

УДК 616-006. 448

Юлдашева Нодира Эргашевна, доцент

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии

Андижанский государственный медицинский институт

**ТЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И
ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМОЙ**

Резюме Статья посвящена тому факту, что моноклональные иммуноглобулины, циркулирующие в крови, могут создавать необходимые условия для развития нарушений в различных органах и системах, включая систему гемостаза, удаляясь из процесса свертывания крови из-за того, что тромбоциты "окружены" парапротеином, кроме того, моноклональный белок может образовывать комплексы с различными факторами свертывания крови, тем самым препятствуя их участию

Кроме того, в статье указывается, что диспротеинемия и высокое значение колloidно-осмотического давления плазмы приводят к накоплению элементов крови во всех формах, их заилинию и разрушению, а затем выбросу в кровоток факторов, активирующих ферментативный каскад свертывания.

Ключевые слова: миелома, гемодинамика, гемокоагуляция, иммуноглобулины.

Nodira Yuldasheva, Associate Professor

Department of Hospital Therapy and Endocrinology

Andijan State Medical Institute

**THE COURSE OF HEMOCOAGULATION AND HEMODYNAMIC
DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA**

Resume: The article is devoted to the fact that monoclonal immunoglobulins circulating in the blood can create the necessary conditions for the development of disorders in various organs and systems, including the

hemostasis system, to be removed from the blood clotting process due to the fact that platelets are "surrounded" by paraprotein, in addition, monoclonal protein can form complexes with various blood clotting factors, thereby preventing their participation

In addition, the article indicates that dysproteinemia and a high value of colloidal osmotic plasma pressure lead to the accumulation of blood elements in all forms, their siltation and destruction, and then the release into the bloodstream of factors that activate the enzymatic cascade of coagulation.

Key words: myeloma, hemodynamics, hemocoagulation, immunoglobulin.

Актуальность. Миеломная болезнь – онкологическое заболевание системы кроветворения, которое относят к парапротеинемическим лейкозам. Миелома (плазмоцитома) относится к неизлечимым заболеваниям, однако поддается терапии, которая позволяет добиться длительной ремиссии. Заболевание протекает с низким пролиферативным потенциалом опухолевых клеток, поражающих преимущественно костный мозг и кости, иногда лимфоузлы и лимфоидную ткань кишечника, селезенку, почки и другие внутренние органы[4].

Миелома – это атипичный сбой в работе белых плазматических клеток и начала их активного, аномального деления. Плазматические клетки в норме отвечают за выработку гуморального иммунного ответа в борьбе с вирусами и эндогенными инфекциями[1]. Аномальные плазматические клетки начинают производство парапротеинов (вилизмененного белка), которые постепенно накапливаются во всем организме и препятствуют работе органов[6]. Миеломные клетки быстро кумулируются в костном мозге, разрушают здоровые ткани и приводят к развитию остеопороза и частым переломам.

На начальных этапах болезни злокачественные клетки формируются в костном мозге, вызывают воспалительные процессы и разрушение костей

– чаще ребер, позвоночника, черепа. По мере прогрессирования воспалительный процесс распространяется в кровь и развивается миелома крови. Данное состояние характеризуется: нарушением (ростом) вязкости крови в связи с присутствием в ней большого количества парапротеинов и дефектами кроветворения; снижением иммунитета из-за уменьшения числа иммуноглобулинов; поражением почек в связи с оседанием в клубочках и почечных канальцах видоизмененных белков[1].

Причина заболевания не установлена окончательно, в большинстве своем миеломой крови болеют люди после лучевых поражений, долгое время имеющие контакт с нефтеперерабатывающими продуктами и другими нездоровыми компонентами и загрязнениями в окружающей среде. Но эти факторы могут быть только сопутствующими[5]. Основной причиной можно назвать возрастные изменения организма. Болезнь может передаваться генетически. Это зависит от мутации гена, детерминирующего созревание В-лимфоцитов. Кроме того, значение имеет степень ожирения. У человека, страдающего ожирением, нарушен обмен веществ, на этом фоне может манифестировать озлокачествление клеток[3].

Цель исследования. Изучить особенности нарушений в системе гемостаза у больных множественной миеломой в различные периоды заболевания.

Материалы и методы исследования. В ходе данной работы было обследовано 104 больных, находящихся на лечении в клинике АГМИ 25 пациентов в возрасте от 51 до 78 лет с впервые выявленной ММ, 29 больных, ответивших на терапию в возрасте от 33 до 73 лет и 50 больных, не ответивших на терапию в возрасте от 40 до 81 года. Контрольную группу составили 94, сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых лица.

Результаты исследования. В соответствии с поставленными задачами, мы, прежде всего, оценили состояние тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с впервые выявленной ММ до начала проведения противомиеломной терапии.

В ходе исследования больных в дебюте заболевания установлено статистически значимое по сравнению с нормой повышение активности фактора VIII (220% против 104%, $p<0,05$), активности и уровня фактора Виллебранда (200% против 97%; 154% против 107% соответственно), концентрации фибриногена (3,19 г/л против 2,52 г/л). По мнению ряда исследователей, повышение указанных коагуляционных параметров свидетельствует об активности процесса ангиогенеза в костном мозге, свойственного больным ММ (Minnema M.C., 2003). Известно, что развитию гиперкоагуляционных изменений способствует угнетение фибринолитической активности крови, которое у больных опухолевыми заболеваниями связывают с повышенной экспрессией ингибиторов фибринолиза (PAI-1, PAI-2, u-PAR) под влиянием провоспалительных цитокинов, выделяемых опухолью. Результаты нашего исследования, основанные на значимом удлинении времени Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы, подтверждают наличие угнетения фибринолиза у пациентов с впервые выявленной ММ.

У пациентов обследованной группы отмечалась также выраженная активация кровяных пластинок. Достоверно, по сравнению с нормой, у больных была повышена сумма активных форм тромбоцитов (32,8 против 25,5, $p<0,05$) и число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (10,1 против 7,0, $p<0,05$). Это согласуется с выявленными у них признаками гиперкоагуляции, для которой, как известно, характерно усиление генерации тромбина -наиболее сильного индуктора тромбоцитарных реакций. Полученные нами данные в ходе изучения особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных ММ практически

совпадают с результатами других исследователей, отметивших усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов под влиянием синтезируемых патологических парапротеинов. Наряду с вышеупомянутыми исследованиями у пациентов с впервые выявленной ММ до начала терапии была проведена оценка активности естественных антикоагулянтов. Ни в целом по группе, ни по отдельности у больных не выявлено снижения активности антитромбина. Медиана активности другой группы естественных антикоагулянтов - протеинов С и S в целом по группе также не выходила за пределы нормальных колебаний и составляла 76,7% и 75,7% соответственно при принятой нижней границе нормы 65%. Однако индивидуальный анализ результатов исследования выявил снижение активности протеинов С и S у трети больных (в 31% случаев для протеина Сив 27% - для протеина S).

Учитывая, что тромботические осложнения наиболее характерны для пациентов с впервые выявленным онкологическим заболеванием, в том числе ММ, нам представлялось важным оценить не только отдельные составляющие системы протеина С (протеины С и S), но и ее функционирование в целом. С этой целью мы использовали тест генерации тромбина в постановке с тромбомодулином, и на основании степени снижения показателей ETP и Peak оценили общий вклад системы протеина С в угнетение генерации тромбина. У пациентов исследуемой группы установлено статистически значимое снижение степени угнетения показателей ETP и Peak на 53% и 44% против 67,8% и 59,7% ($p<0,05$) соответственно в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют об угнетении функционирования данной системы антикоагулянтной защиты у пациентов исследованной группы. Причиной подобного нарушения могут быть как снижение активности отдельных антикоагулянтов - протеинов С и S, так и наличие резистентности к

активированному протеину С врожденного и/или приобретенного характера.

Таким образом, в целом по группе у больных с впервые выявленной ММ до начала лечения имелись явные признаки гиперкоагуляции, которые, с одной стороны, проявлялись активацией кровяных пластинок, увеличением активности прокоагулянтов, а с другой - угнетением фибринолиза и антикоагулянтной системы протеина С.

Вывод. Пациенты без тромботических эпизодов в прошлом наиболее подвержены развитию гиперкоагуляции, особенно в начале индукционной терапии и в период ответа, и, следовательно, имеют высокий риск развития тромботических осложнений именно в данные фазы заболевания.

Наличие в анамнезе тромботических эпизодов и/или заболеваний, предрасполагающих к их развитию, является фактором риска развития гиперкоагуляционных нарушений до начала проведения пациентам специальной терапии и в период прогрессии заболевания.

С целью обеспечения индивидуальной оценки особенностей гемостатического дисбаланса и предотвращения тромбоэмбологических осложнений у больных ММ следует провести тщательный сбор анамнестических данных о наличии у них тромботических эпизодов в прошлом и комплексную оценку состояния гемостаза с учетом про- и антикоагулянтных факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Грачев А.Е., Грибанова Е.О., Накастоев И.М. и др. Сочетание множественной миеломы и миелопролиферативного заболевания / А.Е. Грачев, Е.О. Грибанова, И.М. Накастоев и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – 61. – № 1. – Приложение 1. – С. 103.

2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С.

Покровская // Гематология и трансфузиология. – 2016. – 61. – № 1. – Приложение 2. – С. 1-24.

3. Мещерякова Л.М., Пороткова О.В., Ковалева Л.Г. и др. Первичный миелофиброз / Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева // Онкогематология. – 2011. – № 6(4). –С.50-57.

4. Bose P., Verstovsek S. Prognosis of Primary Myelofibrosis in the Genomic Era / P. Bose, S. Verstovsek // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2016 Aug.16. – Suppl: S105-13.

5. Kallick C.A., Friedman D.A., Nyindo M.B. Could ehrlichial infection cause some of the changes associated with leukemia, myelodysplastic diseases and autoimmune disorders, and offer antibiotic treatment options? / C.A. Kallick, D.A. Friedman, M.B. Nyindo // Med Hypotheses. –2015. – Dec. 85(6):891-3.