

Ю.А.Косякова, И.Л. Давыдкин
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ГЕМОФИЛИИ
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России

В настоящее время благодаря современным подходам к проведению заместительной терапии препаратами дефицитных факторов свертывания крови в режиме «по требованию» и в режиме «профилактики» улучшилось качество оказания медицинской помощи больным с гемофилией, увеличилась продолжительность и улучшилось качество их жизни. Следует отметить, что сохраняются проблемы, касающиеся профилактики угрожающих жизни кровотечений и других осложнений в ведении пациентов с гемофилией [9,10,11,13]. Необходима оценка факторов риска их развития [8,13,14]. Актуальна ранняя диагностика поражений опорно-двигательного аппарата при гемофилии. Необходимо патогенетическое обоснование лечебных и реабилитационных мероприятий при коагулопатиях, что позволит оптимизировать расходы. К ведущим механизмам развития гемофилической артропатии относят сопряженность воспалительных изменений в суставах и отклонений региональной микроциркуляции, снижение общей перфузии и оксигенации тканей [5,6,7], недостаточность развития мышечной и жировой ткани [4,12, 15]. Поэтому актуально исследование метаболизма у пациентов с гемофилией и влияющих на него факторов. По данным литературы, у здоровых лиц выявлены особенности метаболизма, ассоциированные с АВО-групповой принадлежностью крови [3].

Цель исследования – охарактеризовать метаболический статус у больных гемофилией с учётом уровня дефицитного фактора свёртывания крови и АВО-групповой принадлежности крови для выяснения факторов риска развития осложнений при гемофилии и коморбидной патологии.

На базе НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ проанализированы результаты обследования 300 пациентов с гемофилией, госпитализированных по поводу кровотечений в ряде случаев повторно. Среди них тяжёлая степень гемофилии диагностирована у 42% больных (средний возраст $30,9 \pm 0,9$ лет), среднетяжелая – у 36% (средний возраст $29,8 \pm 1,1$ лет), лёгкая – у 22% (средний возраст $30,7 \pm 1,3$ лет). В контрольную группу вошли 185 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет ($28 \pm 1,5$ лет):

Определение в крови содержания общего белка, альбумина, мочевины, билирубина, холестерина, железа, активности аспаратаминотрансферазы выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi - 902» («Roche», Япония).

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью статистического пакета SPSS 12.0 и STATISTICA 6.0. По требованиям доказательной медицины рассчитали относительные риски (RR)

и 95% доверительный интервал (95% CI) с помощью компьютерной программы Calculator for confidence intervals of relative risk (D.J.R.Hutchon). Фактором риска считали тот, для которого RR и 95% CI были больше 1.

Результаты исследования. Наиболее частыми причинами госпитализаций больных гемофилией были гемартрозы - в 57% случаев, гематомы - в 21%. По поводу кровотечений из желудочно-кишечного тракта на фоне хронического гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки госпитализировано 5% пациентов. Почечные кровотечения, часто по типу микрогематурии, диагностированы у 5% пациентов, гематурия была симптомом хронического пиелонефрита и/или мочекаменной болезни. Сопутствующие заболевания внутренних органов диагностированы у 86% больных гемофилией, частота которых часто была пропорциональна степени тяжести гемофилии.

Оценку метаболического статуса у больных гемофилией проводили в группах, однородных по степени тяжести гемофилии и группе крови.

Анализ относительных рисков развития анемии показал, что при кровотечениях уровень холестерина, основного компонента клеточных мембран, менее 3 ммоль/л является фактором риска развития анемии любой степени тяжести (RR=1,6; 95% CI 1,2-2,3), однако легкая анемия может развиваться и при нормальном содержании холестерина в крови (RR=3,2; 95% CI 1,2-1,7).

Железодефицитное состояние наблюдалось при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта в 75% случаев, при гематомах - в 63%, при кровотечениях из ран - в 40%, при гемартрозах - в 34%, носовых кровотечениях - 25%. Повышенный уровень сывороточного железа отмечен при почечных кровотечениях в 25% случаев. При снижении содержания железа менее 12 мкмоль/л риск развития анемии возрастал: от 7,0 до 11,9 мкмоль/л - RR= 1,7 (95% CI 1,0-2,7); от 5,0 до 6,9 мкмоль/л - RR= 3,4 (95% CI 2,6 - 4,5); менее 5 мкмоль/л - RR= 4,1 (95% CI 3,4-5,1), в том числе тяжелой анемии (RR=19,7; 95%CI 4,8-81,0). Снижение содержания железа у больных гемофилией с 0 (I) группой крови зарегистрировано при всех степенях тяжести гемофилии. У больных с другими группами крови снижение содержания железа отмечено при средней и тяжелой гемофилии. Как известно, дефицит железа приводит к развитию гемической и тканевой гипоксии, что уменьшает репаративный потенциал тканей, способствует нарушению функций внутренних органов, мышц, системы гемопоза, замедляет восстановление клеточного состава крови после геморрагий. Анализ полученных данных показал, что содержание сывороточного железа более 24 мкмоль/л способствует поддержанию гемоглобина на повышенном уровне (RR=2,95; 95% CI 1,74-5,0). При концентрации железа от 12 до 24 мкмоль/л содержание гемоглобина нормальное (RR=1,6; 95% CI 1,32-2,0) или повышенное (RR=1,8; 95% CI 1,0-3,1).

Содержание альбумина при любой степени тяжести гемофилии было максимальным при АВ(IV) группе крови. Следует отметить, что у пациентов с данной группой крови случаи анемии были самыми редкими. Как известно,

альбумин является одним из основных показателей синтетической функции печени и одним из важнейших детоксикантов в организме.

Содержание мочевины, конечного продукта белкового обмена, было выше у больных гемофилией с синдромом анемии по сравнению с теми, у кого анемии не было, что, возможно, связано с усилением распада гемоглобина и других белков при массивном гемолизе эритроцитов в тканях. При АВ(IV) группе крови у больных с тяжёлой гемофилией, наблюдался наименьший уровень мочевины, что отражает снижение процессов распада белков и является благоприятным фактором при кровотечении.

У больных гемофилией независимо от групповой принадлежности крови уровень непрямого билирубина при тяжелой гемофилии выше, чем при легкой, у пациентов с В(III) группой крови эта разница статистически достоверна ($p < 0,05$). Данный факт подтверждает, что при кровоизлиянии в ткани у пациентов с гемофилией усиливается гемолиз эритроцитов, что приводит к подъему уровня непрямого билирубина. Признаками кровоизлияния в ткани, гемолиза эритроцитов, распада белков и гемоглобина служат подъем уровня непрямого билирубина, мочевины, повышение в крови активности цитоплазматического фермента аспартатаминотрансферазы.

У больных гемофилией при 0 (I), А (II), АВ(IV) группах крови активность аспартатаминотрансферазы была выше при легкой гемофилии, чем при тяжелой, т.е. связь активности фермента с уровнем дефицитного фактора свертывания крови не прослеживалась. Возможной причиной гиперферментемии мог быть гемолиз эритроцитов при излитии крови в ткани. Показатель тимоловой пробы у больных гемофилией имел отклонения как в сторону увеличения у пациентов с В(III) группой крови при тяжелой форме заболевания, так и снижения чаще при 0 (I) группе крови.

Таким образом, у больных гемофилией при кровотечениях отмечена тенденция к снижению содержания холестерина и железа, отражающая уменьшение пластического потенциала организма, что является фактором риска анемии и коморбидной патологии. У пациентов с гемофилией обнаружены группоспецифические особенности метаболизма. У больных с тяжёлой гемофилией при А (II) группе крови уровень холестерина и железа минимальный; у больных с тяжёлой гемофилией при В (III) группе крови уровень альбумина минимальный, тогда как уровень тимоловой пробы максимальный. При АВ (IV) группе крови при всех степенях тяжести гемофилии уровень альбумина был максимальным, а мочевины – минимальным. Ранее были получены данные, что у лиц, относящихся к разным группам крови, морфо-функциональные и антигенные свойства эритроцитов и тромбоцитов отличаются [1,2]. Нами установлено, что наличие определенных антигенов А, В, АВ на эритроцитах у больных гемофилией ассоциировано с особенностями метаболизма, обуславливает биологическую индивидуальность данных пациентов, обеспечивает возможность формировать группы риска развития геморрагического синдрома и постгеморрагической анемии, проводить лечение с учетом индивидуального энерго-пластического потенциала.

Список литературы

1. Гильмиярова Ф.Н., Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. и др. АВО-группоспецифические особенности эритроцитов в норме и при гемофилии // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т.57, №3. С.102.
2. Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Косякова Ю.А. и др. Антигенные и морфо-функциональные особенности тромбоцитов в норме и при гемофилии при различной АВО-групповой принадлежности крови // Медицинский альманах. – 2012, N 2 (21). – С. 76-78.
3. Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии / Ф.Н.Гильмиярова, В.М.Радомская, Н.И. Гергель и др.. – М.: «Известия». – 490 с.
4. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Картамышева Л.В. и др. Оценка физического развития у больных с рецидивирующими гемартрозами при гемофилии // Вестник РУДН. - 2009 - №4. –С.372 – 375.
5. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Куртов И.В. и др. Состояние общей микроциркуляции у больных гемофилией // Вестник РУДН. - 2010 - №4. – С.197- 198.
6. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Ларцев Ю.В. и др. Оценка воспалительных изменений в суставах у больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами // Травматология и ортопедия России. - 2012. - №2(64). – С.29-33.
7. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. Исследование микроциркуляции у больных гемофилией // Терапевтический архив. – 2012. - №7. – С.58-60.
8. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. Анализ факторов риска развития анемии у больных гемофилией с позиции доказательной медицины // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т.57, №3. – С.104.
9. Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Лебедева Е.А. и др. Факторы риска развития осложнений при гемофилии // Вестник РУДН. - 2009 - №4. –С.441 – 444.
10. Косякова Ю.А. Характер осложнений при гемофилии и болезни Виллебранда //Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. - №3-4. – С.54-59.
11. Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю. и др. Оценка синдрома анемии при гемофилии // Вестник РУДН. - 2010. - №4. –С.258-259.
12. Косякова Ю.А., Куртов И.В., Давыдкин И.Л. Изучение состава тела методом биоимпедансометрии у больных с гемофилическими артропатиям // Медицинский альманах. – 2011, N 3 (16). – С. 180-181.
13. Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Гергель Н.И. и др.Лабораторные критерии для оценки прогноза кровотечений у больных гемофилией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. - №9. – С.70.
14. Косякова Ю.А. Прогностическое значение изменений показателя системы гемостаза при гемофилии // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т.57, №3. – С.117.

15. Сазонова О.В., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. Пищевой статус у больных гемофилией с поражением суставов // Вопросы питания. – 2011. – Т.80. - №6.- С.47 – 51.