

(для внутрикафедрального пользования)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической анатомии

Утверждено на заседании кафедры  
протокол № 8 от «31» августа 2020  
Заведующий кафедрой патологической  
анатомии, доцент

Л.А.Мартемьянова

**ОПУХОЛИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.  
АНЕМИИ.  
(2 занятия)**

Учебно-методическая рекомендация  
для студентов 3 курса всех факультетов  
по дисциплине «Патологическая анатомия»

Автор:  
ассистент М.Ю.Жандаров

Гомель, 2020

## **ОПУХОЛИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ. АНЕМИИ.**

(общее время занятий – 6 академических часа)

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Овладение материалом темы является необходимой предпосылкой для познания закономерностей морфологических реакций и их клинических проявлений при развитии опухолей системы крови. Это также необходимо в будущей профессиональной деятельности врача для клинической оценки заключений врача-патологоанатома, для клинической диагностики и лечения заболеваний системы крови, а также для анализа источника диагностических ошибок в клинической практике.

### **ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ**

Изучить морфологию лейкозов, провести клинико-анатомические параллели. Подчеркнуть, что лейкозы характеризуются прогрессирующим разрастанием недифференцированных, не подвергающихся созреванию клеток белого ростка кроветворной ткани. разрастание этой ткани в костном мозге и за его пределами нельзя рассматривать как простую гиперплазию, так как лейкозные клетки отличаются морфологическим и биохимическим атипизмом, свойственным клеткам опухолей. В отличие от опухолей при лейкозах имеет место системное поражение кроветворной ткани костного мозга и лишь иногда наблюдается образование изолированных опухолевидных узлов.

Уяснить принцип классификации лейкозов в зависимости от вида разрастающихся клеток кроветворной ткани. При оценке секционных данных обратить внимание на изменения в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, печени, лимфатической ткани желудочно-кишечного тракта. Указать, что в клинике, помимо анализов периферической крови, большое диагностическое значение имеют стерильная пункция и трепанобиопсия.

Разобрать важнейшие осложнения лейкозов. Указать на значение снижения защитных сил организма для развития инфекционных осложнений и изменений сосудов, объясняющих наличие геморрагического синдрома. Изучить морфологию лимфогранулематоза, как бластоматозного процесса с поражением ретикулярной ткани лимфатических узлов, селезенки, костного мозга. Разобрать динамику морфологических изменений, отметив наличие 3 стадий:

- 1) диффузной гиперплазии лимфоидной ткани;
- 2) разрастания атипичных ретикулярных клеток с одновременным наличием элементов грануляционной ткани;
- 3) развитием некрозов и рубцевания.

Указать на выделении различных форм болезни Ходжкина:

- 1) лимфогистиоцитарную;
- 2) смешанно-клеточную;
- 3) форму с преобладанием нодулярного склероза;

4) диффузного фиброза, подчеркнув полиморфизм гистологической картины при этом заболевании.

### **ЗАДАЧИ**

1. Уметь дать общую характеристику анемий: причины возникновения, механизмы развития, принципы классификации, морфологические проявления при различных Формах.

2. Уметь дать характеристику постгеморрагической анемии, объяснить причины возникновения, механизм развития, назвать формы, представить морфологическую характеристику.

3. Уметь дать характеристику анемий вследствие нарушенного кроветворения, объяснить причину возникновения, механизм развития, назвать формы, представить особенности морфологической картины.

4. Уметь дать характеристику гемолитических анемий, объяснить причины возникновения, патогенез, назвать виды, указать особенности морфологических проявлений.

5. Знать особенности развития и виды аутоиммунных гемолитических анемий.

6. Знать принципы классификации опухолей кроветворной и лимфатической ткани, уметь дать определение лейкозов и злокачественных лимфом.

7. Уметь объяснить патогенез, пути развития лейкозов и злокачественных лимфом.

8. Уметь диагностировать различные виды лейкозов и злокачественных лимфом на основании их микроскопической характеристики.

9. Уметь назвать осложнения и причины смерти больных с опухолями кроветворной и лимфатической ткани.

10. Знать особенности патоморфоза лейкозов и злокачественных лимфом.

### **ОСНОВНЫЕ УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Анемии. Определение. Принципы классификации.

2. Постгеморрагические анемии. Классификация. Причины развития. Патологоанатомические изменения в органах.

3. Анемия вследствие нарушения кроветворения. Классификация. Железододефицитные анемии. Анемия в результате недостатка витамина В12, фолиевой кислоты. Этиопатогенез, морфологические проявления.

4. Пернициозная анемия Аддисона-Бирмера. Этиопатогенез. Морфологические проявления. Гипо- и апластические анемии.

5. Гемолитические анемии. Классификация. Этиопатогенез. Морфологические проявления. Аутоиммунные гемолитические анемии.

6. Клоновая теория кроветворения. Регуляция системы гемопоэза.

7. Лейкозы. Этиопатогенез. Классификация.

8. Острый миелобластный лейкоз. Клинико-морфологические проявления. Осложнения. Причины смерти.

9. Острый лимфобластный лейкоз. Клинико-морфологические проявления. Осложнения.

10. Хронический миелоидный лейкоз. Клинико-морфологические проявления.

11. Хронический лимфолейкоз. Морфологические изменения в органах. Осложнения.

12. Парпротеинемические лейкозы. Миеломная болезнь. Классификация. Морфологические проявления. Осложнения. Причины смерти.

13. Патоморфоз лейкозов.

14. Лимфомы. Определение. Классификация. Клинико-морфологические проявления неходжкинских лимфом: лимфосаркомы, болезни Сезари, опухоли Беркитта, грибовидного микоза.

15. Лимфогранулематоз. Этиопатогенез. Клинико-морфологическая классификация. Морфологические особенности различных вариантов. Осложнения. Метастазы. Причины смерти. Тактика лечения.

### **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ**

**МАКРОПРЕПАРАТЫ:** 1. Селезенка при лейкозе.  
2. Лимфома средостения.  
3. Почка при миеломной болезни.  
4. Лимфосаркома лимфоузла.

**МИКРОПРЕПАРАТЫ:** 1. Почка при остром недифференцированном лейкозе (№ 120)  
2. Печень при хроническом лимфолейкозе (№ 44)  
3. Печень при хроническом миелолейкозе (№ 93)  
4. Алейкоцитарная пневмония при лейкозе (№ 192)  
5. Некротическая ангина при лейкозе (№ 243)  
6. Лимфоузел при лимфогранулематозе (№ 118)  
7. Почка при лимфолейкозе (№ 80)

### **МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА УСВОЕНИЕМ ТЕМЫ**

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

### **Анемии**

**Анемия** – состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина в единице объёма крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей. При анемии в периферической крови нередко появляются эритроциты различной величины (пойкилоцитоз) и формы (анизоцитоз), разной степени окраски (гиперхромия, гипохромия), в эритроцитах иногда обнаруживаются включения

(остатки ядерных образований – тельца Хауэлла-Жолли, кольца Кебота, пылинки Вейденрейха).

Принято считать анемией снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л и количества эритроцитов ниже  $4 \times 10^{12}/л$  у мужчин и соответственно ниже 120 г/л и  $3.5 \times 10^{12}/л$  у женщин.

### **Классификация.**

Наибольший интерес для практического врача представляет *этиопатогенетическая классификация* анемий:

#### **I. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические).**

1. Острая постгеморрагическая анемия.
2. Хроническая постгеморрагическая анемия.

#### **II. Вследствие нарушенного кровообразования.**

1. Железодефицитная анемия.
2. Железоперераспределительная анемия.
3. Железонасыщенная анемия.
4. Мегалобластные анемии (В12- и фолиеводефицитные анемии; мегалобластные анемии, обусловленные наследственным дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований; В12-ахрестическая анемия).

#### **5. Гипо- и апластические анемии.**

#### **III. Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические).**

1. Приобретённые гемолитические анемии.
  - 1.1. Аутоиммунные.
  - 1.2. Аллоиммунные.
  - 1.3. Вызванные физическими и химическими факторами (в т.ч. лекарственными препаратами).
  - 1.4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
  - 1.5. Вызванные синдромом фрагментации эритроцитов.
  - 1.6. Вызванные инфекцией (малярия, клостридиоз).
  - 1.7. Вторичные (при заболеваниях печени и почек).
2. Наследственные гемолитические анемии.
  - 2.1. Анемии, связанные с изменениями мембран эритроцитов (мембранопатии).
  - 2.2. Анемии, связанные с изменениями метаболизма эритроцитов (эритроцитоферментопатии).
  - 2.3. Анемии, связанные с дефектом синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).

#### **IV. Анемии смешанные.**

### **Морфологическая классификация анемий**

1. Макроцитарная анемия ( $MCV$  (mean corpuscular volume – средний объём эритроцита)  $> 100 \text{ мкм}^3$ , диаметр эритроцитов  $> 8 \text{ мкм}$ ).
2. Микроцитарная анемия ( $MCV < 80 \text{ мкм}^3$ , диаметр эритроцитов  $< 6,5 \text{ мкм}$ ).

3. Нормоцитарная анемия ( $MCV < 81-99$  мкм<sup>3</sup>, диаметр эритроцитов 7,2-7,5 мкм).

### **Постгеморрагические анемии.**

**Острая постгеморрагическая анемия** – анемия, вызванная быстрой и массивной кровопотерей. Основные причины: значительные кровопотери при травмах и ранениях, сопровождающихся повреждением кровеносных сосудов, а также кровотечения из внутренних органов (из органов ЖКТ, почечные, лёгочные, из мочевого пузыря) при заболеваниях и геморрагических диатезах, маточные кровотечения, разрывы аневризматически изменённых сосудов.

Основным и первоначальным патогенетическим фактором является острое уменьшение общего объёма циркулирующей крови (объёма циркулирующих эритроцитов и плазмы). Из-за резкого уменьшения объёма циркулирующих эритроцитов развивается острая гипоксия, ишемия органов и тканей; потеря плазмы крови вызывает проявления коллапса различной степени выраженности. В ответ на острую кровопотерю развиваются компенсаторно-приспособительные реакции организма: гиперпродукция надпочечниками катехоламинов, увеличение секреции антидиуретического гормона, активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что способствует мобилизации крови из депо, развитию гемодилюции. Кроме этого, увеличивается продукция эритропоэтина, что стимулирует эритропоэз.

Данные анализа периферической крови зависят от срока, прошедшего от начала кровотечения: 1-2-ые сутки – показатели эритроцитов и гемоглобина в единице объёма крови у большинства больных остаются нормальными (или такими, какими они были до кровопотери), что обусловлено генерализованным спазмом сосудов и компенсаторным поступлением в циркуляцию депонированной крови. Однако абсолютное количество эритроцитов уменьшено. В раннем периоде кровопотери (через 3-4 часа) может выявляться нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (выход лейкоцитов из костного мозга под влиянием катехоламинов), а также увеличение количества тромбоцитов (что, вероятно, необходимо для быстрой остановки кровотечения). 2-3-ие сутки – происходит поступление в кровоток большого количества тканевой жидкости (аутогемодилюция), что сопровождается снижением показателей гемоглобина и эритроцитов в периферической крови. Цветовой показатель остаётся нормальным – развивается постгеморрагическая нормохромная анемия. 5-6-ые сутки (костномозговая фаза компенсации) – значительное увеличение содержания в крови молодых форм эритроцитов – ретикулоцитов, а также молодых форм лейкоцитов.

Исследование костного мозга. Характерными особенностями костномозгового пунктата являются признаки повышенной активности красного костного мозга, а в трепанобиоптатах можно видеть замещение жирового костного мозга красным.

**Хронические постгеморрагические анемии** возникают при умеренных длительных кровопотерях. В результате возникающей гипоксии увеличивается содержание эритропоэтина, который стимулирует пролиферацию клеток красного костного мозга и в периферической крови увеличивается количество рети-

кулоцитов. Но из-за того что одновременно с эритроцитами теряется и железо хроническая постгеморрагическая анемия постепенно переходит в железодефицитную.

**Железодефицитная анемия** – анемия, обусловленная дефицитом железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. Наиболее широко железодефицитная анемия распространена среди детей, подростков, женщин детородного возраста, пожилых людей.

**Краткие сведения об обмене железа.** Железо в организме человека участвует в процессах переноса кислорода, в регуляции обмена веществ, в тканевом дыхании, оказывает влияние на состояние иммунологической резистентности. Железо входит в состав различных белков и ферментов. Выделяют две его составные формы: гемовое (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, лактопероксидаза) и негемовое (ферритин, гемосидерин, трансферрин, аконитаза, НАД·Н-дегидрогеназа и др.). Общее содержание железа в организме человека составляет в среднем 4,5-5 г (у женщин 3-4 г, у мужчин – 3-5 г). Организм человека с пищей ежедневно получает около 15 мг железа. В 12-перстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки в обычных условиях всасывается около 1 мг. Интенсивность всасывания зависит от потребности организма: возрастает при дефиците и беременности, падает при перенасыщении организма железом. Из продуктов животного происхождения железо усваивается легче, чем из растительных. Неорганическое железо в двухвалентной форме всасывается эффективнее трёхвалентного. Витамин С улучшает усвоение железа, а растительные продукты ухудшают.

**Физиологические потери железа.** Потеря железа из организма мужчин и женщин происходит следующими путями: 1. с калом (железо, не всосавшееся из пищи, выделяющееся с желчью; железо в составе слущивающегося эпителия кишечника; железо эритроцитов в кале); 2. со слущивающимся эпителием кожи; 3. с мочой. Этими путями происходит выделение около 1 мг железа в сутки. Кроме того, у женщин детородного периода дополнительные потери железа возникают за счёт менструаций, беременности, родов, лактации.

**Этиология железодефицитной анемии:**

- хронические кровопотери (маточные кровопотери, хронические кровотечения из ЖКТ, в т.ч. анкилостомидоз; эндометриоз, изолированный лёгочный гемосидероз, синдром Гудпасчера, гематурический вариант гломерулонефрита и пиелонефрита, геморрагический диатез, кровопотери при заболеваниях лёгких, ятрогенные кровопотери, «истерические кровопотери» и др.);
- повышенная потребность в железе (беременность, роды и лактация, период полового созревания и роста, повышенная потребность в железе у больных В12-дефицитной анемией на фоне лечения, интенсивные занятия спортом);
- недостаточное поступление железа с пищей (алиментарная железодефицитная анемия);
- нарушение всасывания железа (хронические энтериты и энтеропатии, резекция тонкой кишки, резекция желудка);
- нарушение транспорта железа (врождённая гипо- и атрансферинемия, гипопропротеинемии различного генеза, появление антител к трансферину).

### ***Патологическая анатомия.***

Кожные покровы, слизистые оболочки и внутренние органы бледные. Бледность кожных покровов может быть с зеленоватым оттенком (старинное название железодефицитной анемии – «хлороз»), иногда коже приобретает оттенок желтоватого воска, причём этот оттенок заметен лишь вокруг рта (симптом «жёлтых усов хлоротиков» Гено де Мюсси). Дистрофические изменения кожи и её придатков (сухость, шелушение, склонность к быстрому образованию трещин; тусклость, ломкость волос; истончение, ломкость, поперечная исчерченность, тусклость ногтей; симптом койлонихии – ложкообразная вогнутость ногтей). Ангулярный стоматит – трещины, «заеды» в углах рта. Глоссит, приводящий к атрофии сосочков («лакированный» язык). Атрофические изменения слизистой оболочки ЖКТ. Жировая дистрофия миокарда, почек, печени, дистрофические изменения в клетках головного мозга (из-за хронической гипоксии).

В анализе периферической крови – гипохромная микроцитарная анемия. Кроме того в мазках крови обнаруживают анизо- и пойкилоцитоз, мишенеподобные и карандашеподобные эритроциты, тенденция к лейкопении; количество тромбоцитов обычно нормальное, но при значительной кровопотере возможен умеренный тромбоцитоз, количество ретикулоцитов нормальное (увеличивается при выраженном кровотечении и лечении препаратами железа. При выраженной анемии возможно увеличение СОЭ).

Костный мозг плоских костей обычного вида, в костном мозге трубчатых костей происходит замещение жирового костного мозга красным. Нередко отмечают множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения. Микроскопически в костном мозге: эритробласты имеют неправильную форму, уменьшается количество сидеробластов в костном мозге (для их выявления применяется окраска по Перлсу).

**Железонасыщенные (сидероахрестические) анемии** – анемии, связанные с нарушением синтеза гема, обусловленные нарушением использования (achresia – неиспользование) железа для синтеза гемоглобина.

#### ***Классификация железонасыщенных анемий:***

I. Врождённые (сцепленные с полом, аутосомные).

II. Приобретённые.

1. Лекарственные (противотуберкулёзные средства, левомицетин).
2. При свинцовой интоксикации.
3. Алкогольные.
4. Обусловленные некоторыми заболеваниями (хроническая почечная недостаточность, гемобластозы, лимфомы, ревматоидный артрит и др.).
5. Идиопатические.

Основные симптомы развиваются в связи с вторичным гемохроматозом: бронзовая окраска кожи, сахарный (бронзовый) диабет, гемосидероз и цирроз печени, пигментная кардиомиопатия с нарастающей сердечной недостаточностью (основная причина смерти).

**Мегалобластные анемии** – группа анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК в ядродержащих эритрокариобластах вследствие дефицита ви-



тамина В12 и/или фолиевой кислоты и характеризующихся мегалобластным типом кроветворения.

**Краткие сведения о метаболизме витамина В12.** Содержащийся в пище витамин В12 связывается с внутренним фактором, продуцируемом париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Комплекс витамина с внутренним фактором взаимодействует со специальными рецепторами на энтероцитах и происходит его всасывание. Некоторое количество витамина (около 0,1-1%) пассивно всасывается через слизистые оболочки ротовой полости, желудка и 12-перстной кишки. Попав в кровь, витамин связывается с транспортным белком транскобаламином II, который с током крови транспортирует данное вещество в печень, костный мозг, головной мозг и другие ткани. Нормального запаса в организме (он накапливается и хранится в печени) хватает на 2-4 года.

**Краткие сведения о метаболизме фолиевой кислоты.** Всасывание фолатов происходит в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Все захваченные природные фолаты трансформируются в 5-метилтетрагидрофолат, который в крови связывается с различными белками (в т.ч. и со специфическим белком-переносчиком фолатов), поступает в печень и в быстро пролиферирующие клетки костного мозга. Внутреннего запаса фолиевой кислоты хватает на 4 месяца.

#### **Причины дефицита витамина В12.**

- Нарушение поступления витамина В12 с пищей (строгое вегетарианство).
- Нарушение всасывания витамина (аутоиммунный гастрит со сниженной продукцией внутреннего фактора, тотальная или субтотальная гастрэктомия, синдром мальабсорбции различного генеза).
- Конкурентное расходование (инвазия широким лентецом, власоглавом).
- Повышенный расход витамина В12 (хроническая гемолитическая анемия, тиреотоксикоз)
- Снижение запасов витамина В12 (выраженный цирроз печени (при воздействии высоких доз алкоголя также нарушено всасывание из-за токсического влияния на слизистую оболочку желудка)).
- Нарушение транспорта (отсутствие транскобаламина II или появление антител к нему).

#### **Причины дефицита фолиевой кислоты.**

- Алиментарные (особенно часты в пожилом возрасте, а также среди соблюдающих посты и ограничения, при голодании).
- Нарушения всасывания в ЖКТ (целиакия, тропическая спру, обширная резекция тонкой кишки и др.).
- Усиленная утилизация фолатов (физиологическая: беременность, лактация, период полового созревания; патологическая: гематологические болезни, онкологические заболевания, воспалительные заболевания (болезнь Крона, ревматоидный артрит, активный псориаз)).

- Повышенная потеря фолатов (сердечная недостаточность, гемодиализ, тяжело протекающий цирроз печени - уменьшается депо фолатов в печени).
- Приём некоторых лекарственных препаратов (5-фторурацил, противосудорожные препараты, сульфасалазин, циклосерин).

**Патологическая анатомия мегалобластных анемий.** При наружном осмотре определяется бледность кожных покровов с лимонно-жёлтым оттенком, желтушность склер. В коже, слизистых и серозных оболочках могут обнаруживаться точечные кровоизлияния. Внутренние органы (селезёнка, печень, почки) на разрезе ржавого вида из-за гемосидероза. Поражение желудочно-кишечного тракта включает в себя: глоссит, атрофический гастрит, атрофические изменения в слизистой оболочки кишечника. Язык гладкий, блестящий («полированный»), покрыт красными пятнами. При микроскопическом исследовании обнаруживается атрофия эпителия, диффузная инфильтрация субэпителиальных тканей лимфоидными и плазматическими клетками (гунтеровский глоссит). Слизистая оболочка дна желудка истончена, складчатость сглажена. При микроскопическом исследовании: эпителий желёз атрофичен, сохранены лишь главные клетки, железы расположены на значительном расстоянии друг от друга, в последствии развивается склероз. При тяжёлых формах анемии развивается половая стерильность и обратимая меланиновая гиперпигментация кожи. Дефицит витамина В12 сопровождается симметричной невропатией, поражающей пирамидные пути, задние и боковые пути спинного мозга (фуникулярный миелоз) и периферические нервы. Пациенты жалуются на ощущение жжения и пощипывания в ногах, реже – в руках, им трудно ходить (нарушение проприоцептивной чувствительности), может нарушаться зрение, возникают психические расстройства (редко). Неврологические изменения связаны с блоком превращения метил-малонил-КоА в сукцинил-КоА, что нарушает пути метаболизма пропионовой кислоты и влияет на миелинизацию. При дефиците витамина В12 или фолиевой кислоты в сыворотке крови повышается концентрация гомоцистеина, при беременности нарушается развитие нервной системы плода. При фолиеводефицитной анемии фуникулярный миелоз и глоссит отсутствуют.

**Картина периферической крови:** гиперхромная макроцитарная анемия с крупными макроцитами овальной формы и нейтрофилами с гиперсегментированными (пять и более сегментов) ядрами. Количество лейкоцитов и тромбоцитов умеренно снижено.

**Костный мозг** плоских костей малиново-красный, сочный; в трубчатых костях он имеет вид малинового желе. Микроскопическое исследование выявляет гиперплазию костного мозга с преобладанием незрелых форм эритропоэза – эритробластов, нормобластов и мегалобластов (клетка больших размеров с эксцентрически расположенным ядром с нежной хроматиновой сетью без ядрышек), изменение клеток миелоидного ряда (увеличиваются в размерах, гиперсегментированы), уменьшение количества мегакариоцитов, нарушение отшнуровки тромбоцитов.

**Пернициозная анемия Аддисона-Бирмера** характеризуется аутоиммунным гастритом со сниженной секрецией внутреннего фактора и кислоты в желудке. Нередко эта патология сочетается с аутоиммунным поражением других органов (микседемой, тиреотоксикозом, витилиго, болезнью Аддисона, гипопаратиреозом). В сыворотке крови могут обнаруживаться антитела к внутреннему фактору (обнаруживаются у 50% больных) и к антигенам париетальных клеток слизистой оболочки желудка (обнаруживаются у 90% больных). У лиц с пернициозной анемией обычно голубые глаза, рано седеющие волосы, они чаще имеют группу крови А(II), среди их родственников были случаи аутоиммунных заболеваний. В таких семьях в 2-3 раза повышен риск развития рака желудка. У женщин патология возникает в 1,6 раз чаще. Обычно первые признаки заболевания обнаруживают в возрасте около 60 лет.

#### **Гипо- и апластические анемии.**

Апластическая анемия – это панцитопения различной степени тяжести при сниженной клеточности костного мозга, не сопровождающаяся гепатоспленомегалией, при отсутствии миелофиброза, острого лейкоза или миелодиспластического синдрома (А.А. Масчан, 1999г). Патоморфологической основой гипо- и апластических анемий является резкое сокращение активного кроветворного костного мозга и замещение его жировой тканью.

Клинико-анатомические проявления гипо- и апластических анемий развиваются в связи с поражением трех кроветворных ростков костного мозга. Они включают в себя анемический синдром, геморрагический диатез, желтуху (при сопутствующем гемолитическом синдроме), жировую дистрофию паренхиматозных органов, инфекционные осложнения. При исследовании трепанобиоптатов выявляется гипо- и апластический костный мозг («опустошение» костного мозга и почти полное замещение кроветворного мозга жировой тканью).

**Конституциональная анапластическая анемия Фанкони.** Заболевание описано Фанкони в 1927 г., наследуется аутосомно-рецессивно, первые клинические признаки обычно наблюдаются в возрасте 4-10 лет. Отличительной особенностью является наличие врождённых соматических аномалий:

- Пигментация кожи (бронзовая или бронзово-коричневая), обусловлена отложением меланина в клетках базального слоя эпидермиса. Усиление пигментации происходит под влиянием инсоляции (при загаре). Предполагается, что пигментация обусловлена избыточным выделением адренокортикотропного гормона (по принципу обратной связи из-за надпочечниковой недостаточности).
- Сниженные масса тела и рост ребёнка при рождении, а также отставание детей в росте и развитии после рождения (обусловлено снижением функции аденогипофиза с последующим недостаточным функционированием щитовидной и половых желез).
- Аномалии костей черепа и скелета (маленькая голова, отсутствие или значительное укорочение большого пальца рук, недостаточное развитие лучевой кости, врождённый вывих бедра, шейное ребро, косолапость и др.).

- Неврологические нарушения (косоглазие, западение глазного яблока, птоз верхнего века, недоразвитие больших полушарий, микрогирия, гидроцефалия, атрофия зрительного нерва, поражение слухового нерва).
- Нарушение со стороны половых органов (гипогенитализм, крипторхизм, гипоспадия, эписпадия).
- Аномалии развития почек и мочевыводящих путей, врождённые пороки сердца, врождённые аномалии лёгких, врождённые аномалии развития кишечника, ферментопатии.

Заболевание постепенно прогрессирует. Средняя продолжительность жизни 7-10 лет.

### **Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические).**

Гемолитические анемии – группа анемий, характеризующихся синдромом гемолиза – повышенным разрушением эритроцитов. Нормальная продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. Костный мозг при необходимости может увеличить продукцию эритроцитов в 6-8 раз, и для развития гемолитической анемии средняя продолжительность жизни эритроцитов должна сократиться до 15 и менее дней. Но если происходит угнетение эритропоэза, она может развиваться и при большей продолжительности жизни эритроцитов. Распад эритроцитов может быть вызван их аномалиями (обычно наследственными) или изменениями окружающих условий эритроцитарных клеток (обычно приобретёнными).

В отечественной медицинской литературе гемолитические анемии традиционно делятся на две большие группы – наследственные и приобретённые. Клинически важно подразделять гемолитические анемии на две группы в зависимости от локализации гемолиза – анемии с внутриклеточным гемолизом и с внутрисосудистым гемолизом.

Для группы гемолитических анемий характерна триада признаков: анемия, желтуха, спленомегалия (не всегда). Анемия в крови определяется всегда, за исключением случаев полной компенсации гемолиза эритропоэзом. Желтуха (чаще умеренная), вызванная наличием неконъюгированного билирубина в плазме крови; в моче билирубин не обнаруживается (неконъюгированный билирубин жирорастворим). Возрастает вероятность формирования пигментных по составу камней в желчном пузыре и в желчных протоках. Спленомегалия наиболее характерна для анемий, обусловленных преимущественно внутриклеточным гемолизом (в основном наследственные формы). Могут развиваться язвы на лодыжках (талассемия, серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз). Постоянно встречается общий гемосидероз. В ряде случаев встречается «острый нефроз выделения» продуктов гемолиза – гемоглобинурийный нефроз (при анемиях, обусловленных преимущественно внутрисосудистым гемолизом).

**Картина периферической крови:** выявляется полихромазия (юные формы эритроцитов окрашиваются голубым цветом), ретикулоцитоз, нарушения формы эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз, серповидные эритроциты, фрагментированные эритроциты, стоматоциты).

**Костный мозг** реагирует на разрушение эритроцитов гиперплазией и поэтому становится розово-красным, сочным в губчатых костях и красным – в трубчатых. В селезёнке, печени, лимфоузлах возникают очаги внекостномозгового (экстрамедуллярного) кроветворения. При микроскопическом исследовании костного мозга выявляется выраженная гиперплазия эритроидного ростка, количество эритрокариоцитов достигает 70% и более. Ускоренным вымыванием эритроцитов из костного мозга объясняется поступление в кровь почти исключительно полихроматофилов. Могут появляться мегалобласты, что объясняется относительной недостаточностью фолиевой кислоты при бурной регенерации эритробластов.

***Приобретённые гемолитические анемии.***

- Аутоиммунная гемолитическая анемия. Разрушение эритроцитов вызывают аутоантитела (тепловые и холодовые), связывающиеся с мембранами эритроцитов. Максимальную активность тепловые антитела (Ig G) проявляют при температуре 37 °С. При анемии, вызванной этими антителами, развивается той или иной степени тяжести внесосудистый гемолиз, обычно со спленомегалией. Максимальную активность холодовые антитела (преимущественно Ig M) проявляют при температуре 4 °С. При анемии, вызванной этими антителами, развивается синдром Рейно, проявляющийся на пальцах рук и ног, носу и ушных раковинах. Характерен внутрисосудистый гемолиз. Для аутоиммунных гемолитических анемий характерна положительная реакция Кумбса.

- Аллоиммунная анемия развивается вследствие связывания антител одного человека с эритроцитами другого. Причины: 1. Ошибка в подборе донора и реципиента при переливании крови; 2. Гемолитическая болезнь новорождённых; 3. Пересадка костного мозга или крупных органов.

- Гемолитическая анемия, вызванная воздействием химических и физических факторов. Гемолиз эритроцитов может развиваться при попадании в организм химикатов (хлоратов), которые вызывают такой сильный окислительный стресс, что разрушаются даже эритроциты с нормальной активностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Гемолиз может также развиваться при сильных ожогах и укусах змей и пауков.

- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели) – редкое клональное заболевание, вызванное мутацией в гене PIGA, активном в стволовых гемопоэтических клетках. Эта мутация приводит к дефекту в фосфатидилинозитоловом якоре, который закрепляет большое количество белков на мембранах клеток. В результате клетки становятся избыточно чувствительными к гемолизу под действием компонентов комплемента. Данная патология нередко дополняется гипоплазией костного мозга, приводящей к нейтропении и тромбоцитопении; рецидивирующими венозными тромбозами крупных вен (печёночной или портальной), железodefицитом и восприимчивостью к инфекциям. Диагностика основана на положительном результате теста на кислотный гемолиз (тест Хэма) и присутствии в крови эритроцитов, не экспрессирующих CD55 или CD59.

- Анемия, вызванная синдромом фрагментации эритроцитов. Фрагментация эритроцитов возникает при их контакте с неестественными поверхностями (материал искусственных сердечных клапанов, стенки сосудистых протезов), при прохождении через узкие отверстия, частично перекрытые волокнами фибрина (при синдроме ДВС) или в капиллярном русле при аномалиях капилляров (микроангиопатическая гемолитическая анемия). Эти анемии могут возникать при тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, злокачественной гипертензии, преэклампсии и менингококковой септицемии. Гемолиз может быть как внутрисосудистым, так и внутриклеточным. В мазках крови обнаруживаются интенсивно окрашенные фрагменты эритроцитов.

- Гемолитическая анемия при инфекциях может развиваться при малярии (прямое повреждение эритроцитов), при инфицировании *Clostridium perfringens* (действие токсинов), при дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (вызванный инфекцией окислительный стресс), при микроангиопатии (вызванной менингококковой септицемией), при формировании аутоантител (при инфекционном мононуклеозе).

- Вторичные гемолитические анемии могут развиваться при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), при алкогольной дистрофии печени (редко).

***Наследственные гемолитические анемии.***

- Анемии, связанные с изменением мембран эритроцитов (мембранопатии): наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз, овалоцитоз в странах Юго-Восточной Азии, наследственный стоматоцитоз, наследственный акантоцитоз и др. У представителей европеоидной расы наиболее часто встречающаяся наследственная гемолитическая анемия – наследственный сфероцитоз (наследственный микросфероцитоз Миньковского-Шаффара). Мутация носит аутосомно-доминантный характер и может протекать с различной степенью тяжести как у новорождённых, так и в виде симптоматической гемолитической анемии у лиц старших возрастов. Дефект заключается в нарушении синтеза мембранного белка анкирина, в результате чего большинство эритроцитов приобретает сферическую форму и уменьшенные размеры, снижается их осмотическая резистентность. Повреждённые эритроциты лишаются мембраны при прохождении через ретикулоэндотелиальную систему, особенно через селезёнку (селезёнка обычно увеличена). Наследственный стоматоцитоз, вероятно, обусловлен дефицитом протеина-1 в мембране эритроцитов. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. В периферической крови обнаруживаются эритроциты-стоматоциты (эритроциты, в центре которых определяется неокрашенный участок в форме рта). У большинства больных выраженных проявлений нет. Можно выявить небольшую желтуху, незначительно выраженную спленомегалию, ретикулоцитоз, анемия может отсутствовать или выражена слабо. Усиление гемолиза возможно при наложении вирусных инфекций. Приобретённый стоматоцитоз иногда развивается при злоупотреблении алкоголем, злокачественных новообразованиях. Овалоцитоз в странах Юго-Восточной Азии развивается из-за дефекта гена, кодирующего продукцию мембранного

белка (band 3) эритроцитов. У гетерозиготных носителей мутантного гена повышена устойчивость к малярии.

- Анемии, связанные с изменениями метаболизма эритроцитов (эритроцитоферментопатии). Наиболее часто причинами таких анемий являются дефекты глюкозо-6-дегидрогеназы и пируваткиназы. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – первый фермент гексозомонофосфатного пути, с помощью которого эритроциты продуцируют восстановленный НАДФН. При недостатке или дефектах фермента эритроциты становятся восприимчивы к окислительным стрессам. Ген, который кодирует синтез глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, локализован в X-хромосоме, поэтому его наследование связано с полом. Заболевание чаще проявляется у мужчин; часты дефекты фермента у лиц негроидной расы, а также у населения Средиземноморья, Ближнего Востока и Восточной Азии. Возможно, это связано с тем, что носители мутантных форм данного фермента более устойчивы к малярии.

Гемолитические кризы могут возникать при:

1. инфекциях и других остро развивающихся заболеваниях (диабетический кетоацидоз);
2. употреблении некоторых лекарственных препаратов (примахин, нитрофураны, сульфаниламид, ацетилсалициловая кислота, противогельминтные препараты);
3. употреблении конских бобов (и, возможно, других овощей), а также вдыхание их пыльцы.

Гематологические показатели и морфология клеток в мазках крови в промежутках между кризами нормальные. Во время кризов – признаки активного внутрисосудистого гемолиза. В мазках крови во время кризов видны лишённые гемоглобина эритроциты («пустые» клетки), «надкусанные» эритроциты (дегмациты), «корзинчатые» эритроциты (гемоглобин в их цитоплазме сжат и скапливается в центре клетки) и полихромазия. При прижизненном окрашивании в ретикулоцитах могут обнаруживаться тельца Гейнца-Эрлиха (частицы денатурированного гемоглобина). Гемолиз со временем прекращается, так как в новообразованных эритроцитах активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы повышается. У новорождённых часто появляется желтуха. Дефект продукции пируваткиназы – одна из главных причин наследственной несфероцитарной гемолитической анемии. Причина заключается в нарушении гликолиза в эритроцитах. Мутация наследуется аутосомно-рецессивно. Другие типы эритроцитоферментопатий реже сопровождаются гемолитической анемией, однако часто приводят к мышечным дистрофиям и задержке умственного развития.

#### **Анемии, связанные с дефектом синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).**

Наиболее часто причинами таких анемий являются:

1. Нарушение синтеза глобиновых цепей (талассемии);
2. Структурные дефекты гемоглобина (серповидноклеточная анемия).

Такие аномалии распространены в регионах с высоким риском заболеваемости малярией (из-за меньшей восприимчивости гетерозиготных носителей к малярии).

Талассемия – аутомно-рецессивная мутация. Различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -типы талассемии (в зависимости какой цепи гемоглобина нарушен синтез). Патологическая анатомия: бледность кожных покровов, желтуха, гепато- и спленомегалия, гиперплазия красного костного мозга с появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения (особенно часто в костях черепа, что приводит к его деформации (теменные и затылочные бугры становятся резко выраженными, череп приобретает квадратную форму)). Картина периферической крови: анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов, базофильная зернистость эритроцитов, овалоциты, мишеневидные эритроциты (плоские, бледные, с центральным расположением гемоглобина в виде мишени).

Серповидноклеточная анемия – хроническая анемия, вызванная точечной мутацией в гене, кодирующем  $\beta$ -глобин (происходит замена валинового остатка в 6-ом положении полипептидной цепи на остаток глутаминовой кислоты). Такая замена снижает растворимость гемоглобина в неокисленном состоянии. В результате происходит кристаллизация гемоглобина внутри эритроцитов, придающая им характерную серповидную форму. Эти эритроциты плохо деформируются и могут вызвать окклюзию кровеносных сосудов.

### **Лейкозы и лимфомы.**

Лейкозы (лейкемии) — системные опухолевые заболевания кроветворной ткани. Лимфомы — регионарные опухолевые заболевания кроветворной и/или лимфоидной ткани. Однако такое деление является в значительной степени условным, поскольку ограниченный опухолевый рост и диффузная опухолевая инфильтрация могут иметь место одновременно или последовательно у одного больного.

Характерной особенностью **лейкозов** является быстрая диссеминация (распространение) опухолевых клеток по системе кроветворения. Вследствие этого, уже на ранних этапах заболевание приобретает системный характер. Наряду с костным мозгом наиболее часто наблюдается поражение селезенки, лимфатических узлов, лимфатических образований (пейеровы бляшки, солитарные лимфоидные фолликулы) по ходу желудочно-кишечного тракта, печени и других органов. Объем лейкозных разрастаний и их распространенность в организме могут быть различными в зависимости от формы лейкоза, стадии болезни, проведенного лечения. Эти лейкозные разрастания называют лейкоэмическими инфильтратами.

**Этиология.** Причина многих случаев лейкемий остается неизвестной. Лейкозы — полиэтиологические заболевания. На их возникновение могут влиять различные факторы, способные вызвать мутацию клеток кроветворной ткани:

- Вирусы. Предполагают, что вирусы, которые вызывают лейкемию у животных, могут вызывать ее и у человека. Человеческий Т-лимфотропный вирус I типа (HTLV-I) является причиной возникновения Т-клеточной лимфомы. Некоторые вирусы потенцируют развитие новообразований, угнетая иммунную систему (ВИЧ). Имеется связь между инфицированием вирусом Эпштейна – Барр и развитием лимфомы Беркитта. Инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* предрасполагает к развитию желудочных лимфом.



Роль РНК-ретровирусов в развитии лейкозов может быть подтверждена тем, что в нормальных гемопоэтических клетках обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза) не определяется, но обнаруживается в лейкоэмических клетках.

- Ионизирующее излучение стало причиной многочисленных случаев лейкемии у первых радиологов и жителей Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки. Доказано повышение заболеваемости лейкемией у детей при внутриутробном облучении, а также развитие ее у больных, которые получали лучевую терапию.

- Химические вещества (бензолы) могут вызвать предрасположенность к лейкозам и миелодисплазиям. Те же самые цитотоксические лекарства, которые используются для лечения опухолей, могут стать причиной развития лейкемий. Между курением и риском развития острого лейкоза существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна у лиц старше 60 лет. Некоторые исследователи полагают, что около 20% случаев острого миелобластного лейкоза этиологически связаны с курением.

- При аплазии костного мозга любой этиологии увеличивается предрасположенность к возникновению лейкозов.

- Генетический фактор. Нарушения структуры хромосом довольно часто обнаруживаются у больных с лейкемиями. Первым подтверждением данного факта стала находка Филадельфийской хромосомы (маленькая 22 хромосома, образующаяся в результате взаимной транслокации генетического материала между 22 и 9 хромосомами) при хроническом миелолейкозе. У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20 раз выше риск заболевания лейкозом. Также риск увеличивается при заболеваниях, связанных с нестабильностью хромосом.

#### ***Классификация лейкозов.***

В настоящее время в основу классификации лейкозов положены морфологические и цитохимические особенности клеток, составляющих субстрат опухоли. Прежде всего лейкозы делятся на *острые* и *хронические*.

К острым лейкозам относят те формы, при которых субстратом опухоли являются мало- и недифференцированные элементы (бластные клетки). Они, как правило, начинаются остро, быстро прогрессируют, при отсутствии лечения приводят к смерти в течение нескольких месяцев.

К хроническим лейкозам относят те формы, при которых субстратом опухоли являются незрелые, но с тенденцией к созреванию клетки (то есть достигшие определённого уровня дифференцировки).

#### ***По картине периферической крови:***

1. Лейкемические. Характеризуются значительным увеличением количества лейкоцитов, в том числе и лейкозных клеток, в периферической крови (более  $50-80 \times 10^9$  /л). Это наиболее частая форма.

2. Сублейкемические. Количество лейкоцитов несколько выше нормы (но до  $50-80 \times 10^9$  /л), и в крови, как правило, определяется большое количество бластов.

3. Алейкемические. Количество лейкоцитов в пределах нормы, в крови не определяются опухолевые клетки. Этот тип наблюдается редко, но он возникает обычно уже на ранних этапах заболевания. С целью диагностики используют трепанобиопсию крыла подвздошной кости или пунктат костного мозга грудины.

4. Лейкопенические. Количество лейкоцитов ниже нормы, но могут быть качественные изменения, обусловленные появлением лейкозных клеток.

### **Острые лейкозы.**

В 1976 г. группа гематологов Франции, Америки и Великобритании предложила классификацию острых лейкозов (FAB-классификация), основанную на морфологических и цитохимических признаках. Согласно этой классификации острые лейкозы делятся на острый миелобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз:

#### ***FAB-классификация:***

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)

M0 - ОМЛ с минимальной дифференцировкой

M1 – ОМЛ без дозревания

M2 - ОМЛ с дозреванием

M3 – Острый промиелоцитарный лейкоз; промиелобласты имеют множество темных азурофильных цитоплазматических гранул

M4 – Острый миеломоноцитарный лейкоз, развивающийся из общих клеток-предшественников моноцитов и гранулоцитов

M5 - Острый моноцитарный лейкоз

M6 – Острый эритролейкоз (ди Гульемо); доминируют эритробласты при присутствии миелобластов.

M7 – Острый мегакариобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

L1 – с малыми размерами бластов (детский тип), имеет самый хороший прогноз

L2 – с крупными размерами бластов (взрослый тип), имеет плохой прогноз.

L3 – с бластными клетками типа клеток при лимфоме Беркитта, имеет плохой прогноз.

Острый лейкоз характеризуется острым началом (высокая лихорадка, явления тяжелой интоксикации) и быстрой прогрессией заболевания. Заболевание встречается во всех возрастных группах, включая детей и лиц пожилого возраста. Острые лейкозы характеризуются пролиферацией бластов без признаков дифференцирования. Для острого недифференцированного лейкоза характерна инфильтрация всех органов кроветворения и паренхиматозных органов недифференцированными однородного вида мелкими, круглыми, гиперхромными клетками гемопоэза I—II классов (то есть полипотентными клетками-предшественниками и частично детерминированными клетками-предшественниками миело- и лимфопоэза). Острый недифференцированный лейкоз протекает как септическое заболевание. И при миелобластном, и при лимфобластном лейкозах в периферической крови определяется лейкоцитоз (увеличение количества лейкоцитов) с наличием бластов. При остром лейкозе в

периферической крови находят так называемый лейкоэмический провал — резкое увеличение бластных клеток и единичные зрелые элементы при отсутствии переходных созревающих форм. Иногда количество лейкоцитов может быть не увеличено, но бласты обязательно присутствуют. Очень редко в крови отсутствуют и бласты (алеюкемический лейкоз). Однако, в пунктате костного мозга изменения находят при любых формах лейкозов. Отмечается диффузное поражение ткани костного мозга, опухолевые клетки вытесняют другие гемопоэтические ростки и жировую ткань. Костный мозг губчатых и трубчатых костей при лимфобластном лейкозе на всем протяжении становится сочным, малиново-красным (вид малинового желе). При миелобластном лейкозе он приобретает зеленоватый (гноевидный) оттенок, поэтому его называют пиоидный костный мозг. При острой лимфобластном лейкозе и острой монобластном лейкозе часто наблюдается увеличение лимфатических узлов, при острой миелобластном лейкозе этот признак обычно отсутствует. Увеличение селезенки относительно небольшое (по сравнению с хроническими формами лейкоза), масса ее достигает 500-600 граммов.

**В периферической крови** пациентов наблюдается снижение количества других форменных элементов из-за вытеснения этих ростков неопластическими клетками. В результате возникает анемия, которая обычно тяжелая и быстро развивающаяся, проявляется бледностью кожных покровов и симптомами гипоксии. Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов) приводит к возникновению петехиальных кровоизлияний (геморрагический диатез). В основе развития геморрагического диатеза лежит также повышение проницаемости сосудистой стенки, которое обусловлено малокровием, интоксикацией, нарушением питания стенок сосудов. Нейтропения (снижение количества нейтрофильных лейкоцитов) проявляется в виде частых инфекционных заболеваний и язв (некроз) на слизистых оболочках. Некрозы чаще всего развиваются в слизистой полости рта, миндалин (некротическая ангина), желудочно-кишечного тракта. Иногда могут возникать инфаркты селезенки. Причиной некрозов могут служить лейкоэмические инфильтраты, которые суживают просвет сосудов. Резкое снижение иммунитета и общей реактивности организма сопровождается активацией инфекций и развитием воспаления с преобладанием альтеративно-некротических процессов.

У больных с промиелобластным лейкозом может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), т.к. в гранулах опухолевых клеток содержится большое количество тромбопластических веществ, которые в большом количестве попадают в кровоток при гибели клеток.

В печени при всех формах острого лейкоза разрастания бластных клеток могут локализоваться как в области портальных трактов, так и по ходу синусоидных капилляров, что сопровождается деструкцией печеночных балок, дистрофическими изменениями гепатоцитов, вплоть до их очагового некроза.

При поражении кожи очаговые лейкозные пролифераты располагаются в поверхностных и глубоких слоях дермы, преимущественно вокруг сосудов, во-

лосяных фолликулов и потовых желез. Это может сопровождаться некрозом и изъязвлением эпидермиса.

Больные умирают от кровотечения (кровоизлияние в мозг); интоксикации; присоединения инфекций (сепсис).

**МИКРОПРЕПАРАТ «Алейкоцитарная пневмония при лейкозе»** (окраска гематоксилином и эозином). В ткани легкого наблюдается отек, десквамация альвеолярного эпителия, встречаются массивные очаги некроза с разрушениями межальвеолярных перегородок и слабо выраженной нейтрофильной инфильтрацией единичными клетками. Сосуды переполнены кровью, местами с тромбами.

**МИКРОПРЕПАРАТ «Некротическая ангина при лейкозе»** (окраска гематоксилином и эозином). В ткани миндалин определяются обширные очаги некроза. По периферии очагов некроза видны расширенные, переполненные кровью сосуды с очагами кровоизлияния. Перитонзиллярная ткань отечна с кровоизлияниями.

**МИКРОПРЕПАРАТ «Почка при остром недифференцированном лейкозе»** (окраска гематоксилином и эозином). В ткани почки определяется диффузная лейкемическая инфильтрация недифференцированными бластными клетками гематогенного происхождения. Резко выражены дистрофические изменения в клубочках и канальцах.

### **ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ.**

Хронические (лейкозы) лейкомии обычно характеризуются постепенным началом, медленной прогрессией, даже без лечения продолжительность жизни составляет 10-15 лет. Хроническая лимфоцитарная лейкомия чаще встречается у людей старше 60 лет. Хроническая миелоцитарная лейкомия встречается во всех возрастных группах, но наиболее часто в 40-50 лет.

Необходимо знать, что относительно доброкачественное течение может смениться бластным кризом, когда в крови появляются бластные, самые недифференцированные формы лейкозных клеток. Тогда заболевание резко утяжеляется, и течение напоминает острый лейкоз и нередко в этот период заканчивается смертельным исходом. Например, при хронической миелоцитарной лейкомии миелобласты в костном мозге составляют не более 5%. При увеличении их количества более 5% говорят об обострении или бластном кризе. Отличия хронических лейкозов от острых: у больных развивается общее хроническое малокровие, происходит увеличение внутренних органов в результате дистрофических изменений и инфильтрации их опухолевыми клетками (лейкемические инфильтраты). При всех хронических лейкомиях происходит увеличение селезенки, генерализованное увеличение лимфатических узлов.

Селезенка при хроническом лимфоцитарном лейкозе увеличивается до 1 кг. При хроническом миелоцитарном лейкозе ее вес может достигать 5-6 кг (в норме 120-150 гр.), пульпа вида гнилой сливы.

Лимфатические узлы значительно увеличены, мягкие. При лимфолейкозе они сливаются в огромные плотноватые пакеты, на разрезе сочные, белорозовые, при миелоцитарном лейкозе – серо-красного цвета. При любом хроническом лейкозе рисунок лимфоузла стерт в результате разрастания незрелой

опухолевой ткани. Хроническая лимфоцитарная лейкемия с поражением лимфоузлов идентична мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме (Т- и В-типы – ранее назывались высокодифференцированная лимфоцитарная лимфома). В той или иной мере выражена лейкозная инфильтрация ткани миндалин, групповых и солитарных лимфатических фолликулов кишечника, почек, кожи, иногда головного мозга и его оболочек (нейролейкемия).

Печень увеличена в большей степени при миелоцитарном лейкозе, чем при лимфоцитарном за счет лейкемических инфильтратов. Лейкемические инфильтраты располагаются преимущественно при миелоцитарном лейкозе внутри дольки между печеночными балками, при лимфоцитарном – по ходу триад. Лейкемические инфильтраты при миелоцитарном лейкозе полиморфны (за счет большего количества переходных форм), цитоплазма в клетках четко выражена, ядра светлые, содержат рыхлый диффузно расположенный хроматин. При лимфолейкозе инфильтраты мономорфные, представлены мелкими примерно одинаковыми, круглыми с гиперхромными (компактное расположение хроматина) лимфоцитарными опухолевыми клетками.

Хронический эритромиелоз, эритремия, истинная полицитемия (болезнь Вакеза-Ослера), первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, хронический моноцитарный лейкоз являются редкими заболеваниями.

Наибольшее значение среди группы хронических парапротеинемических лейкозов имеет миеломная болезнь.

Миеломная болезнь (миелома, болезнь Рустицкого-Калера) характеризуется неопластической пролиферацией плазматических клеток (плазмобластов) с продукцией моноклоновых иммуноглобулинов (парапротеинов) или их фрагментов. В зависимости от класса и типа синтезируемых и секретируемых парапротеинов выделяют следующие иммунохимические варианты: G-, A-, D-, E-миелому, миелому Бенс-Джонса (болезнь легких цепей) и др. Клинические и морфологические проявления вариантов сходны. Обычно миелома протекает по алейкемическому варианту, но возможно и наличие в крови миеломных клеток. В зависимости от характера миеломных инфильтратов различают следующие формы: узловую; диффузную; диффузно-узловую.

Миелома может протекать в солитарной форме, в виде одиночного узла, но чаще она бывает множественной.

Опухолевые инфильтраты чаще всего появляются в плоских костях (ребра, кости черепа) и позвоночнике, реже – в трубчатых костях (плечевая, бедренная кость). Разрастающаяся опухолевая ткань ведет к деструкции костной ткани и развитию патологических переломов. При диффузном разрастании опухолевой кроветворной ткани наблюдается остеолитический и остеопороз – образование гладкостенных, как бы штампованных дефектов. Помимо костного мозга и костей, миеломноклеточные инфильтраты постоянно отмечаются во внутренних органах. При миеломной болезни в связи с секрецией опухолевыми клетками парапротеина часто развивается AL-амилоидоз. Наибольшее значение среди парапротеинемических изменений имеет парапротеинемический нефроз, или миеломная нефропатия. В основе парапротеинемического нефроза лежит избыточ-

ное накопление в канальцах и в строме мозгового, а затем и коркового вещества парапротеина Бенс-Джонса, ведущее к нефросклерозу. Такие почки получили название “миеломные сморщенные почки”. Развивающаяся уремия является в 30% случаев причиной смерти больных миеломой. Другой частой причиной смерти служит присоединение инфекций. МАКРОПРЕПАРАТ «Селезенка при лейкозе». Селезенка резко увеличена в размерах, капсула напряжена, на разрезе темно-красного цвета с буроватым оттенком.

**МИКРОПРЕПАРАТ «Печень при хроническом лимфолейкозе»** (окраска гематоксилином и эозином). В портальных трактах и периферических отделах долек определяются диффузные лейкозные инфильтраты, представленные опухолевыми клетками типа созревающих лимфоцитов. Печеночные клетки в состоянии жировой дистрофии.

**МИКРОПРЕПАРАТ «Почка при лимфолейкозе»** (окраска гематоксилином и эозином). В ткани почки определяются диффузные лейкозные инфильтраты, представленные клетками лимфоцитарного ряда. Канальцы почки в состоянии дистрофии и атрофии. Местами определяется атрофия и склероз клубочков.

**МАКРОПРЕПАРАТ «Почка при миеломной болезни».** Почка уменьшена в размерах, поверхность бугристая, на разрезе ткань почки с множественными очагами буроватого цвета, слои истончены, слабо дифференцируются между собой.

**Патоморфоз лейкозов:** в последнее время под влиянием современных комплексных методов лечения морфологическая картина лейкозов подверглась существенным изменениям, что обуславливает значительные трудности в патологоанатомической диагностике. Характерно уменьшение объёма лейкозных разрастаний. В кроветворных органах уничтожение специфических пролифератов сопровождается развитием очаговых или диффузных гипо- и апластических изменений. При развитии почти тотальной анаплазии косного мозга макроскопические изменения могут быть весьма сходны с наблюдаемыми при анапластической анемии. Косный мозг в плоских костях при этом сухой, светло-желтый, в трубчатых костях состоит из жировой ткани, в нём видны участки кровоизлияний.

Органы могут быть почти или совсем не увеличены и иметь нормальную массу. Капсула селезёнки выглядит морщинистой, пульпа бледно-розового цвета, соскоба не даёт, отчётливо виден трабекулярный аппарат. Лимфатические узлы мелкие, бледно-розового цвета.

Как правило, резко выражены геморрагии, часто наблюдаются некротические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (цитостатики снижают физиологическую регенерацию), воспалительные изменения в лёгких. Непосредственной причиной смерти больных в подобных случаях обычно являются тяжёлые инфекционные осложнения (пневмонии, сепсис) или кровоизлияния в жизненно важные органы.

Характерно уменьшение объёма лейкозных разрастаний, особенно в костном мозге, селезёнке, печени, лимфатических узлах. При микроскопическом исследовании в этих органах видны различной величины поля опустошения,

представленные отёчной стромой с множественными кровоизлияниями. В костном мозге увеличено количество жировых клеток, что особенно характерно для наблюдений, в которых лечение проводилось длительное время и имелись ремиссии. Скопления лейкозных клеток располагаются в виде очагов, наблюдается лизис, пикноз клеток, кариорексис.

В меньшей степени лечебные мероприятия воздействуют на лейкозные пролифераты в головном мозге, почках, желудочно-кишечном тракте. Сохранение в них специфических разрастаний может обуславливать своеобразие клинических проявлений (нейролейкоз).

Вследствие массивного подавления лейкозного процесса в органах могут преобладать апластические изменения. В подобных наблюдениях важное значение для установления патологоанатомического диагноза имеют данные клиники, тщательное микроскопическое исследование внутренних органов и тканей, как правило, выявляющее группы лейкозных клеток, особенно за пределами кроветворных органов. Следует придавать также значение изменениям, которые косвенно свидетельствуют об имевшихся ранее лейкозных разрастаниях – рассасывание костной ткани, очаги фиброза в костном мозге, селезёнке, печени, скопления распадающихся клеток, дистрофические изменения в органах (особенно в печени).

**Лимфомы** - регионарные злокачественные опухоли лимфоидной ткани. Среди злокачественных лимфом выделяют лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы.

**Лимфогранулематоз** - хроническое заболевание, при котором разрастание опухолевой ткани происходит преимущественно в лимфоузлах.

Клинические стадии выделяют в зависимости от распространенности процесса. Различают изолированный лимфогранулематоз, при котором в патологический процесс вовлечена одна группа лимфоузлов (чаще - наддиафрагмальные) и генерализованный лимфогранулематоз.

Патогномоничными признаками лимфогранулематоза является наличие гигантских многоядерных клеток Рида-Березовского-Штернберга, а также одноклеточных клеток Ходжкина (больших и малых).

Определяются также лимфоидные клетки, эозинофилы, гистиоциты, плазматические клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты.

Характерны вторичные изменения опухолевой ткани в виде фокусов некроза и склероза, которые, развиваясь в селезенке, придают ей «порфиновый» вид.

Выделяют следующие морфологические варианты лимфогранулематоза.

1. С преобладанием лимфоидной ткани. Характерно большое количество лимфоцитов и макрофагов, единичные клетки Рида-Березовского-Штернберга. Прогноз благоприятный.

2. Нодулярный склероз. Характерна локализация в верхнем средостении и нижних шейных лимфоузлах, а также разрастание фиброзной ткани в виде тяжей, разделяющих опухолевую ткань на узелки, в которых часто встречаются лакунарные клетки (вариант клеток Рида-Березовского-Штернберга). Прогноз благоприятный.

3. Смешанно-клеточный вариант. Наиболее часто встречающийся вариант, для которого характерны полиморфно-клеточный инфильтрат с большим количеством клеток-маркеров, поля некроза и склероза. Прогноз неблагоприятный.

4. С подавлением лимфоидной ткани. Характерны многочисленные клетки Рида-Березовского-Штернберга и клетки Ходжкина, массивные очаги некроза и склероза. Прогноз крайне неблагоприятный.

Описанные варианты могут быть последовательными стадиями прогрессирования заболевания.

**МИКРОПРЕПАРАТ «Лимфоузел при лимфогранулематозе»** (окраска гематоксилином и эозином). Лимфоидная ткань вытеснена разрастаниями атипичных клеток ретикулярного происхождения, встречаются гиперхромные малые и большие клетки Ходжкина, гигантские многоядерные клетки Березовского-Штенберга. Среди клеток инфильтрата обнаруживаются в большом количестве эозинофилы, плазматические клетки, гистиоциты, полиморфноядерные лейкоциты. Видны участки некроза и склероза опухолевой ткани.

#### **Неходжкинские лимфомы**

Злокачественные новообразования, возникающие в лимфатических узлах или лимфоидной ткани других органов. Наиболее характерно вовлечение в процесс парааортальных лимфоузлов.

В терминальной стадии некоторых неходжкинских лимфом может развиваться трансформация в лейкоз. Лимфомы классифицируют:

1. Лимфосаркома.
2. Грибовидный микоз.
3. Болезнь Сезари.
4. Ретикулосаркома.

**МАКРОПРЕПАРАТ «Лимфома средостения».** В препарате видны резко увеличенные в размерах лимфоузлы средостения, которые, сливаясь между собой, оттесняют сердце и легкие, сдавливают органы средостения. Ткань лимфоузлов на разрезе розовато-серая.

**МАКРОПРЕПАРАТ «Лимфосаркома лимфоузла».** Лимфатический узел резко увеличен в размерах, образуя конгломерат эластичной консистенции, на разрезе однородный, бело-розового цвета.

#### **ТЕМЫ СУРС**

1. «Лимфома Беркитта».
2. «Иммуногистохимические маркеры опухолей системы крови».
3. «Врожденные лейкозы».
4. «Этиопатогенетические аспекты геморрагического синдрома при лейкозах».



## ЛИТЕРАТУРА

### ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, Ю. В. Основы патологической анатомии : учеб. пособие для студ. учрежд., обеспечивающих получение высш. мед. образ. / Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов. - Витебск, 2014. - 179 с. - Допущено Министерством образ. РБ.
2. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия : учеб. для студ. учрежд. высш. образ. по мед. спец. / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. - Минск : Вышэйшая школа, 2015. - 678 с., [16] цв. вкл. : ил., табл. - Утверждено Министерством образ. РБ.
3. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 878 с. : ил., цв. ил.
4. Klatt, E. C. Robbins and Cotran Atlas of Pathology : [with Student Consult Online Access] / Edward C. Klatt. - third edition. - Philadelphia : Elsevier, 2015. - 587 p. : il.
5. Robbins Basic pathology / [ed. by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. - 9th ed. - [Philadelphia] : Elsevier ; Saunders. - 910 p. : ill., scheme, tab.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жандаров, М. Ю. Болезни системы кроветворения : учеб. - метод. пособие для студ. лечеб. и мед.диагност. фак. мед. вузов, врачей стажёров патологоанатомов / М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 29 с.
2. Крылов, Ю. В. Краткое практическое руководство по патологической анатомии с элементами судебной медицины : для врачей-клиницистов (хирургов, онкологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения) / Ю. В. Крылов, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов. - Изд. 3-е, доп. - Витебск : ВГТУ, 2016. - 346 с. : ил., цв. портр., табл.
3. Нимер, С. Н. Клинические задачи по патологической анатомии=Clinikal cases for pathological anatomy : учеб.-метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 53 с. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ".
4. Нимер, С. Н. Основы общей патоморфологии=Basis of general pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для

студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 120 с. : табл. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ"

5. Нимер, С.Н. Основы системной патоморфологии = Basic of systemic pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. подготовке спец. для зарубеж. стран. мед. вузов. / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ" ; Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 165 с.

6. Патоморфология туберкулеза : учеб.-метод. пособие для студ. 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-интернов патологоанатомов / УО"ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [С.Ю. Турченко [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 29 с.

7. Ситуационные задачи по патологической анатомии : учеб. - метод. пособие для студ. 3 курса лечеб., мед. - диагност. фак. мед. вузов и врачей - стажёров патологоанатомов / Министерство здрав. РБ, УО "ГомГМУ" , ГУ "РНПЦ РМ и ЭЧ», Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ; авт. : И. Ф. Шалыга, М. Ю, Жандаров, С. Ю. Турченко, Л, А. Мартемьянова. – Гомель : ГомГМУ, 2015. - 66 с.

8. Тестовые задания по патологической анатомии : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-стажеров патологоанатомов / М-во здравоохранения РБ, УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [Т. В. Козловская [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 84 с.

## НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 111 от 01.06.1993 года «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы Республики Беларусь»

## ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 09.05.2017

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

4. Oxford Medicine Online [Electronic resource] / Oxford University Press. – Access mode: [www.oxfordmedicine.com](http://www.oxfordmedicine.com). – Date of access: 09.05.2017.

5. Springer Link [Electronic resource] / Springer International Publishing AG.  
– Access mode: <https://link.springer.com>. – Date of access: 09.05.2017.