**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

***Кафедра госпитальной терапии №1***

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФАДЕНОПАТИЙ И СПЛЕНОМЕГАЛИИ**

**Учебно-методическое пособие**

**Под общей редакцией Л.А. Панченковой**

**Москва 2018**

Рецензент:

**Попова Е.Н**- д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФППО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

**Составители:**

**Панченкова Людмила Александровна** (ред.), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Майчук Елена Юрьевна,** д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Мартынов Анатолий Иванович,** д.м.н., академик, проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Хамидова Хадижат Ахмедовна,** к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Юркова Татьяна Евгеньевна,** к.м.н., асс. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Воеводина Ирина Викторовна,** д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

**Макарова Ирина Анатольевна,** д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Дифференциальная диагностика лимфаденопатий и спленомегалии /сост. Л.А. Панченкова, Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, Х.А. Хамидова, Т.Е. Юркова, И.В. Воеводина, И.А. Макарова; под ред. Л.А. Панченковой; МГМСУ.- М.:РИО МГМСУ, 2018.- 37 с.

В учебно-методическом пособии подробно изложены классификация, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, современные подходы к лечению заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией и спленомегалией. Пособие содержит план работы на практическом занятии, вопросы для подготовки к занятию, алгоритм обоснования клинического диагноза; включены итоговые тестовые задания, предназначенные для самостоятельной оценки знаний студентами.

Учебно-методическое пособие подготовлено в соответствии с рабочей учебной программой по дисциплине «Госпитальная терапия», утвержденной в 2008 г. в Московском Государственном медико-стоматологическом университете на основе примерных учебных программ Минздравсоцразвития РФ и Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности «060101-Лечебное дело».

Пособие предназначено преподавателям и студентам медицинских вузов, а также клиническим ординаторам и интернам.

Рекомендовано к изданию Учебно-методическим Советом МГМСУ ( от 23.05.2018г.)

**© МГМСУ, 2018**

**©** Панченкова Л.А. (ред.), Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Хамидова Х.А., Юркова Т.Е., Воеводина И.В., Макарова И.А. 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Теоретические основы темы 4
2. Мотивационная характеристика темы 25
3. Этапы диагностического поиска 29
4. Тестовые задания 31
5. Литература 37
6. ***Теоретические основы темы. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий и спленомегалии***

 **У**величение размеров лимфатических узлов – лимфаденопатия – является одним из симптомов многих заболеваний, различных по своей причине, клиническим проявлениям, методам диагностики, лечения и прогнозу. Основными функциями лимфоузлов являются функции гемопоэза, иммуногенеза и барьерная функция. Основные причины увеличения лимфатических узлов: воспаление, метастазирование, экстрамедуллярное кроветворение.

***Строение лимфатического узла.***

******

Различают одиночное и групповое увеличение лимфоузлов, а также системное увеличение.

При осмотре оценивают локализацию, количество, консистенцию, величину, поверхность, болезненность, подвижность, форму, спаянность с окружающими тканями, кожные покровы на лимфоузлами.

*Основные заболевания с синдромом  лимфаденопатии*

**Инфекции**
   • Бактериальные (все пиогенные бактерии, болезнь кошачьих царапин, сифилис, туляремия)
   • Микобактериальные (туберкулез, лепра)
   • Грибковые (гистоплазмоз, кокцидиомикоз)
   • Хламидийные (венерическая лимфогранулема)
   • Паразитарные (токсоплазмоз, трипаносомоз, филяриоз)
   • Вирусные (вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, корь, гепатит, ВИЧ)

**Иммунопатологические заболевания**

Ревматоидный артрит, системная красная волчанка.

Сывороточная болезнь, лекарственные реакции (фенитоин), болезнь Кастлемена (ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия), синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией, синдром Кавасаки, болезнь Кимура (встречаются в Азии)

**Опухоли иммунокомпетентной системы**

Хронические и острые миелоидные и лимфоидные лейкозы, неходжкинские лимфомы, болезнь Ходжкина, ангиоиммуно-бластоподобная Т-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, миеломная болезнь с амилоидозом, злокачественный гистиоцитоз.

 **Другие опухоли (метастатические)**

Рак молочной железы, легкого; меланома; опухоли головы, шеи; опухоли желудочно-кишечного тракта; саркома Капоши; опухоли из зародышевых клеток.
Болезни накопления: болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика.

**Эндокринопатии**

 Гипертиреоз, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность.

**Прочие**

 Саркоидоз, амилоидоз (миелома, наследственный амиоидоз, хронические воспалительные заболевания), дерматопатический лимфаденит.

*Ситуации, при которых выявляется увеличение периферических лимфатических узлов*

* увеличение лимфоузлов обнаруживается самим больным, страдающим заболеванием (в настоящем или прошлом), которое проявляется лимфаденопатией;
* увеличение лимфоузлов обнаруживается врачом у больного, страдающего (в настоящем или прошлом) заболеванием с лимфаденопатией и обратившегося по поводу других причин (лихорадка, болевой синдром и др.);
* увеличение лимфоузлов обнаруживается врачом у больного, не страдавшего в прошлом заболеваниями с лимфаденопатией и обратившегося по поводу других причин.
* Направление диагностического поиска при лимфаденопатии определяется прежде всего клинической ситуаций, т.е. информацией, полученной при первичном осмотре больного (анамнез, физикальное исследование), данными рутинного лабораторного исследования, главным образом показателями периферической крови.

*При дифференциальной диагностике лимфаденопатий основными ориентирами, полученными при первичном осмотре больных, являются следующие:*

* возраст больных;
* анамнестические сведения;
* характер лимфаденопатии (локализация, распространенность, размеры, консистенция, болезненность, подвижность лимфоузлов);
* наличие других клинических признаков (увеличение селезенки, лихорадка, кожные высыпания, суставной синдром, поражение легких и др.);
* показатели периферической крови.

***Алгоритм диагностического поиска при регионарной или локальной лимфаденопатии***

Инфекционные

Инфекционные лимфадениты

Реактивные лимфадениты

-бактериальные (гнойный лимфаденит),

-вирусные (инфекционный мононуклеоз, корь, гепатит, цитомегаловирус, ВИЧ, болезнь кошачьих царапин),

-грибковые (актиномикоз,

кокцидиомикоз, гистоплазмоз),

-паразитарные (токсоплазмоз),

-микобактериальные (туберкулез,лепра)

Рожистое воспаление,

панариций,

острый тонзиллит

Гемобластозы

Метастазы рака

Опухолевые

Лимфопролиферативные опухоли (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы)

Лейкозы (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, острый лейкоз)

Первичные опухоли головы и шеи, молочной железы, легкого, желудка, яичников

Иммунопролиферативные

Системные

заболевания

Лекарственные

Ангиоимму-

нобластная лимфоаденопатия

Саркоидоз

Пост-вакцинальные

Фенитоин,

препараты

золота

Ревматоидный артрит,

системная красная

волчанка, болезнь Стилла

Дисметаболические

Амилоидоз

Болезни накопления

Первичный

Вторичный

Амилоидоз при миеломе

 Болезнь Гоше,

Болезнь Нимана-Пика

Эндокринопатии

Болезни щитовидной железы

Болезни надпочечников

Надпочечниковая недостаточность

Тиреотоксикоз

**Локальная и регионарная лимфаденопатия**

Местный воспалительный процесс

Изменения в крови

Лечение, наблюдение

 есть нет

 есть есть

Диагностический поиск в соответствии с выявленными признаками

Диагностический поиск в соответствии с выявленными изменениями

Отсутствие динамики,

наличие плотных лимфоузлов

нет

Диагноза нет

Диагноз есть

Диагноз есть

Биопсия лимфоузлов

**Генерализованная лимфоаденопатия**

Дополнительные признаки

Диагностический поиск в соответствии с

выявленными изменениями

Изменения в крови

 есть нет

 есть

Диагностический поиск в соответствии с

выявленными изменениями

Диагноза нет

Диагноз есть

Диагноза нет

Биопсия лимфоузлов

**Наиболее частыми местными воспалительными процессами, сопровождающимися увеличением регионарных лимфоузлов являются:** острый тонзиллит, (тонзиллофарингит), стоматит, средние отиты, экземы лица, конечностей, конъюнктивит, острые тромбофлебиты конечностей, рожистое воспаление (лицо, конечности), фурункулы, карбункулы, панариции, царапины, укусы, воспалительный процесс гениталий.

|  |  |
| --- | --- |
| Изменение в периферической крови | Возможные заболевания |
| Абсолютный лимфоцитоз | Хронический лимфолейкоз |
| Увеличение числа широкопламенных лимфоцитов | Инфекционный мононуклеоз |
| Абсолютная лимфопения | Лимфогранулематоз |
| Увеличение бластных клеток в крови | Острый лимфобластный лейкоз, лейкемизация лимфом |
| Анемия железодефицитная | Метастазы рака желудка |
| Тромбоцитопения аутоиммунная | Лимфопролиферативные заболевания, системная красная волчанка |
| Нейтрофильный лейкоцитоз | Реактивные и инфекционные лимфадениты, лимфогранулематоз, болезнь Стилла |
| Лейкопения (нейтропения) | Системная красная волчанка, острый лейкоз (алейкемическая фаза) |
| Эозинофилия | Лекарственные лимфаденопатии, лимфогранулематоз |

***Увеличение лимфоузлов (генерализованное или регионарное)***

***Признаки, наличие которых предполагает дополнительный диагностический поиск в связи с предполагаемым заболеванием.***

*Увеличение селезенки*: инфекционный мононуклеоз, хронический лимфолейкоз, острый лейкоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Стилла, хронический гепатит с системными проявлениями, болезнь Гоше.

*Кожные проявления*: инфекционный мононуклеоз, системная красная волчанка, болезнь Стилла, макроглобулинемия Вальденстрема, острый лейкоз, лекарственная болезнь, болезнь кошачих царапин.

*Поражение легких и плевры*: Туберкулез легких, саркоидоз, рак легкого, системная красная волчанка.

*Суставной синдром:* ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Стилла, саркоидоз.

*Лихорадка, устойчивая к антибиотикам:* инфекционный мононуклеоз и другие вирусные инфекции, лимфогранулематоз, нелимфогранулематозные лимфомы, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Стилла.

**Болезнь Стилла. У** взрослых является одним из вариантов системных заболеваний соединительной ткани, проявляющимся лихорадкой, устойчивой к антибиотикам, увеличением лимфоузлов и селезенки, кожными папулезными и геморрагическими высыпаниями, суставным синдромом (артралгии, реже артриты). В периферической крови характерны нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Заболевание чаще всего приходится дифференцировать с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, вирусным гепатитом с системными проявлениями, септическим процессом. Специфических методов диагностики не существует. Гистологическое исследование лимфоузлов дает мало информации. Клинический эффект в виде купирования лихорадки и других симптомов может наблюдаться при назначении глюкокортикоидов.

**Хронический вирусный гепатит** (чаще вирусный гепатит С) может проявляться различными внепеченочными симптомами (лихорадка, лимфаденопатия, геморрагический васкулит, поражение легких, полисерозиты, синдром Шегрена). В ряде случаев внепеченочная симптоматика выступает на первый план в клинической картине и является дебютом печеночного заболевания. При подозрении на хронический вирусный гепатит обязательно лабораторное исследование на наличие всех маркеров гепатита. Для окончательной верификации целесообразно гистологическое исследование биоптатов печени.

**Болезни Гоше и Ниманна–Пика.** Относятся к так называемым болезням накопления, в основе которых лежит наследственный дефект метаболизма фосфолипидов и цереброзидов. Фагоцитирующие мононуклеары селезенки и лимфоузлов интенсивно пролиферируют и фагоцитируют неметаболизированные липиды. Интенсивная пролиферация макрофагальных клеток ведет к увеличению лимфоузлов и главным образом селезенки. Выраженная спленомегалия с цитопеническим синдромом является клиническим маркером заболевания. Поэтому выявление у больных лимфаденопатией значительного увеличения селезенки при отсутствии других причин требует исключения болезней накопления, в частности болезни Гоше. Диагностическим признаком является наличие так называемых клеток Гоше в пунктатах лимфоузлов, костного мозга, селезенки.

**Макроглобулинемия Вальденстрема** относится к хроническим лейкозам, основным субстратом которого являются зрелые и созревающие лимфоидные клетки. Особенностью заболевания является продукция опухолевыми лимфоидными клетками моноклонового протеина – макроглобулина, относящегося к классу IgM, вследствие чего может развиваться поражение сосудов (васкулит). Основными клиническими проявлениями заболевания наряду с лимфаднопатией являются увеличение селезенки, геморрагические кожные высыпания, наличие мочевого синдрома. В крови (см. рис. Г) выявляется абсолютный лимфоцитоз, анемия (часто вследствие аутоиммунного гемолиза), значительное увеличение СОЭ. В костном мозге лимфоидная инфильтрация. Диагноз подтверждается наличием у больного с увеличенными лимфоузлами и селезенки макроглобулина IgM.

**Лекарственные лимфаденопатии** могут возникать в результате реакции лимфогистиоцитарной системы на некоторые лекарственные препараты (фенитоин, препараты золота).

**Саркоидоз** гранулематозное воспаление, клинически проявляющееся увеличением лимфоузлов (чаще бронхопульмональных, реже периферических), поражением легких и других органов. Особенностью больных саркоидозом является угнетение клеточного иммунитета, что манифестируется негативной реакцией на внутрикожное введение туберкулина (отрицательные туберкулиновые пробы). Морфологическим субстратом саркоидоза является саркоидная гранулема , состоящая из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова–Лангханса при отсутствии (в отличие от туберкулезной гранулемы) казеозного некроза.

Согласно МКБ-10 саркоидоз отнесен к классу III "Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм" и подразделяется следующим образом.
   D86 Саркоидоз
   D86.0 Саркоидоз легких
   D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов
   D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов
   D86.3 Саркоидоз кожи
   D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций
   D86.9 Саркоидоз неуточненный

 В международной практике принято разделение внутригрудного саркоидоза на стадии, основанные на результатах лучевых исследований:
   Стадия 0. Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.
   Стадия I. Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.
   Стадия II. Лимфаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких.
   Стадия III. Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии.
   Стадия IV. Необратимый фиброз легких.

**Клиническая диагностика.** Клинически саркоидоз можно разделить на остротекущий и хронический. Деление это весьма условно, поскольку остротекущий саркоидоз сердца или ЦНС проявляется иначе, чем только внутригрудной саркоидоз, тем не менее оно применяется на практике. Для **острого и подострого саркоидоза** весьма характерен **синдром Лефгрена – лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких**, полиартралгия и узловатая эритема. Возможны и неполные варианты этого синдрома – только эритема с лимфаденопатией, лимфаденопатия с артралгиями и т.д. Такие пациенты бывают выявлены при обращении к врачу, они предъявляют много жалоб, однако это является хорошим прогностическим признаком течения саркоидоза, особенно, если в эту фазу не применять глюкокортикоиды. Изолированная бессимптомная лимфаденопатия средостения (рентгенологический тип I), возникшая у лиц до 40 лет, также в 90% случаев протекает благоприятно и дает спонтанную ремиссию.

Одним из наиболее характерных симптомов саркоидоза любого типа течения является ***усталость***. Больные нередко отмечают только повышенную утомляемость при отсутствии каких-либо патологических признаков при осмотре и физикальном обследовании. Синдром усталости при саркоидозе является одной из ведущих причин снижения качества жизни пациентов.

   ***Боль в грудной клетке*** является частым и необъяснимым симптомом при саркоидозе. Она имеет различную локализацию, не связана с актом дыхания, иногда по ощущениям находится на грани между болью и дискомфортом. Между наличием боли и выраженностью лимфаденопатии корреляции не выявлено. Не было связи боли с наличием и локализацией плевральных изменений, так же как и с другими изменениями в грудной клетке, выявляемыми на РКТ.
   При сборе **анамнеза** тщательно опрашивают в отношении ранее перенесенных артритов, "двусторонних прикорневых пневмоний", кожных проявлений и лимфаденопатии.

***Окончательный диагноз***

Клинический диагноз саркоидоза должен строиться на основании трех положений: наличия характерной бесказеозной эпителиоидно-клеточной гранулемы в пораженном органе, клинико-инструментальных признаках, свойственных саркоидозу, и исключении других состояний, вызывающих сходные симптомы и проявления. Гистологическая картина саркоидной гранулемы сама по себе может быть недостаточной для постановки клинического диагноза, поскольку гранулематозная саркоидная реакция описана в тканях, прилегающих к опухолям, а также при грибковых поражениях.

**Лимфогранулематоз** ([синонимы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BC): **болезнь Ходжкина**, **злокачественная гранулёма**) — [злокачественное заболевание](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F) лимфоидной ткани, характерным признаком которого является наличие гигантских [клеток Рид — Березовского — Штернберга](http://en.wikipedia.org/wiki/Reed%E2%80%93Sternberg_cell) , обнаруживаемых при [микроскопическом](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%BF) исследовании поражённых лимфатических узлов.

**Этиология** - неизвестна, так же как и происхождение клеток Березовского-Штернберга. Действие мутагенных факторов не увеличивает заболеваемость. Но некоторые [эпидемиологические](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BF%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F) данные, такие как: совпадение по месту и [времени](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D1%8F), спорадические множественные случаи у некровных родственников, говорят об инфекционной природе болезни, а точнее вирусной ([вирус Эпштейна — Барр](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81_%D0%AD%D0%BF%D1%88%D1%82%D0%B5%D0%B9%D0%BD%D0%B0_%E2%80%94_%D0%91%D0%B0%D1%80%D1%80) ([англ.](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) *Epstein-Barr virus, EBV*)). Ген вируса обнаруживается при специальных исследованиях в 20—60 % биопсий. Эту теорию подтверждает и некоторая связь болезни с [инфекционным мононуклеозом](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%BD%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D0%B7). Другими способствующими факторами могут быть генетическая предрасположенность.

**Гистогенез**

1. Диффузная гиперплазия лимфатического узла. Рисунок узла стерт.
2. Образование полиморфноклеточной гранулемы. Разрастание ретикулярных клеток, эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, соединительной ткани. Появляются большие клетки с несколькими ядрами – Березовского – Штернберга.
3. Фиброз. Разрастающаяся клеточная ткань замуровывает клеточные структуры. Узел сморщивается и становится плотным.

Обнаружение гигантских клеток Рид — Березовского — Штернберга и их одноядерных предшественников, клеток Ходжкина, в [биоптате](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D1%81%D0%B8%D1%8F) есть обязательный критерий диагноза лимфогранулематоза. По мнению многих авторов, только эти клетки являются опухолевыми. Все остальные клетки и фиброз есть отражение [иммунной](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29) реакции организма на опухолевый рост. Главными клетками лимфогранулематозной ткани, как правило, будут мелкие, зрелые Т-[лимфоциты](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82) фенотипа CD2, CD3, CD4 > CD8, CD5 с различным количеством В-лимфоцитов. В той или иной степени присутствуют гистиоциты, [эозинофилы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB), [нейтрофилы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%83%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D1%8B), плазматические клетки и фиброз. Соответственно различают 4 основных гистологических типа:

**Цитологическая классификация**

1. Лимфогистиоцитарный (лимфоидное преобладание) – преобладание в лимфограммах лимфоидных элементов. Одноядерные клетки БШ. Выживаемость около 90 %. I – II стадия
2. Нодулярный склероз – тяжи коллагена, делящие опухолевую ткань на участки округлой формы. Опухолевая масса состоит из зрелых лимфоцитов и клеток БШ. Выживаемость 90 %. II стадия с частым поражением медиастинальных узлов.
3. Смешанноклеточный – полиморфность клеточного состава: на лимфоидном фоне видны эозинофилы, нейтрофилы, плазматические клетки, гистиоциты, фибробласты, одно – и многоядерные клетки БШ. III стадия с поражением узлов по обе стороны диафрагмы, интоксикация, лихорадка, потеря веса.
4. Лимфоидное истощение – а) ретикулярный – преобладание больших ретикулярных клеток. б) диффузный склероз и скудный клеточный состав с единичными клетками БШ.

**Классификация (клиническая)**

1. Локализованная – поражение одной или двух соседних групп лимфатических коллекторов, расположенных по одну сторону диафрагмы.
2. Регионарная – поражение лимфатических узлов более, чем двух соседних областей или двух не граничащих между собой областей, расположенных по одну сторону (выше или ниже) диафрагмы.
3. Генерализованная – поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы+ селезенка.
4. Поражение одного или нескольких органов (печени, легких, почки, костей и т.д.), которое может сочетаться с поражением каких-либо групп лимфатических узлов (приравниваются селезенка, глоточное лимфойдное кольцо, вилочковая железа, червеобразный отросток и солитарные фолликулы толстой кишки).

.

Каждая стадия подразделяется на категорию **А** и **В** соответственно приведённому ниже.

* *А* — отсутствие симптомов заболевания у пациента
* *В* — наличие одного или более из следующего:
	+ необъяснимая потеря массы тела более 10 % первоначальной в последние 6 [месяцев](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%81%D1%8F%D1%86),
	+ необъяснимая [лихорадка](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D1%85%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%BA%D0%B0) (t > 38 °C),
	+ проливные [поты](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%82).
* *Е* — опухоль распространяется на органы и ткани, расположенные рядом с поражёнными группами крупных лимфатических узлов.
* *S* — поражение селезёнки.
* *X* — объёмное образование большого размера.

**Клиническая картина.**

Заболевание начинается на фоне полного благополучия. Больной случайно обнаруживает у себя увеличенный лимфатический узел – эластичный, безболезненный, не спаянный (шейный, надключичный или подмышечный – 65%). Через несколько месяцев появляются общая слабость, быстрая утомляемость, повышается температура тела. Температура может повыситься одновременно с появлением узла. Также начало заболевания может напоминать простуду. Очень редко начинается с генерализованного зуда. Возможна болезненность лимфатических узлов после приема алкоголя, что свидетельствует об эозинофильной инфильтрации опухолевых очагов (место выбора биопсии).

Быстропрогрессирующее течение – поражение одной или нескольких групп лимфатических узлов, температурная реакция носит неправильный характер, короткие светлые промежутки, небольшой лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево. Анемия развиться не успевает. Больные умирают от присоединения вторичной инфекции.

Медленно прогрессирующее течение – независимо от первичной локализации процесс длительное время остается локализованным.

**Отдельные клинические проявления**

1. Температурная реакция – ранний симптом, нет ни одного заболевания при котором температура носила бы столь изменчивый характер: перемежающийся или волнообразный тип лихорадки (Пела – Эбстайна); ознобы и проливные изнуряющие поты; извращенный характер температуры.
2. Изменения периферической крови – анемия нормохромная, нормоцитарная, на фоне уменьшения количества сывороточного железа и железосвязывающей способности сыворотки (увеличение количества железа в костномозговом депо); гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса; резкое увеличение СОЭ, лейкоцитоз ( 43%), лейкопения (мезентериальная форма или аутоантитела против собственных лейкоцитов); нейтрофилез со сдвигом влево; лимфопения (2 – 5%), эозинофилия (21%); моноцитоз (25%); повышение концентрации ЛДГ; при поражении печени повышение активности трансаминаз, уменьшение концентрации альбумина и диспротеинемия, увеличение СОЭ более 30.
3. Поражение легких и лимфатических узлов средостения – начинается с узлов средостения и распространяется на паренхиму, не всегда бывает двухсторонним и представляет значительные трудности при диагностике. Может достигать 10 см и более в поперечнике. Лимфогранулемы могут быть в легких и плевре (экссудативный плеврит).
4. Поражение печени и костного мозга – (IV стадия заболевания). Поражение печени – образование специфических узлов, паренхиматозный гепатит, желтуха – неблагоприятный прогностический признак. Поражение костей –аналогично таковому при злокачественных опухолях (метастазы).
5. Поражение селезенки в виде типичных гранулем.
6. Из-за нарушения клеточного иммунитета при болезни Ходжкина часто развиваются инфекции: вирусные, грибковые, протозойные, которые ещё более утяжеляются химиотерапией и/или лучевой терапией. Среди вирусных инфекций первое место занимает вирус [опоясывающего герпеса](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BF%D0%BE%D1%8F%D1%81%D1%8B%D0%B2%D0%B0%D1%8E%D1%89%D0%B8%D0%B9_%D0%BB%D0%B8%D1%88%D0%B0%D0%B9) (*Herpes zoster* — вирус ветряной оспы). Среди грибковых заболеваний наиболее частыми являются [кандидоз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B7) и криптококковый [менингит](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82). [Токсоплазмоз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D0%BE%D0%B7) и [пневмония, вызванная пневмоцистой](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F) (*Pneumocystis jiroveci*), являются частыми протозойными инфекциями. При лейкопении на фоне химиотерапии могут развиться и банальные [бактериальные](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%8F) инфекции.
7. Поражение ЖКТ – трудности при диагностике первичных форм, постановка только после гистологического изучения.

Диагностика – общий и БХ анализ крови; костномозговая пункция и двусторонняя трепанобиопсия, рентген грудной клетки, УЗИ грудной клетки и малого таза; лапаротомия и лапароскопия с биопсией печени и селезенки, торакотомия и медиастинотомия.

**Лечение.**

Направлено на максимальное подавление опухолевого роста. Лучевая терапия используется на I и IIА стадиях заболевания. На IIБ и IIIА лучевая терапия сочетается с химиотерапией; на IIIБ и IV предпочтение отдается химиотерапии.

1. Последовательное многопольное облучение – 4000 – 4500 рад в течение 4 -6 недель, а в зонах профилактического облучения – 3500 – 4000 рад в течение 3 – 4 недель.
2. Химиотерапия – эмбихин, циклофосфан, винбластин, натулан, нитрозометилмочевина (НММ). MOPP/ABVD/ABDIC
3. Глюкокортикоиды – уменьшение интоксикации, снижение миелодепрессивного воздействия цитостатиков. Следует помнить, что кортикостероиды снижают и без того подавленный иммунитет бактериальной и грибковой инфекцией, обладают ульцерогенным действием, приводят к развитию стероидного диабета.
4. Общеукрепляющая терапия – витамины, y-глобулин, вливание эритроцитарной взвеси.

При резистентных формах ЛГМ (отсутствие ответа на 2 – 3 курса химиотерапии) и рецидивах болезни используют новые мощные программы лечения, включающие новые цитостатические средства: вепезид, ломустин, цисплатин. Введение супервысоких доз химиопрепаратов с дальнейшим введением аутологичных стволовых клеток периферической крови.

**Хронический лимфолейкоз**

Хроническое лимфопролиферативное заболевание, при котором наблюдается повышенное образование *морфологически зрелых лимфоцитов*, являющихся субстратом опухоли. Однако эти лимфоциты функционально неполноценны, что проявляется нарушениями иммунной системы: склонностью к инфекционно-септическим заболеваниям и аутоиммунным реакциям. Источник опухоли- клетка-предшественник лимфопоэза. В большинстве случаев субстратом опухоли являются В- лимфоциты.

Для лимфопролиферативного синдрома характерны:

* Умеренные спленомегалия и лимфоаденопатия.
* Лейкемиды
* Аутоиммунные кризы :

 -аутоиммунная гемолитическая анемия

 -аутоиммунная тромбоцитопения

* Общие симптомы
* Симптомы сдавления:

 -органов средостения

 -воротной вены

 -кишечника

**При исследовании периферической крови** выявляют: лейкоцитоз, относительный и абсолютный лимфоцитоз (увеличение содержания лимфоцитов до 90%), клетки Боткина-Гумпрехта (раздавленные неполноценные лимфоциты), анемию, тромбоцитопению.

**В пунктате костного мозга** – увеличенное содержание лимфоцитов (более 30%).

Хронический лимфолейкоз дифференцируют с лимфогранулематозом и другими лимфомами.

***Дифференциальная диагностика при лимфопролиферативных опухолях***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Заболевание | Возраст | Характер лимфаденопатии | Увеличение селезенки | Периферическая кровь | Дополнительные признаки | Наиболее информативные методы |
| Хронический лимфолейкоз | Пожилой | Чаще генера-лизованный | Часто | Стойкий абсолютный лимфоцитоз | Инфекции, аутоиммунные цитопении | Исследование костного мозга, маркеры СД-5 |
| Лимфограну лематоз | МолодойСредний | Зависит от стадии | Возможно в III стадии | Неспецифичные(нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения) | ЛихорадкаНочные потыКожный зуд | Гистологическое исследованиеЛимфоузлов |
| Злокачественные лимфомы | Любой | Зависит от стадии | Возможно в III стадии | Неспецифичные Анемия, тромбоцитопения бласты (при лейкемизации) | Лихорадка, аутоиммунные цитопении, признаки компрессии | Гистологическое исследованиеЛимфоузлов |
| Болезнь Вальденстрема | Пожилой | Чаще генерализованный лимфоцитоз | Часто | Абсолютный и относительный | Кожная пурпура, мочевой синдром | Исследование костного мозга, выявление макроглобулина IgM |
| Острый лимфобластный лейкоз | Молодой | Чаще генерализованный | Часто | Анемия, тромбоцитопения бластные клетки | Инфекции, язвенно- некротический процесс, геморрагический синдром | Исследование костного мозга |

***Ситуационный подход к больным с лимфаденопатиями***

|  |  |
| --- | --- |
| Ситуация | Тактика ведения |
| Наличие ранее диагностированного заболевания, проявляющегося лимфаденопатией | Лечение основного заболевания, динамика лимфаденопатии |
| Наличие очевидной инфекции, позволяющей объяснить наличие лимфаденопатии | Лечение инфекции, динамика лимфаденопатии |
| Наличие лимфоузлов больших размеров и плотной консистенции, позволяющих предполагать опухолевый процесс | Биопсия лимфоузлов |
| Сильная обеспокоенность больного о возможности злокачественности и невозможность разубедить его в этом | Биопсия лимфоузлов |
| Отсутствие изменений в периферической крови | Наблюдение в течение 2–4 недельПри отсутствии регресса или увеличении размеров лимфоузлов – биопсия лимфоузлов |

***Основные рекомендации по ведению больных лимфаденопатией***• Выявление дополнительных признаков при первичном осмотре больных
• Обязательное исследование периферической крови при первичном обращении больного
• Диагностический поиск с учетом выявленных дополнительных признаков
• Наблюдение за больными в течение 2–4 недель при "остром" увеличении лимфоузлов
• Назначение антибиотиков только в случаях доказанной бактериальной инфекции
• Нецелесообразность назначения глюкокортикоидов при неясных лимфаденопатиях
• Строгие показания к биопсии лимфоузлов (плотные, безболезненные лимфоузлы размером более 2 см2, надключичная локализация, возраст старше 40 лет)

**Селезенка**

|  |  |
| --- | --- |
| Функции | Причины увеличения |
| ИммуногенезГемопоэзДепонирование кровикроворазрушение | Воспаление-инфекционное-неинфекционноеГемобластозыОпухолиГипергемолизПортальная гипертензия |

Строение селезенки



 У здорового человека селезенка располагается между IX – XI ребрами слева и не пальпируется. Увеличение селезенки определяют с помощью перкуссии и пальпации; при этом размеры органа ориентировочно устанавливают относительно реберной дуги.

 Подтверждение того, что пальпируемое образование является селезенкой, может служить обнаружение выемки. Поэтому даже небольшое увеличение селезенки необходимо подтвердить с помощью рентгенологического, ультразвукового или других методов исследования. Кроме того, пальпируемое в левом подреберье образование может оказаться конгломератом лимфатических узлов, опухолью левой почки, толстой кишки, кистой или опухолью поджелудочной железы или забрюшинного пространства, что также делает необходимым проведение дополнительного исследования.

***Спленомегалия*** (греч. splen – селезенка + megas, megalu – большой) – увеличение селезенки в результате вовлечения ее в патологический процесс. Механизмы увеличения селезенки различны.

**Варианты спленомегалии**

Значительная

Небольшая

 Дополнительные исследования

Лимфома

Миелофиброз

Лимфатический

Миелоидный

Лейкоз

Опухоль

 Гемобластоз

+ температуры

+ желтуха

+ печени

 портальная гипертония

+ эритроцитов

 изолированная

**Причины спленомегалии.**

*«Рабочая гипертрофия»* селезенки: острые и подострые заболевания, инфекционный мононуклеоз, инфекционный гепатит;

*Иммунная реакция:* токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, септицемия, бактериальный эндокардит, тифы, туляремия, гнойный абсцесс, сывороточная болезнь;

*Хронические заболевания:* туберкулез, саркоидоз, бруцеллез, малярия, гистоплазмоз, синдром Фелти, системная красная волчанка;

*Гипертрофия в ответ на разрушение клеток крови:* врожденный сфероцитоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, серповидно-клеточные заболевания, талассемии и другие гемоглобинопатии, пернициозная анемия (иногда), аутоиммунная нейтропения, аутоиммунная тромбоцитопения (редко), хронический гемодиализ;

*Застойная спленомегалия:*  цирроз печени, тромбоз селезеночной вены, закупорка воротной вены, ХСН (редко);

*Миелопролиферативная спленомегалия*: миелоидная метаплазия неустановленной этиологии, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия;

*Спленомегалия при опухолях:* лимфомы: «волосатоклеточный» лейкоз, острый лимфоцитарный лимфолейкоз, хронический лимфолейкоз, метастазы рака (редко), ангиосаркома (редко), макроглобулинемия;

*Спленомегалия при болезнях накопления:* болезнь Гоше, амилоидоз, гистиоцитоз Х,

*Прочие причины:*  кисты (истинные, ложные, паразитарные), недиагностированный разрыв селезенки, тиреотоксикоз, нетропическая идиопатическая спленомегалия;

***Варианты спленомегалии***

|  |
| --- |
| ***С лихорадкой*** |
| Бактериальные инфекции | Сепсис острый, подострый,септический эндокардитСальмонеллезыБруцеллез |
| Вирусные инфекции | Вирусный гепатитИнфекционный мононуклеоз |
| Паразитарные | Малярия |
| Воспалительные  | СКВ, синдром Фелти,синдром Стилла-Шоффара  |
| ***С патологией системы крови*** |
| С гиперплазией | Хронический миелолейкоз Остеомиелосклероз Эритремия |
| С увеличением лимфоузлов  | Хронический лимфолейкоз ЛимфогранулематозЛимфосаркоматоз Болезнь Вальденстрема  |
| С анемией |  гемолизВ12-дефицитная анемия |

***Диагностически значимые клинические симптомы.***

* Следующие клинические симптомы имеют особое значение для выяснения причин спленомегалии.
* Плеторичный внешний вид, возможно, с акроцианозом, свидетельствует о наличии истинной полицитемии.
* Генерализованная лимфоаденопатия говорит об инфекционных заболеваниях, хроническом лимфолейкозе или о коллагенозе типа системной красной волчанки. Локальное увеличение лимфатических узлов может быть признаком инфекционного мононуклеоза или лимфомы.
* Симптомы сохраняющихся или перенесенных недавно инфекций или воспалительных процессов (лихорадка, фарингит) свидетельствуют о развитии спленомегалии вследствие "рабочей гипертрофии".
* Увеличение размеров сердца, шумы над областью сердца, дополнительные сердечные тоны могут указывать на застойный цирроз печени со спленомегалией или "рабочей гипертрофией" селезенки или подострый бактериальный эндокардит.
* Признаки цирроза печени или портальной гипертензии в виде увеличенной или уменьшенной плотной печени, варикозного расширения вен пищевода, асцита, "сосудистых звездочек", гиперемированных ладоней, атрофии яичек.
* Бледность, тахикардия, одышка, особенно при нагрузке, являются признаком анемии, вызванной аутоиммунным гемолизом или другими причинами, например лейкозом.
* Ревматоидный артрит бывает спутником спленомегалии. При обнаружении их следует подумать о возможности у больного синдрома Фелти.
* Петехии и пурпура относятся к признакам тромбоцитопении, которая может быть вызвана собственно гиперспленизмом. Она более выражена и сочетается с нарушениями свертывания крови, например при циррозе печени или лейкозе.
* свидетельствуют о возможности застойной спленомегалии, вызванной циррозом печени (раньше этот синдром назывался синдром Банти).

***Этапы диагноза спленомегалии***

1. Установить наличие спленомегалии, размеры, консистенцию, болезненность, шум трения;

2. Выявить основные синдромы: небольшое увеличение + лихорадка, пролиферативные синдромы: бластемия, панцитоз, лимфоаденопатия; анемия –гемолиз?, -желтуха, гепатомегалия, портальная гипертензия, изолированная спленомегалия

Необходимо проведение дополнительных исследований.

***Хронический миелолейкоз***

***Хронический миелолейкоз*** – опухоль из клетки-предшественницы миелопоэза, то есть поражающая гранулоцитарный, моноцитарно-макрофагальный, тромбоцитарный и эритроидный ростки костного мозга. С течением времени процесс распространяется на лимфатические узлы, печень, селезёнку, кожу и др. органы. Это –первый из описанных гемобластозов человека (Р.Вирхов, 1845).

**Этиология и патогенез**. Хронический миелолейкоз обусловлен мутацией общей клетки-

предшественницы миелопоэза (разрывы 22-0й и 9-ой хромосом с транслокацией фрагментов с активацией проонкогена BCR-ABL), что влечёт неограниченную пролиферацию предшественников эритроцитов, гранулоцитов, мегакариоцитов-тромбоцитов и моноцитов-макрофагов с кажущимся их созреванием. В зрелых клетках при хроническом миелолейкозе выявляются биохимические, кариологические и

функциональные дефекты. Такое повреждение хромосомы может возникнуть как *спонтанно*, так и в результате *химического* или *радиационного воздействия*. Может быть

индуцирован и *лучевой терапией* по поводу спондилёза, артроза, псориаза и др., причём также после латентного периода в несколько лет.

**Клиническая картина**. В течение хронического миелолейкоза выделяют начальную, развёрнутую и терминальную стадию.

В ***начальной стадии*** диагноз можно установить лишь путём обнаружения филадельфийской хромосомы в гранулоцитах крови и клетках костного мозга. Продолжительность этой стадии – несколько лет.

***Развёрнутая стадия*** характеризуется появлением утомляемости, потливости, иногда субфебрилитета; отмечается умеренное увеличение лимфатических узлов (безболезненные, плотной консистенции, не спаяны с подлежащими тканями), селезёнки, печени (обычно увеличены в умеренной степени); учащаются *инфекционные осложнения* – пневмонии, грипп, стоматиты, отиты, парапроктиты и др. Продолжительность стадии в среднем 2-3 года, редко 5-10 лет.

В ***терминальной стадии*** течение хронического миелолейкоза приобретает черты злокачественности: высокая лихорадка, быстро прогрессирующее истощение, боли в костях, резкая слабость, нарастающая желтуха (обусловлена и поражением паренхимы печени и сдавлением ворот печени лимфоузлами и гемолитическим процессом), анемия; отмечаются большие размеры печени и селезёнки, асцит; кровотечения из вен пищевода, желудка и кишечника; отмечается петехиальная сыпь на коже и слизистых, носовые и десневые кровотечения.

**Лабораторная диагностика.** Для *развёрнутой стадии* хронического миелолейкоза характерно: нейтрофильный лейкоцитоз (30000-10000 и выше в 1 мкл), левый сдвиг (до миелоцитов, промиелоцитов и миелобластов), умеренное ускорение СОЭ (30-40 мм/час), нередко эозинофилия (до 5-10%) и базофилия (2-5%), тромбоцитоз (400000-500000 и более в 1 мкл), моноцитоз, характерно снижение активности [ЩФ](http://humbio.ru/Humbio/endocrinology/x00e3bd3.htm) лейкоцитов. [Клеточность костного мозга](http://humbio.ru/Humbio/har/002ccade.htm) повышена. В развернутой стадии в костном мозге преобладают [клетки гранулоцитарно-моноцитарного ростка](http://humbio.ru/Humbio/har/00065464.htm) и [мегакариоциты](http://humbio.ru/Humbio/har/003581a5.htm) , количество [клеток эритроидного ростка уменьшено](http://humbio.ru/Humbio/infect_har/00060e9d.htm), содержание [бластных клеток](http://humbio.ru/Humbio/har/000c8ac1.htm) обычно нормальное или слегка повышенное. Возможно увеличение количества [базофилов](http://humbio.ru/Humbio/immunology/imm-gal/00051f07.htm), [эозинофилов](http://humbio.ru/Humbio/har/0068d023.htm) и [моноцитов](http://humbio.ru/Humbio/har/00142fc7.htm).

В терминальной стадии отмечается снижение уровня тромбоцитов (20000-50000/мкл и менее); СОЭ значительно ускорена. В этой стадии болезни лейкозные клетки уже не дозревают до сегментоядерных форм, а «застывают» на стадии бластов, которые заполняют костный мозг, селезёнку, лимфатические узлы и появляются в крови (бластный криз). Критерием [бластного криза](http://humbio.ru/Humbio/har/000c8e24.htm) служит повышение содержания

бластных клеток в крови или костном мозге до 30% и более. По морфологическим, цитохимическим и иммунофенотипическим признакам [бластные клетки](http://humbio.ru/Humbio/har/000c8ac1.htm) могут быть отнесены к гранулоцитарному, лимфоидному или эритроидному ряду. Примерно у половины больных наблюдается миелобластный вариант криза, у трети - лимфобластный, у 10% эритробластный. В остальных случаях классифицировать бластные клетки невозможно (недифференцируемый вариант).

*Цитогенетическое исследование.* Маркером хронического миелолейкоза является [транслокация t(9;22)(q34;q11)](http://humbio.ru/Humbio/01122001/canc_dif/x0001141.htm) , которую обнаруживают у 90-95% больных. В результате этой транслокации происходит укорочение длинного плеча 22-й хромосомы. Данная хромосома получила название [филадельфийская](http://humbio.ru/Humbio/har/0064b3b9.htm).

**Лечение хронического миелолейкоза**. Лечение проводят с помощью цитостатических препаратов только с момента морфологического подтверждения диагноза. Критерии эффективности этого лечения: уменьшение слабости, потливости, размеров лимфатических узлов; снижение лейкоцитов; оценивают степень нормализации хромосомного аппарата клеток крови. После постановки диагноза лечение назначают в стационаре, а затем в большинстве случаев продолжают амбулаторно.

В начальной, развёрнутой и терминальной стадии наиболее эффективна терапия препаратом *иматиниб (гливек).* Препарат ингибирует тирозинкиназу, прерывает процесс пролиферации опухолевых клеток, усиливает апоптоз лейкозных клеток. Неплохой эффект даёт лечение гидроксимочевиной (гидреа) по 40-50мг/кг массы тела со снижением с дальнейшем, или миелосаном по 2-8 мг/день в зависимости от количества лейкоцитов. Действие миелосана проявляется через 3-4 недели от начала его приёма. Во время лечения цитостатиками необходимо не реже, чем раз в неделю, выполнять анализ крови с тромбоцитами и оценивать общее состояние больного. *Альфа-интерфероны* при длительном применении способны вызвать не только полные клинико-гематологические ремиссии у больных хроническим мелолейкозом, но и редукцию лейкозного клона-Ph-позитивных клеток. *Реаферо*н или *веллферон* назначают по 3-5 млн МЕ/м2/сут ежедневно в течение 3-6 месяцев, снижая дозу при уменьшении лейкоцитоза. При резком увеличении группы лимфатических узлов, селезёнки или локальных болях в костях показана местная *телегамма-терапия* по 2-3 Гр (200-300 сГр) в день на очаг при суммарной дозе 20-40 Гр на очаг.

Бластный криз при хроническом лимфолейкозе - чаще нелимфобластный. Применяют соответствующие программы полихимиотерапии: TAD-9, «7+3».

**«7+3»:** Используется при Остром миелобластном лейкозе,

Остром промиелоцитарном, остром монобластном, остром

миеломонобластном лейкозах*:*

**Цитозар** -100 мг/м2 в/в круглосуточно или 100 мг/м2 2 р в/в кап. (с 1-ого по 7 день). **Рубомицин**-45 мг/м2 в/в (с 1-ого по 3-й день). Интервал после цикла: 14 дней.

**TAD-9:** *Используется при Остром миелобластном лейкозе,*

*Остром промиелоцитарном, остром монобластном, остром миеломонобластном лейкозах:*

 **Тиогуанин** -200 мг/м2 внутрь (с 3-ого по 9-ый день) или 6-меркаптопурин -150 мг/м2 внутрь (с 3-ого по 9-ый день).

 **Цитозар** -100 мг/м2 в/в круглосуточно (с 1-ого по 2-ой день), затем по 100 мг/м2 2 раза в/в кап (с 3-ого по 8-ой день).

 **Рубомицин** -60 мг/м2 в/в ( с 3-ого по 5-ый день).

***Терапия выбора*** при хроническом миелолейкозе – трансплантация донорского костного мозга. Однако из-за ограниченного резерва доноров костного мозга аллогенную трансплантацию в России получают менее 1 % пациентов.

***Прогноз*** неоднозначен и зависит от стадии заболевания. В течение первых двух лет после постановки диагноза умирают 10% больных, каждый последующий год - чуть меньше 20%. Медиана выживаемости составляет примерно 4 года.

***Эритремия***

Эритремия **(болезнь Вакеза, истинная полицитемия)** –

хронический лейкоз, относится к группе доброкачественных опухолей системы крови.

Наблюдается опухолевая пролиферация всех ростков кроветворения, особенно эритроидного ростка, что сопровождается повышением числа эритроцитов в крови (в некоторых случаях лейкоцитов и тромбоцитов), гемоглобина, массы и вязкости циркулирующей крови, повышением свертывания крови. Увеличение массы эритроцитов в кровяном русле и сосудистых депо обусловливает особенности клинической симптоматики, течение и осложнения заболевания. Среди хронических миелопролиферативных заболеваний эритремия встречается чаще всего. Частота заболеваемости -0,6 на 100 000 населения в год. Болеют как мужчины, так и женщины, в большинстве случаев старше 50 лет, но изредка встречаются случаи эритремии в молодом и даже детском возрасте.

***Этиология***. Этиология эритремии неизвестна. Изредка у нелеченных больных выявляют неслучайные хромосомные аномалии, в частности [делецию в 20q](http://medbiol.ru/medbiol/har/001f5b62.htm) , [трисомию по 8-й хромосоме](http://medbiol.ru/medbiol/har/0064a5ad.htm) и [трисомию 9-й хромосоме](http://medbiol.ru/medbiol/har/0064a5ed.htm) , однако характерных для этого заболевания генетических нарушений до сих пор не найдено. Есть данные, что длительные стрессовые нагрузки и хроническое переутомление могут быть предпосылками для эритремии; к эритремии со временем может приводить рецидивирующий стресс-эритроцитоз.

***Стадии эритремии***. Выделяют 3 стадии течения заболевания:

 1) начальная;

 2) развернутая (эритремическая);

 - 2А с миелоидной метаплазией селезёнки

 - 2В без миелоидной метаплазии селезёнки

 3) терминальная.

***Основные синдромами эритремии*** являются плеторический и миелопролиферативный синдромы.

***Клиническая картина***. В ***начальной стадии*** больные обычно жалуются на тяжесть в голове, шум в ушах, головокружение, повышенную утомляемость, снижение умственной работоспособности, зябкость конечностей, нарушение сна. Внешние характерные признаки могут отсутствовать.

*Развернутая стадия* характеризуется более яркой клинической симптоматикой.

***2А стадия:***

Наиболее частым и характерным признаком являются *головные боли*, носящие иногда характер мучительных мигреней с нарушением зрения.

Многие больные жалуются на боли в области сердца, иногда типа стенокардии, боли в костях, в подложечной области, похудание, нарушение зрения и слуха, неустойчивое настроение, слезливость.

*Частым симптомом эритремии является кожный зуд, который усиливается после горячей ванны.*

Весьма характерны жгучие боли в пальцах, купируемые приёмом аспирина – ***эритромелалгия.*** При осмотре обращает на себя внимание типичная красно-синюшная окраска кожи с преобладанием темно-вишневого тона. Отмечается также краснота слизистых оболочек (конъюнктив, языка, мягкого неба). В связи с частыми тромбозами конечностей наблюдается потемнение кожи голеней, иногда – трофические язвы. Многие больные жалуются на кровоточивость десен, кровотечения после удаления зубов, синяки на коже. *У 80% больных отмечается увеличение селезенки****:*** в развернутой стадии она

увеличена умеренно, в терминальной часто наблюдается выраженная увеличенная селезенка. Обычно увеличена печень.

Часто у больных эритремией выявляется повышение ***артериального давления.***Гипертония при эритремии характеризуется более выраженной церебральной

симптоматикой. Важное место в клинической картине заболевания занимают ***тромбозы сосудов.*** Обычно наблюдаются тромбозы мозговых и коронарных артерий, а также сосудов нижних конечностей. Наряду с тромбозами, больные эритремией склонны к

развитию геморрагии (кровоизлияний).

***2В стадия***. Отмечается выраженное увеличение селезёнки и печени;

***В терминальной стадии*** (истощение больного, присоединение инфекций)

 Клиническая картина определяется исходом заболевания циррозом печени, коронаротромбозом, очагами размягчения в головном мозге на почве тромбозов мозговых сосудов и кровоизлияний, миелофиброзом, сопровождающимся анемией, хроническим миелолейкозом, острым лейкозом.

*Клинические признаки плеторического синдрома*. Жалобы на головную боль, головокружение, кожный зуд, боли в области сердца, конечностях, инъекция сосудов склер (глаза кролика), диплопия, обморочные состояния.

Объективные симптомы эритроза, артериальной систоло-диастолической гипертензии с признаками гипертрофии левого желудочка, эритромелалгии, тромбозов, кровоточивости.

 *Клинические признаки миелопролиферативного синдрома:*

Жалобы на потливость, повышение температуры, боли в костях, чувство тяжести в левом подреберье;

Объективные симптомы: спленомегалия, иногда увеличение печени;

*Лабораторные признаки миелопролиферативного синдрома*

 1) Картина периферической крови

 - в ***начальной стадии*** заболевания может наблюдаться лишь умеренный эритроцитоз.

 - характерным признаком ***развернутой стадии*** эритремии является увеличение в крови количества *эритроцитов* (более 6 млн/ мкл), *гемоглобина* до 180-220 г/л, увеличение *лейкоцитов* (до 10 000 - 12 000/ мкл) без изменений в формуле, *тромбоцитов* (более 500 000/ мкл) - (панцитоз). Параллельно увеличению эритроцитов и гемоглобина отмечается *повышение показателя гематокрита*.

- увеличение густой части крови и ее вязкости приводит к резкому снижению СОЭ вплоть до полного отсутствия оседания эритроцитов.

***Диагностические критерии эритремии***.

**A)** Увеличение массы циркулирующих эритроцитов (для М > 36 мл/кг, для Ж > 32 мл/кг), достаточное насыщение артериальной крови кислородом > 92 %, спленомегалия;

**B)** Лейкоцитоз более 12 000 на 109 г/л (при отсутствии инфекционных осложнений), повышение уровня щелочной фосфатазы, тромбоцитоз более 400/мкл, увеличение ненасыщенной витамин В12 связывающей способности сыворотки крови.

***Дифференциальная диагностика***.

 *1.* Необходимо исключить симптоматические эритроцитозы:

 - при гипоксических состояниях: хронические диффузные заболевания лёгких (бронхиальная астма, пневмосклероз и др.) врождённые, реже приобретённые пороки сердца и пороки, лёгочной артерии;

 - ожирение;

 - при отравлениях (угарным газом, фосфором);

 - лица, проживающие в высокогорье (выше 6 000 м над уровнем моря);

1. Повышение уровня гемоглобина и эритроцитов наблюдается при

 лёгочной и сердечной недостаточности

1. Опухоли почек и печени, тромбоз печёночных вен
2. Опухоли яичников, аденома щитовидной железы и гипофиза, опухоли надпочечников
3. У женщин в климактерическом периоде
4. Стеноз почечных артерий, гидронефроз, поликистоз почек.

Следует обязательно установить носит ли эритроцитоз постоянный характер путём повторных исследований. При вторичном эритроцитозе в отличие от эритремии, обычно не выражен кожный зуд, тромбозы, кровоточивость, уровень лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы, но СОЭ замедлена. При трепанобиопсии: в костном мозге при эритроцитозах- выявляется расширение только красного ростка; соотношение лейкоцитов и эритроцитов в пунктате снижается до 2:1, 1:1 (норма 4:1)

***Лечение.*** Лицам, старше 50 лет первоначально назначают цитостатики. Тяжелое осложнение эритремии - [генерализованный зуд](http://medbiol.ru/medbiol/eclin/0016355d.htm), возникающий на фоне выраженного лейкоцитоза и устойчивый к H1- блокаторам. Для его лечения успешно применяют *PUVA-терапию* и *гидроксимочевину (гидреа)* – по 0,5 – 2 г внутрь 1 раз в сутки. При необходимости снизить количество тромбоцитов или уменьшить спленомегалию назначают *гидреа* или *интерферон альфа-2а.* Оба препарата обладают тяжелыми побочными эффектами, в то же время ожидаемого результата от их применения можно не получить. Клинические испытания проходит анагрелид – производное хиназолина. Этот препарат снижает уровень тромбоцитов и препятствует их агрегации. Его назначают по 5-10 мг в сутки. При снижении лейкоцитоза ниже 5000 в 1 мкл крови терапию цитостатиками следует прервать. Если химиотерапия гидроксимочевиной и интерфероном альфа-2а не приводит к уменьшению размеров селезенки, а ее рост сопровождается прогрессирующим истощением, показана спленэктомия.

*Аспирин* (ацетилсалициловая кислота)в суточной дозе 50-100-250 мгдостоверно улучшает микроциркуляцию у пациентов и может применяться длительное время (после приёма пищи). При явлениях вторичной подагры показан аллопуринол.

***II. Мотивационная характеристика темы «Дифференциальная диагностика лимфоаденопатий и спленомегалии».***

Знание темы необходимо для проведения и решения профессиональных задач по диагностике и лечению больных с синдромом лимфоаденопатии и спленомегалии, так как этот синдром является одним из симптомов многих заболеваний, различных по своей причине, клиническим проявлениям, методам диагностики, лечению и прогнозу.

В ходе изучения темы необходимо повторить соответствующие разделы гистологии, патологической физиологии, патологической анатомии, пропедевтики, иммунологии, онкологии.

***1) Цель занятия:***

*А) Студент должен уметь:*

1) Выявить и оценить характер увеличений лимфоузлов и селезенки.

2) Определить причины местного увеличения лимфоузлов.

3) Определить причину системного увеличения лимфоузлов .

4) Высказать наиболее вероятные причины спленомегалии у данного больного.

*Б) Студент должен знать:*

1) Основные заболевания с синдромом лимфоаденопатии.

2) Этапы диагноза острого лимфолейкоза, хронического лимфолейкоза.

3) Оценка периферической крови при остром лимфолейкозе, хроническом лимфолейкозе.

4) Клинические проявления при болезни Стилла, хр. вирусном гепатите, болезни Гоше, болезни Вальденстрема, саркоидозе, лекарственной лимфоаденопатии, лимфогранулематозе.

5) Варианты спленомегалии.

6) Этапы диагноза и картину периферического анализа крови при хроническом миелолейкозе.

7) Стадии эритремии.

8) Этапы диагностического поиска.

***2) Оснащение занятия:***

1) Больные с лимфаденопатией и/или спленомегалией.

2) Результаты лабораторных и инструментальных исследования необходимых при лимфаденопатии и спленомегалии.

3) Тестовый контроль исходного уровня. Клинические задачи.

***3) План проведения занятия:***

1) Введение, создание мотивации для изучения темы. (10 мин.)

 2) Проведение контроля исходного уровня знаний ( тестовый контроль). (10 мин.)

3) Обсуждение вопросов (10 мин.)

4) Самостоятельная курация больных, в т.ч. тематических(60 мин.)

5) Клинический разбор по теме занятия ( или деловая игра)(60 мин.)

6) Обсуждение клинического разбора ( 10 мин.)

7) Решение клинических задач (10 мин.)

8) Заключение: подведение итогов (балльно – рейтинговая система) Задание на следующее занятие.(10 мин.)

***III. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий***

***Цель занятия.***

***Студенты должны уметь:***

1) Выявить и оценить характер увеличения лимфоузлов;

2) Определить причины местного увеличения лимфоузлов;

3) Определить причину системного увеличения лимфоузлов.

***Содержание занятия***

*Определение и классификация*. Лимфоузлы выполняют в организме три основных функции: гемопоэза; иммуногенеза, т.к. учавствуют в образовании антител; барьера, или фильтра на пути лимфообращения.

*Основные причины увеличения лимфоузлов:*

1) Воспаление - острый или хронический лимфаденит при очаговых или общих инфекциях и воспалительных заболеваниях;

2) Метастазирование злокачественных опухолей;

3) Системные заболевания крови с гиперплазией или метаплазией ткани лимфоузла-лейкозы острые или хронические, лимфомы (лимфогранулематоз и другие).

***Этапы диагноза***

1. *Определить увеличение именно лимфоузлов и дать их характеристику*. Используются методы осмотра, пальпации, а также рентгенография (при внутриградной локализации) и УЗИ (при внутриабдоминальной локализации).Проводится последовательное обследование всех областей: позади и впереди ушных раковин , боковые и задние шейные, подчелюстные, подключичные, подмышечные, локтевые, паховые. Небольшое изолированное увеличение только паховых лимфоузлов определенного диагностического значения не имеет.

Отмечается: локализация, количество, величина лимфоузлов, болезненность, консистенция, подвижность, спаяние, форма, состояние подлежащих кожных покровов. На основании осмотра и пальпации исключить подкожные образования другого характера: липомы, воспаление подкожной клетчатки, слюнные железы , щитовидная железа.

Определить характер увеличения лимфоузлов: местное (одиночный или одна группа) или системное (несколько групп).

1. *Диагностическая тактика при местном увеличении лимфоузлов.*

***Регионарный неспецифический лимфаденит***: острый или хронический.

Главный признак острого процесса - болезненное опухание лимфоузлов, иногда с лимфангоитом, средней плотности, обычно небольших размеров, строго локализованное; могут быть общевоспалительные симптомы - повышение температуры, лейкоцитоз. Всегда искать входные ворота инфекции- местный воспалительный процесс соответственно данной локализации: тонзиллит , фарингит, зубочелюстная система, воспаление тазовых органов и др., привлекая соответствующих специалистов: ЛОР, стоматолог, акушер-гинеколог, уролог.

***Туберкулезный лимфаденит***. Чаще поражаются шейные лимфоузлы с одной стороны , при первичном туберкулезе в миндалинах , полости рта, реже- во внутренних органах. Лимфоузлы обычно средней плотности, спаянные между собой, чувствиельные или болезненные. В последующем возможно размягчение, изменение кожи, фистулы, холодный абцесс, что требует дифференциального диагноза с актиномикозом. Диагноз решается при бактериологическом исследовании отделяемого.

***При метастазировании злокачественной опухоли*** лимфоузлы очень плотные, безболезненные, обычно небольшие, не спаяны, не нагнаиваются. При шейной локализации искать опухоль в области зева, между ножками грудинно-ключично-сосковой мышцы- в желудке, в подмышечной области - молочная железа, в паховой -мочеполовой тракт. Во всех неясных случаях показана биопсия лимфоузла.

***Начальные стадии заболевания крови - лейкозов и лимфом***.

Такое предположение обосновано при отсутствии регионального воспалительного или опухолевого процесса. Если анализ крови не дает диагностической информации, показана биопсия лимфоузла и/или стернальная пункция.

1. ***Диагностическая тактика при множественном (системном) увеличении лимфоузлов.*** Увеличение разных групп лимфоузлов может наблюдаться при воспалительных, инфекционных и неинфекционных заболеваниях и гемобластозах.

При ***инфекционном вирусном мононуклеозе*** (болезнь Филатова-Пфейфера) наблюдается увеличение и болезненность преимущественно шейных лимфоузлов на фоне лихорадочного состояния с ангиной разного типа и увеличением селезенки. В периферической крови наблюдается лейкоцитоз, лимфоцитоз до 50-70%, моноцитоз. Моноциты атипичные, большие, с плазматизированной протоплазмой. Все в целом очень напоминает острый лейкоз, но течение данного заболевания благопритное , 2-3 недели спустя обыно выступает выздоровление. Для диагноза проводятся реакции Пауля-Буннеля ( на гетерофильные гемагглютинины) и Гоффа- Бауэра (с эритроцитами лошади), пунция лимфоузла. Увеличение лимфоузлов наблюдается и при других инфекционных заболеваниях: краснухе, аденовирусных инфекциях, токсоплазмозе, бруцеллезе.

***Висцеральный саркоидоз*** (болезнь Бенье-Бека-Шаумана)- общее поражение ретикулогистиоцитарной системы неясной этиологии. Периферические лимфоузлы увеличиваются не всегда, обычно шейные, подмышечные или локтевые, небольшие, не спаяны, не образуют пакетов. Главным образом поражаются легкие : вначале лимфоузлы средостения (прикорневые, бронхопульмональные, паратрахеальные) (1 стадия), затем лимфо- или гематогенное поражение легких в виде рассеянных очаговых теней (2 стадия) и с диффузным пневмосклерозом, с легочной недостаточностью ( 3 стадия). может наблюдаться лихорадка полициклического типа, поражение кожи, слюнных желез, суставов, увеличение селезенки. Заболевание длительное, относительно доброкачественное, с малым нарушением общего состояния, со спонтанным излечением у 60% больных, но возможно развитие диффузного пневмосклероза и хронического легочного сердца. Для диагноза важны рентгенография грудной клетки и биопсия лимфоузла, при которой находят гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками Ланганса без казеоза и некрозов.

Увеличение лимфоузлов при системных заболеваниях соединительной ткани (волчанке, синдромах Стилла-Шоффара, Фелти) является только частью клинической картины, которая характеризуется поражением суставов, кожи и внутренних органов.

Системное (множественное) увеличение лимфоузлов - один из существенных пизнаков гемобластозов: лейкозов или лимфом, про которых могут поражаться и периферические , и висцеральные лимфоузлы. Имеются некоторые особенности их увеличения при разных заболеваниях.

Так, при хроническом миелолейкозе лимфоузлы плотные, безболезненные, иногда в виде пакетов. При хроническом лимфолейкозе они эластично-тестоватые, как бы расплывчатые, безболезненные, не спаяны, без нагноения. При лимфогранулематозе узлы обычно разной плотности, нередко быстро растущие, могут спариваться. Однако только по особенностям лимфоузлов проведение дифференциального диагноза невозможно, необходим учет всей клинической картины (общее состояние, лихорадка, анемия, увеличение печени и селезенки), анализ крови, исследование костного мозга и/или лимфоузлов.

Таким образом, диагностическая картина при обнаружении увеличенных лимфатических узлов требует прежде всего их идентификации и характеристики по данным пальпации, рентгенологического и ультразвукового исследования. В случае изолированного увеличения одного или одной группы лимфоузлов проверить возможность регионарного лимфаденита, метастаза опухоли или начальной стадии гемобластоза. При множественном увеличении лимфоузлов принимаются во внимание особенности клинической картины и данные общего анализа крови, в зависимости от которых устанавливается наличие или системного воспалительного заболевания, или лейкоза, или лимфомы.

***Дифференциальная диагностика спленомегалии***

***Цель*** *занятия*. ***Студенты должны уметь:***

1. Выявить и доказать наличие увеличения селезенки;
2. Провести дифференциальную диагностику спленомегалии при наличии других синдромов (лихорадки, желтухи, портальной ги­пертензии, изменения системы крови) или изолированном уве­личении селезенки.

*Содержание занятия*

Селезенка - паренхиматозный орган, принимающий участие в иммунитете, гемопоэзе, депонировании крови. Соответственно этим функциям главными причинами увеличения селезенки (спле­номегалии) могут быть:

а) инфекции и воспалительные процессы;

б) гемопатии и гемолиз;

в) портальная гипертензия;

г) опухоли.

Спленомегалия может сочетаться с другими синдромами (ли­хорадкой и другими признаками воспаления; желтухой; порталь­ной гипертензией; патологией системы крови), быть изолирован­ным или преобладающим симптомом.

Этапы диагноза

1. Установить наличие увеличения действительно селезенки.

Поводом для исследования селезенки могут быть жалобы больного на боли или ощущения тяжести в левом подреберье, но чаще спленомегалия обнаруживается при систематическом обсле­довании больного.

Главным способом обнаружения увеличения селезенки являет­ся пальпация левого подреберья вначале в положении лежа на спи­не, затем на правом боку и стоя, бимануально, используя дыхательные движения. Перкуторный метод недостаточно убедителен. Лю­бая пальпируемая селезенка является патологией. Доказательства того, что пальпируемое в левом подреберье образование является действительно селезенкой:

* очень поверхностно расположена, невозможно провести ру­ку между нею и ребрами;
* имеется вырезка по медиальному краю;
* при бимануальной пальпации не ощущается любмарный контакт с этим образованием.

Эти признаки позволяют исключить большую левую почку (она располагается более глубоко и ощущается кзади), левую долю увеличенной печени (продолжается направо) и другие опухоли.

В каждом случае отметить: размеры, консистенцию, поверх­ность, болезненность, шум трения брюшины.

В затруднительных случаях используются дополнительные приемы: УЗИ, рентгенография, лучше после питья газированного напитка или при контрастировании соседних органов (кишечника, желудка, почек), сцинтиграфия, пункция, спленопортография (оп­ределяются васкуляризация, давление крови).

1. Провести обследование при наличии лихорадки с ясными признаками инфекции или воспаления.

 Небольшая спленомегалия может наблюдаться при сепсисе разного происхождения, в том числе бактериальном эндокардите у больных с пороком сердца. Главный способ диагноза - повторные посевы крови. При наличии желудочно-кишечных нарушений про­верить возможность сальмонеллеза. У больного из сельской мест­ности, с поражением суставов, лимфоузлов, лейко- и нейтропенией продумать возможность бруцеллеза.

 Возможны вирусные инфекции: гепатит (желтуха, увеличение трансаминаз), инфекционный мононуклеоз (ангина, лимфаденопатия, большие базофильные мононуклеары, реакция Пауля-Буннеля).

 У лиц после пребывания в тропиках возможна малярия (толстая капля), калаазар (панцитопения, увеличение гамма-глобулинов).

 Нерезкая спленомегалия встречается при системной красной волчанке, синдроме Фелти, Стилла-Шоффара, периодической бо­лезни.

1. Провести обследование при патологии системы крови.

*Пролиферативные синдромы:*

* при наличии незрелых (бластных) клеток в периферической крови и значительной спленомегалии - хронический миелолейкоз, остеомиелофиброз;
* при панцитозе и нерезкой спленомегалии - эритремия;
* при увеличении лимфоузлов - хронический лимфолейкоз, особенно у пожилых (лейкоцитоз, лимфоцитоз, клетки Боткина-Гумпрехта); макроглобулинемия Вальденстрема (ге­моррагии, резкое увеличение СОЭ, гиперглобулинемия); лимфогранулематоз (лихорадка, кожный зуд, биопсия лим­фоузла или селезенки).

*Спленомегалия с анемией может быть проявлением или хронического гипергемолиза, или различных хронических ане­мий*. Общие признаки повышенного гемолиза: нормохромная ги- перрегенераторная анемия, ретикулоцитоз, увеличение железа сы­воротки крови, эритробластоз костного мозга, увеличение непрямо­го (свободного) билирубина.

Дополнительные исследования: генеалогический анамнез, ано­мальные гемоглобины, осмотическая стойкость, реакция Кумбса - уточняют врожденный или приобретенный характер болезни.

Небольшая спленомегалия наблюдается при В12- и железоде­фицитной анемиях. Любая спленомегалия может привести к панци­топении за счет гиперспленизма.

1. Провести обследование при наличии желтухи.

Возможны: острый или хронический гепатит, цирроз печени, гемолитическая анемия.

1. Провести обследование при наличии признаков порталь­ной гипертензии: асцит, вены брюшной стенки, кровотечения или варикозные узлы пищевода.

Чаще всего имеется внутрипеченочный блок за счет цирроза печени: алкоголизм, гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона. Имеют значение: пальпация (увеличенная печень, плотная, с ост­рым краем и неравномерной поверхностью), биохимические иссле­дования (синдромы воспаления, холестаза), УЗИ.

Реже встречаются надпеченочный блок (синдром Бадда-Хиари) и подпеченочный (тромбоз или сдавление воротной вены опу­холью). Точный диагноз требует инвазивных рентгенососудистых исследований.

1. Провести обследование при изолированной спленомегалии.

Возможны: опухоли селезенки злокачественные (лимфомы) или доброкачественные (ангиомы), кисты, в том числе эхинококко­вые. Методы исследования: УЗИ, сцинтиграфия, артериография, пункция.

***IV. Тестовые задания. Лимфаденопатии, спленомегалии.***

 ***Вариант \_1***

**Выберите один правильный ответ**

**1. Больная 35 лет в течение нескольких недель отмечает увеличение шейных лимфоузлов справа, субфебрильную температуру, потливость, кожный зуд. При обследовании по органам без особенностей. В общем анализе крови:**

**Нв 110 г/л, Эр. 4,1 млн/мл., Лейк.6.5 тыс/мл, формула без особенностей, за**

**Исключением лимфоцитов – 12%. Вероятный предварительный диагноз:**

1) лимфогранулематоз;

2) острый лимфолейкоз;

3) хронический лимфолейкоз;

4 туберкулезный лимфаденит;

5) инфекционный мононуклеоз.

**2. Показатели биологической активности лимфогранулематоза следующие, кроме:**

1) увеличение СОЭ;

2) увеличение активности трансаминаз;

3) увеличение фибриногена;

4) увеличение альфа-2-глобулинов;

5) увеличение гаптоглобина

**3. Если у больного имеется увеличение лимфатических узлов, увеличение селезёнки, лейкоцитоз с лимфоцитозом, то следует думать о:**

1) лимфогрануломатоз;

2) острый лимфобластный лейкоз;

3) хронический лимфолейкоз;

4) хронический миелолейкоз;

5) эритремия

**4. Укажите один из признаков, характерных для лимфогранулематоза:**

1) лейкопения;

2) сдвиг вправо;

3) клетки Боткина-Гумпрехта;

4) лимфопения;

5) тромбоцитоз

**5. Главным отличием симптоматического эритроцитоза от эритремии является:**

1) степень увеличения гемоглобина;

2) выраженность плеторического синдрома;

3) снижение pO2 крови;

4) повышение вязкости крови;

5) степень увеличения эритроцитов

**6. Снижение осмотической стойкости эритроцитов характерно для:**

1) аутоиммунной гемолитической анемии;

2) наследственного сфероцитоза;

3) талассемии;

4) пароксизмальной ночной гемоглобинурии;

5) сидероахрестической анемии

**7. Опухолевые клетки при лимфогранулематозе:**

1) мегалобласты;

2) клетки Березовского-Штернберга;

3) клетки Штенгеймера – Мальбина;

4) клетки Боткина-Гумпрехта;

5) тельца Жолли

**8. Клекти Боткина-Гумпрехта обнаруживаются при:**

1) острый миелобластный лейкоз;

2) хронический миелолейкоз;

3) хронический лимфолейкоз;

4) миеломная болезнь;

5) мегалобластная анемия

**9. Наиболее вероятный диагноз при наличии у больного спленомегалии и лимфаденопатии:**

1) острый миелобластный лейкоз;

2) хронический миелолейкоз;

3) хронический лимфолейкоз;

4) миеломная болезнь;

5) мегалобластная анемия

**10. Диагноз острого лейкоза становиться очевидным при:**

1) анемия;

2) язвенно-некротические поражения;

3) увеличение лимфоузлов;

4) бластемия в периферической крови;

5) геморрагии

**11. Генерализованная лимфаденопатия редко выявляется при одном из следующих заболеваний:**

1) ВИЧ;

2) инфекционный мононуклеоз;

3) малярии;

4) лимфолейкозе;

5) лимфогранулематозе

**12. При обследовании пациента с агранулоцитозом (нейтропенией) показаны:**

1) пункция костного мозга;

2) тест с нитросиним тетразолием;

3) тест на антинейтрофильные антитела;

4) тест на лейкоцитарную щелочную фосфатазу;

5) общий анализ крови

**13. Для оценки процессов образования и созревания гранулоцитов показано:**

1) пункция костного мозга;

2) тест с нитросиним тетразолием;

3) тест на антинейтрофильные антитела;

4) тест на лейкоцитарную щелочную фосфатазу;

5) общий анализ крови

**14. Диагностировать аутоиммунную нейтропению можно при проведении:**

1) пункция костного мозга;

2) тест с нитросиним тетразолием;

3) тест на антинейтрофильные антитела;

4) тест на лейкоцитарную щелочную фосфатазу;

5) общий анализ крови

**15. Истинная полицитемия – это:**

1) повышение вязкости крови вследствие кровопотери;

2) относительное увеличение количества эритроцитов;

3) абсолютный эритроцитоз;

4) повышение содержания всех клеточных элементов крови;

5) повышение количества лейкоцитов

***Лимфаденопатии, спленомегалии. Вариант \_2***

**Выберите один правильный ответ**

**1. Мужчине 30 лет проведён общий анализ крови. Укажите отклонения от нормальных показателей:**

1) эозинофилы - 4%;

2) моноциты - 5%;

3) нейтрофилы - 60%;

4 палочкоядерные нейтрофилы -15%;

5) базофилы – 0.5%

**2. Больная 65 лет жалуется на нерезкую общую слабость. При осмотре: умеренная бледность, генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия. Дополнительные обследования начнёте с:**

1) стернальная пункция;

2) общий анализ крови;

3) биопсия лимфоузла;

4) цитогенетическое исследование крови;

5) КТ живота

**3. У больной 43 лет увеличены лимфоузлы на шее и в средостении. Высказано предположение о лимфогранулематозе. Данный метод исследования имеет наибольшее значение для диагноза:**

1) лимфография;

2) сцинтиграфия лимфоузлов;

3) биопсия костного мозга;

4) КТ;

5) биопсия увеличенного лимфоузла

**4. Больной 62 лет, жалобы на похудание, слабость, одышку. При обследовании: умеренное увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов с обеих сторон, безболезненных, подвижных. Анализ крови: Hb -120 г/л., Эр.-3.7 млн/мл., Лейк. -117 тыс/мл., из них 61 % лимфоцитов, преимущественно зрелые формы. СОЭ -19 мм/час. Поставьте предварительный диагноз:**

1) острый лимфолейкоз;

2) хронический лимфолейкоз;

3) лимфогранулематоз;

4) лимфосаркома;

5) лейкемоидная реакция

**5. Укажите один из признаков, характерных для лимфогранулематоза:**

1) лейкопения;

2) сдвиг формулы влево;

3) клетки Боткина-Гумпрехта;

4) лимфопения;

5) тромбоцитоз

**6. У девушки 15 лет в течение 2-х недель отмечаются лёгкие кровоподтёки, слабость, боли в пояснице. При обследовании: бледность кожных покровов, распространённые подкожные кровоизлияния. Анализ крови: Hb -70 г/л., Лейк. – 2 тыс/мл., тромбоциты – 15 тыс/мл. Наиболее вероятный диагноз:**

 1) острый лейкоз;

2) апластическая анемия;

3) наследственный сфероцитоз;

4) железодефицитная анемия;

5) гемолитическая анемия

**7. Наиболее характерные клинические симптомы хронического миелолейкоза:**

1) лихорадка, поддающаяся лечению антибиотиками;

2) кровоточивость и кожный зуд;

3) увеличение лимфатических узлов шеи и лейкоцитоз;

4) увеличение печени и анемия;

5) спленомегалия и лейкоцитоз

**8. Укажите особенности увеличения лимфоузлов при хроническом лимфолейкозе:**

1) каменистой плотности;

2) с признаками воспаления;

3) сращённые с кожей;

4) умеренной плотности, тестоватые

5) мягкие, с расплывчатыми границами

**9. Больному выставлен диагноз «хронический лимфолейкоз». Вы назначите:**

 1) антибиотики;

2) преднизолон;

3) цитостатики;

4) лучевая терапия;

5) витаминотерапия

**10. «Тени» Боткина-Гумпрехта – это:**

 1) разрушенные монобласты;

2) нейтрофилы, фагоцитирующие ядерную субстанцию;

3) разрушенные эритроциты;

4) лимфобласты;

5) разрушенные ядра лимфоцитов

**11. Для следующей клинической ситуации подберите наиболее вероятный диагноз – 4-хлетний больной с панцитопенией и циркулирующими бластами:**

 1) острый лимфолейкоз;

2) острый миелолейкоз;

3) острый миелолейкоз, острый лимфолейкоз;

4) хронический лимфолейкоз;

5) хронический миелолейкоз

**12. У больного с кровотечениями и инфекцией наиболее вероятный диагноз:**

1) острый лимфолейкоз;

2) острый миелолейкоз;

3) острый миелолейкоз, острый лимфолейкоз;

4) хронический лимфолейкоз;

5) хронический миелолейкоз

**13. Резкий нейтрофилёз со сдвигом влево до миелоцитов чаще наблюдается при:**

1) острой кровопотере;

2) хроническом миелолейкозе;

3) остром воспалении;

4) хроническом лимфолейкозе;

5) лимфогранулематозе

**14. Морфологическим субстратом миеломы являются:**

1) миелоциты;

2) меланоциты;

3) плазмоциты;

4) М-белок;

5) остеобласты

**15. Спленомегалия может наблюдаться при:**

1) наследственном микросфероцитозе;

2) В12-дефицитной анемии;

3) талассемии;

4) болезни Верльгофа;

5) болезни Верльгофа, талассемии, В12-дефицитной анемии, наследственном микросфероцитозе

ОТВЕТЫ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вариант 1 | Ответ | Вариант 2 | Ответ |
| 1 | 1 | 1 | 4 |
| 2 | 2 | 2 | 2 |
| 3 | 3 | 3 | 5 |
| 4 | 4 | 4 | 2 |
| 5 | 3 | 5 | 4 |
| 6 | 2 | 6 | 1 |
| 7 | 2 | 7 | 5 |
| 8 | 3 | 8 | 4 |
| 9 | 3 | 9 | 3 |
| 10 | 4 | 10 | 5 |
| 11 | 3 | 11 | 1 |
| 12 | 2 | 12 | 3 |
| 13 | 1 | 13 | 2 |
| 14 | 3 | 14 | 3 |
| 15 | 3 | 15 | 5 |

Литература

1. Внутренние болезни. Учебник для вузов / под редакцией Мартынова А.И., Мухина Н.А., Моисеева В.С., и др.- М.: «ГЭОТАР- Медиа, 2009.
2. Внутренние болезни. Учебник для вузов /под редакцией Маколкина В.И., Овчаренко С.И.- М.: «Медицина», 2005.
3. Руководство по диагностике и лечению внутренних болезней / под редакцией Померанцева В.П., 3-изд. М.: Всероссийский учебно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2001.
4. Гематология. Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщаков Е.Ф., Демихов В.Г СПб ООО «Д.П.», 2007.
5. Руководство по гематологии. Под редакцией академика А.И.Воробьева. Издание четвертое. Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва 2007.
6. Атлас-справочник «Гематология». В.Хоффбранд, Дж.Петтит. Перевод с английского Н.А.Тимониной. Редактор перевода к.б.н. Е.Р.Тимофеева. «Практика» Москва, 2007.
7. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. А.М.Ковригина, Н.А.Пробатова. «Медицинское информационное агентство» Москва 2007.
8. Диагноз: Лимфома. А.А.Вольченко, Н.Н.Вольченко, А.В.Петроченков. Практическая медицина Москва 2010.
9. Клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий. Москва, 2014.
10. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом. Москва, 2014.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Москва, 2014