**Гематосаркомы**

Существует группа нелейкемических лейкозов, при которых опухолевые клетки в костном мозге значительного представительства не имеют.

Классификация нелейкемических гемобластозов

1. Лимфоцитомы
2. Лимфосаркомы
3. Миелобластные саркомы
4. Эритробластные саркомы
5. Монобластные саркомы
6. Плазмобластные саркомы
7. Макрофагальные саркомы:

 а) собственно макрофагальная саркома

 б) фиброзирующая злокачественная гистиоцитома

1. Недифференцируемые гематосаркомы

 Рост гематосаркомы может быть нодулярным (в виде доли). В этом случае ядра расщепленные. Клетки морфологически соответствуют нормальным клеткам, располагающимся в центре фолликула лимфоузла. Как правило, это В-клеточной природы лимфоциты. Диффузный рост проявляется в виде стертости рисунка лимфоузла. Клетки однотипные, разные по форме и размерам ядер.

 Критерии опухолевой природы: 1. цитологическая, гистологическая картина. 2. результаты иммуноморфологического исследования (наличие полей клеток, содержащих на поверхности моноклоновые маркеры). 3. метод, определяющий клональную реаранжировку гена иммуноглобулина. Диагноз ставится после изучения удаленной опухоли или ее части цитологическим, гистологическим, гистохимическим методом.

**Лимфосаркомы**

 Лимфосакромы - внекостномозговые опухоли из бластных клеток лимфатической

природы - лимфобластов (или лимфобластов и пролимфоцитов).

*Клиника* очень полиморфна. В одних случаях первым симптомом болезни бывает увеличение лимфатического узла (селезенки), доли щитовидной железы и т.п., имеющих плотную консистенцию, подвижных, безболезненных. В других случаях обнаружению опухоли могут предшествовать картина интоксикации, развитие аутоиммунной гемолитической анемии, полиартрит, экземоподобные высыпания на коже. Болезнь может начаться с синдрома сдавления вен и лимфатических сосудов с нарушением функции органа.

 *Картина крови* не имеет специфических особенностей: красная кровь (за исключением гемолиза и распространения процесса в КМ) не страдает, количество лейкоцитов может быть нормальным или слегка повышенным без существенных изменений в формуле. Т-лимфобластные саркомы могут сопровождаться эозинофилией в крови и КМ. СОЭ может быть и нормальной, и повышенной. В случае лейкемизации лимфосаркомы картина крови сходна с таковой при остром лейкозе, характеризующемся подавлением нормальных ростков кроветворения, бластозом крови и КМ. В отдельных случаях лимфосаркомы в крови наблюдается абсолютный лимифоцитоз, а в КМ - высокий процент зрелых лимфоцитов.

 *Диагностика*. Мысль о гематосаркоме возникает тогда, когда появляется где-либо плотная опухоль. Показанием к биопсии служит такая опухоль в лимфоузле, на коже, в желудке, кишечнике, миндалинах и т.п. Отсутствие клинических признаков говорит скорее в пользу опухолевой, а не воспалительной природы заболевания. Во всех случаях биопсии надо делать отпечатки и мазки из полученного материала, т.к. в цитологическом препарате легко установить бластную природу опухоли.

 Лимфосаркома проходит следующие этапы. 1. ограничение роста опухоли только тканью лимфоузла либо тканью иной первичной локализации (кости, жировая клетчатка, кожа, желудок и т.п.). 2. метастазы вне ткани первичной локализации. 3. прорастание опухоли в окружающие ткани, спаяние с окружающей клетчаткой. 4. нарушение лимфооттока - появление отека дистально расположенных участков. 5. костномозговой занос (лейкемизация). Для прогрессирующей лимофсаркомы характерно превращение нодулярной формы в диффузную.

 В отдельную форму выделена лимфосаркома Беркитта. Встречается преимущественно у населения тропической Африки, поражает детей 2-15 лет, пик заболеваемости - 4-6 лет. Клиническая особенность - частота поражения лицевых костей черепа, в 1-ую очередь верхней челюсти и орбиты. При распространении опухоли часто поражаются органы брюшной полости. Часты метастазы в нервную систему, особенно в спинной мозг. Клетки опухоли бластного типа, нередко с вакуолизацией цитоплазмы и даже ядра; на фоне их диффузной пролиферации располагаются неопухолевые макрофаги, придающие гистологическому препарату картину “звездного неба”. Нередко при заболевании обнаруживается вирус Эпштейна-Барр в геноме опухолевых клеток 🡪 предположение о вирусном происхождении опухоли. В последние году участились описания неафриканской лимфомы Беркитта.

 При лимфосаркоме периферических лимфоузлов чаще всего первичная опухоль - на шее в надключичном пространстве. Метастазы - в окружающих лимфоузлах, симметричной области шеи, средостении.

 Лимфосаркома тимуса у детей имеет выраженную злокачественность. Процесс быстро метастазирует в оболочки мозга и в яички.

 Лимфосаркома желудка обуславливает тяжесть в животе, боли после еды, иногда кровотечение. Рентгенологически опухоль неотличима от рака - необходима биопсия при ГДС. Лечение оперативное

 Лимфосаркома кишечника - чаще у мужчин 30-40 лет. Гистологически - мономорфность клеток - лимфобластов. Локализуется опухоль в стенке кишечника, вовлекая регионарные лимфоузлы. Бывает клиника кишечной непроходимости, боль в животе. Метастазы за пределы брюшной полости редки. Хороший эффект дает оперативное лечение.

 Лимфосакрома селезенки сопровождается увеличением органа. Тяжесть в левом подреберье, пальпаторно - плотный край селезенки. Пунктат селезенки выявляет преобладание бластов. Иногда лимфосаркома селезенки вызывает явление гиперспленизма. В крови может быть без изменений, иногда - абсолютный лимфоцитоз, тени Гумпрехта. КМ нормален. Лечение - спленэктомия.

 Лимфосаркома кожи - встречается очень редко изолированно. Морфологически это - диффузное разрастание пластов молодых лимфоидных клеток в эпидермисе. Кожа бледная и холодная, имеет деревянистую плотность на ограниченном участке кожи. Лечение - лучевая терапия.

 Лимфосаркома легкого диагностируется как правило поздно. При распространенном поражении вызывает своеобразную пневмонию: сухой кашель, нарастающая одышка, высокая лихорадка, “бледный цианоз” (бледно-серый цвет) кожи, скудные аускультативные данные. Антибиотики не помогают (только на короткий период снижают температуру). Прогрессирует дыхательная недостаточность. В отличие от дыхательной недостаточности воспалительного характера, при лимфосаркоме больные, тяжело страдая от одышки, не принимают вынужденного сидячего положения, а лежат. Рентгенологически - напоминает милиарный туберкулез. Диагноз ставится по биопсии легкого. Выявляется диффузное разрастание молодых лимфоидных клеток, образующих крупные пролифераты, инфильтрирующие интерстициальную ткань легкого, альвеолярные перегородки.

 Лимфосаркома миокарда вызывает внезапную и быстро прогрессирующую левожелудочковую недостаточность, застой в легких, печени, отеки. Первые симптомы - тахикардия, одышка при ходьбе За несколько недель 🡪 недостаточность 2 степени. Диагноз устанавливается по лимфоцитозу в периферической крови.

 Лимфолсаркома корня языка клинически проявляется быстро растущей опухолью корня языка, за несколько дней приводящей к вывиху языка, который перестает помещаться в полости рта. Диагноз - по результатам биопсии.

 Лимфосаркома миндалин - медленно прогрессирует увеличение миндалин. Биопсия выявляет лимфосаркому.

 Лимфосаркома почек как изолированный процесс встречается редко. Заслуживают внимание метастазы, т.к. определяют картину болезни - боли в пояснице и анурия. Пальпация обнаруживает плотные неподвижные опухоли. Лечение - лучевая терапия.

 Лимфосаркома яичка - безболезненная плотная опухоль при пальпации.

Наряду с клинически очерченными лимфосаркомами, первым симптомом которых становится обнаружение опухоли, существует группа атипично развивающиеся лифосаркомы - часто выявляются в генерализованной стадии, при локальном росте трудно определить их опухолевую или реактивную природу. Существуют следующие варианты:

1. Гипертермически-токсический тип
2. Гемолитический тип

Выражен токсикоз без очевидного опухолевого очага или выраженны гемолитический синдром. Гемолиз при этом иммунный. Диагностировать лимфосаркому как источник интоксикации и гемолиза можно лишь на основании биопсии увеличенного лимфоузла, обнаруживаемого при повторных рентгенологических исследованиях, т.к. часто увеличенные лимфоузлы располагаются в грудной клетке или брюшной полости.

1. Отечный вариант

сопровождается беспричинными отеками конечностей на фоне умеренного увеличения соответствующих регионарных лимфоузлов. Функция почек, сердца остается нормальными. Нет застоя в легких. Использование диуретиков не дает эффекта. В биоптате лимфоузлов - преобладание лимфобластов и пролимфоцитов.

1. Псевдоиммунобластный вариант.

представляет особенно большие трудности для диагностики. Напоминает и инфекционный мононуклеоз, и лимфосаркому. Увеличение лимфоузлов многих групп, они плотные, нередко безболезненные, окружены отечными тканями, выражена картина интоксикации - повышена температура, потливость, похудание. В отпечатке биопсированного лимфоузла преобладают иммунобласты, пролимфоциты, плазматические клетки. Почти полное нарушение структуры лимфоузла.

**Миелобластная саркома**

 как самостоятельная форма встречается редко. Как правило, ненадолго опережает развитие острого миелобластного лейкоза, или, чаще, развивается в терминальной стадии хронических миелозов либо в процессе опухолевой прогрессии острых лейкозов. Имеет название “хлорома” в связи с зеленоватой окраской на разрезе, обусловленной миелопероксидазой. Но ее не имеют менее дифференцированные миелоидные клетки, чем миелобласты и промиелоциты. Устанавливают принадлежность последнего типа сарком к гранулоцитарному ряду с помощью гистохимической реакции на хлорацетатэстеразу, а в отдельных случаях только электронной микроскопией. Хлоромы локализуются г.о. в области орбит, плоских костях черепа и других областях, связанных с костной тканью. Нередко - в яичниках, почках и др. Лечение - по принципам острого миелобластного лейкоза.

**Эритробластная саркома**

 встречается крайне редко. Может локализоваться в лимфоузлах. Клеточный состав - эритрокариоциты всех стадий созревания и недифференцированные бластные клетки, миелоциты и промиелоциты. Плохо поддается химеотерапии.

**Монобластная саркома**

 Сопровождается выраженной интоксикацией и нередко гипертермией. Диагноз устанавливается по положительной реакции опухолевых клеток на нафтилэстеразу. Без лечения становится генерализованной

**Макрофагальная саркома**

 Представлена макрофагальными бластами с фагоцитарной активность клеток, о которой говорит присутствие в их цитоплазме кровяных элементов, клеточного детрита, инородных частиц. В связи с гемофагоцитарной активностью клеток макрофагальная саркома, даже не метастазируя в КМ, может осложняться цитопенией. Макрофагальная саркома может расти повсюду, с ранней диссеминацией по органам. Вызывает тяжелую интоксикацию, гипертермию.

Фиброзирующая злокачественная гистиоцитома - чаще возникает на конечностях, после травмы, инфильтрируя мягкие ткани. Составляющие ее клетки макрофагальной природы отличаются большими размерами, обильной активно фагоцитирующей цитоплазмой, молодым структурным ядром. Много фибробластов.

**Лимфогранулематоз**

 Это первичное опухолевое заболевание лимфатической системы. Процесс возникает уницентрично и распространяется метастатическим путем. В 1832г. Ходжкин описал 7 больных с поражением лимфоузлов и селезенки. Мужчины составляют 60-70% заболевших. Диагностируется у людей всех возрастов, в т.ч. новорожденных. Свойственно повышение заболеваемости у людей старше 50 лет и в возрастной группе 16-30 лет. В 3 раза чаще встречается в семьях, где уже были зарегистрированы больные лимфогранулематозом.

*Этиология* неизвестна. Роль этиологического фактора последовательно отводилась микобактерии туберкулеза и многим другим возбудителям, в т.ч. вирусам. Уже в 30-е годы Давыдовский относил заболевание к заболеваниям опухолевой природы.

 Опухолевыми клетками являются: гигантская клетка Березовского-Штернберга и клетка Ходжкина. Доказаны анеуплоидия и клональность клетки Б-Ш - опухолевые качества. В отношении происхождения этой клетки существует предположение о моноцитарно-макрофагальном происхождении.

 Своеобразие Л. как опухолевого заболевания - отсутствие взаимного перехода в другие заболевания этой группы. Развитие лейкозов у больных Л. рассматривается как присоединение второй болезни.

 Субстрат Л. - полиморфноклеточная гранулема, образованная лимфоцитами, ретикулярными клетуами, Нф, Эф, плазматическими клетками и фиброзной тканью. Лимфогранулематозная ткань вначале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфоузла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань лимфоузла и стирает его рисунок. Гистологической особенностью гранулемы являются гигантские клетки Б-Ш. Это крупные клетки 25 мкм в диаметре и больше, содержащие 2 и более овальных или округлых ядра. Хроматтн ядер нежный, расположен равномерно. Ядрышко крупное, четкое. Клетки Ходжкина - крупные одноядерные клетки.

 *Гистологическая классификация:*

1. Лимфогистиоцитарный вариант. Характерна пролиферация зрелых Лф и гистиоцитов. Эф, Нф, плазматические клетки немногочисленны. Выраженных очагов склероза и некроза не наблюдается. Клеток Б-Ш очень мало.
2. Нодулярный склероз. Образуются правильные тяжи коллагена, делящие опухоль на участки округлой формы. Опухолевая ткань в центре узелка может состоять из зрелых Лф, среди которых располагаются особо крупные клетки Б-Ш с широкой пенистой цитоплазмой и множеством мелких ядер.
3. Смешанноклеточный вариант. Клетки очень полиморфны. Клетки Б-Ш, Эф, Нф, Лф, гистиоциты, фибробласты, тяжи диффузного фиброза. Клеточные скопления и участки склероза обычно расположены неравномерно, что придает тканевым разрастаниям пестрый вид.
4. Вариант с лимфоидным истощением. Объединяет 2 морфологически различные формы по признаку полного отсутствия Лф. Диффузный склероз сопровождается резким преобладанием разрастаний грубых тяжей волокнистой соединительной ткани с выпадением аморфных белковых масс, среди которых на отдельных участках располагаются незначительные скопления клеток, г.о. Ходжкина, Б-Ш, фибробластов. Ретикулярному варианту свойственны преобладания ретикулярных клеток, атипичных и типичных клеток Б-Ш и умеренно выраженный фиброз.

 Смена гистологических вариантов при развитии заболевания:

форма с преобладанием лимфоидной ткани 🡪 смешанноклеточный вариант 🡪 форма с подавлением лимфоидной ткани.

*Клиника.* Весьма разнообразна. Начинаясь в лимфоузлах той или иной группы, патологический процесс может распространяться на все органы, сопровождаться различно выраженными симптомами интоксикации. Преимущественное поражение того или иного органа или системы определяет клиническую картину заболевания. Первым проявлением лифогранулематоза обычно становится увеличение лимфоузлов. В 60-75% случаев процесс начинается в шейно-надключичных узлах. Увеличенные лимфоузлы подвижны, плотноэластичны, не спаяны с кожей. Постепенно, иногда увеличиваясь, они сливаются в крупные конгломераты. У 5-25% больных возникают боли в лимфоузлах после приема алкоголя. У 15-25% больных процесс начинается с увеличения лимфоузлов средостения. Это увеличение может быть случайно обнаруженным при флюорографии или проявиться в поздние сроки, когда размеры конгломерата значительны, кашлем, одышкой, реже - болями за грудиной. Поражение лимфоузлов средостения типично для ножудярного склероза. Заболевание диагностируется поздно, а прогноз плохой. У 5-10% больных процесс начинается остро с лихорадки, ночных потов, быстрого похудания. Обычно в этих случаях незначительное увеличение лимфоузлов появляется позднее; заболевание сопровождается ранней лейкопенией и анемией. Часто такое начало ассоциируется с фазой лимфоцитарного истощения - плохой прогноз.

В период развернутых проявлений возможно поражение всех лимфоидных органов и всех органов и систем. Селезенка поражается в 25-30%. Явления гиперспленизма нет. Наиболее частая среди экстранодальных локализаций - легочная ткань. Возможен инфильтративный рост из лимфоузлов средостения, развитие отдельных очагов или диффузных инфильтратов, иногда с распадом и образованием полостей. Поражение легочной ткани обычно не сопровождается физикальными симптомами. Клетки Ш-Б в мокроте обнаруживаются редко. Часто происходит скопление жидкости в плевральной полости. Опухоль в лимфоузлах средостения может прорастать в перикард, пищевод, трахею. Костная система. Чаще поражаются позвонки, затем грудина, кости таза, ребра. Вовлечение в процесс костей проявляется болями. Поражение печение из-за больших ее компенсаторных возможностей обнаруживается поздно. Печень обычно увеличивается, повышается активность щелочной фосфатазы, снижается альбумин сыворотки. ЖКТ, как правило, страдает вторично в связи со сдавлением или прорастанием опухоли из пораженных лимфоузлов. ЦНС. поражения локализуются в мозговых оболочках, дают серьезные неврологические расстройства вплоть до поперечного миелита. Часты при Л. изменения кожи. Расчесы, аллергические проявления, ангидроз.

Лихорадка при Л. многообразна. При подостром течение и в терминальных стадиях часто наблюдается волнообразное повышение температуры с постепенно укорачивающимися интервалами между волнами. Потливость отмечается всеми больными. Кожный зуд - у 25-35% больных. Выраженность различна (от умеренного в области увеличенных лимфоузлов до генерализованного дерматита с расчесами. Специфических для Л. изменений периферической крови нет. У 1/2 больных - умеренный Нф лейкоцитоз. На поздних стадиях - лимфоцитопения. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения - нередки на поздних стадиях. Увеличение СОЭ - ассоциируется с повышением содержания церулоплазмина, гаптоглобина, фибриногена. Миелограмма не имеет существенных отклонений.

*Клиническая классификация*

1. Стадия 1. Поражение лимфоузлов одной области (I) или поражение одного внелимфатического органа или локализации (IЕ)
2. Стадия 2. Поражение лимфатических узлов двух областей и более по одну сторону диафрагмы (I I) или то же и локализованное поражение одного внелимфатического органа или локализации (I IЕ) по ту же сторону диафрагмы.
3. Стадия 3. Поражение лимфатических узлов любых областей по обеим сторонам диафрагмы (I I I), сопровождаемое или локализованным поражением одного внелимфатического органа или локализации (I I IЕ), или поражением селезенки (I I IS) или поражением и того и другого (I I IЕS).
4. Стадия 4. Диффузное поражение одного или более органов с поражением лимфоузлов или без них.

Течение Л. многообразно - от доброкачественного, затягивающегося на многие годы, до подострого, приводящего больного к смерти за несколько месяцев.

Хуже: у мужчин, у детей и пожилых; беременность, инсоляция, физиопроцедуры неблагоприятно влияют на течение Л.

Ранние признаки неблагоприятного течения: ув. СОЭ более 30 мм/ч, повышение концентрации фибриногена более 5.0 г/л, а2-глобулина более 10 г/л, гаптоглобина более 1.5 мг%, церулоплазмина более 0.4 ед. Это так называемые “биологические” показатели активности.

 Л. может осложняться острой асфиксией, сдавлении желчного протока 🡪 желтуха, развитием кишечной непроходимости. Наиболее грозное осложнение - амилоидоз почек и кишечника. Причина смерти - прогрессирование заболевания 🡪 кахексия, легочно-сердечная, печеночная, печеночно-почечная недостаточность, амилоидоз.

 Лимфогранулематозу присущ иммунный дефект в виде резкого угнетения или выпадения кожных реакция замедленного типа. Но способность к образованию антител сохраняется. Т.е. дефект связан с нарушением функции Т-Лф. Обнаружено увеличение числа Т-супрессоров 🡪 иммунологическая гипореактивность. Кроме того, выявлены антитела, фиксированные на Т-Лф и подавляющие их активность. Иммунологические при Л. характеризуются большей предрасположенностью больных к туберкулезу, вирусным заболеваниям. При цитогенетических исследованиях материала пораженных лимфоузлов больше, чем у половины больных выявляются нарушения кариотипа - линии аномальных полиплоидных клеток.

 *Диагностика* в настоящее время морфологическая. Морфологический диагноз считается достоверным при обнаружении клеток Б-Ш. **Но клетки Б-Ш не патогномоничны для Л**. Нужна совокупность морфологических данных. Иногда получение материала для гистологического исследования затруднено локализацией очага в лимфоузлах сердостения или забоюшинного пространства. Применяют медиастиноскопию с биопсией или диагностическую торакотомию. Локализация в забрюшинном пространстве - показание для диагностической лапаротомией. Возможно применение компьютерной томографии для определения распространения процесса. Для исследования парааортальных лимфоузлов применяют лимфографию. Рентгенологическое выявление процесса в костях - свидетельство далеко зашедшего поражения. Радиоизотопное исследование с технецием и стронцием определяет костную патологию значительно раньше. Абсолютным критерием поражения КМ и печени является данные гистологического исследования (трепанобиопсия КМ, пункционная биопсия печени).

 *Лечение.* 1. Лучевая терапия - в случае локального поражения - облучение очагов. Излечение - до 90%

2. Химиотерапия. Применение винбластина, натулана, хлорбутина как монотерапии используется редко. Применяют комплекс препаратов, иногда совместно с лучевой терапией. Лучшая комбинация преператов - МОРР (эмбихин, винбластин, натулан, преднизолон). Дает 55-81% полных ремиссий.