ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ.

Лимфогранулематоз - первичное опухолевое заболевание лимфатической системы. Процесс возникает уницентрично и распространяется метастатическим путем. В 1832 году Ходжкин описал 7 больных с поражением лимфатических узлов и селезенки. Название "болезнь Ходжкина" предложил Уилкс в 1865 году.

Встречаемость.

Лимфогранулематозу свойственна "двугорбая" возрастная кривая заболеваемости: повышение у лиц старше 50 лет, характерное вообще для всех опухолей, и в возрастной группе 16-30 лет. Лимфогранулематоз встречается в 3 раза чаще в семьях, где уже были зарегистрированы такие больные, по сравнению с семьями, где их не было. Однако матери, больные лимфогранулематозом, рождают здоровых детей. Мужчины составляют 60-70% заболевших лимфогранулематозом. Но при нодулярном склерозе соотношение полов обратное.

Этиология.

 Этиология окончательно не ясна. Некоторые считают, что лимфогранулематоз ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барра. По крайней мере, в 20% клеток Рида-Штейнберга (Березовского-Штейнберга, Reed-Sternberg) находят генетический материал этого вируса. Генез клеток, которые патогномоничны для лимфогранулематоза, то есть клеток Reed-Sternberg - не ясен. Это многоядерные клетки, которые несут на своей поверхности антигены характерные как лимфоидного ростка, так и для моноцитоидного ростка.

Патологическая анатомия.

 Субстратом лимфогранулематоза считается полиморфноклеточная гранулема, образованная лимфоцитами, ретикулярными клетками, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и фиброзной тканью. Лимфогранулематозная ткань в начале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань узла и стирает его рисунок. Гистологической особенностью лимфогранулемы являются гигантские клетки Березовского-Штернберга. Это крупные клетки диаметром 25 мкм и больше (до 80мкм), содержащие 2 и более овальных или круглых ядра. Ядра часто располагаются рядом, создавая впечатление зеркального изображения. Хроматин ядер нежный, расположен равномерно, ядрышко крупное, четкое, в большинстве случаев эозинофильное.

|  |  |
| --- | --- |
| Лимфоидное преобладание | обязательно присутствуют клетки Reed-Sternberg, но при этом они окружены большим количеством лимфоцитов. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, а также плазматические клетки немногочисленны или отсутствуют. Выраженных очагов склероза и некроза не наблюдается. Клеток Березовского -Штернберга мало. Это не типичные "диагностические" формы. А более мелкие клетки с широкой светлой цитоплазмой, двухлопастным ядром, с нежным хроматином и небольшим нечетким ядрышком. Этот тип прогностически более благоприятен. Многие считают, что здесь имеется очень хорошая реакция иммунной системы. |
| Нодулярный склероз | Обязательно должны быть клетки Reed-Sternberg. Образуются правильные тяжи коллагена, делящие опухолевую ткань на участки округлой формы. Опухолевая ткань в центре узелка может состоять из зрелых лимфоцитов, среди которых располагаются особенно крупные клетки Штернберга с широкой пенистой цитоплазмой и множеством мелких ядер. |
| Смешанно-клеточный вариант | Морфологически наиболее близок к классическому описанию Штернберга. Клетки очень полиморфны, можно видеть "диагностические" клетки Березовского - Штернберга, эозинофильные, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, реактивные гистиоциты (эпителиоидные клетки), фибробласты, тяжи диффузного фиброза. Клеточные скопления и участки склероза обычно расположены неравномерно, что придает тканевым разрастаниям пестрый вид. Встречаются очаги некроза. |
| Лимфоидное истощение | очень большое количество клеток Reed-Sternberg, между которыми находятся небольшие вкрапления лимфоцитов. Диффузный склероз сопровождается резким преобладанием разрастаний грубый тяжей волокнистой соединительной ткани с выпадением аморфных белковых масс. |

 При прогрессировании заболевания из очагов поражения исчезают лимфоциты, что наглядно отражается в смене гистологических вариантов, которые, в сущности, являются фазами развития заболевания. Наиболее стабилен вариант нодулярного склероза.

Классификация.

Классификация лимфогранулематоза и лимфом по Энн Арбор.

|  |  |
| --- | --- |
| СТАДИЯ | ХАРАКТЕРИСТИКА |
| I | Поражение одной группы лимфатических узлов или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани |
| II | поражение двух и более групп лимфатических узлов под одну сторону диафрагмы |
| III | поражение двух и более групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы |
| III1 |  поражение отдельных лимфатических структур в верхней части брюшной полости (селезенки, лимфатических узлов ворот печени, чревных узлов). |
| III2 | поражение лимфатических узлов нижней половины брюшной полости (парааортальных, подвздошных и брыжеечных узлов). |
| IV | диффузное поражение различных внутренних органов. |
|  | ВСЕ СТАДИИ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА: |
| А | Бессимптомное течение, нет признаков интоксикации. |
| В | необъснимая потеря веса на 10%, беспричинная лихорадка свыше 38 градусов, ночной пот |



Прогностически наличие этих признаков интоксикации является плохим. Ранними признаками неблагоприятного течения болезни являются "биологические" показатели активности. К биологическим показателям относятся:

* увеличение СОЭ более 30 мм/ч,
* повышение концентрации фибриногена более 5 г/л,
* альфа-2-глобулина более 10г/л,
* гаптоглобина более 1.5 мг%,
* церрулоплазмина более 0.4 единиц экстинкций.

Если хотя бы 2 из этих 5 показателей превышает указанные уровни, то констатируется биологическая активность процесса.

 Выделение гистологических вариантов не противоречит представлению о морфологической динамичности болезни и в то же время помогает прогнозу, так как существует определенная зависимость между морфологическим особенностями и течением процесса. Вариант с лимфоидным преобладанием соответствует началу заболевания, он часто определяется при первой стадии. При этой гистологической форме наблюдаются случаи с длительностью болезни 15 лет и более. Нодулярный склероз особенно часто бывает при поражении лимфатических узлов средостения. Этот гистологический вариант поздно генерализуется с появлением общих симптомов. Заболевание при смешанно-клеточном варианте соответствует классическому описанию клиники лимфогранулематоза.

Клинические проявления.

 Клиника лимфогранулематоза весьма разнообразна. Начинаясь в лимфатических узлах той или иной группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы, сопровождаться различно выраженными симптомами интоксикации. Преимущественное поражение того или иного органа или системы и определяет клиническую картину заболевания. Первым проявлением лимфогранулематоза обычно становится увеличение лимфатических узлов; в 60-75% случаев процесс начинается в шейно-надключичных лимфатических узлах, несколько чаще справа. Как правило, увеличение периферических лимфатических узлов не сопровождается нарушением самочувствия больного.

 Увеличенные лимфатические узлы подвижны, плотноэластичны, не спаяны с кожей, в редких случаях болезненны. Постепенно, иногда быстро увеличиваясь, они сливаются в крупные конгломераты. У некоторых больных (5-25%) возникают боли в увеличенных лимфатических узлах после приема алкоголя.

 У 15-20% больных заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения. Это увеличение может быть случайно обнаружено при флюорографии или проявиться в поздние сроки, когда размеры конгломерата значительны, кашлем, одышкой и симптомами сдавления верхней полой вены, реже - болями за грудиной. Поражение лимфатических узлов средостения типично для нодулярного склероза, при котором общие симптомы появляются поздно, а прогноз при значительных размерах опухолевого конгломерата в средостении плохой.

 В единичных случаях болезнь начинается с изолированного поражения парааортальных лимфатических узлов. Больной жалуется на боли в области поясницы, возникающие главным образом ночью.

 У 5-10% больных заболевание начинается остро с лихорадки, ночных потов, быстрого похудания. Обычно в этих случаях незначительное увеличение лимфатических узлов появляется позднее; заболевание сопровождается ранней лейкопенией и анемией. Часто такое начало ассоциируется с гистологическим вариантом лимфоидного истощения, означает плохой прогноз.

 В период развернутых проявлений заболевания возможно поражение всех лимфоидных органов и всех органов и систем. Селезенка поражается у 25 - 30% больных с первой - второй клинической стадией, диагностированной до спленэктомии. В 75-85% аутопсий явления гиперспленизма не обнаруживается. Поражение вальдейерова кольца - миндалин и лимфоидной ткани глотки - при лимфогранулематозе наблюдается очень редко.

 Наиболее частой среди экстранодальных локализаций лимфогранулематоза является легочная ткань, возможен инфильтративный рост из лимфатических узлов средостения, развитие отдельных очагов или диффузных инфильтратов, иногда с распадом и образованием полостей. Поражения легких обычно не сопровождаются физикальными симптомами. Клетки Березовского-Штернберга в мокроте обнаруживаются редко. Легкие поражаются одинаково часто всем гистологическим вариантами лимфогранулематоза. Довольно часто при лимфогранулематозе обнаруживается скопление жидкости в плевральных полостях. Как правило, это признак специфического поражения плевры, иногда видимого при рентгенологическом исследовании. При этом в плевральной жидкости обнаруживаются лимфоидные и ретикулярные клетки, а также клетки Березовского-Штернберга. Поражение плевры встречается обычно у больных лимфогранулематозом с увеличенными лимфатическими узлами средостения или с очагами в легочной ткани. Опухоль в лимфатических узлах средостения может расти инфильтративно и прорастать в перикард, миокард, пищевод, трахею. Костная система - столь же частая, как и легочная ткань, локализация заболевания (рентгенологически приблизительно у 20% больных) при всех гистологических вариантах. Чаще поражаются позвонки, затем грудина, кости таза, ребра, реже - трубчатые кости. Вовлечение в процесс костей проявляется болями, рентгенологическая диагностика обычно запаздывает. В единичных случаях поражение кости (грудины) может стать первым видимым признаком лимфогранулематоза. Правильный диагноз устанавливают после гистологического исследования удаленной опухоли. Специфическое поражение костного мозга может обусловить лейкотромбоцитопению и анемию или остается бессимптомным. Поражение печени из-за больших компенсаторных возможностей этого органа обнаруживаются поздно. Печень обычно увеличивается, повышается активность щелочной фосфатазы, снижается альбумин сыворотки. Патогномоничных клинических симптомов, специфического поражения печени нет. Диагноз устанавливается по данным биопсии.

 Желудочно-кишечный тракт, как правило, страдает вторично в связи со сдавлением или прорастанием опухоли из пораженных лимфатических узлов. Однако в отдельных случаях встречается лимфогранулематозное поражение желудка и тонкой кишки. Процесс обычно затрагивает подслизистый слой, язвы не образуется. Иногда встречаются поражения центральной нервной системы, главным образом спинного мозга. Они локализуются в мозговых оболочках и дают серьезные неврологические расстройства вплоть до полного поперечного миелита. Весьма часты при лимфогранулематозе разнообразные изменения кожи: расчесы, аллергические проявления, ангидроз, реже бывают специфические поражения. Лимфогранулематозные гранулемы встречаются в почках, молочной железе, яичниках, тимусе, щитовидной железе, мягких тканях грудной клетки, ягодиц.

 Лихорадка при лимфогранулематозе многообразна. Патогномоничного для этой болезни типа лихорадки нет, хотя при подостром течении и терминальных стадиях заболевания часто наблюдается волнообразное повышение температуры с постепенно укорачивающимися интервалами между волнами. Довольно часто встречаются ежедневные кратковременные подъемы температуры. Они начинаются с озноба, заканчиваются проливным потом, но обычно легко переносятся больным. Лихорадка при лимфогранулематозе на первых порах купируется индометацином или бутадионом. Большая или меньшая потливость отмечается почти всеми больными. Проливные ночные поты, заставляющие менять белье часто сопровождают периоды лихорадки и указывают на тяжелое заболевание. Кожный зуд бывает приблизительно у 25-35% больных. Его выраженность весьма различна: от умеренного зуда в областях увеличенных лимфатических узлов до генерализованного дерматита с расчесами по всему телу. Такой зуд очень мучителен для больного, лишает его сна, аппетита, приводит к психическим расстройствам. Наконец, похудание сопровождает тяжелые обострения и терминальные этапы заболевания. Специфических для лимфогранулематоза изменений периферической крови не существует. У большинства больных отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. На поздних этапах, как правило, наблюдается лимфоцитопения. Также может поражаться глазное дно, что проявляется специфической инфильтрацией клетками Reed-Steinberg. Также наблюдаются герпетические поражения.

Диагностика.

Диагностика лимфогранулематоза в настоящее время морфологическая. Даже при достаточно убедительной клинической картине только гистологическое исследование обнаруживающее лимфогранулему позволяет окончательно подтвердить диагноз. Морфологический диагноз может считаться достоверным лишь при наличии в гистологическом варианте клеток Березовского-Штернберга. Гистологический анализ не только подтверждает и устанавливает заболевание, но и определяет его морфологический вариант. Трудна диагностика лимфогистиоцитарного варианта, так как мало клеток Березовского-Штернберга, то за этот вариант можно принять, за одной стороны, реактивную гиперплазию лимфатического узла, а с другой стороны - начало лимфосаркомы. Встречаются трудности и при диагностике ретикулярного варианта лимфоидного истощения, картина которого иногда трудно отличить от саркомы. Морфологический диагноз лимфогранулематоза считается несомненным, если он подтвержден тремя морфологами. Иногда получение материала для гистологического исследования затруднено локализацией очагов поражения в лимфатических узлах средостения или забрюшинного пространства. Для диагностики заболевания, вызвавшего увеличение только лимфатических узлов средостения, применяют диагностическую торакотомию. Локализация лимфогранулематоза только в забрюшинных узлах бывает чрезвычайно редко, но и в подобных случаях требуется гистологическое подтверждение диагноза, то есть, показана диагностическая лапаротомия.

 Распространенность процесса по периферическим лимфатическим узлам определяется пальпацией. Вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, корней легких, легочной ткани, плевры, костей, обнаруживается с помощью рентгенологических исследований, в том числе компьютерной томографии.

 Для исследования парааортальных лимфатических узлов применяют лимфографию. Метод сканирования забрюшинных лимфатических узлов недостаточно точен (процент ложноположительных и ложноотрицательных ответов достигает 30-35%). Лучшим методом является прямая контрастная лимфография (ошибка метода 17-30%).

 С 1971 года диагностическая лапаротомия со спленэктомией для выяснения распространенности процесса у больных лимфогранулематозом рекомендована Международным комитетом по определению стадий в качестве обязательного метода обследования у больных с 1, 2 и 3 стадиями заболевания. Диагностическая ценность операции к настоящему времени не вызывает сомнений - в результате операции установленная до спленэктомии стадия лимфогранулематоза пересматривается у 15-50% больных. Операция дает полную информацию о состоянии селезенки, мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов ворот селезенки и печени, в некоторых случаях позволяет выявить поражение печени (осмотр, краевая биопсия, пункционная биопсия), уточнить состояние забрюшинных лимфатических узлов.

**Верификация** стадии заболевания дополнительными методами исследования, которые включают:

1. сбор подробного анамнеза и врачебный осмотр
2. рентгенография грудной клетки
3. чрезкожная биопсия костного мозга
4. сканирование печени, селезенки и радионуклидное сканирование с помощью Ga67/
5. контрастная ангиография
6. большинству больных на стадиях 1,2, 3А рекомендованы лапаротомия (с взятием ткани лимфатических узлов для гистологического исследования), спленэктомия, биопсия печени. У больных со стадиями 3В и 4 эти процедуры выполнять не обязательно.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Клинический анализ крови: небольшой лейкоцитоз (10-15 на 109 с нейтрофилезом за счет сегментов), иногда эозинофилия.

Биохимический анализ крови: повышение ЛДГ, признаки поражения печени - нарушение функциональных проб - гипопротеинемия. Могут быть признаки холестатической желтухи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

Проводится с другими лимфаденопатиями - лимфомами, метастатическими поражениями лимфоузлов, туберкулезными поражениями лимфоузлов. Основной критерий - биопсия, и морфологическое исследование отпечатка биоптата.

ЛЕЧЕНИЕ.

 Современные методы лечения лимфогранулематоза основываются на концепции излечимости этого заболевания. Пока лимфогранулематоз остается локальным поражением нескольких групп лимфатических узлов (1-2 стадия), его можно излечить облучением. Результаты длительного применения полихимиотерапии "до предела переносимости здоровых тканей" позволяют предположить излечение и при генерализованном процессе.

 **Лучевую терапию** в виде статической рентгенотерапии начали применять при лимфогранулематозе с 1902 году. Принципы излечивающей лучевой терапии впервые обосновал Гилберт в 1928 году. Радикальная лучевая терапия, то есть лучевая терапия в начале заболевания в дозах 35-45 Гр на очаг на достаточные площади (широкие поля, включающие все группы лимфатических узлов и пути оттока), с достаточно высокой энергией пучка (мегавольтная терапия), способна полностью излечить 90% больных с локальными формами заболевания. Исключение составляют больные с 1-2 стадией, у которых лимфатические узлы средостения больше 1/3 поперечника грудной клетки. Эти больные должны получать дополнительно химиотерапию.

 В настоящее время известны 2 модификации радикального облучения при лимфогранулематозе: многопольное, с последовательным облучением относительно большими полями пораженных лимфатических узлов и зон субклинического распространения, и крупнопольное, или мантиевидное, когда патологические и субклинические зоны облучаются практически одномоментно.

 При крупнопольном облучении с использованием гамма лучей создается значительная неравномерность в распределении поглощенных доз в разных точках поля, дозы значительно меньше в латеральных зонах поля. Крупнопольная методика облучения требует четкой дозиметрии, сложных технических приспособлений. Однако по сравнению с многопольным методом применение мантиевидных полей позволяет сократить продолжительности курса лечения и избежать возникновения "горячих" зон на границах полей.

 В нашей стране наибольшее распространение получила методика последовательного многопольного облучения. Суммарная доза в очагах поражения доводится до 40-45 Гр за 4-6 недель, а в зонах профилактического облучения составляет 35-40 Гр за 3-4 недели. При неблагоприятных гистологических вариантах - смешанноклеточном и лимфоидном истощении - доза облучения на очаги поражения увеличивается на 10 Гр. Локальная лучевая терапия применяется и в качестве паллиативного метода в 4 стадии заболевания.

**Химиотерапия** назначается в момент постановки диагноза. Также используют лучевую терапию. Большинство гематологов считает, что необходимо сочетать химио - и лучевую терапию. Правильное лечение первой стадии может привести к полному выздоровлению.

Химиотерапия и облучение всех групп лимфатических узлов очень токсичны. Больные трудно переносят лечение из-за частых побочных реакций, включающих тошноту и рвоту, гипотиреоз, бесплодие, вторичные поражения костного мозга, в том числе острый лейкоз.

СХЕМЫ:

1. МОПП - мустаген, онковир (винкристин), прокарбазин, преднизолон. Применяют по крайней мере, на протяжении 6 циклов плюс 2 дополнительных цикла после достижения полной ремиссии.
2. АБВД - адриамицин (доксрубицин), блеомицин, винбластин, дакарбазин. Эта схема высокоэффективна у больных с рецидивами. При комбинированной химиотерапии чаще используют схему АБВД.
3. МВПП (аналогична схеме МОПП, онковин заменен винбластином в дозе 6 мг/м2).

Если терапия не эффективна или в течение года после достижения ремиссии возникает рецидив то больному проводят более мощную терапию - DexaBEAM: где Деха - дексаметазон, В - BCNU, Е - этапизид, А - араце (цитозар), М- мелфолан. Проводят 2 курса. Если получают эффект, то проводят забор аутологичного костного мозга, или стволовых клеток крови, и делают такому больному аутотрансплантацию. В противном случае наблюдается плохой исход.

Прогноз.

 Наибольшее значение в прогнозе имеет стадия заболевания. У пациентов с 4 стадией заболевания отмечается 75% 5 летняя выживаемость, у пациентов с 1-2 стадией - 95%.

Использованная литература.

1. Руководство по гематологии, 1 том. Под редакцией А.И. Воробьева. Москва, Медицина, 1985г.
2. Классификация злокачественных опухолей, издание 4 дополненное и исправленное, 1989г.
3. Хирургия, руководство для врачей и студентов, Геотар Медицина, 1997г.