



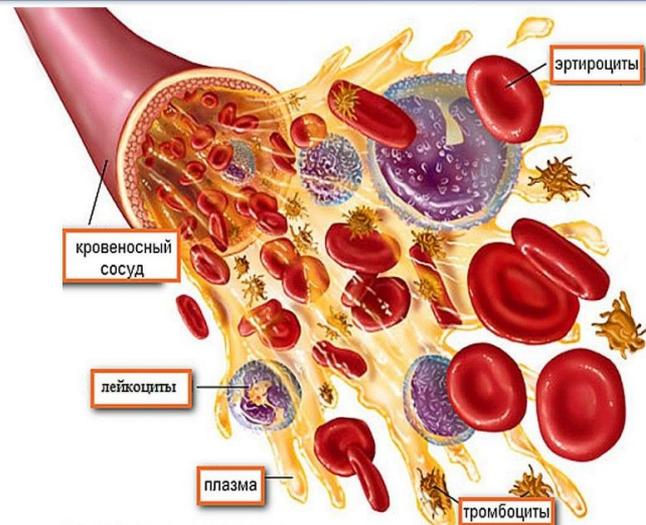
ПАРАПРОТЕИНЕМИИ

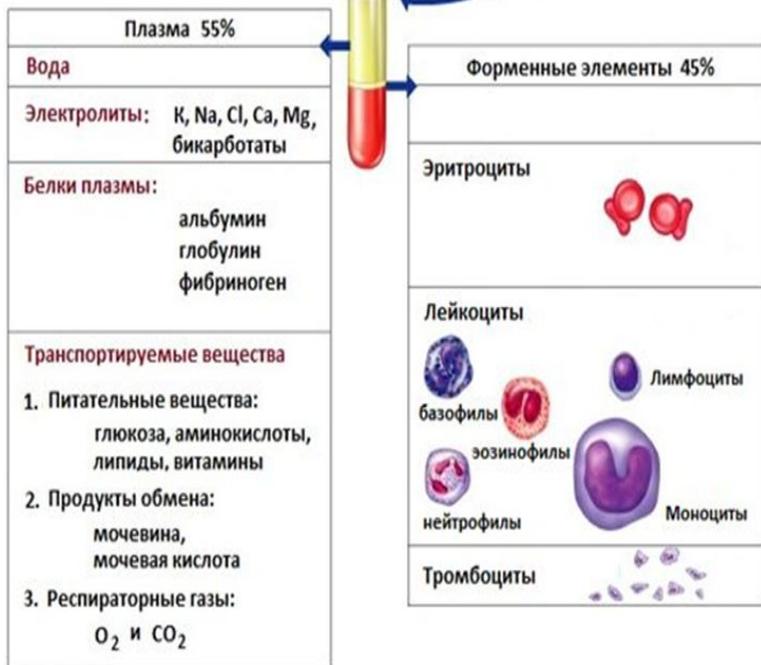
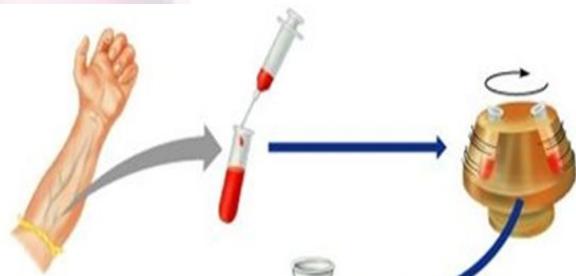
**Выполнил: студент 604 гр.
Мейрманов Е.С.**



Кровь - это жидкая ткань организма,
разновидность соединительной ткани.

Объем крови ~ 5 л
(6—8% от массы тела)





Показатель	Границы нормы в международных единицах
Общий белок	65-85 г/л
Альбумины	40-50 г/л
Глобулины	20-30 г/л
Глюкоза	3,9-5,8 ммоль/л
Общие липиды	4,6-10,4 ммоль/л
Холестерин	1,04-2,33 ммоль/л
Сывороточное железо	12,5-30,4 мкмоль/л
Общая железосвязывающая способность сыворотки	45-76 мкмоль/л
Трансферрин	0,0030-0,0040 г/л
Мочевина	3,3-6,6 ммоль/л
Мочевая кислота	0,12-0,38 ммоль/л
Креатинин	0,044-0,141 мкмоль/л
Ферменты:	
Щелочная фосфатаза	1,0-3,0 ммоль/(ч*л)
Аспаратаминотрансфераза	12-32 г/(ч*л)
Электролиты:	
Кальций сыворотки	2,25-3,0 ммоль/л
Магний сыворотки	0,70-0,99 ммоль/л
Калий плазмы	3,48-5,3 ммоль/л
Натрий плазмы	130,5-156,6 ммоль/л



Функции белков плазмы крови

1. Создают онкотическое давление.
2. Участвуют в свертывании крови.
3. Образуют буферную систему.
4. Транспортируют плохо растворимые вещества.
5. Участвуют в иммунных процессах.
6. Выполняют трофическая функцию.
7. Катализируют некоторые реакции (ферменты).
8. Определяют вязкость крови, влияют на гемодинамику.
9. Участвуют в реакциях воспаления.
10. Выполняют антиоксидантную функцию и др.



Плазма крови человека в норме содержит > 100 видов белков.

Синтез белков плазмы крови осуществляют:

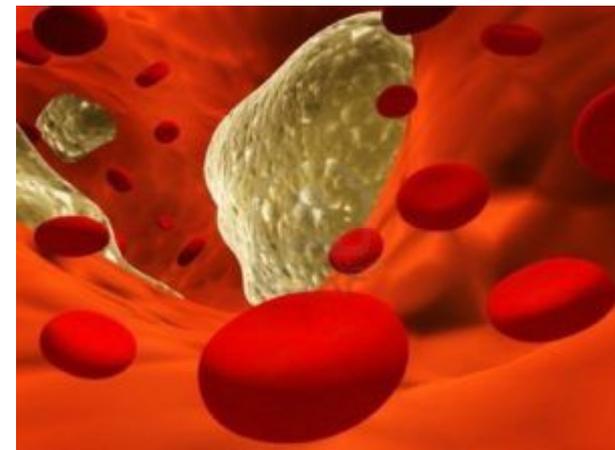
- печень;
 - клетки РЭС костного мозга и лимфатических узлов;
 - макрофаги;
 - почки.
- Синтез белков плазмы крови протекает со скоростью 15 - 20 г/сутки.**



Химическая природа белков плазмы крови

- Альбумины, преальбумины, лизоцим и др. являются **простыми белками**.
- Большинство белков плазмы - **сложные белки** (*гликопротеиды и липопротеиды*).
- Белки плазмы содержат **дисульфидные связи** и небольшое количество свободных тиоловых (-SH) групп. Это имеет важное значение для предотвращения денатурации белков в плазме, которая возможна вследствие высокого парциального давления кислорода.

В биохимическом исследовании крови каждый белок оценивается относительно установленных норм, в границах которых должно находиться значение их концентрации.





Количество общего белка (*Total protein*)
в крови имеет важное диагностическое значение.





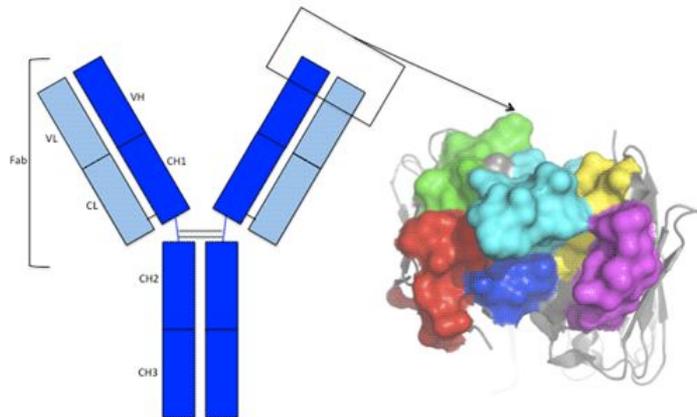
Парапротеинемия - это появление в плазме крови нехарактерных белков (**парапротеинов**).

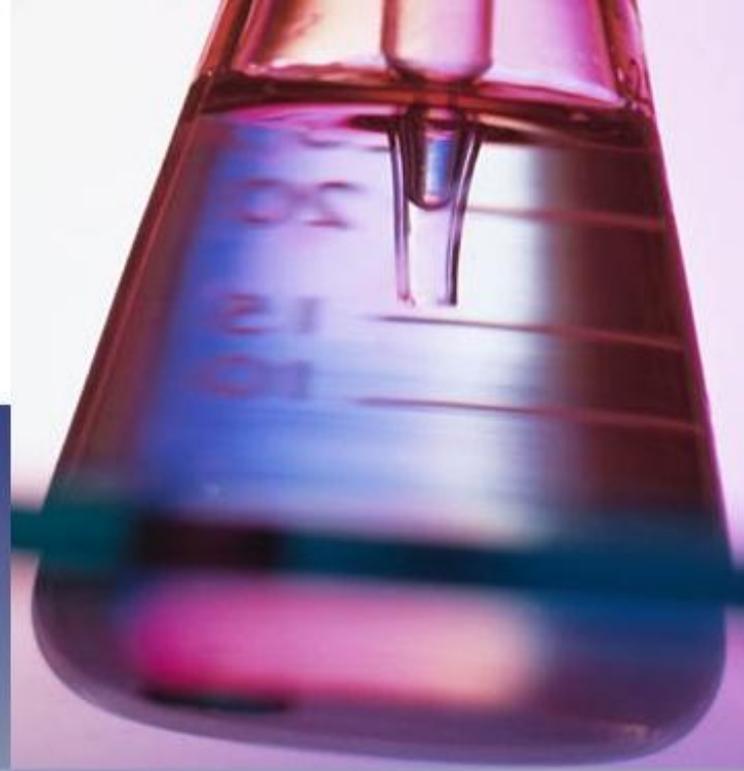
Парапротеины отличаются от нормальных белков по строению, физико-химическим свойствам, биологической активности.

Парапротеины - это структурно аномальные и функционально инертные белки, относящиеся к иммуноглобулинам (IgG, IgA, IgD), продуцируемые патологическим клоном иммунокомпетентных клеток при миеломной болезни, опухолевом процессе.

Пример: белки Бенс – Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов).

Выявление их в моче - одно из необходимых условий для ранней диагностики миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема.





Парапротеинемические гемобластозы



Определение

— опухоли, развивающиеся из иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитарного ряда: лимфоцитов, плазмоцитов), синтезирующих иммуноглобулины (Ig) и ответственных за гуморальный иммунитет.

Главной особенностью данных гемобластозов является сохранение способности к дифференцировке до стадии иммуноглобулинсекретирующих клеток. Однако секретируемые иммуноглобулины отличаются однообразием структуры (моноклональный парапротеин – P₁Ig) и гомогенностью, что объясняется происхождением их из одного опухолевого клона клеток.

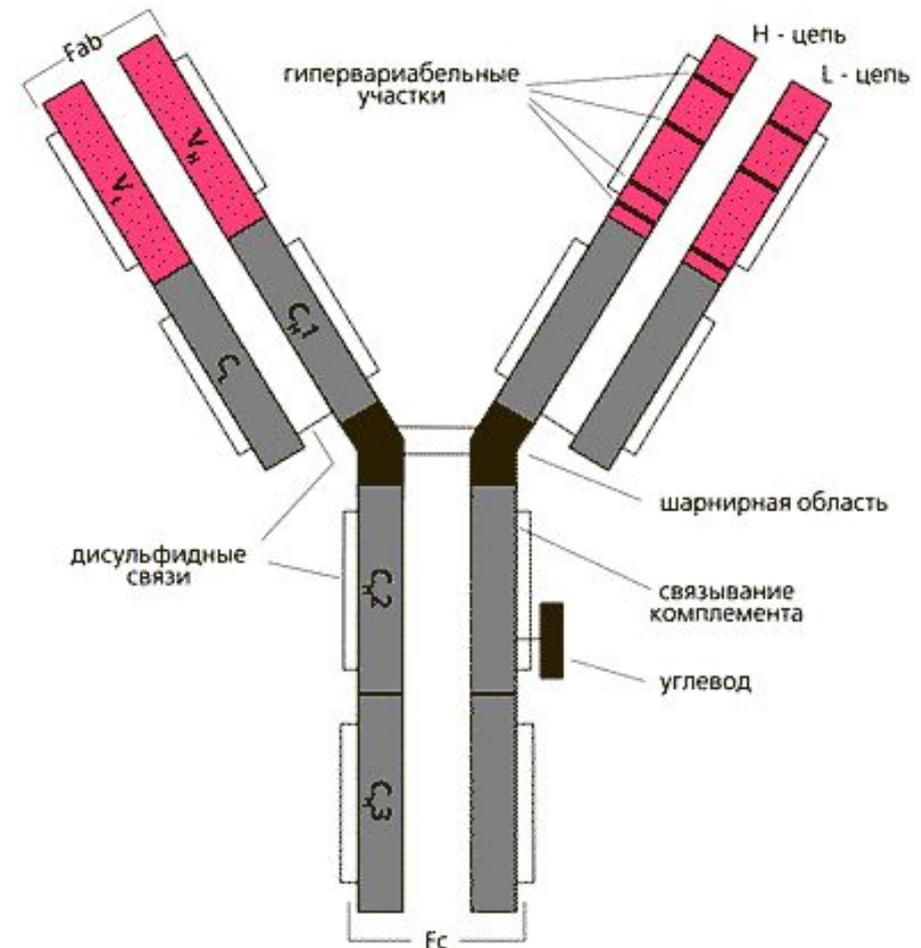


Иммуноглобулины

- Среди 5 классов иммуноглобулинов (**IgG** , **IgA** , **IgM** , **IgD** и **IgE**)
- Самую высокую концентрацию имеет человеческий **иммуноглобулин G** (**IgG**). Благодаря тому что иммуноглобулин G имеет небольшую молекулярную массу, около 150 kD, он может свободно распространяться из сосудистого русла во внесосудистое пространство.
- Пентамерную структуру имеет человеческий **иммуноглобулин M** (**IgM**), масса которого достигает 971 kD, время полужизни 5 дней. Из-за высокой молекулярной массы их количество во внутрисосудистом пространстве достигает уровня 75-80%. Наиболее старым классом **иммуноглобулинов** являются филогенетические молекулы **иммуноглобулин M**. Он обладает свойствами полиреактивности и синтезируется как первичный ответ В-клеток на антигенный стимул. В онтогенезе мономер **IgM** появляется как первый В-клеточный рецептор (**sIgM**). Молекулы **иммуноглобулин M** связывают комплемент эффективнее, чем **иммуноглобулина G**. При этом они обладают свойствами агглютинации и преципитации и значительно усиливают фагоцитоз
- Иммуноглобулин A (**IgA**) находится в организме человека чаще всего в виде мономера (85-90%). Его молекулярная масса равна 160 kD. Именно внутри сосудов содержится около 40% **IgA**. Время полужизни - 5 - 9 дней. Он выполняет защитную функцию на слизистых оболочках.

Строение иммуноглобулинов

- Модель молекулы иммуноглобулина состоит из двух тяжелых (H) и двух легких цепей (L). Как легкие, так и тяжелые цепи идентичны.
- В зависимости от аминокислотных последовательностей константные области легких цепей представлены двумя изотипическими формами: «каппа (κ)» и «лямбда (λ)».





Классификация

- Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь, плазмоцитома) — костномозговая опухоль, представленная плазматическими клетками разной степени зрелости, часто с резким атипизмом (миеломные клетки).
- Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ, лимфоплазмочитарная лимфома) — опухоль костного мозга, состоящая из лимфоцитов или лимфоцитов и плазмоцитов, продуцирующих моноклоновый макроглобулин (IgM).
- Болезни тяжелых цепей (БТЦ) — опухолевое заболевание системы крови, при котором продуцируются фрагменты тяжелых цепей иммуноглобулинов.
- Моноклональные гаммапатии — клональное заболевание системы крови, при котором продуцируются парапротеины без выявленного опухолевого субстрата.



Моноклональная гаммапатия

Моноклональная иммуноглобулинопатия представляет собой синдром, выражающийся в накоплении в сыворотке крови и/или моче больных однородных ИГ или их фрагментов

«злокачественная»
сопровождает В-
клеточные опухоли
25%

"доброкачественная" при
различных заболеваниях, не отно-
сящихся к В-лимфопрролиферати-
вным (симптоматическая МГ)
5-10% и МГ у практически
здоровых людей "
идиопатическая" или
"эссенциальная" 70%



Болезнь тяжелых цепей

- Болезни тяжелых цепей (БТЦ) - опухолевые заболевания В-лимфопротиферативной природы с разнообразной морфологией и клиническими проявлениями, характерной особенностью которых является секреция фрагментов Н-цепей различных классов.

Впервые БТЦ с секрецией фрагментов тяжелой цепи гамма была описана Franklin в 1963 году.



Клиника

- **Симптомы Болезней тяжелых цепей** зависят от изотипа тяжелых цепей.

Выделяют отдельные болезни тяжелых цепей формы в зависимости от типа тяжелых цепей. Клинически встречаются болезни тяжелых цепей с быстро прогрессирующим течением и с медленным развитием характерной симптоматики. По клинической картине заболевания этой группы сходны с лимфомами.

При физикальном исследовании выявляются увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия, при исследовании костного мозга - диффузная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и макрофагами.

Причины заболеваний этой группы неизвестны.



Диагностика

- Диагностика основана на выявлении моноклонального иммуноглобулина, содержащего фрагмент только тяжелой цепи одного из основных классов иммуноглобулинов. Это возможно только при иммунохимическом исследовании крови и (или) мочи с использованием антисывороток к тяжелым цепям.



Лабораторные признаки

- Исследования гемограммы выявляют анемию, у 1/3 больных - лейкопению, обычно обусловленную гранулоцитопенией, атипичные лимфоидные и плазматические клетки, иногда эозинофилию, у половины больных - тромбоцитопению. СОЭ часто повышена. Наблюдается гиперурикемия. В миелограмме обычно увеличено содержание плазматических клеток и (или) лимфоцитов.



Лечение

- Применяется комбинированная химиотерапия по принципам лечения хронического лимфолейкоза, злокачественных неходжкинских лимфом.
- Местное облучение селезенки и лимфатических узлов дает быстрое, но кратковременное улучшение.
- У отдельных больных отмечен благоприятный ответ на преднизолон или винкристин.
- Длительное применение антибиотиков.
- Использование плазмафереза.



Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема
впервые описана в 1944 году J. Waldenstrom как синдром,
проявляющийся картиной сублейкемического
лимфолейкоза в сочетании с высоким уровнем
моноклонального
иммуноглобулина М и высокой вязкостью крови без
тромбоцитопении



Эпидемиология МВ

- встречается в 10 раз реже, чем множественная миелома, чаще у мужчин.
- Возраст больных от 30 до 90 лет, средний возраст около 60 лет



Классификация

Формы заболевания МВ:

- 1) бессимптомная;
- 2) медленно прогрессирующая (средняя продолжительность жизни более 5 лет);
- 3) быстро прогрессирующая (средняя продолжительность жизни около 2,5 лет).



Клиническая картина МВ

- 1) общие симптомы (слабость, потливость, утомляемость, артралгии, субфебрилитет, снижение массы тела);
- 2) гиперпластический синдром, встречающийся значительно чаще, чем при ММ (лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия выявляются у 50% больных);
- 3) геморрагический синдром, нередко являющийся первым по времени и ведущим проявлением заболевания; его развитие обусловлено гиперпротеинемией, повышенной вязкостью и возникающими в этой связи функциональными нарушениями тромбоцитов;
- 4) синдром повышенной вязкости, встречающийся у 60% пациентов и выраженный значительно более резко, чем при ММ; наиболее грозное его проявление - парапротеинемическая кома, которая связана с нарушением кровообращения в мелких сосудах головного мозга;



Клиническая картина МВ

- Задолго до появления выраженных клинических симптомов больные отмечают недомогание, слабость, похудание, нередко у них повышена СОЭ.
 - По мере прогрессирования заболевания развиваются гепато- и спленомегалия, увеличиваются лимфатические узлы.
- В патологический процесс вовлекаются легкие, почки, центральная нервная система, стенка кишечника; костные боли не являются доминирующим симптомом, диффузный остеопороз чаще служит отражением возраста больных.
 - Может развиваться мочекислая нефропатия и окклюзия гломерулярных капилляров.
- Амилоидоз первоначально обнаруживается в печени и селезенке, описана амилоидная артропатия.



Клиническая картина МВ

- Иммунодефицитный синдром клинически проявляется повышенной склонностью больных к инфекционным заболеваниям.
- Синдром, обусловленный повышенной вязкостью сыворотки крови, наблюдающийся у 1/3 больных, характеризуется церебропатией, ретинопатией и кровоточивостью.
- Геморрагический синдром в виде носовых, десневых, кишечных кровотечений и петехий на коже является следствием повышенной концентрации макроглобулина, который покрывает поверхность тромбоцитов, изменяя активность 3-го фактора тромбоцитов, а также результатом образования комплексов между макроглобулином и VIII фактором свертывания.
- В стадии прогрессирования заболевания развивается анемия, у некоторых больных наблюдается нейтропения, панцитопения.



Клиническая картина МВ

В отличие от ММ при МВ:

1. Практически не выявляются поражения костей.
2. Редкое развития хронической почечной недостаточности, несмотря на нередкое наличие в моче белка Бенс-Джонса. Из-за больших размеров IgM не проникают в мочу – протеинурия редка
3. Как и при ММ возможно развитие параамилоидоза.



Клиническая картина МВ

- Доминирует синдром гипервязкости крови
- Страдают пожилые
- Из глобулинов превалирует IgM
- При клинической картине уровень парапротеинов более 30 г/л
- IgM взаимодействует с миелиновой оболочкой, поэтому часты неврологические симптомы: нейропатия, снижение зрения, парезы



Лабораторная диагностика МВ

1. частое развитие анемии,
2. абсолютный лимфоцитоз (чаще с нормальными, незначительно повышенным или сниженным количеством лейкоцитов),
3. ускорение СОЭ.

В миелограмме и трепанобиоптате выявляется лимфоплазмочитарная инфильтрация.

В сыворотке крови - гиперпротеинемия, повышение вязкости, высокий уровень иммуноглобулина М (диагностическое значение имеют цифры выше 20 г/л).



Лечение

- По схемам зрелоклеточных лимфом, множественной миеломы:
- Лейкеран + преднизолон (ХЛЛ)
- COP, FMC (лимфомы НСЗЛ)
- CHOP (лимфомы ВСЗЛ)
- M2, VAD (ММ)



Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь) представляет собой опухоль, возникающую на уровне ранних предшественников В-лимфоцитов. Моноклональный пул потомков первично трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа — плазматических клеток, секретирующих Ig.

Первое описание клинического случая ММ, названной «мягкие и хрупкие кости» (*mollities and fragilitas ossium*), принадлежит доктору William Macintyre (1845 г.).



Классификация

Клинико-анатомическая классификация ММ основана на данных рентгенологического исследования костей скелета и морфологического анализа костного мозга:

- диффузно-очаговая форма (60% наблюдений);
- диффузная форма (24%);
- множественно-очаговая форма (15%);
- склерозирующая форма (1%);
- преимущественно висцеральная форма (0,5%).



Иммунохимическая классификация

Иммунохимические варианты множественной миеломы

Вариант	PIg сыворотки	PIg мочи (белок B _J)	Частота, %
G-миелома	Gκ	κ	55—65
	Gλ	λ	
	Gκ или Gλ	нет	
A-миелома	Aκ	κ	20—25
	Aλ	λ	
	Aκ или Aλ	нет	
D-миелома	Dκ	κ	2—5
	Dλ	λ	
	Dκ или Dλ	нет	
E-миелома	Eκ	κ	Не установлена
	Eλ	λ	
	Eκ или Eλ	нет	
Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса)	нет	κ	12—20
	нет	λ	
Несекретирующая миелома	нет	нет	1—4
Диклоновые миеломы	Разные соотношения двух и более типов PIg	κ или λ	1—4
M-миелома	Mκ	κ	0,5
	Mλ	λ	
	Mκ или Mλ	нет	



Стадии ММ

Стадии множественной миеломы (Durie B.G.M. and Salmon S.E., 1975)

Стадия	Критерии	Опухолевая масса, кг/м ²
I	Совокупность следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">■ уровень гемоглобина > 100 г/л;■ нормальный уровень кальция сыворотки;■ на рентгенограммах нормальная костная структура или одиночный очаг поражения;■ низкий уровень P_{Ig}:<ul style="list-style-type: none">— IgG < 50 г/л;— IgA < 30 г/л;— белок B_J при электрофорезе мочи < 4 г в сутки	Менее 0,6 (низкая)
II	Показатели выше, чем в I стадии, но ни один из них не достигает значений, характерных для III стадии	0,6—1,2 (промежуточная)
III	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">■ уровень гемоглобина < 85 г/л;■ уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения;■ множественные поражения костей (≥ 3 литических очагов);■ высокий уровень P_{Ig}:<ul style="list-style-type: none">— IgG > 70 г/л;— IgA > 50 г/л;— белок B_J при электрофорезе мочи > 12 г в сутки	Более 1,2 (высокая)



Стадии ММ

Международная классификация множественной миеломы по стадиям (Greipp et al., 2003)

Стадия	Критерии	Медиана продолжительности жизни, мес
I	Уровень β_2 -микроглобулина < 3,5 мг/л Уровень альбумина > 35 г/л	62
II	Ни I, ни III	45
III	Уровень β_2 -микроглобулина > 5,5 мг/л	29



Варианты ММ

По характеру течения заболевания выделяют:

- доброкачественную «тлеющую» ММ без признаков прогрессирования в течение многих месяцев (лет);
- медленно прогрессирующую ММ;
- быстро прогрессирующую ММ;
- «агрессивную» ММ, в т.ч. ММ-саркому и острый плазмобластный лейкоз.



Клиника

- поражение костей (обычно упорная, необъяснимая боль в спине, боли в костях другой локализации);
 - нарушение функции почек;
 - анемия, реже лейкопения и тромбоцитопения,
 - стойкое повышение СОЭ;
 - гиперкальциемия;
 - рецидивирующие или хронические бактериальные инфекции;
 - синдром повышенной вязкости (СПВ);
 - симптомы сдавления спинного мозга или его корешков;
 - признаки амилоидоза;
 - своеобразный нефротический синдром;
 - сердечная недостаточность;
 - полинейропатия.
- Сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и почечная недостаточность — неотложные состояния, требующие немедленной госпитализации.



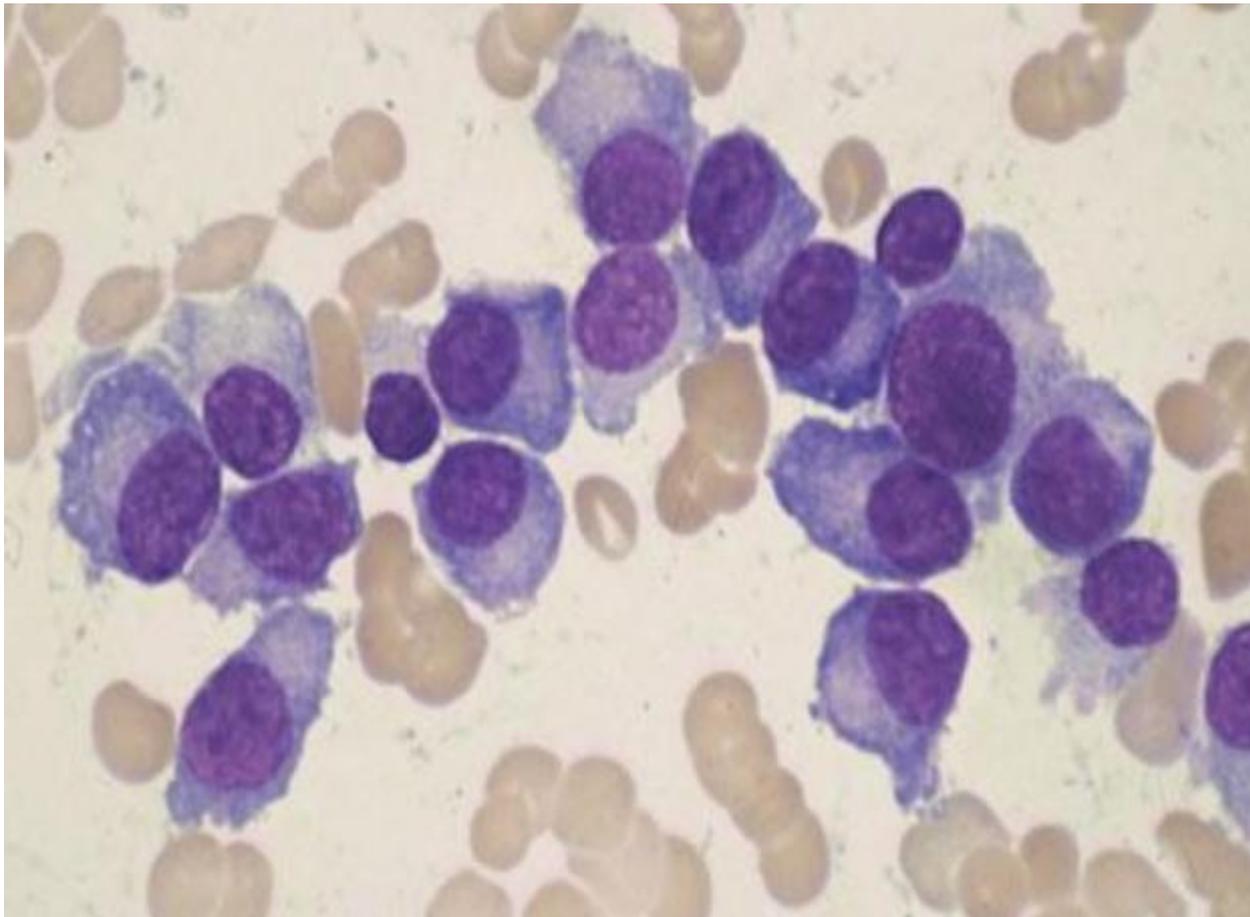
Диагностика

Диагностические критерии ММ (требуются все 3):

- содержание плазматических клеток в миелограмме $> 10\%$ и/или наличие плазмоцитомы, доказанной биопсией;
- наличие в сыворотке и/или моче РІg. Если РІg не определяется (несекретирующая миелома), то в миелограмме должно быть более 30% плазматических клеток или имеется плазмоцитома, доказанная биопсией;
- имеется обусловленное ММ поражение органов и тканей¹:
 - гиперкальциемия (скорректированная сывороточная концентрация кальция более чем на $0,25$ ммоль/л выше верхней границы нормы или превышает $2,75$ ммоль/л);
 - почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки превышает 180 мкмоль/л);
 - анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нижней границы нормы, либо менее 100 г/л);
 - поражение костей (остеолитические очаги, остеопороз, компрессионные переломы).



Плазматические клетки при миеломной болезни





Myers





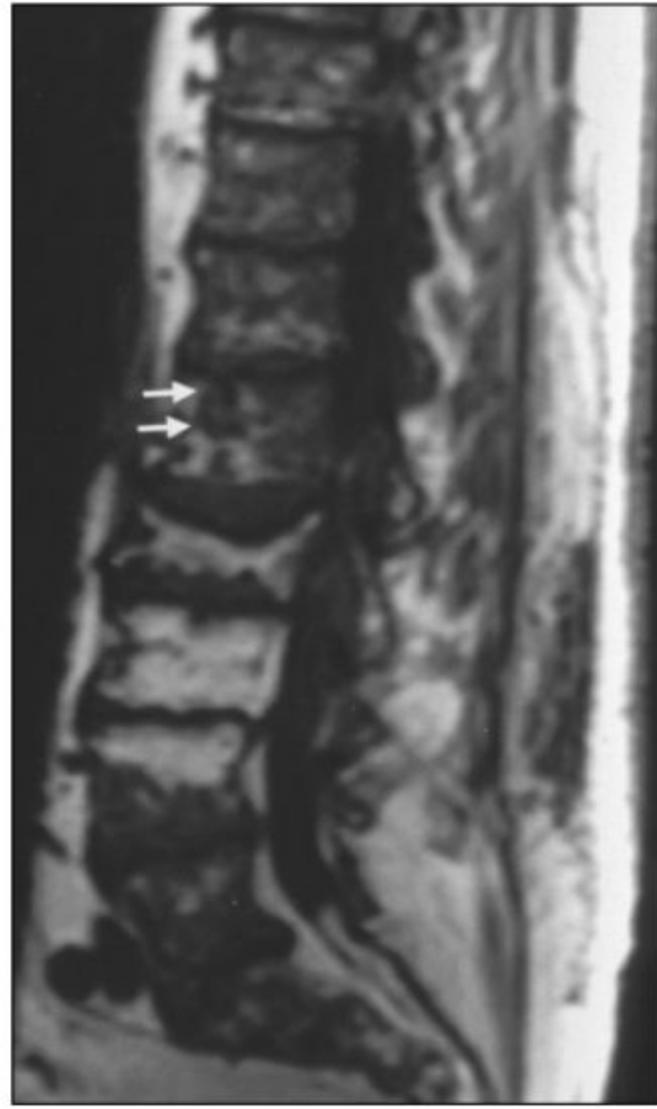
А- рентгенограмма, В- мультidetекторная КТ (МДКТ), С- магнитнорезонансная томография (МРТ)



A



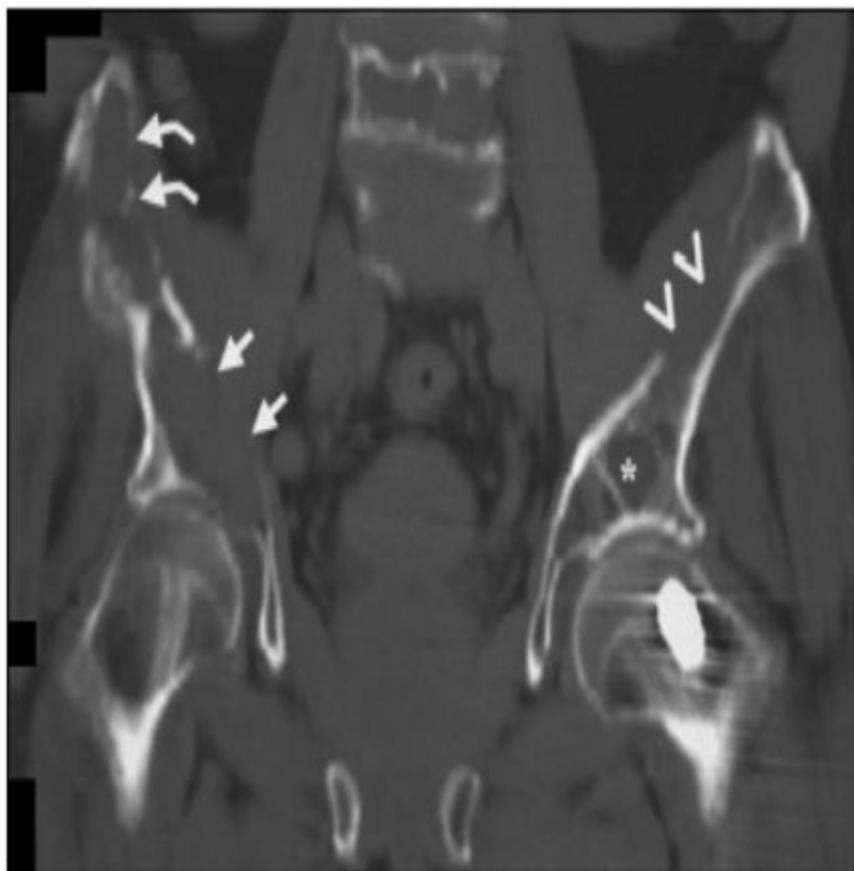
B



C



A



B





Дифференциальный диагноз

- доброкачественная моноклональная гаммапатия;
- AL-амилоидоз;
- солитарная плазмоцитома (костная или мягкотканная);
- В-клеточные лимфомы (в т.ч. макроглобулинемия Вальденстрема);
- В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ).



Подход к лечению

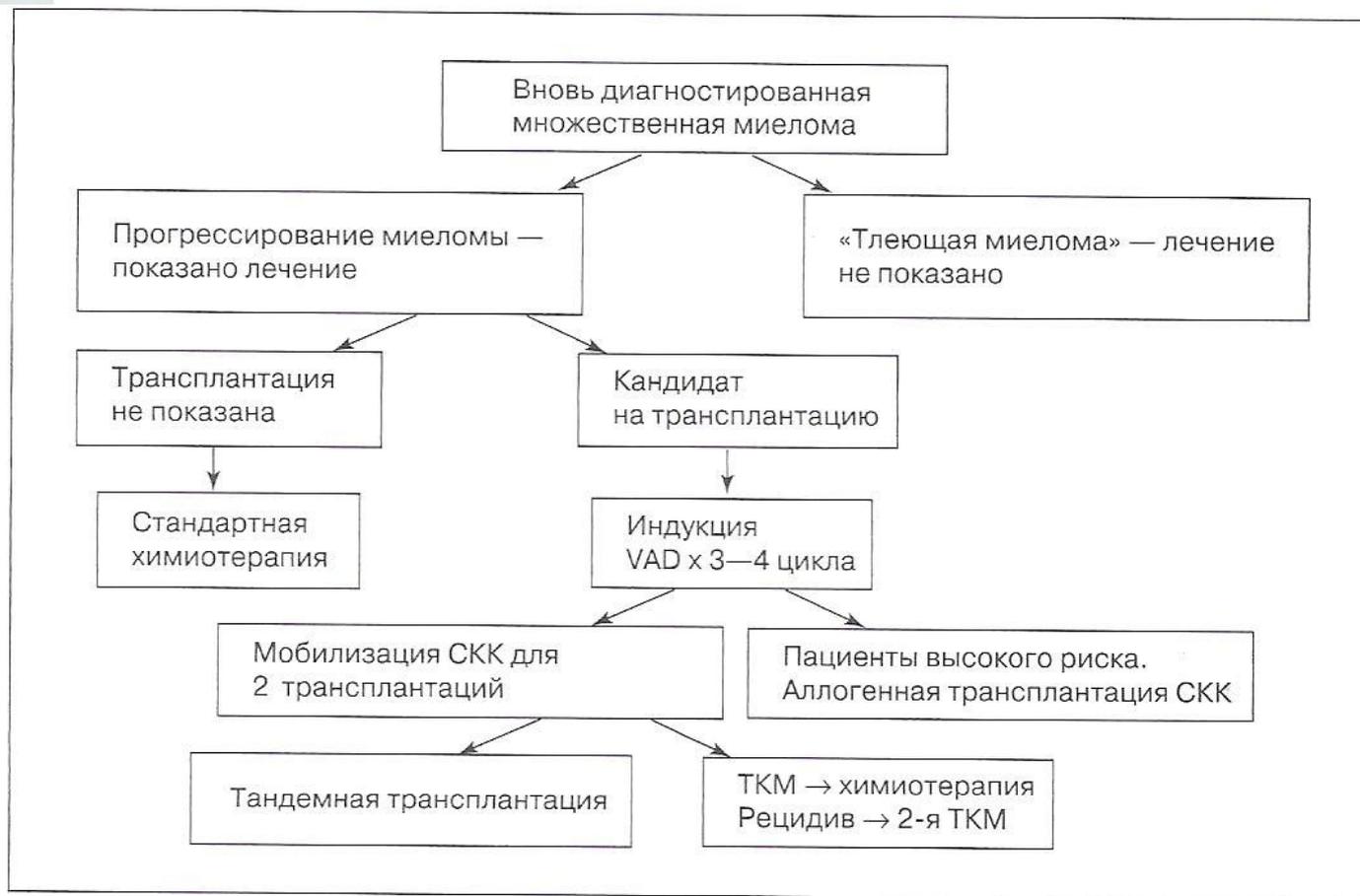
Цели лечения ММ:

- подавление роста опухоли;
- максимальное улучшение качества жизни больных;
- увеличение продолжительности жизни.

Современная терапия ММ включает:

- цитостатическую терапию;
- лучевую терапию;
- нефрологическую помощь с возможностью быстрого проведения гемодиализа;
- хирургическую ортопедию и нейрохирургию;
- трансплантацию СКК и ТКМ.

Алгоритм лечения





Курсы

- МР, СМР, ВМР, ВМСР (пожилые)
- VAD, PAD (молодые, резистентные формы)

Симптоматическое лечение

- Локальная лучевая терапия
- Хирургическое, нейрохирургическое пособие
- Иммуноглобулин человека
- Зомета, резорба, помегара (золендроновая кислота)
- Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО)
- Плазмаферез