

*Опухоли кроветворной и
лимфоидной тканей*

Часть I

Введение

Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей – это заболевания, протекающие с системным или изолированным опухолевым ростом, исходящим из кроветворной ткани.

Заболеваемость гемобластозами относительно невысока (порядка 10 на 100 000 населения в год) и занимает 6—8-е место среди новообразований, составляя 6—7%. В развитых странах гемобластозы определяют около 1% среди всех причин смертности населения. На их долю приходится от 6 до 10% всех случаев смерти от злокачественных новообразований, а среди пациентов в возрасте до 30 лет этот показатель составляет 50%. В большинстве стран соотношение заболеваемости лейкозами и лимфомами составляет 1:1. В Великобритании, Германии, Польше, Финляндии несколько преобладают лейкозы, в США, Канаде, Кубе, Австралии, Израиле — лимфомы.

Среди населения Северной и Северо-Западной Европы (Норвегия, Швеция, Финляндия, Дания), в Канаде, США, Израиле стандартизованные показатели заболеваемости гемобластозами мужского населения составляют 7—10,7 случая, а женского — 5—7 случаев на 100 000 человек.

Среди гемобластозов первое место занимают острые лейкозы (29,1%).

Хронический лимфолейкоз встречается чаще в европейских странах, Канаде, США (от 15 до 40% всех случаев лейкозов), очень редко наблюдается в странах Юго-Восточной и Восточной Азии.

Этиология

По современным представлениям лейкозогенными факторами, способствующими возникновению опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, могут служить вирусы, ионизирующее излучение, химические факторы. В возникновении лейкозов играет роль и наследственная предрасположенность. Соответственно существует несколько теорий происхождения лейкозов.

Вирусная теория

В настоящее время вирусной этиологии лейкозов отдается предпочтение. Возникновение лейкозов связывают с активацией латентных лейкозогенных вирусов. Как правило, это РНК – содержащие вирусы, некоторые формы лейкозов связывают с ДНК – содержащими вирусами. В многочисленных экспериментах с лейкозогенными вирусами животных, в основном, вирусами мышей, а также путем цитогенетического, биохимического и иммунологического исследований лейкозных клеток больных доказано, что лейкозогенные вирусы в результате мутации вызывают активацию клеточных протоонкогенов (нормальных генов роста, имеющих общее с лейкозогенными ретровирусами последовательности РНК). Доказано, что Т-клеточный лейкоз взрослых имеет вирусное происхождение.

Радиационная теория

Доказательствами малигнизующего действия облучения на гемопоэтические клетки, в особенности облучения рентгеновскими лучами, послужило увеличение заболеваемости лейкозами после взрыва атомной бомбы в Японии. Впервые такая связь была прослежена через три года после взрыва, а пик заболеваемости был зарегистрирован 6 лет спустя. Подобные данные о связи лейкозов с рентгеновским облучением были получены в результате достаточно длительного наблюдения за подвергшимися облучению больными, страдавшими анкилозирующим спондилитом и лимфомами, а также за детьми, чьим матерям в диагностических целях проводилась рентгеноскопия матки во время беременности.

Установлено, что рентгеновские лучи являются самым сильным из существующих мутагенов. Вызываемые ими мутации ДНК в радиочувствительных гемопоэтических клетках ведут к нарушениям в критические моменты митоза с последствиями в виде бесконтрольной пролиферации этих клеток и снижения их возможностей в плане дифференцировки. При лучевом канцерогенезе, как и при опухолевой трансформации кроветворных клеток вирусного генеза, мишенью для этой трансформации служит ДНК-клетки.

Генетическая теория

В литературе имеются достаточно убедительные аргументы, указывающие на возможность наследственного предрасположения к лейкозам, что в значительной мере связано с нарушением репарации ДНК. Об этом свидетельствует высокая подверженность лейкозам лиц с болезнью Дауна и анемией Фанкони. Повреждение ДНК при отсутствии ее должной репарации ведет к нарушению генетического кода, ответственного за критические этапы клеточной пролиферации.

Теория химического канцерогенеза

Экспериментально доказана возможность индуцирования лейкозов у животных путем введения канцерогенных веществ (диметилбензантрацен, метилхолантрен). В эксперименте показана возможность стимуляции лейкозогенеза метаболитами триптофана и тирозина. Накоплены данные, указывающие на увеличение риска заболевания лейкозами у людей, имеющих длительный профессиональный контакт с бензолом и летучими органическими растворителями (шоферы, работники кожевенной и обувной промышленности). В последние годы отмечается заметное увеличение частоты острого лейкоза у больных злокачественными новообразованиями, леченных такими цитостатическими препаратами как циклофосфан и метотрексат. Химические вещества экзогенной и эндогенной природы способны вызывать повреждение генома стволовых кроветворных клеток.

Патогенез

В настоящее время общепризнанной является клоновая теория патогенеза гемобластозов, согласно которой лейкозные клетки являются потомством одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы. Мутация родоначальной кроветворной клетки происходит под влиянием этиологических факторов и заключается в повреждении генетического аппарата клетки, в результате чего гемопоэтическая клетка приобретает способность к гиперпролиферации и утрачивает способность к дифференцировке.

Активация протоонкогенов может происходить в результате:

- возникновения точковых мутаций в протоонкогенах;
- амплификации генов (образование множественных копий протоонкогена);
- включения (вставки) промотора (активатора);
- перестройки ДНК путем транслокации хромосомного материала;
- делеции хромосом;
- ингибции антионкогена (гена-протектора)

Продуктами онкогенов являются онкобелки, способные выполнять в процессах злокачественного роста гемопоэтических клеток роль патологических факторов роста, рецепторов факторов роста сигнальных молекул, обеспечивающих вход клетки в митотический цикл и ядерных белков, обеспечивающих транскрипцию ДНК.

Хромосомные аномалии в клетках костного мозга и периферической крови больных острой формой лейкоза обнаруживаются в 90% случаев. Их обнаружение играет важную роль как в прогностическом плане, так и в плане оценки эффекта применяемой терапии. В случае хронического миелоцитарного лейкоза выявляется Филадельфийская хромосома, обнаруженная в лейкозных клетках человека Ноэлем и Хангерфордом в 1961 году. Эту хромосому принято рассматривать как маркер хронического миелоцитарного лейкоза, хотя она обнаруживается и при остром лимфобластном лейкозе. Филадельфийская хромосома является следствием реципрокной транслокации, при которой происходит перенос длинного плеча 22 хромосомы на длинное плечо 9 хромосомы. Это приводит к укорочению 22 хромосомы. Именно она и названа Филадельфийской. Эта реципрокная транслокация ведет к превращению протонкогена в ген, ответственный за образование белка (*белка Абельсона*), усиливающего синтез тирозинкиназы, которая обеспечивает постоянное вхождение клетки в митотический цикл. Онкобелок Абельсона обнаруживается при хроническом миелоцитарном лейкозе и при остром лимфобластном лейкозе.

Таким образом, мутировавшая стволовая кроветворная клетка сохраняет свою функцию деления и производства себе подобных клеток, которые «ничего не умеют» кроме осуществления процессов деления. Отмеченные нарушения в процессах клеточного деления и созревания связывают с нарушением внутриклеточного обмена, структурными изменениями РНК, в нормальных условиях играющую главную роль в процессах созревания и дифференциации клеток, и ДНК, регулирующую процессы пролиферации и являющиеся носителем наследственных свойств.

Лейкозные клетки не способны реализовать ту программу, которую обычно выполняют нормальные зрелые клетки белой крови. Патологические клетки при лейкозе живут значительно дольше, бесконтрольно делятся и, несмотря на то, что клон патологически делящихся клеток невелик, они постепенно накапливаются, создавая значительную массу. Постоянно нарастающая масса лейкозных клеток вытесняет как чисто механически сохранившуюся здоровую популяцию клеток, так и с помощью гуморальных факторов (цитокинов). Выделяя гуморальные ингибиторы, лейкозные клетки способны избирательно угнетать пролиферацию, дифференцировку нормальных лейкоцитов и ускорять вступление их в апоптоз. Так, например, лейкозные клетки обладают способностью вырабатывать большое количество колониестимулирующего фактора. Этот фактор специфически сильнее действует на лейкозные клетки, как стимулятор пролиферации, чем нормальные клетки-предшественницы гемопоэза. Кроме того, нарастающая масса клеток по принципу обратной связи тормозит деление стволовых и полипотентных клеток - предшественников гемопоэза.

Нестабильность генотипа опухолевых клеток ведет к их изменчивости, появлению новых клеточных вариантов и отбору среди них наиболее автономных, все более независимых от регулирующих систем организма, от цитостатических воздействий. Конкретное выражение опухолевого развития при лейкозах заключается во-первых, в угнетении нормальных ростков кроветворения, чаще того ростка, который претерпевает опухолевую трансформацию;

во-вторых, в наступлении бластного криза, то есть смене дифференцированных клеток опухоли бластными элементами, соответствующими в основных своих чертах острому лейкозу;

в-третьих, в процессе прогрессии бластные клетки могут терять ферментную специфичность, характеризующую их принадлежность к тому или иному ряду;

в-четвертых, лейкозные клетки обретают способность к росту вне органов кроветворения; выход бластных элементов в кровь – лейкемизация лейкоза – является этапом прогрессии.

Отражением опухолевой прогрессии является и уход лейкозных клеток из-под контроля цитостатических препаратов с появлением устойчивости к цитостатической терапии, что связано с появлением новых клонов бластных клеток.

Таким образом, если первоначально возникшая опухоль была моноклоновой, т.е. составлена из клеток однотипных, повторяющих все особенности первой мутированной клетки, то в дальнейшем появляются новые мутантные варианты клеток и опухоль будет носить поликлоновый характер.

О появлении нового клона свидетельствует появление нового очага роста лейкозных клеток. Способность к метастазированию является одним из важнейших этапов опухолевой прогрессии.

Инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга ведет к подавлению роста клеток, не вовлеченных в опухолевую трансформацию. Развивается метапластическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза), лимфоцитопения.

При лейкозах рано развиваются вторичные изменения в большинстве органов и систем больного - сердечно-сосудистой системе, почках, органах пищеварения и т.д., которые нередко определяют прогноз заболевания.

При лейкозах снижены защитные свойства организма, происходит угнетение не только клеточного, но и гуморального иммунитета, что обуславливает развитие различных инфекционных заболеваний. Сравнительно часто при лейкозах возникают аутоиммунные осложнения. Патогенез проявлений, характеризующих лейкоз, связаны с изменениями в органах кроветворения. Эти изменения выражаются в системной гиперплазии, метаплазии и в клеточной анаплазии, свойственной любому опухолевому процессу, в том числе лейкозному. При лейкозе этот процесс сопровождается нарушением всех фаз кроветворения — пролиферации молодых клеточных элементов, их созревания, выхода в периферическую кровь, продолжительности жизни.

Дифференцировка клеток крови в ходе гемопоэза

I класс

II класс

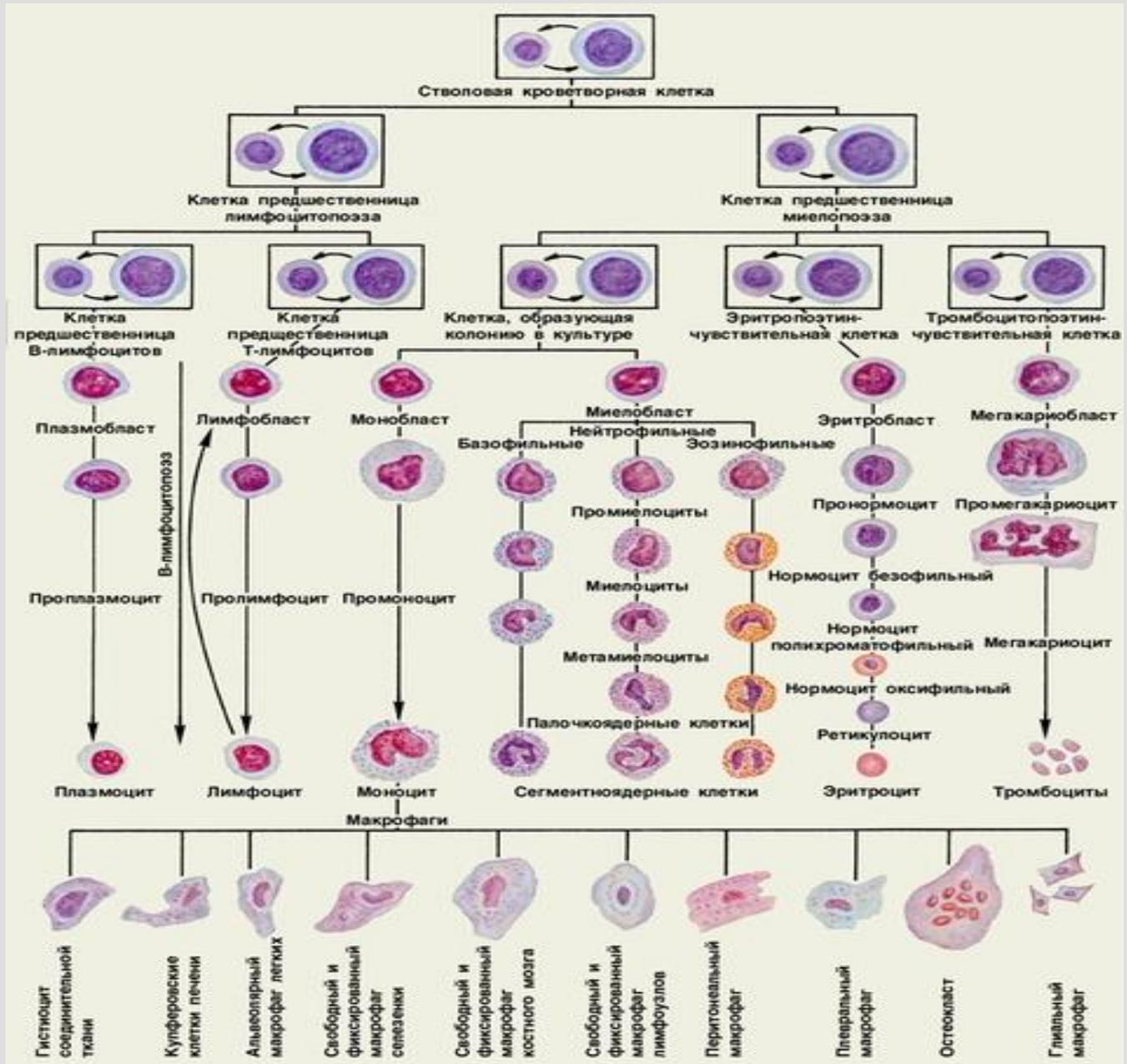
III класс

IV класс

V класс

VI класс

VII класс



Миелодиспластический синдром

Под термином миелодиспластический синдром или миелодисплазия объединяют группу нарушений гемопоэза, включающую первичные, или идиопатические, и приобретенные нарушения кроветворения, развивающиеся на фоне генетических аномалий, вирусных инфекций либо после воздействия ионизирующего излучения, алкилирующих и других химических веществ. Идеопатическую миелодисплазию нередко называют прелейкемией. Заболеваемость данной патологией возрастает прямо пропорционально возрасту. Длительность прелейкемии варьирует от нескольких дней до 11-13 и даже 20-ти лет.

Главная особенность всех миелодисплазий — это некорригируемая цитопения в сочетании с увеличением числа бластных клеток. Для миелодисплазий характерно постепенное повышение количества бластных клеток с высокой вероятностью трансформации в острый миелолейкоз, при котором содержание бластов составляет более 30%. Миелодисплазии подразделяются на цитопению и рефрактерную анемию с числом бластов в костном мозге либо менее 5%, либо от 5 до 20%.

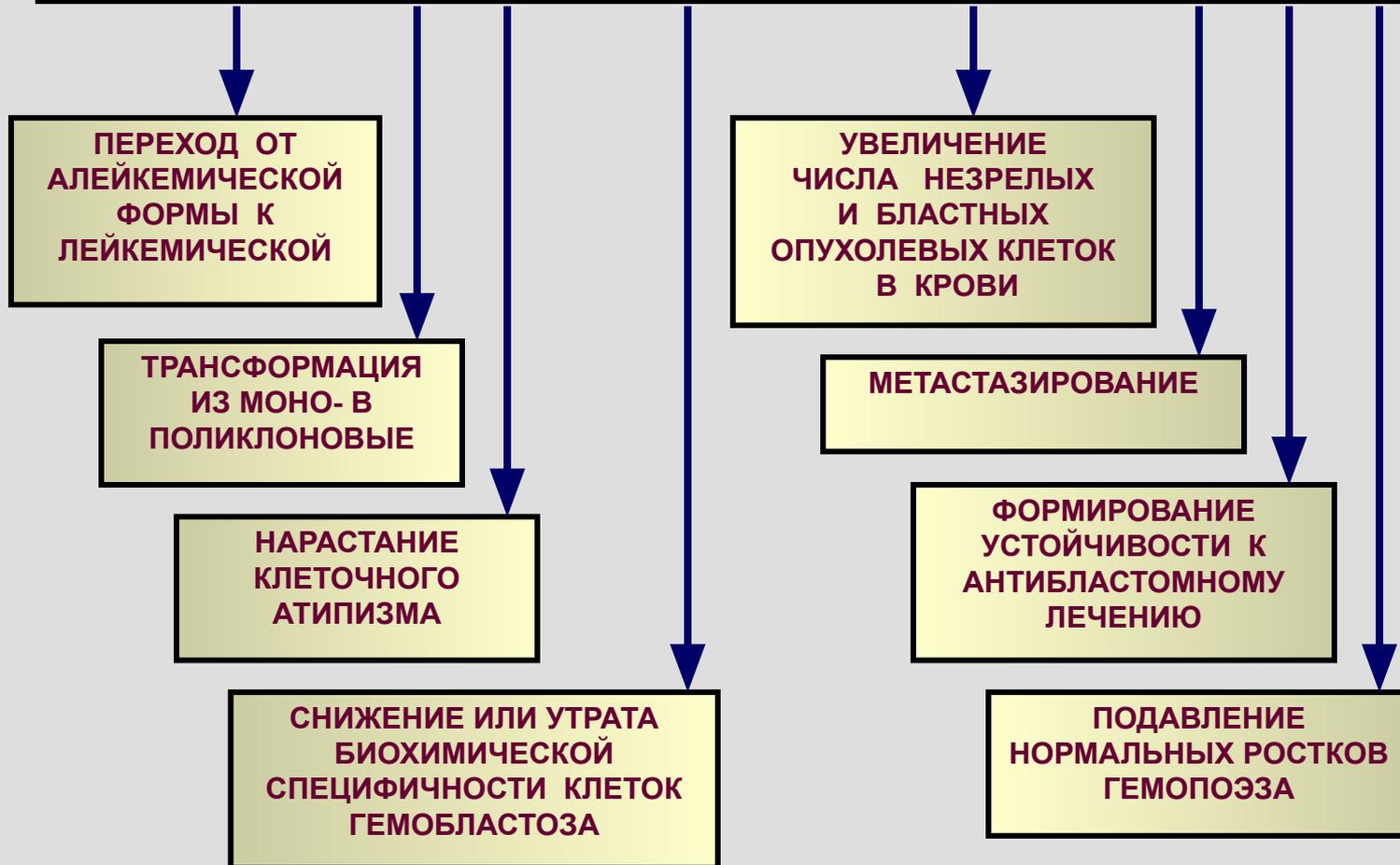
В основе патогенеза миелодисплазий лежит неэффективный гемопоэз, а в частности увеличение частоты митотического деления клеток, нарушение процесса их созревания и, как следствие, их функциональная неполноценность. Диагноз, как правило, ставят случайно, при обращении человека за медицинской помощью по поводу имеющихся признаков анемизации (то есть слабости, повышенной утомляемости, одышки, прогрессирующей потери массы тела), низкой сопротивляемости различным инфекциям, кровоточивости дёсен и т.д.

В ходе обследования в анализах крови выявляют анемию и/или цитопению. В виду резистентности последней к лечению проводят биопсию костного мозга, позволяющую подтвердить наличие миелодиспластического синдрома.

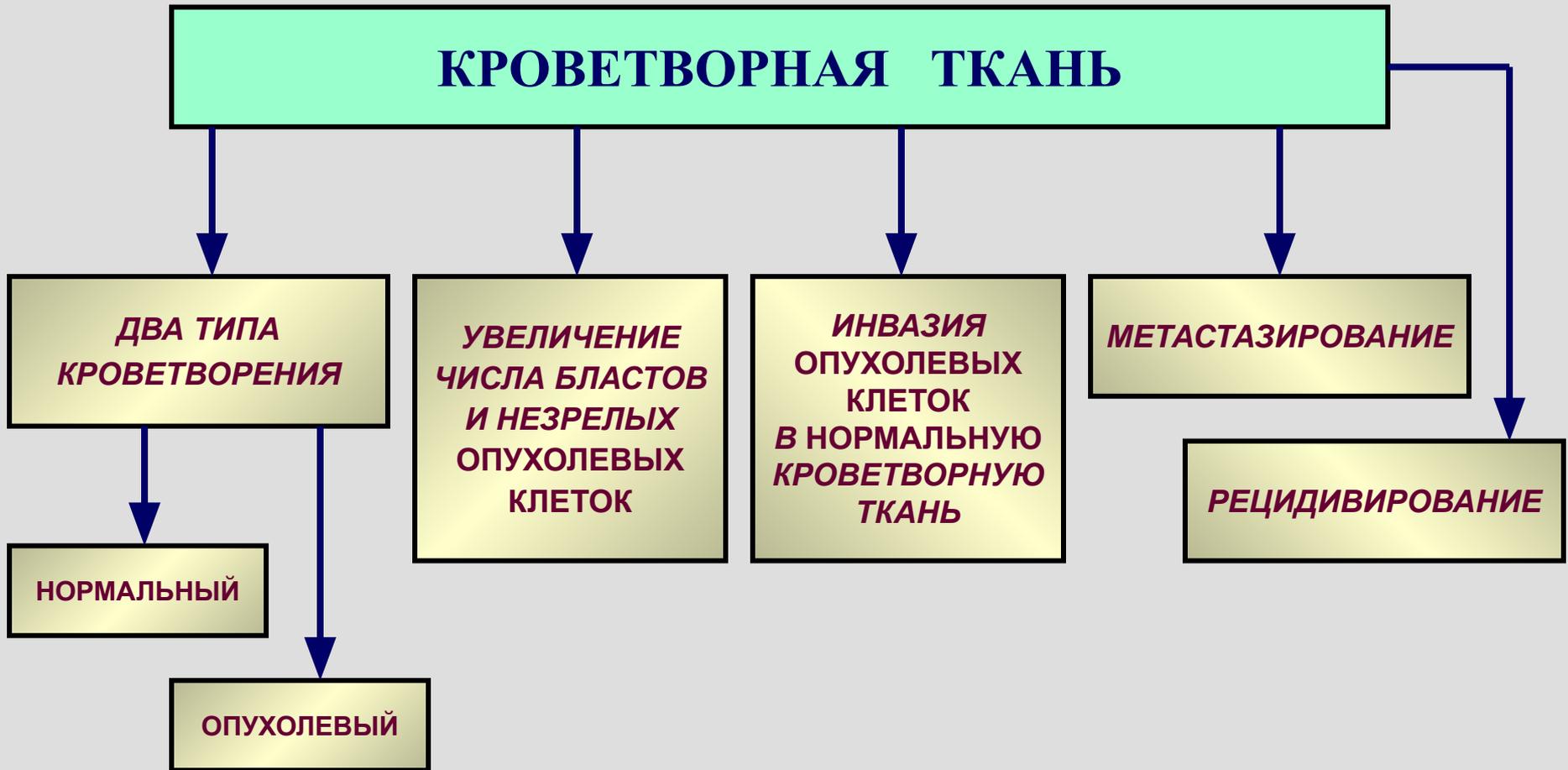
Приблизительно в половине всех случаев миелодисплазия переходит в острый миелолейкоз.

Риск летального исхода напрямую зависит от трансформации миелодисплазии в миелолейкоз. Прогноз определяется показателями бластов в периферической крови, цитогенетическими аномалиями, количеством вовлечённых в патологический процесс ростков гемопоэза и, конечно, степени анемии и/или цитопении.

ПРИЗНАКИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ



ПРОЯВЛЕНИЯ АТИПИЗМА РОСТА



Классификация гемобластозов

Разделяют две группы гемобластозов:

- **лейкозы (лейкемия)** – системные опухолевые заболевания кроветворной ткани.
- **лимфомы** - регионарные опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной ткани.

Злокачественные лимфомы

- Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)
- Неходжинские лимфомы (лимфосаркомы):
 - В - клеточные
 - Т - клеточные

Принципы классификации лейкозов

1. По степени дифференцировки (зрелости) лейкозных клеток выделяют лейкозы:

- острые или бластные лейкозы,
- хронические или цитарные лейкозы.

Для острого лейкоза характерны пролиферация недифференцированных бластных клеток крови и быстрое течение болезни, для хронического лейкоза – пролиферация дифференцированных клеток и длительное течение заболевания.

2. По гистогенезу (происхождению) выделяют гистогенетические формы как острого, так и хронического лейкоза.

3. По количеству лейкозных клеток в крови разделяют варианты лейкозов:

- лейкемические лейкозы,
- сублейкемические лейкозы,
- лейкопенические лейкозы,
- алейкемические лейкозы .

Чаще лейкозы протекают по первому варианту (лейкемический лейкоз), но на фоне лечения у одного больного может наблюдаться переход одного варианта лейкоза в другой.

Классификация гемобластозов

по гистогенезу с учетом цитохимических, иммуноферментных

и

генетических данных

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

лимфобластн
ый

монобластны
й

миелобластный

миеломонобластны
й

эритромиелобластны
й

мегакариобластный

морфологически
недифференцируем
ый

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Миелопролиферативны
е
заболевания

Зрелоклеточные
лимфатические опухоли

Миелопролиферативные заболевания

- Хронический миелолейкоз
- Хронический моноцитарный лейкоз
- Истинная полицитемия (эритремия)
- Сублейкемический миелоз (миелофиброз)
- Эссенциальная тромбоцитемия

Зрелоклеточные лимфатические опухоли

В - КЛЕТОЧНЫЕ

- Хронические В-клеточные лейкозы
- Волосатоклеточный лейкоз
- Лимфоцитомы (селезенки, лимфоузлов, желудка, кишечника и др. органов)
- Миеломная болезнь
- Болезнь тяжелых цепей

Т - КЛЕТОЧНЫЕ

- Хронические Т-клеточные лейкозы
- Болезнь Сезари
- Грибовидный микоз

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ ПО ОБЩЕМУ ЧИСЛУ ЛЕЙКОЦИТОВ (Л) И НАЛИЧИЮ ЛЕЙКОЗНЫХ БЛАСТОВ (Б) В КРОВИ

ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ:

- Л > 25 - 50 · 10⁹/л
- Б - много

СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ:

- Л > нормы < 15-25 · 10⁹/л
- Б - много

ЛЕЙКОПЕНИЧЕСКИЕ:

- Л < 4 · 10⁹/л
- Б - обнаруживаются

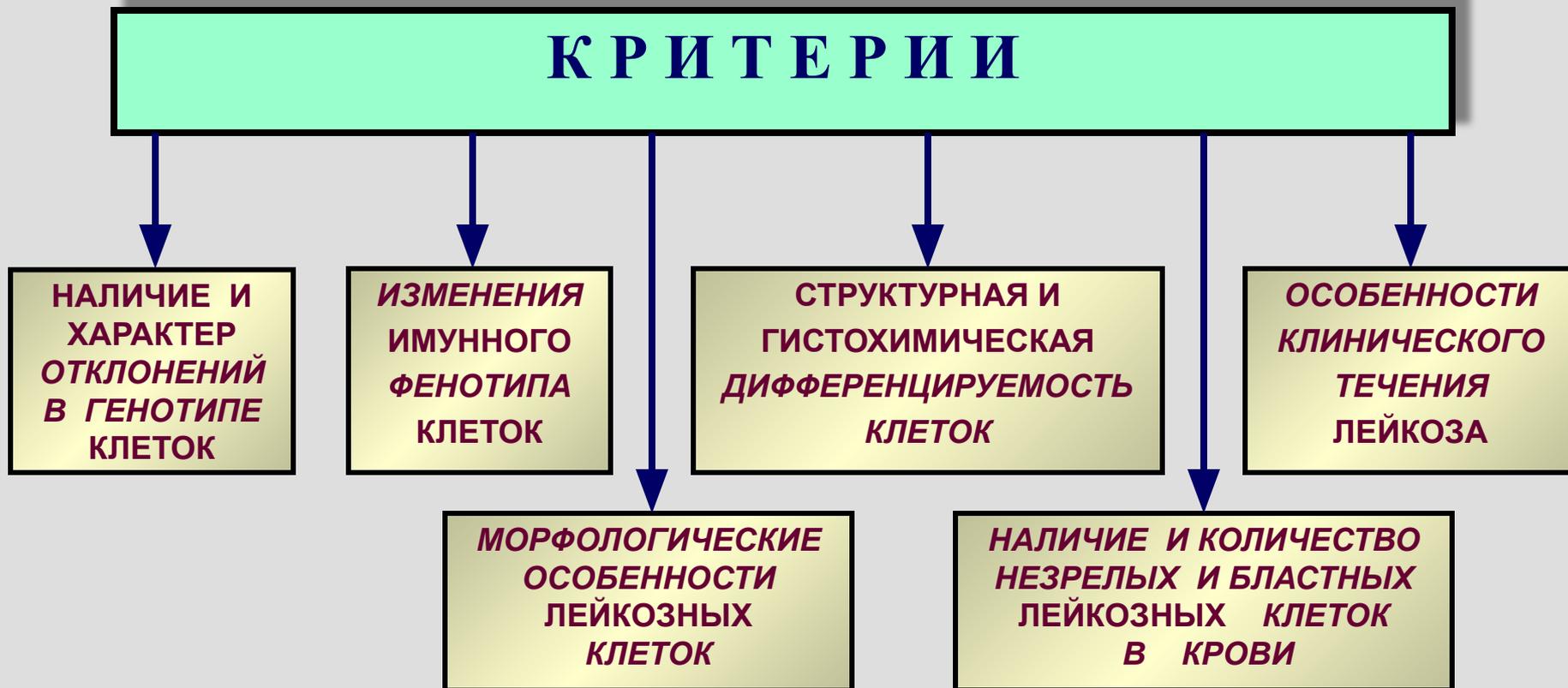
АЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ:

- Л = норма
- Б - не обнаруживаются

Методы морфологической диагностики гемобластозов

- Анализ гемограммы - (гемо- + греч. gramma запись) это схематическая запись результатов количественного и качественного исследования крови.
- Анализ миелограммы - (древне-греческий μυελός — костный мозг + γράμμα запись, изображение) — выраженный в форме таблицы или диаграммы результат микроскопии мазка пунктата костного мозга, отражающий качественный и количественный состав ядродержащих клеток миелоидной ткани.
- Патоморфологический метод:
 - трепанобиопсия
 - биопсия лимфатических узлов и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, легких, печени, почек и др.).

КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ



(1) АНАЛИЗ ГЕМОГРАММЫ

**УВЕЛИЧЕНИЕ
(НО НЕ ВСЕГДА!)
ОБЩЕГО ЧИСЛА
ФЭК ЗА СЧЁТ:**

**КЛЕТОК
ГЕМОБЛАСТОЗА**

**НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК
(ОБЫЧНО – ЛЕЙКОЦИТОВ)**

**ПОЯВЛЕНИЕ/
УВЕЛИЧЕНИЕ
ЧИСЛА БЛАСТНЫХ
И НЕЗРЕЛЫХ
КЛЕТОК
ГЕМОБЛАСТОЗА**

ВАРИАНТЫ:

- ✓ **лейкемический**
- ✓ **сублейкемический**
- ✓ **лейкопенический**
- ✓ **алейкемический**

(2) АНАЛИЗ ГЕМОГРАММЫ

АНЕМИЯ

ТРОМБОЦИТО-
ПЕНИЯ

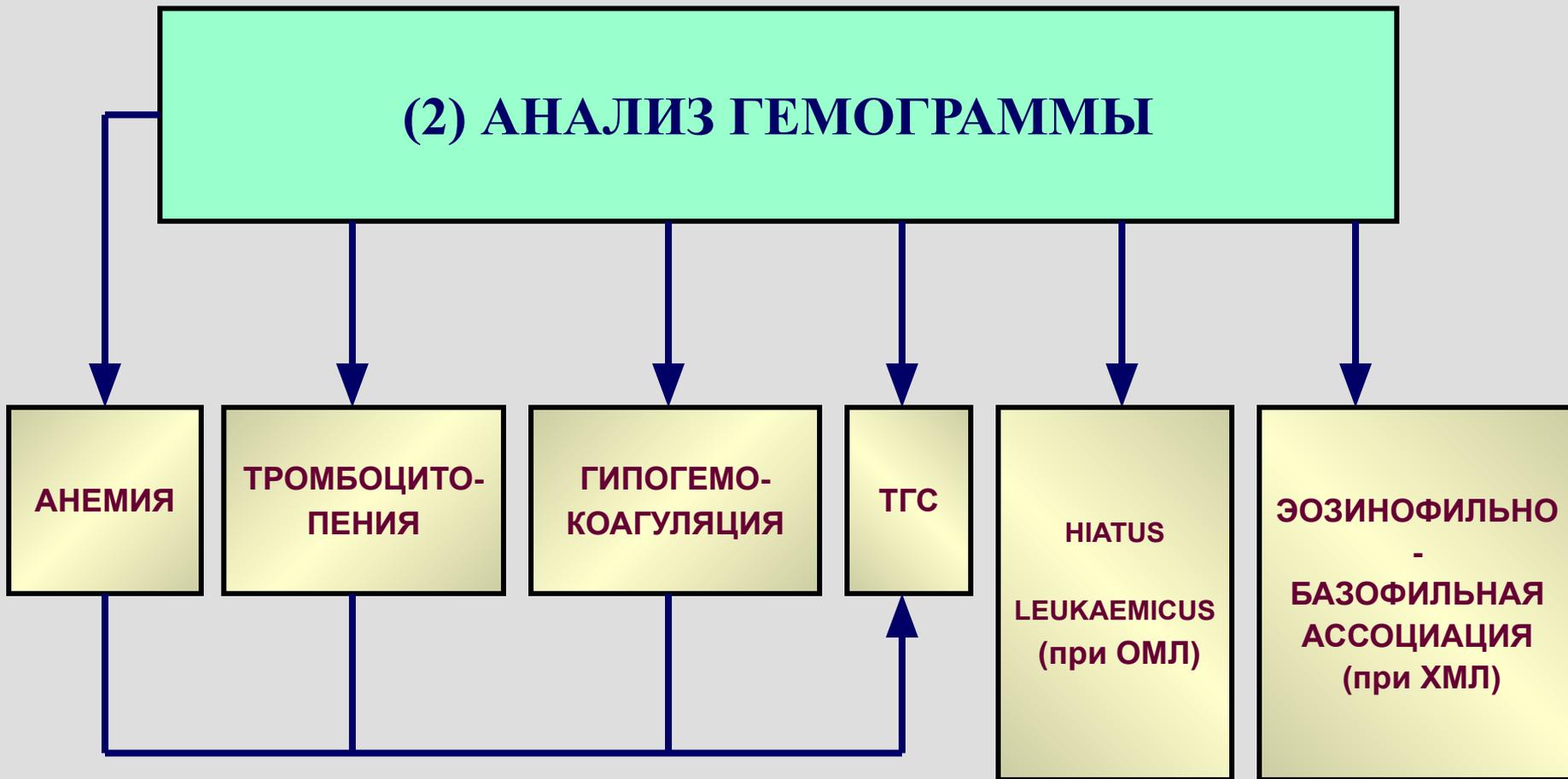
ГИПОГЕМО-
КОАГУЛЯЦИЯ

ТГС

HIATUS

LEUKAEMICUS
(при ОМЛ)

ЭОЗИНОФИЛЬНО
-
БАЗОФИЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
(при ХМЛ)



ПРОЯВЛЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО АТИПИЗМА ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК

**ПРЕКРАЩЕНИЕ
СИНТЕЗА
ЛЕЙКОЗНЫМИ КЛЕТКАМИ
ОТДЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ**

**БИОСИНТЕЗ
КЛЕТКАМИ ЛЕЙКОЗА
НОВЫХ ДЛЯ НИХ
БЕЛКОВ**

**ПАРА- И
ДИСПРОТЕИНЕМИЯ**

ПРОЯВЛЕНИЯ СТРУКТУРНОГО АТИПИЗМА

КЛЕТОЧНЫЙ

УВЕЛИЧЕНИЕ
ОБЪЁМА
КЛЕТОК

УВЕЛИЧЕНИЕ
ОБЪЁМА ЯДЕР
КЛЕТОК

ИЗМЕНЕНИЕ ФОРМЫ
КЛЕТОК
И ИХ ОРГАНЕЛЛ

УВЕЛИЧЕНИЕ
ЯДЕРНО-
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО
СООТНОШЕНИЯ

ТКАНЕВОЙ

НАЛИЧИЕ ДВУХ ТИПОВ
КЛЕТОК: НОРМАЛЬНЫХ
И ОПУХОЛЕВЫХ
В КОСТНОМ МОЗГЕ
И КРОВИ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙКОЗОВ

ОСТРЫЕ

< 2 – 18 мес,
ремиссии < 5 – 10 лет

- ✓ много бластов
- ✓ нарастающая анемия
- ✓ значительная тромбоцитопения

- значительная

*ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕЧЕНИЯ*

*ИЗМЕНЕНИЯ
В КРОВИ*

*ВЫРАЖЕННОСТЬ
ОПУХОЛЕВОЙ
ПРОГРЕССИИ*

ХРОНИЧЕСКИЕ

> 2 – 4 лет,
ремиссии >15 лет

- ✓ мало бластов или нет
- ✓ анемия не выражена
- ✓ тромбоцитопения не выражена

- незначительная

Патоморфология острых лейкозов

Прижизненная морфологическая диагностика основана на выявлении в гемограмме, миелограмме и трепанобиоптате бластных клеток.

При этом диагностируется так называемый **лейкемический провал** – резкое повышение бластных клеток в периферической крови при единичных зрелых элементах и отсутствии переходных форм.

Гистогенетическая форма острого лейкоза устанавливается на основании гистохимических реакций (окраска на липиды, ШИК-реакция и другие), т.к. под микроскопом все бластные клетки выглядят одинаково и различия можно определить только с помощью специальных методик

При недифференцированном остром лейкозе все реакции отрицательные, при остром лимфобластном лейкозе – положительна ШИК-реакция, при остром миелобластном лейкозе – положительны реакция на липиды и ШИК-реакция.

Окончательный диагноз острого лейкоза (особенно в тех случаях, когда лейкемические клетки не обнаруживаются в периферической крови) должен ставиться на основании исследования пунктата костного мозга. При этом основным диагностическим признаком является мономорфная картина костного мозга с преобладанием однотипных бластных клеток. Морфологические критерии последних очень изменчивы; как и все опухолевые клетки, лейкемические бласты атипичны, отличаются прогрессирующей анаплазией. По мере прогрессирования заболевания вследствие опухолевой прогрессии и под влиянием цитостатической терапии бластные клетки могут до неузнаваемости изменять свою морфологию, утрачивать ферментную специфичность.

При патологоанатомическом исследовании трупов умерших от острых лейкозов характерны

- 1) анемический синдром (бледность кожных покровов и слизистых оболочек);
- 2) геморрагический синдром, который проявляется кровотечениями и кровоизлияниями во внутренних органах.

Геморрагический синдром развивается вследствие:

- тромбоцитопении (за счет вытеснения лейкозными клетками),
 - лейкозной инфильтрации печени и снижении синтеза протромбина,
 - инфильтрации стенок сосудов лейкозными клетками, что повышает сосудистую проницаемость;
- 3) язвенно-некротические изменения (ангина, стоматит, фарингит, эзофагит, энтероколит), тяжелые инфекционные осложнения (пневмонии, сепсис), возникающие в связи с развитием иммунодефицитного состояния;
 - 4) поражение кроветворной системы – гиперплазия костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, лимфоидного аппарата кишечника
 - 5) лейкозная инфильтрация внутренних органов – печени, почек, легких, ЦНС

Патоморфология хронических лейкозов

Диагноз хронического лейкоза основывается на:

- выявлении в гемограмме клеток V и VI классов, в период обострения характерен бластный криз;
- изменении органов системы кроветворения:
 - «пиоидный» (зеленоватый гноевидный) костный мозг
 - лейкозная инфильтрация лимфатических узлов
 - гиперплазия селезенки, вилочковой железы;
- лейкозной инфильтрации внутренних органов – печени, почек, легких, ЦНС
- анемическом синдроме вследствие вытеснения опухолевыми клонами всех остальных клеточных элементов костного мозга
- геморрагическом синдроме
- язвенно-некротических изменениях внутренних органов, чаще - при обострении лейкоза

Дифференциальная диагностика лейкозов

ОСТРЫЙ	ХРОНИЧЕСКИЙ
Молодой возраст, болеют дети(редко старики)	Средний и пожилой возраст
Лейкемический провал (гемограмма по типу ножниц)	Наличие всех клеток (зрелые, промежуточные формы), но бласты>N
Выражен геморрагический синдром и язвенно-некротические процессы в слизистых оболочках	Геморрагический синдром и язвенно-некротические процессы при обострении (бластный криз)
Незначительное увеличение печени, селезенки, л/у	Значительное увеличение печени, селезенки, л/у

Исходы острых и хронических лейкозов

- выздоровление больных при применении современной цитостатической терапии
- длительные ремиссии
- летальный исход вследствие:
 - а) кровоизлияния в мозг
 - б) желудочно-кишечного кровотечения
 - в) язвенно-некротических осложнений (пневмония, сепсис)
 - г) печёночно-почечной недостаточности