Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

РЕФЕРАТ

**«Патологическая анатомия миеломной болезни»**

**Выполнил:** ординатор 2-го года

Воробович Никита Сергеевич

**Специальность:** патологическая анатомия

**Руководитель:** зав. кафедрой, К.М.Н.,

[Хоржевский Владимир Алексеевич](https://krasgmu.ru/index.php?page%5bcommon%5d=user&id=1608)

Красноярск, 2022

**ВВЕДЕНИЕ**

**МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ** (син.: *множественная миелома, плазмоцитома, болезнь Рустицкого — Калера*) — заболевание, в основе которого лежит неопластическая пролиферация в костном мозге и реже других органах плазматических клеток, способных секретировать иммуноглобулины или их фрагменты. Миеломная болезнь относится к злокачественным опухолям системы B-лимфоцитов.

Миеломная болезнь обычно встречается в возрасте старше 40 лет, одинаково часто поражает мужчин и женщин. Распространенность заболевания в западноевропейских странах, СССР и США составляет 1,1—3,1, а смертность — 0,8—1,0 на 100 000 жителей.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Вероятной представляется гипотеза соматической мутации в иммунокомпетентных B-лимфоцитах. Специфических хромосомных аберраций при миеломной болезни не выявлено.

Иммунохимическая классификация М. б. основана на различии классов иммуноглобулинов (парапротеинов), синтезируемых и секретируемых мутантными плазматическими клетками. Выделяют G-, А-, D- и E-миелому. Количество больных G-миеломой составляет около 60%; А-миеломой — около 25%; D-миеломой — около 3% от всех больных; Е-миелома относится к числу редчайших форм. Кроме того, выделяют миелому Бенс-Джонса, при которой парапротеин представлен димерами легких цепей типах или X. Описывают также так называемую несекретирующую миелому, при которой парапротеин не выявляется ни в сыворотке крови, ни в моче, что связывают с нарушением механизма синтеза и секреции парапротеина плазматическими клетками.

**ПАТОГЕНЕЗ**

Патогенез миеломной болезни связан с пролиферацией в костном мозге и реже в других органах плазматических клеток, обладающих свойством инфильтрирующего деструктивного роста с секрецией моноклонального высокомолекулярного иммуноглобулина (парапротеина) и с подавлением нормальных клонов [иммунокомпетентных клеток](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%98%D0%9C%D0%9C%D0%A3%D0%9D%D0%9E%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%9F%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%9D%D0%A2%D0%9D%D0%AB%D0%95_%D0%9A%D0%9B%D0%95%D0%A2%D0%9A%D0%98%22%20%5Co%20%22%D0%98%D0%9C%D0%9C%D0%A3%D0%9D%D0%9E%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%9F%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%9D%D0%A2%D0%9D%D0%AB%D0%95%20%D0%9A%D0%9B%D0%95%D0%A2%D0%9A%D0%98).

Следствием опухолевого роста плазмоклеточных инфильтратов в костном мозге является деструкция костей скелета. Внекостномозговые миеломы могут обладать свойством злокачественных опухолей, развивающихся в различных органах и тканях (желудок, кишечник, легкие, лимф. узлы и т. д.), при этом процесс метастазирования, по-видимому, также имеет место.

Секреция в кровяное русло и в окружающие ткани парапротеина обусловливает развитие так называемого гипервискозного синдрома (синдрома повышенной вязкости крови) и тканевого дис-(пара-) протеиноза. Подавление нормальных клонов иммунокомпетентных клеток приводит к развитию иммунодефицитного синдрома, при к-ром отмечается склонность к повторным (особенно респираторным) инфекциям. Важным звеном в патогенезе миеломной болезни считают развитие амилоидоза (параамилоидоза), который наблюдается у 10—20% больных (чаще при D-миеломе и болезни легких цепей) и служит одним из проявлений тканевого диспротеиноза. При этом главной составной частью белка амилоидных фибрилл являются легкие цепи молекулы парапротеина или их фрагменты. Парапротеиноз почек в сочетании с блокадой канальцев белковыми агломератами и часто развивающейся восходящей урологической инфекцией — [пиелонефритом](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%9F%D0%98%D0%95%D0%9B%D0%9E%D0%9D%D0%95%D0%A4%D0%A0%D0%98%D0%A2%22%20%5Co%20%22%D0%9F%D0%98%D0%95%D0%9B%D0%9E%D0%9D%D0%95%D0%A4%D0%A0%D0%98%D0%A2) — составляют патогенетическую основу миеломной нефропатии («миеломная почка») с недостаточностью функции почек и развитием уремии.

**МОРФОЛОГИЯ**

Морфологическим субстратом миеломной болезни являются опухолевые разрастания плазматических клеток, первично возникающие в костном мозге. Процесс локализуется преимущественно в костях и в большинстве случаев сопровождается резким рассасыванием костной ткани. Одновременно, как правило, имеются признаки нарушения белкового обмена в виде тканевого дис- (пара-) протеиноза. Сочетание этих изменений определяет характерную для миеломной болезни патологоанатомическую картину заболевания.

При вскрытии наиболее типичные изменения обнаруживаются в плоских и иногда трубчатых костях. Они хрупкие, мягкие, нередко режутся ножом. Могут наблюдаться переломы, деформация костей, в частности компрессия тел позвонков, иногда со сдавлением спинного мозга. При диффузно-узловатой форме миеломной болезни, которая при развернутой картине болезни встречается наиболее часто, костный мозг на разрезе имеет пестрый вид, содержит множественные серовато-розовые узловатые разрастания различной величины.

В узлах и вокруг них вследствие кровоизлияний и некрозов нередко выявляются темно-красные и желтоватые участки. Опухолевые массы иногда прорастают в прилежащие ткани (мышцы, кожу, плевру, твердую мозговую оболочку и т. д.). При диффузной форме миеломной болезни. костный мозг сочный, пестрый из-за чередования разрастаний плазматических клеток, кровоизлияний, некрозов. Число костных пластинок уменьшено, кортикальный слой истончен. В редких случаях остеопороз отсутствует. Размеры и вес селезенки, печени, лимф, узлов обычно в пределах нормы или несколько увеличены. В ряде случаев отмечается значительное увеличение их объема вследствие массивного специфического поражения. Описаны редкие случаи развития обширных узловатых разрастаний в коже, плевре, легких, почках, в головном мозге и др. Почки могут быть увеличены, бледные, гладкие; при выраженных склеротических изменениях выявляется картина вторично-сморщенной почки. В ряде случаев имеются точечные и пятнистые кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки, ткань внутренних органов. Как правило, обнаруживаются признаки общего малокровия, дистрофии паренхиматозных органов, часто гнойно-воспалительные процессы.

Гистологически в костном мозге при миеломной болезни обнаруживают разрастания плазматических клеток разнообразного вида. Гистологически плазматические клетки при миеломной болезни чаще всего характеризуются грубым, эксцентрично расположенным ядром и довольно обильной базофильной цитоплазмой; иногда ядро с тонкой структурой хроматина содержит 1—3 нуклеолы, а базофилии цитоплазмы выражена слабо. Существуют различные переходные формы между этими вариантами; для М. б. характерно присутствие гигантских дву- и многоядерных плазматических клеток и так наз. пламенеющих клеток, обильная цитоплазма к-рых имеет неровные контуры и розоватый оттенок по краям. Часто встречаются различные варианты плазматических клеток, содержащих ацидофильные тельца Расселла, количество и расположение к-рых в цитоплазме определяют вид клеток, обозначаемых как гроздьевидные (grape cells), ягодовидные (morula cells), тезауроциты (клетки накопления) или клетки Мотта. Нек-рые авторы наблюдали цитохимически негативные кристаллические включения в цитоплазме миеломных клеток.

Электронная микроскопия плазматических клеток при миеломной болезни позволяет выявить гипертрофию протеинсинтезирующих структур — шероховатую эндоплазматическую сеть в виде мешков и цистерн, оттесняющих ядро к периферии, полирибосомы и развитой комплекс Гольджи. Ацидофильные тельца выявляются в виде оптически плотных гранул, содержащих аморфную белковую субстанцию. Полагают, что они состоят из конденсированного парапротеина. В связи с высоким содержанием белка и рибонуклеопротеидов цитоплазма этих клеток резко пиронинофильна, имеет ШИК-положительную реакцию, люминесцирует при окраске тиофлавином Т. Наряду со зрелыми плазмоцитами выявляются плазмобласты, атипичные гигантские одно- и многоядерные клетки. Клеточный состав разрастаний варьирует в различных случаях и нередко отличается в разных участках скелета. Разрастания плазматических клеток могут быть узловатыми, диффузными или диффузноузловатыми. Первый вариант, как показывают результаты трепанобиопсии, встречается гл. обр. в ранние стадии болезни. При этом на фоне нормального костного мозга выявляются множественные, довольно больших размеров (от 200 мкм и более) очаговые разрастания плазматических клеток, проникающие в прилежащую ткань. Прогрессирование миеломной болезни характеризуется развитием диффузной инфильтрации костного мозга плазматическими клетками. Нередко это сопровождается развитием обширных узловатых разрастаний. Число клеток нормального гемопоэза заметно снижено. Могут выявляться поля миелофиброза, жировых клеток. Характерно значительное истончение костных пластинок вплоть до полного их исчезновения на больших участках, расширение каналов остеонов (гаверсовых каналов), частичное разрушение коркового вещества с прорастанием плазматических клеток в надкостницу. Рассасывание костной ткани протекает по типу гладкой, пазушной и остеокластической резорбции. Полагают, что остеопороз обусловлен нарушением процессов костеобразования вследствие повышенной секреции в костном мозге фактора, стимулирующего остеокласты. Репаративные процессы резко снижены, однако в ряде случаев наблюдается очаговое образование кости примитивного строения, преимущественно в области микропереломов и в зонах кровоизлияний по периферии узловатых разрастаний. Изредка рассасывание костной ткани отсутствует, имеет место утолщение костных пластинок.

Микроскопически нередко выявляют узловатые и диффузные пролифераты плазматических клеток в селезенке, печени, лимф, узлах и других органах. Часто обнаруживаются известковые метастазы в почках, легких и других органах. Разницы в частоте и интенсивности специфического поражения внутренних органов при различных иммунохим, вариантах миеломной болезни не найдено.

Тканевый парапротеиноз выражается в скоплении белковых масс в просветах сосудов, белковом пропитывании их стенок и стромы органов, отложении амилоида (параамилоида) и изредка кристаллических веществ. Белковые, амилоидоподобные отложения оксифильны, окрашиваются положительно при ШИК-реакции, в отличие от амилоида не обладают анизотропией. В почках, особенно при длительной протеинурии Бенс-Джонса, развивается картина парапротеинемического нефроза. Характерны обилие белковых цилиндров в канальцах, дистрофия эпителия, его гибель и десквамация, очаговый нефрогидроз, отек, возможна плазмоклеточная инфильтрация стромы. Цилиндры могут быть окружены гигантскими клетками, пропитаны солями кальция. Изменения клубочков незначительны. Имеется утолщение базальной мембраны, отложение белковых веществ в мезангии, иногда гиперплазия его клеток; дистрофия подоцитов с отложением в их цитоплазме белковых гранул. Часто наблюдается [нефросклероз](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%9D%D0%95%D0%A4%D0%A0%D0%9E%D0%A1%D0%9A%D0%9B%D0%95%D0%A0%D0%9E%D0%97). Для М. б. типичен белковый отек ткани легких, стромы миокарда. Амилоид (параамилоид) при М. б. отличается от других его разновидностей высоким содержанием в белковом компоненте низкомолекулярных фрагментов. Амилоид часто не дает положительной реакции с красным конго, метахромазии с метиловым фиолетовым и толуидиновым синим; люминесцирует с тиофлавином T и S, обладает анизотропными свойствами. Характерно преимущественное поражение стенок сосудов, сердца, языка, поперечнополосатых мышц, нервов, кожи, сухожилий и синовиальных оболочек суставов. Возможно массивное отложение амилоида в миеломные узлы в костях с образованием крупных опухолей своеобразного вида. В редких случаях в плазматических клетках и внеклеточно в опухолевых разрастаниях, а также в почках, сосудах роговицы выпадают кристаллические вещества, происхождение к-рых связывают с нарушением синтеза легких х-цепей. При лечении цитостатиками в костном мозге наблюдается снижение объема опухолевых разрастаний в сочетании с развитием гипопластических изменений, полей склероза, образованием несовершенного костного вещества.

При типичном течении основным клин, симптомом являются боли в костях (оссалгии), к-рые чаще всего локализуются в позвоночнике, ребрах, реже — в трубчатых костях и в костях черепа. Рост опухоли или диффузных плазмоклеточных инфильтратов за пределы костной ткани сопровождается корешковымиболями,[параплегиями](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%9F%D0%90%D0%A0%D0%90%D0%9F%D0%9B%D0%95%D0%93%D0%98%D0%AF), [гемиплегиями](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%93%D0%95%D0%9C%D0%98%D0%9F%D0%9B%D0%95%D0%93%D0%98%D0%AF), [экзофтальмом](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%AD%D0%9A%D0%97%D0%9E%D0%A4%D0%A2%D0%90%D0%9B%D0%AC%D0%9C) и т. д. Известны случаи плазмоклеточной инфильтрации плевры или брюшины с развитием специфического [плеврита](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%9F%D0%9B%D0%95%D0%92%D0%A0%D0%98%D0%A2) или [асцита](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%90%D0%A1%D0%A6%D0%98%D0%A2) и с высоким содержанием плазматических клеток и парапротеина в экссудате. При органной локализации плазмоклеточных опухолей (легкие, желудок, кишечник, лимф, узлы, печень, селезенка и др.) клин, картина соответствует таковой при злокачественной опухоли данного органа или дополняется такими симптомами, как увеличение лимф, узлов, печени, селезенки и т. д.

Некоторые исследователи выделяют плазмоклеточную лейкемию как самостоятельную нозологическую форму, которая в отличие от обычной М. б., кроме повышенного содержания плазматических клеток в крови, характеризуется выраженным геморрагическим диатезом, связанным с тромбоцитопенией, быстрым течением и обширной плазмоклеточной инфильтрацией в различных органах.



Рис. 7. Электрофореграмме сывороточных белков в жидкой фазе в норме (вверху) и при миеломной болезни (внизу), для которой характерно наличие М-градиента (указано стрелкой) в зоне гамма-глобулинов (парапротеинов).



Рис. 8. Иммуноэлектрофореграмма сывороточных белков при G-миеломе: 1 — траншеи для антисывороток; 2 — лунка для исследуемой сыворотки (антигена); 3 — дуги преципитации; 4 — преципитационная дуга (М-градиент), характерная для G-миеломы.

При исследовании крови в начале заболевания выявляется ускоренная РОЭ, что связывают с преобладанием в плазме грубодисперсных белков (парапротеинов), к-рые выявляют с помощью электрофореза (рис. 7). Принадлежность парапротеина к одному из классов Ig определяют с помощью [иммуноэлектрофореза](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%98%D0%9C%D0%9C%D0%A3%D0%9D%D0%9E%D0%AD%D0%9B%D0%95%D0%9A%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%A4%D0%9E%D0%A0%D0%95%D0%97%22%20%5Co%20%22%D0%98%D0%9C%D0%9C%D0%A3%D0%9D%D0%9E%D0%AD%D0%9B%D0%95%D0%9A%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%A4%D0%9E%D0%A0%D0%95%D0%97) (см.) с моноспецифическими антисыворотками (рис. 8) или радиальной иммунодиффузии на агаровом геле по Манчини (см. [Иммунодиффузия](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%98%D0%9C%D0%9C%D0%A3%D0%9D%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A4%D0%A4%D0%A3%D0%97%D0%98%D0%AF%22%20%5Co%20%22%D0%98%D0%9C%D0%9C%D0%A3%D0%9D%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A4%D0%A4%D0%A3%D0%97%D0%98%D0%AF)); последний метод применяют также для количественного определения парапротеинов. Этими же методами и с помощью простой диффузии на агаре, при использовании моноспецифических антисывороток против х и К легких цепей, определяют тип легких цепей Ig. Для М. б. характерно снижение (депрессия) концентрации иммуноглобулинов, не относящихся к парапротеину (так наз. «не-М-компоненты», или физиол, иммуноглобулины), с чем связывают нарушение гуморального иммунитета.

По мере прогрессирования заболевания развивается нормохромная нормоцитарная негемолитическая анемия, реже — тромбоцитопения; в крови нередко появляются плазматические клетки, количество к-рых может достигать 10—50% и более от всех клеток крови. В последнем случае обычно говорят о лейкемизации М. б.

У нек-рых больных М. б. при исследовании крови обнаруживаются такие признаки дисгемопоэза, как эритробластемия, макро- и даже мегалоцитоз эритроцитов, лейкемоидные (миелоидный) сдвиг в лейкоцитарной формуле; иногда имеет место лимфоцитоз как отражение иммунопролиферативного процесса в костном мозге.

Из осложнений следует иметь в виду патол, переломы костей в местах опухолевой деструкции их (см. [Переломы](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%95%D0%9B%D0%9E%D0%9C%D0%AB)), развитие геми- и парапарезов и плегий при сдавлении головного или спинного мозга опухолью, растущей из костей черепа или позвонков. Вторичный корешковый синдром возникает в связи с плазмоклеточной инфильтрацией мозговых оболочек и сдавлением корешков спинномозговых нервов.

Развитие параамилоидоза почек в сочетании с блокадой канальцев белковыми агломератами обычно приводит к функциональной недостаточности почек с развитием необратимой уремической интоксикации. Отложение амилоида в миокарде снижает его сократительную способность; известны случаи, когда отложение амилоида в миокарде при М. б. ошибочно диагностировалось как инфаркт или аневризма сердца. Наблюдают также осложнения (полиневропатии, артропатии и т. д.), связанные с различной локализацией параамилоидоза при М. б.

Иногда при М. б., как и при болезни Вальденстрема (см. [Вальденстрема болезнь](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%92%D0%90%D0%9B%D0%AC%D0%94%D0%95%D0%9D%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%95%D0%9C%D0%90_%D0%91%D0%9E%D0%9B%D0%95%D0%97%D0%9D%D0%AC%22%20%5Co%20%22%D0%92%D0%90%D0%9B%D0%AC%D0%94%D0%95%D0%9D%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%95%D0%9C%D0%90%20%D0%91%D0%9E%D0%9B%D0%95%D0%97%D0%9D%D0%AC)), развивается гипервискозный синдром, к-рый слагается из геморрагий и симптомов церебропатии, ретинопатии и связан с циркуляцией в кровяном русле комплексов из глобулиновых молекул. При этом выявляются различные нарушения в свертывающей системе крови. Примерно у 30% больных М. б. при тяжелом течении выявляется повышение содержания кальция в крови более 6 мэкв, что чаще всего связывают с интенсивной резорбцией костной ткани и нарушением выведения кальция с мочой. Клин, картина гиперкальциемии при М. б. выражается гиперрефлексией, мышечной ригидностью, сонливостью, вялостью; у нек-рых больных развиваются дезориентация и даже психозы, а также ступорозные и коматозные состояния, к-рые могут исчезнуть при нормализации уровня кальция в крови.

Большую опасность при М. б. представляют инфекционные осложнения, связанные с иммунодефицитным состоянием. Чаще всего развиваются респираторные инфекции (бронхиты, пневмонии) с затяжным, рецидивирующим течением. Восходящие урол, инфекции служат причиной пиелонефрита; различные гнойничковые поражения кожи и слизистых оболочек могут привести к развитию гнойного менингита, флегмон, сепсиса и т. п. Среди причин смерти больных М. б. преобладают пневмонии, уросепсис, уремия, легочно-сердечная недостаточность. В отдельных случаях смерть обусловлена кровоизлиянием в головной мозг, парапротеинемической комой.