом устанавливается прежде всего при биопсии лимфатических узлов.

Основным принципам всех основных классификаций лимфом является подразделение их на:

**С. Злокачественные лимфомы делятся на**:

* неходжкинские лимфомы;
* лимфому Ходжкина.

Лимфома Ходжкина выделена отдельно, т.к. источник происхождения ее точно не установлен.

Неходжкинские лимфомы классифицируются:

**По характеру роста**опухоли:

* фолликулярные;
* диффузные.

**По цитологической характеристике:**

ü  лимфоцитарные (наличие их дискутируется);

ü  пролимфоцитарные (из малых и больших расщепленных клеток, то есть В-клеточные)

ü  лимфобластные;

ü  пролимфоцитарно-лимфобластные;

ü  иммунобластные;

ü  плазмоцитоидные;

ü  гистиоцитарные.

**По клоновому принципу:** В- и Т-лимфоцитарные и неклассифицируемые по цитогенезу;

ü  В-лимфоцитарные; ü  Т-лимфоцитарные; ü  гистиоцитарные; ü  лимфомы из натуральных киллеров (NK).

**По степени злокачественности:**

* низкой (пролимфоцитарные и пролимфоцитарно-лимфобластные с фолликулярным ростом);
* умеренной (пролимфоцитарные с диффузным ростом);
* высокой (лимфобластные и иммунобластные).

В терминальной стадии заболеваний возможна генерализация опухолевого процесса с развитием метастазов в костном мозге — "лейкемизация лимфом". Некоторые лимфомы «завершают» терминальную стадию лейкоза. Кроме того, лимфомы могут «трансформироваться» в лейкоз.

**С. Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина). -** хроническая болезнь системы крови относящаяся к лимфомам, при которой разрастание опухоли отмечается преимущественно в лимфатических узлах.

* Выделяют генерализованный и локальный гранулематоз.

С. Опухолевая ткань при лимфогранулематозе представлена тремя клетками: большими и малыми клетками Ходжкина с од­ним крупным ядром, содержащим ядрышки, и многоядерной клеткой Березовского — Штернберга. С. На определенной стадии опухолевой прогрессии в опухолевой ткани появляются массив­ные скопления и пролифераты неопухолевых клеток, гематоген­ного и местного, гистиогенного происхождения, вероятно, за счет выделения опухолевыми клетками хемотаксических и ростовых факторов: лимфоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, нейтрофилов, фибробластов. Характерны некроз и склероз опу­холевой ткани, а также пролиферация эндотелия венул.

С. Классификация лимфогранулематоза основывается на рас­пространенности опухоли и гистопатологических изменениях. Выделяют изолированный вариант с поражением одной группы лимфатических узлов (шейных, медиастинальных, забрюшинных и др. значительно реже паховые и подмышечные.) и генерализованный с распространением процесса на не­сколько групп лимфатических узлов и, как правило, с вовлечени­ем селезенки.

С. Макроскопически лимфатические узлы увеличены в разме­рах, спаиваются между собой, сочные, серые. Далее лимфоузлы становятся плотными с участками некроза и склероза. С. Иногда первичная опухоль может быть не в лимфоузлах, а в селезёнке, печени, лёгких, желудке, коже. Селезенка также увеличена, имеет характерный красный цвет с белыми прожилками (пульпа красная, с множественными бело-жёлтыми очагами некроза и склероза) — "порфиро­вая селезенка".

С. Микроскопически: пролиферация лимфоцитов, ретикулярных клеток и гистиоцитов. Встречаются плазматические клетки, эозинофилы и гиганские клетки. Происходит формирование узелковых образований, которые затем подвергаются склерозу.

. Чаще всего в первую очередь поражаются шейные лимфатические узлы, затем подмышечные и паховые. При стремительном их увеличении может наблюдаться их болезненность.

С. Гистопатологические варианты лимфогранулематоза подраз­деляются на классические и с преобладанием лимфоцитов. Классические варианты представле­ны: 1) лимфоцитарным; 2) нодулярным (узловатым) склерозом; 3) смешанно-клеточным; 4) с подавлением лимфоидной ткани. Описанные гистопатологические варианты могут быть последо­вательными стадиями прогрессирования заболевания.

1. *Нодулярный (узловатый) склероз С.*

В толще лимфатического узла фиброзные прослойки в виде колец или арок, окружающих нодулярные структуры, содержащие клетки Березовского-Штернберга. Встречаются лакунарные клетки.

В межфолликулярной зоне реактивно- воспалительный полиморфный инфильтрат - представлен малыми лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами. С.

1. С. К начальной форме поражения лимфоузлов относят *«клеточную* фазу нодулярного склероза». При ней опухолевые клетки располагаются в расширенной мантийной зоне, склонны к синцитиальному росту.
2. *С. Смешанноклеточный вариант.* Ткань лимфатического узла частично или полностью замещена диффузным клеточным инфильтратом из клеток Б-Ш, лимфоцитов, плазмоцитов, гистиоцитов эозинофилов, нейтрофилов и фибробластов. Клетки Б-Ш могут иметь нетипичное строение. Количество эозинофилов варьирует от единичных до крупных скоплений с формированием структур типа «эозинофильных абсцессов». Наблюдаются скопления эпителиоидных гистиоцитов, очаги некрозов и фиброза,  но без формирования кольцевидных и арочных структур. С.
3. *С. Лимфогранулематоз с лимфоидным
истощением*. Массивное разрастание грубоволокнистой соединительной ткани, наличие участков некроза и небольшое количество клеток Ходжкина, атипичных клеток Березовского— Штернберга, либо преобладание ретикулярных клеток и клеток Березовского—Штернберга при умеренно выраженном склерозе (ретикулярный вариант).

С. Прогноз зависит от количества сохранившихся лимфоцитов.

**ПРОГНОЗ**зависит от особенностей течения лимфогранулематоза, возраста больного, клинической стадии болезни, гистологического типа и др. При остром и подостром течении болезни прогноз неблагоприятный: больные погибают обычно в сроки от 1—3 мес. до 1 года. При хроническом лимфогранулематозе прогноз относительно благоприятный. С. Заболевание может протекать длительно (до 15 лет при непрерывно рецидавирующем течении, в других случаях и дольше). У 40% всех больных, особенно при I—II стадиях и благоприятных прогностических факторах, в течение 10 лет и более не наблюдается рецидивов. Трудоспособность в случае длительных ремиссий не нарушается.

**С. Неходжкинские лимфомы.**Это группа злокачественных опу­холей В- и Т-клеточного происхождения. Среди неходжкинских В-лимфом выделяют злокачественную лимфоцитарную лимфому, злокачественную лимфоплазмоцитарную лимфому, злокаче­ственную центроцитарную (центробластную лимфому), злокаче­ственную лимфому Беркитта, злокачественную лимфобластную лимфому и злокачественную анапластическую крупноклеточ­ную лимфому. Диагноз этих заболеваний требует обязательного морфологического исследования биоптатов лимфатических уз­лов, нередко с иммуногистохимическим анализом.

Т-клеточные лимфомы встречаются значительно реже и со­ставляют 10—15 % от всех неходжкинских лимфом. Они подразделяются на лимфобластные, лимфоцитарные и периферические — грибовидный микоз (поражение кожи и лимфатических узлов) и болезнь Сезари (лимфома кожи с лейкемизацией).

***С. Лимфома Беркитта*** – эндемическое заболевание. В странах Экваториальный Африки.

* Болеют дети в возрасте 4-8 лет.
* Поражаются верхняя и нижняя челюсть, яичники, реже вовлекаются почки, надпочечники, лимфоузлы.
* Опухоль из мелких лимфоцитов, среди которых видны крупные макрофаги со светлой цитоплазмой (звёздное небо).
* Развитие лимфомы связывают с герпесоподобным вирусом. С. С.

***С. Грибовидный микоз*** – Т-клеточная лимфома, протекающая доброкачественно, иначе его называют лимфоматоз кожи. Для него характерны множественные узлы в коже из крупных пролиферирующих клеток с большим числом митозов. Узлы напоминают форму гриба, мягкие, имеют синюшную окраску. Такие опухолевые узлы могут быть не только в коже, но и в слизистых оболочках, мышцах, внутренних органах. С. С.

***С. Болезнь Сезари* –** Т-лимфоцитарная лимфома кожи с частой лейкемизацией. Поражаются кожа, костный мозг, появляются опухолевые клетки в крови (лейкемизация). Появление этих клеток в крови позволяет относить это заболевание к лейкозам.

***С. Ретикулосаркома*** – злокачественная опухоль из ретикулярных клеток и гистиоцитов. Главным отличием от лимфосаркомы является наличие ретикулярных волокон, которые хорошо видны при импрегнации серебром.

**Анемии**

– это группа заболеваний, характеризующихся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови с одновременным уменьшением количества эритроцитов.

Анемии характеризуются уменьшением числа эритроцитов и количества гемоглобина в единице крови. Но при некоторых заболеваниях число эритроцитов не уменьшается, хотя наблюдается значительное уменьшение гемоглобина. Такая ситуация наблюдается при железодефицитной анемии.

При анемиях изменяется морфология эритроцитов в периферической крови: появляется:

1. Пойкилоцитоз – эритроциты разной формы;
2. Анизоцитоз – эритроциты различной величины;
3. Гиперхромные, гипохромные (в зависимости от интенсивности окраски).

В эритроцитах могут быть остатки ядер (тельца Жоли – базофильные зерна, и кольца Кабо – базофильные кольца).

 В крови могут появляться незрелые формы эритроцитов: эритробласты, оксифильные, полихроматофильные, базофильные нормоциты, мегалобласты, мегалоциты и др.

***Классификация анемий.***

На основании этиологии и патогенеза различают три основные группы анемий:

- постгеморрагические (вследствие кровопотери),

- анемии вследствие нарушенного кровообразования,

- гемолитические (вследствие повышенного кроверазрушения).

### Постгеморрагические анемии.

**Острая постгеморрагическая анемия** возникает в результате массивного кровотечения при травмах, ранениях, а также при осложнениях язв желудка, разрывах маточной трубы и других повреждениях сосудов. Чем крупнее поврежденный сосуд, тем более опасным является кровотечение. При повреждении аорты происходит резкое падение артериального давления после потери более одного литра крови, что приводит к смерти. При этом внутренние органы мало изменены. При кровотечении из более мелких сосудов и при потере больше половины общего объема крови смерть наступает от острой сердечной недостаточности, а во внутренних органах отмечается выраженное малокровие.

В патогенезе острой постгеморрагической анемии основную роль играет одновременное уменьшение плазмы крови и эритроцитов, что ведет к острой гипоксии. Это проявляется у пациентов в виде одышки и сердцебиения.

При вскрытии отмечается бледность кожных покровов и внутренних органов. Красный костный мозг плоских костей розовый. Морфология внутренних органов без особенностей.

**Хронические постгеморрагические анемии.** Основными причинами их возникновения являются осложненные кровотечениями язвы желудка, опухоли, варикозные расширения геморроидальных вен, гемофилии, выраженный геморрагический синдром. В начале хронического кровотечения регенераторная функция костного мозга компенсирует потерю эритроцитов. В результате гипоксии повышается содержание эритропоэтина, который стимулирует пролиферацию клеток красного костного мозга, в периферической крови увеличивается количество ретикулоцитов. Но одновременно с эритроцитами пациент теряет железо, содержащееся в гемоглобине. Поэтому постгеморрагическая анемия переходит в железодефицитную.

В периферической крови наблюдается гипохромная анемия с низким цветовым показателем (до 0,5-0,6 при норме 0,86–1,05), с наличием микроцитоза, пойкилоцитоза, анизоцитоза. Одновременно часто отмечают лейкопению с относительным лимфоцитозом. Количество ретикулоцитов увеличивается (2-4%).

В красном костном мозге есть гиперплазия эритроидного ростка с увеличением общего количества нормоцитов до 30-40%, за счет, главным образом, базофильных или полихроматофильных эритроидных клеток.

Макроскопически отмечается бледность кожных покровов, бледность внутренних органов, возникающая гипоксия органов и тканей приводит к жировой дистрофии миокарда печени, почек. Часто выражен геморрагический синдром вследствие потери тромбоцитов при кровотечении, который проявляется в виде кровоизлияний на слизистых и серозных оболочках. Наблюдаются очаговые превращения желтого костного мозга в красный, появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке.

### Анемии вследствие нарушения кровообразования-

1. Железодефицитные.

2. Сидероахрестические (сидеробластные).

3. Анемии, при недостатке В12 и (или) фолиевой кислоты,

4. Гипопластические и апластические.

**Железодефицитные анемии (ЖДА)** самые частые (700000 человек в мире страдают этим заболеванием). Причинами возникновения ЖДА являются недостаток поступления с пищей железа (алиментарная), что бывает у недоношенных детей, т.к. основной запас железа новорожденные получают от матери в последние дни нормальной беременности. ЖДА возникают также у беременных и кормящих женщин в связи с повышенными запросами организма, у девушек при ювенильном хлорозе (заболевание, связанное с недостатком железа в организме и развившееся на фоне дисфункции половых желез и расстройства менструального цикла). Поздний хлороз появляется во время климакса. ЖДА возникают также из-за недостатка всасывания железа при заболеваниях ЖКТ и после резекции желудка или кишечника.

*Картина крови***:** Количество эритроцитов снижено, но может быть и в норме. В костном мозге отмечается увеличение числа эритроидных клеток. **Сидероахрестические (сидеробластные) анемии** связаны с нарушением синтеза и утилизации порфиринов, вследствие чего железо плохо используется для синтеза гемоглобина. При этих анемиях также наблюдается низкий уровень гемоглобина. Среди них есть наследственные – сцепленные с Х-хромосомой, и приобретенные, например, при свинцовой интоксикации (сопровождается невритами). Для сидероахрестических анемий характерны:

* гипохромия эритроцитов периферической крови,
* ретикулоцитоз,
* расширенный эритроидный росток красного костного мозга,
* преобладание базофильных эритробластов в пунктате (т.к. они не могут превратиться в полихроматофильные из-за недостатка гемоглобина),
* повышенное количество сидероцитов и сидеробластов в костном мозге, которое обнаруживается при специальной окраске для выявления железа в цитоплазме эритроидных клеток,
* высокое содержание сывороточного железа.

**Анемии вследствие недостатка витамина В12 и фолиевой кислоты.** Для нормального эритропоэза в красный косный мозг должны поступать витамин В12 и фолиевая кислота, которые участвуют в синтезе ДНК при делении клеток. Всасывание витамина В12 происходит в тонком кишечнике после предварительного связывания с гастромукопротеином желудка. Развитие пернициозной (В12-дефицитной) анемии может быть обусловлено недостатком гастромукопротеина в связи с наследственной неполноценностью добавочных клеток фундальных желез. Но чаще встречается приобретенная В12-дефицитная анемия, развившаяся при участии аутоиммунного механизма.

При этом в организме появляются антитела одного из трех типов:

1. Антитела могут блокировать витамин В12, не давая ему возможности соединиться с гастромукопротеином;
2. Блокируют гастромукопротеин или комплекс гастромукопротеин – витамин В12;
3. Против париетальных клеток.

В результате нарушается пролиферация клеток всех быстро обновляющихся тканей, к которым, в первую очередь, относится кроветворный костный мозг. Основным проявлением нарушения кроветворения становится анемия с уменьшением числа эритроцитов и увеличением их размеров, так как синтез гемоглобина не нарушен, что получило наименование кроветворения по мегалобластическому типу. Неустойчивость мембраны мегалобластов и мегалоцитов ведет к тому, что они частично разрушаются еще в костном мозге, а затем и в периферической крови. Процессы кроверазрушения преобладают над процессами кроветворения. С разрушением элементов крови связан общий гемосидероз, а с нарастающей гипоксией – жировая дистрофия органов.

*Патологическая анатомия.* Кожа бледная, с желтым оттенком. Подкожный жировой слой развит. Гипостазов нет. Кровь водянистая. Во внутренних органах: селезенке, печени, почках – гемосидероз. Наиболее выражены изменения в ЖКТ, в костном мозге и спинном мозге. В ротовой полости – гунтеровский глоссит – изменения языка. В начале заболевания края и кончик языка ярко-красного цвета, а затем воспалительные явления исчезают, сосочки языка атрофируются, и он становится лакированным. Одновременно с атрофией слизистой языка развивается атрофия слизистой оболочки глотки, пищевода. Наиболее типичным симптомом является атрофия слизистой желудка, а затем и кишечника.

Очень характерны изменения со стороны нервной системы. В спинном мозге, в задних и боковых столбах, выражен распад миелина и осевых цилиндров, что получило название – фуникулярный миелоз. У больных проявляется понижением чувствительности, снижением двигательной функции и т.д. Могут быть очаги ишемии и размягчения головного и спинного мозга.

В костном мозге виден распад мегалобластов и мегалоцитов и последующий эритрофагоцитоз. Значительная часть гемоглобиновых пигментов (порфирин, гематин) не используются, циркулируют в крови и выводятся из организма преимущественно почками, в которых постепенно развивается гемоглобинурийный нефроз. В селезенке и лимфатических узлах видны очаги экстрамедуллярного кроветворения.

С дефицитом гастромукопротеина связано развитие пернициозно-подобных состояний при раке желудка, лимфогранулематозе желудка, сифилисе желудка, полипозе, коррозивном гастрите (с повреждением половины слизистой желудка и более при отравлениях). При всех этих заболеваниях в желудке возникают дистрофические изменения, приводящие к гибели добавочных и париетальных клеток с развитием недостаточности витамина В12. Такой же генез имеет пострезекционная В12-дефицитная агастрическая анемия.

При нарушении всасывания витамина В12 в кишечнике также возникает В12–фолиево-дефицитная анемия. Это может быть при глистной инвазии (дифиллоботриозная), спру (заболевание, связанное с поражением кишечника, изменениями в нервной и эндокринной системах). Нарушается всасывание витаминов и после удаления тонкой кишки.

В12–фолиево-дефицитная анемия развивается также при использовании некоторых лекарственных препаратов, аналогов фолиевой кислоты (аметоптерин, метотрексат и др.).

В последние годы летальность от пернициозной анемии резко снизилась, в связи с хорошей диагностикой и лечением витаминами В12 и фолиевой кислотой.

**Гипо- и апластические анемии.** Характеризуются прогрессирующим падением эритропоэза, гранулопоэза, тромбопоэза, вплоть до полного истощения костного мозга. Причины могут быть эндо- и экзогенные. Среди эндогенных причин преобладают наследственные. К ним относятся семейная апластическая анемия Фанкони, при которой аплазия костного мозга сочетается с пороками развития. Впервые выявляется в детском возрасте и гипопластическая анемия Эрлиха, при которой гипоплазия костного мозга сочетается с выраженной кровоточивостью.

Для гипо- и апластических анемий характерно поражение эритроидного и миелоидного ростков кроветворения. В пунктате из грудины нет молодых форм эритроцитов. Красный костный мозг замещается желтым (жировым). В случаях полного опустошения костного мозга говорят о "чахотке" костного мозга – панмиелофтизе. В периферической крови – выраженная анемия. Количество гемоглобина может падат. Число эритроцитов снижается. Резко падает число лейкоцитов и тромбоцитов.

Причиной возникновения экзогенных апластических анемий могут быть радиактивное облучение, лекарственные препараты (цитостатики, барбитураты, амидопирин, хлорамфеникол) и другие токсические вещества – бензол, фенол и др.

При экзогенных гипопластических анемиях, в отличие от эндогенных, гемопоэз вначале подавляется не полностью. В пунктате из грудины можно найти молодые формы эритро- и миелопоэтических рядов. Однако при длительном воздействии патогенного фактора наступает опустошение красного костного мозга – панмиелофтиз. Для точной диагностики этого состояния применяют трепанобиопсию. Из крыла подвздошной кости берут маленький участок костной ткани, где можно увидеть соотношение красного и желтого костного мозга и выявить процессы склерозирования.

Из-за неустойчивости эритроцитов и поражения тромбоцитарного ростка присоединяются гемолиз, множественные кровотечения, развивается общий гемосидероз, жировая дистрофия паренхиматозных органов, язвенные и некротические процессы.

Гипо и апластические анемии могут возникать при лейкозах, в результате замещения нормального кроветворения опухолевым клоном, и при метастазировании в костный мозг клеток злокачественных опухолей, таких как рак предстательной, молочной, щитовидной желез и желудка.

### Гемолитические анемии.

К ним относятся заболевания, при которых кроверазрушение преобладает над кровообразованием. Разрушение эритроцитов при гемолизе приводит к общему гемосидерозу и надпочечной желтухе. Иногда развивается гемоглобинурийный нефроз – заболевание почек, при котором продукты распада гемоглобина поражают проксимальные канальцы почек. Появляется гемосидерин в почечном эпителии, вызывая некроз эпителия и разрывы базальных мембран.

В костном мозге наблюдается гиперплазия. Костный мозг разрастается в плоских и трубчатых костях, становится сочным, розово красным, ярко красным. В селезенке, лимфатических узлах, рыхлой соединительной ткани появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения.

Гемолитические анемии подразделяют на анемии, обусловленные внутрисосудистым и внесосудистым гемолизом. Гемолитические анемии, обусловленные внутрисосудистым гемолизом по причинам возникновения подразделяют на:

1. Токсические (возникают под действием ядов, токсинов).
2. Инфекционные (малярия).
3. Посттрансфузионные.
4. Иммунные гемолитические анемии (гемолитическая болезнь новорожденных).
5. Аутоиммунные гемолитические анемии (при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, при хроническом лимфолейкозе, при вирусных инфекциях, при лечении некоторыми лекарственными препаратами и других).

Гемолитические анемии, обусловленные преимущественно внесосудистым (внутриклеточным) гемолизом, часто носят наследственный характер. Для анемий этой группы характерна триада признаков: анемия, спленомегалия и желтуха.

К гемолитическим анемиям этой группы относят мембранопатии, в основе которых лежат дефекты клеточной мембраны эритроцитов, что обуславливает их нестойкость, захват и разрушение макрофагами ретикулоэндотелиальной системы селезенки, костного мозга, лимфоузлов, печени. К основным эритромембранопатиям относят микросфероцитарную гемолитическую анемию и овалоцитарную гемолитическую анемию.

Эритроцитоферментопатии обусловлены отсутствием какого-то фермента в эритроцитах или изменением его активности. Дефицит в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы проявляется у больного (при вирусных инфекциях, приеме некоторых лекарств и т.д.) в виде острых гемолитических кризов, но может дать и хроническую гемолитическую болезнь (Рис.8).

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы) связаны с нарушением синтеза глобина и его цепей. Молекула глобина состоит из 4 цепей. В гемоглобине А (α2 β2), который у взрослого человека составляет 97 %, глобин состоит из 2 α-цепей и 2 β-цепей. При гемоглобинопатиях може быть нарушена скорость синтеза одной из цепей (талассемии), либо изменен аминокислотный состав одной или обеих цепей. Серповидноклеточная анемия и талассемии распространены в средиземноморском регионе.