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 болезни Вальденстрема»**

**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**

**Вальденстрема болезнь** (J. G. Waldenstrom, род. в 1906 г., шведский терапевт; син.: *Вальденстрема макроглобулинемия, макроглобулинемический ретикулез, макроглобулинемический ретикулолимфоматоз, макроглобулиновый ретикулез*) — системное заболевание органов кроветворения, характеризующееся неопластической пролиферацией лимфоидных элементов иммунокомпетентной клеточной системы в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, а также в других органах и тканях и сопровождающееся гиперпродукцией иммуноглобулина класса IgM (макроглобулина).

Заболевание развивается в возрасте 40—70 лет, преимущественно у мужчин. Частота его среди населения не уточнена.

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Этиология и патогенез Вальденстрема болезни рассматриваются в общем аспекте этиологии и патогенеза лейкозов. В сообщениях последних лет о семейной предрасположенности к диспротеинемиям (в числе которых описывается и Вальденстрема болезнь) приводятся данные о нарушении генетической регуляции синтеза иммуноглобулинов и наличии мутаций в иммунокомпетентной клеточной системе. Кариологические исследования не выявляют специфических геномных нарушений, хотя некоторые авторы обнаруживают в клетках костного мозга больных большую экстрахромосому (Mg-хромосома); последнюю рассматривают как маркер макроглобулинсекретирующего клеточного клона.

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ**

Характерна распространенная пролиферация клеток, наиболее выраженная в лимфатических узлах, костном мозге, селезенке, печени, желудке, кишечнике, а также в подкожной и жировой клетчатке, веществе и оболочках головного мозга и в других органах.

При аутопсии обнаруживается умеренное увеличение лимфатических узлов, чаще глубоких, размер которых редко превышает 20 мм; иногда — их универсальное увеличение. Встречаются узловатые разрастания в области средостения, в брыжейке. Часто отмечают гепатоспленомегалию, множественные кровоизлияния в головном мозге, слизистых оболочках и серозных покровах, легких и других органах. При микроскопии в лимф, узлах наблюдается стирание рисунка в связи с массивной пролиферацией клеток типа лимфоидных, число фолликулов резко уменьшено; при обзорных окрасках фолликулы полностью не различимы; капсула лимф, узла и окружающая жировая клетчатка также инфильтрированы лимфоидными клетками. При импрегнации серебром по Папу, Гомори или Футу выявляется относительно сохраненная строма, представленная утолщенными ретикулиновыми волокнами с резко выраженной аргентофилией, особенно по периферии лимфатических узлов. В участках инфильтрации выявляются лимфоциты разной зрелости, лимфоидно-ретикулярные (по классификации Рора) и плазматические клетки. Обнаруживаются также гистиоциты, тучные клетки, макрофаги, в цитоплазме последних нередко содержатся шаровидные коагуляты, окрашивающиеся гематоксилин-эозином и при ШИК-реакции в розовый, а иногда в зеленоватый цвет. Характерны глыбчатые и аморфные ШИК-положительные включения в ядрах и цитоплазме лимфоцитов, плазматических и ретикулярных клеток. Пролиферация клеток в костном мозге и селезенке носит очаговый или диффузный характер.

В отличие от миеломы, массивное разрушение костной ткани при Вальденстрема болезни наблюдается редко. Пролиферация клеток в строме почек сочетается с утолщением мембран клубочков, наличием аморфных белковых масс, иногда закрывающих просвет капилляров. В таких случаях при флюоресцентной микроскопии со специфическими сыворотками в области сосудистых петель клубочков обнаруживается свечение. В просветах канальцев — белковые цилиндры; в клетках эпителия — выраженные дистрофические изменения. В сосудах различных органов можно видеть белковые преципитаты с пропитыванием сосудистой стенки и окружающих тканей белком.

Клиническая картина заболевания слагается из признаков системной гиперплазии лимфоидной ткани и симптомов, связанных с циркуляцией в кровеносном русле избытка высокомолекулярного белка — IgM. Больные часто отмечают кровоточивость из носа, десен, кровоизлияния в кожу, ослабление зрения, чувство тяжести в голове. Иногда жалобы ограничиваются указанием на общую слабость и недомогание. Обнаруживается умеренное увеличение подкожных лимфатических узлов, увеличение селезенки и печени. Костные изменения редки.

Рентгенологически иногда выявляются мелкие очаги деструкции в плоских и трубчатых костях на фоне общего пороза; редко деструктивный процесс напоминает множественную миелому. Картина крови не типична: часто наблюдается нормохромная, нормоцитарная анемия, нерезкий лейкоцитоз с лимфоцитозом и умеренным моноцитозом; в ряде случаев — лейкоцитарная формула нормальна. Характерна резко ускоренная РОЭ: 50—70 мм/час.

В пунктате костного мозга — до 40—70% клеток лимфоидного ряда, которые под световым микроскопом не отличимы на первый взгляд от нормальных лимфоцитов. Однако многие из них характеризуются эксцентрично расположенным ядром (рис. 1) с нежнопетлистой сетью хроматина. Цитоплазма клеток резко базофильна, с наличием зоны просветления; в ней часто видны мелкие вакуоли, иногда, светлые включения; если пос ледние занимают почти всю цитоплазму, оттесняя ядро к периферии, клетка приобретает вид виноградной грозди (grape cell). Сочетание в одной клетке морфологических признаков ретикулярной, плазматической клетки и лимфоцита дало основание нек-рым авторам обозначить ее как лимфо-ретикулярную клетку, лимфоплазмоцит, гистолимфоплазмоцит, протеинлимфоцит. При исследовании под электронным микроскопом в указанных лимфоидных элементах обнаруживают развитые структуры эндоплазматической сети с «сидящими» на мембранах полирибосомами, что свидетельствует об активной белковообразующей функции этих клеток. Зрелость ядер (по распределению хроматина и наличию нуклеол) неодинакова в различных клетках. Характерно увеличение в сыворотке крови общего белка (до 9—12 г%), однако это увеличение не достигает уровня гиперпротеинемии при миеломной болезни.

Циркуляция в кровяном русле большого количества (до 4—5 г%) грубодисперсного белка обусловливает повышенную вязкость крови, что ведет к замедлению скорости кровотока и развитию стазов в мелких сосудах с последующим тромбообразованием и разрывом сосудистой стенки. Последнее клинически проявляется возникновением ретинопатии, церебропатии, кровоточивости и др. При офтальмоскопировании глазного дна можно увидеть расширенные извитые сосуды с перетяжками, микроаневризмами и множественными кровоизлияниями по их ходу (fundus paraproteinaemicus). Аналогичные стазы в сосудах головного мозга могут привести к так наз. макроглобулинемической парапротеинемической коме — развитию сопорозного состояния при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. Обычно при этом состоянии усиливаются проявления геморрагического синдрома. Кровоточивость может быть обусловлена как функциональной неполноценностью тромбоцитов, окутанных «муфтой» из белка, так и торможением активности отдельных факторов свертывающей системы избытком макроглобулина.

По течению заболевания Мак-Каллистер (В. D. McCallister) с соавт, выделяет три формы Вальденстрема болезни: прогрессирующую, медленно прогрессирующую и бессимптомную. Для первых двух форм характерна вся вышеизложенная симптоматика, различается она только по времени появления их. Продолжительность заболевания составляет в среднем 3—5 лет (Мак-Каллистер с соавт.), по отдельным наблюдениям — до 10 и более лет. Бессимптомная форма наблюдается, как правило, у лиц в возрасте старше 60 лет и отличается отсутствием клинических признаков заболевания, сравнительно невысоким содержанием макроглобулина IgM. В крови выявляется ускоренная РОЭ, иногда умеренная анемия. В костном мозге — незначительнее увеличение количества лимфоцитов и плазматических клеток. Длительное доброкачественное течение позволяет нек-рым авторам выделить эту форму В. б. под названием эссенциальной доброкачественной макроглобулинемии. Однако иногда, после более чем 10 лет бессимптомною течения, развивается типичная картина В. б., что дает основание считать эту форму преклинической стадией заболевания. Некоторые авторы выделяют злокачественную форму В. б., продолжительность к-рой не превышает 2,5 лет.

Осложнения возникают на фоне и в связи со специфической инфильтрацией органов лейкозными (лимфоидными) клетками, нарушением микроциркуляции крови в кровеносных сосудах и дефицитом нормальных иммуноглобулинов. Последнее обусловливает так наз. синдром недостаточности антител (иммунодефицитный синдром, «иммунный парез» по Пенни).

Поражение ночек выражается в нарушении клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Редко наблюдается почечная недостаточность с уремической интоксикацией.

Поражение дыхательного аппарата связано с лимфоидными инфильтрациями, легочным диспротеинозом и присоединяющимися инфекциями. Боллинелли (R. Bollinelli) различает специфические инфильтративные, инфекционные и смешанные пневмопатии.

Часто поражается печень (гепатомегалия, желтуха), что, возможно, связано с агломерацией макроглобулинов в сосудах печени в сочетании с лимфоидной интерстициальной инфильтрацией. Нередко отмечают генерализацию инфекционного процесса с развитием общего сепсиса.

**ДИАГНОЗ**

При наличии клинических симптомов и увеличении количества общего белка сыворотки решающим в диагностике является выявление М-градиента на электрофореграмме сывороточных белков.

При электрофорезе белков на бумаге или полиакриламидном геле выявляется узкая полоса, а при электрофорезе со свободной границей — узкий высокий пик в зоне гамма-, бета-глобулинов или между ними. Идентификация макроглобулина (IgM) производится с помощью иммунного электрофореза с моноспецифической антисывороткой против IgM или методом седиментационного анализа (мол. вес 900 000 и более, константа седиментации 19S).

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Чаще всего проводится с миеломной болезнью. При последней также выявляется М-градиент, однако он относится и к другим классам иммуноглобулинов (G, A, D, Е). Кроме того, для миеломной болезни характерны изменения в костях, выраженное увеличение плазматических клеток в костном мозге.

Необходимо различать вторичную (симптоматическую, факультативную) макроглобулинемию, к-рая иногда наблюдается при раке, различных формах коллагенозов, аутоагрессивных (люпоидный) гепатитах, циррозах печени и др. Дифференциальная диагностика строится на преобладании клинических симптомов основного заболевания и отсутствии клинических и морфологических признаков (по данным пункции костного мозга, трепанобиопсии и биопсии лимфатических узлов) Вальденстрема болезни.

**ПРОГНОЗ**

Прогноз в значительной мере определяется характером течения, выраженностью геморрагических и инфекционных осложнений. Полного выздоровления при В. б., как и при всяком лейкозном процессе, не наблюдается, однако при отсутствии выраженных геморрагий и септических осложнений больные длительное время (до 9 —13 лет) остаются ограниченно трудоспособными.