

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Юлия Анатольевна Косякова*

Самарский государственный медицинский университет

Реферат

Цель. Охарактеризовать биохимические показатели крови у больных гемофилией с учётом уровня дефицитного фактора свёртывания крови и АВ0-групповой принадлежности крови для выяснения факторов риска развития осложнений при гемофилии и коморбидной патологии.

Методы. Обследованы 300 больных гемофилией А, госпитализированных по поводу кровотечений. Определение в крови содержания альбумина, мочевины, билирубина, холестерина, железа, активности аспартатаминотрансферазы выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе. В контрольную группу вошли 185 практически здоровых мужчин аналогичного возраста.

Результаты. Тяжёлая степень гемофилии диагностирована у 126 (42%) пациентов, среднетяжёлая — у 108 (36%), лёгкая — у 66 (22%). У больных гемофилией обнаружен недостаток энергопластического потенциала. Уровень холестерина в крови менее 3 ммоль/л — фактор риска развития анемии при гемофилии любой степени тяжести. У больных гемофилией с 0 (I) группой крови снижение содержания железа зарегистрировано при всех степенях тяжести гемофилии, при других группах крови — при средней и тяжёлой гемофилии. Снижение концентрации железа менее 12 мкмоль/л — фактор риска анемии. Концентрация альбумина была максимальной у больных с АВ (IV) группой крови, у них анемия диагностирована в единичных случаях.

Вывод. У больных гемофилией при кровотечениях отмечена тенденция к снижению содержания холестерина и железа, что является фактором риска анемии и коморбидной патологии; при проведении лечения и профилактики у больных гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности метаболизма, связанные с групповой принадлежностью крови по системе АВ0 и уровнем дефицитного фактора свёртывания крови.

Ключевые слова: гемофилия, группы крови, показатели метаболизма.

BLOOD BIOCHEMISTRY PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA Y.A. Kosyakova. Samara State Medical University, Samara, Russia. **Aim.** To describe the blood biochemistry parameters in patients with hemophilia considering the level of lacking coagulation factor and АВ0 blood group to clarify the risk factors for complications of hemophilia and concomitant diseases. **Methods.** 300 patients with hemophilia A admitted due to bleedings were examined. The serum levels of albumin, urea, bilirubin, cholesterin, iron, aspartate aminotransferase were examined using an automatic biochemical analyzer. The control group included 185 healthy males of similar age. **Results.** Severe degree of hemophilia was diagnosed in 42% of patients, medium severity — in 36%, mild — in 22%. Low metabolic activity was found in patients with hemophilia. Blood cholesterol level of 3 mmol/l and less was the risk factor of anemia development in patients with hemophilia of any severity. In hemophilic patients with 0(I) blood group, serum iron level decrease was registered regardless of hemophilia severity, in patients with other blood groups decrease was noted in patients with medium and severe hemophilia. Serum iron level of 12 μ mol/l and less was the risk factor for anemia. The albumin level was the highest in patients with АВ (IV) blood group, with only a few cases of anemia diagnosed in these patients. **Conclusion.** In patients with hemophilia there is a tendency of losing cholesterol and serum iron while bleeding, which is the risk factor for anemia and other concomitant conditions development. Treating patients with hemophilia, it is important to consider the specific personal metabolic features associated with the АВ0 blood group and the level of lacking coagulation. **Keywords:** hemophilia, blood groups, metabolic parameters.

Благодаря обеспечению препаратами дефицитных факторов свёртывания крови, совершенствованию ортопедической помощи увеличилась продолжительность и улучшилось качество жизни больных гемофилией. Однако в ведении таких пациентов остаются серьёзные проблемы, касающиеся профилактики, своевременного предупреждения угрожающих жизни кровотечений и других осложнений [9–11, 13], нужна объективная, с необходимым уровнем доказательности оценка факторов риска их развития [8, 13, 14]. Приоритетной задачей в плане улучшения качества жизни больных гемофилией остаётся диагностика поражений опорно-двигательного аппарата, требующих значительных расходов на реабилитацию и лечение, которое должно быть патогенетически обоснованным. В последние годы изучены

важные механизмы развития гемофилической артропатии, к которым относятся сопряжённость воспалительных изменений в суставах и отклонений региональной микроциркуляции, снижение общей перфузии и оксигенации тканей [5–7], установлена связь со степенью развития мышечной и жировой ткани [4, 12]. Открываются новые перспективы воздействия на патологический процесс в суставах путём изменения компонентного состава тела [15].

Цель исследования — охарактеризовать биохимические показатели крови у больных гемофилией с учётом уровня дефицитного фактора свёртывания крови и АВ0-групповой принадлежности крови для выяснения факторов риска развития осложнений при гемофилии и коморбидной патологии.

Проанализированы результаты обследования 300 больных гемофилией А, госпитализированных по поводу кровотечений. Среди них

Таблица 1

**Биохимические параметры крови больных с разной степенью тяжести гемофилии
и АВ0-групповой принадлежностью крови**

Тяжесть гемо- филии	Группа крови			
	0 (I), n=113	A (II), n=95	B (III), n=79	AB (IV), n=13
Холестерин (ммоль/л), M±m				
Лёгкая	2,9±0,35	3,5±0,25	4,88±0,23	3,5±0,15
Средняя	4,0±0,3	4,12±0,38	3,4±0,32	4,5±0,31
Тяжёлая	4,03±0,27	3,27±0,12, p _{c-т} =0,04	3,5±0,21	3,8±0,16
Контроль	5,10±0,1	4,93±0,20	5,16±0,22	4,98±0,40
Альбумин (г/л), M±m				
Лёгкая	34,7±0,96	41,0±0,73	41,8±1,31	42,6±0,73
Средняя	41,11±1,64	38,1±0,95	37,15±0,96	41,8±2,88
Тяжёлая	31,0±3,88	37,2±1,64	30,42±1,53, p _{л-т} =0,02	46,89±2,0
Контроль	40,3±1,23	39,8±0,96	42,2±0,73	42,1±1,31
Железо (мкмоль/л), M±m				
Лёгкая	13,47±3,04	24,6±2,04	18,76±3,15	28,4±10,1
Средняя	12,2±1,27	17,76±2,59	8,85±3,75	12,64±2,45
Тяжёлая	15,62±1,88	14,22±1,69, p _{л-т} =0,03	15,55±2,22	16,56±3,22
Контроль	20,8±3,20	19,2±1,6	20,0±1,86	21,2±2,17
Мочевина (ммоль/л), M±m				
Лёгкая	5,70±0,30	6,60±0,50	5,03±0,64	5,10±0,10
Средняя	4,63±0,54	5,29±0,90	4,80±0,31	3,50±0,40
Тяжёлая	4,29±0,23	4,73±0,44	5,27±0,40	3,63±0,54, p _{л-т} =0,04
Контроль	5,28±0,22	4,66±0,22	4,72±0,25	4,54±0,27
Аспаратаминотрансфераза (ЕД/л), M±m				
Лёгкая	64,73±12,12	78,90±10,17	27,06±4,41	35,00±7,20
Средняя	18,13±0,52 p _{л-с} =0,03	44,70±5,93	9,20±1,32	21,40±1,57
Тяжёлая	36,68±4,19	48,29±5,62	43,93±7,67	32,45±4,17
Контроль	28,5±3,26	28,7±2,56	26,9±1,24	27,4±2,25
Непрямой билирубин (мкмоль/л), M±m				
Лёгкая	17,20±0,83	16,20±0,53	16,35±0,25	17,35±0,22
Средняя	20,20±0,63	19,20±0,73	18,35±0,25	17,25±0,42
Тяжёлая	21,47±2,12	22,40±1,12	22,41±1,16 p _{л-т} =0,04	20,20±1,63
Контроль	11,56±0,56	9,56±0,83	11,86±0,97	11,93±1,06
Тимоловая проба (ЕД), M±m				
Лёгкая	2,55±0,97	3,00±0,75	2,55±0,62	2,25±0,5
Средняя	2,40±0,60	2,50±0,82	1,90±0,03	3,30±0,68
Тяжёлая	1,77±0,28	3,08±0,45	5,08±0,75 p _{л-т} =0,04	2,60±0,70
Контроль	3,41±0,29	4,56±0,40	3,44±0,31	3,36±0,38

Примечания: л – лёгкая степень гемофилии; с – средней тяжести; т – тяжёлая гемофилия.

тяжёлая степень гемофилии диагностирована у 126 больных (42% госпитализаций, средний возраст $30,9 \pm 0,9$ года), среднетяжёлая — у 108 больных (36% госпитализаций, средний возраст — $29,8 \pm 1,1$ года), лёгкая — у 66 больных (22% госпитализаций, средний возраст $30,7 \pm 1,3$ года). В контрольную группу вошли 185 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет ($28 \pm 1,5$ года).

Определение в крови содержания общего белка, альбумина, мочевины, билирубина, холестерина, железа, активности аспартатаминотрансферазы 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 относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал (95% CI) с помощью компьютерной программы «Calculator for confidence intervals of relative risk» (D.J.R. Huchon). Фактором риска считали тот, для которого RR и 95% CI были больше 1.

Наиболее частыми причинами госпитализаций больных гемофилией были гемартрозы (57% случаев) и гематомы (21%). По поводу кровотечений из желудочно-кишечного тракта на фоне хронического гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки госпитализированы 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 биохимических показателей крови у больных гемофилией (табл. 1) проводили в группах, однородных по степени тяжести гемофилии и группе крови. По данным литературы, у здоровых людей выявлены особенности метаболизма, ассоциированные с АВ0-групповой принадлежностью крови [3].

У больных гемофилией содержание в крови холестерина, основного компонента клеточных мембран, имело тенденцию к уменьшению и оказывало влияние на снижение уровня гемоглобина. Среди 89 случаев анемии в 76% концентрация гемоглобина была в пределах 129–90 г/л, в 7% — 89–70 г/л, в 17% — менее 70 г/л. Анализ относительного риска развития анемии показал, что при кровотечениях уровень холестерина менее 3 ммоль/л является фактором риска развития анемии любой степени тяжести ($RR=1,6$; 95% CI=1,2–2,3), однако лёгкая анемия может развиваться и при нормальном содержании холестерина в крови ($RR=3,2$; 95% CI=1,2–1,7).

Содержание железа в крови больных было в основном ниже контрольных значений, за

исключением показателей пациентов с лёгкой гемофилией с А (II) и АВ (IV) группами крови. Железодефицитное состояние регистрировали при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта в 75% случаев, при гематомах — в 63%, при кровотечениях из ран — в 40%, при гемартрозах — в 34%, при носовых кровотечениях — в 25%. Повышенный уровень сывороточного железа отмечен при почечных кровотечениях в 25% случаев. Анализ полученных данных показал, что содержание сывороточного железа более 24 мкмоль/л способствует поддержанию концентрации гемоглобина на повышенном уровне ($RR=2,95$; 95% CI=1,74–5,0). При концентрации железа от 12 до 24 мкмоль/л содержание гемоглобина было нормальным ($RR=1,6$; 95% CI=1,32–2,0) или повышенным ($RR=1,8$; 95% CI=1,0–3,1). 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 тяжёлой 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 тяжёлой гемофилии. Как известно, дефицит железа приводит к развитию гемической и тканевой гипоксии, что уменьшает репаративный потенциал тканей, способствует нарушению функций внутренних органов, мышц, системы гемопоэза, замедляет восстановление клеточного состава крови после геморрагий.

Содержание альбумина как показателя синтетической функции печени и одного из основных детоксикантов в организме при любой степени тяжести гемофилии было максимальным при АВ (IV) группе крови, именно у пациентов с данной группой крови случаи анемии были самыми редкими.

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

У больных гемофилией при 0 (I), А (II) и АВ (IV) группах крови активность аспартатаминотрансферазы была выше при лёгкой гемофилии, чем при тяжёлой, то есть связь активности фермента с уровнем дефицитного фактора свёртывания крови не прослеживалась. Возможной причиной гиперферментемии мог быть гемолиз эритроцитов при излитии крови в ткани.

У больных гемофилией независимо от групповой принадлежности крови уровень непрямого билирубина при тяжёлой гемофилии выше, чем при лёгкой, у пациентов с В (III) группой крови эта разница статистически значима ($p < 0,05$). Полученные результаты служат доказательством того, что вследствие излития крови в ткани усиливается гемолиз эритроцитов, что приводит к подъёму уровня непрямого билирубина. Признаками кровоизлияния в ткани и гемолиза эритроцитов, распада белков и гемоглобина служат подъём уровня непрямого билирубина, мочевины, повышение в крови активности цитоплазматического фермента аспартатаминотрансферазы.

Показатель тимоловой пробы у больных гемофилией имел отклонения как в сторону увеличения у пациентов с В (III) группой крови при тяжёлой форме заболевания, так и снижения — чаще при 0 (I) группе крови.

Таким образом, результаты исследований показали, что кровотечения у больных гемофилией возникали на фоне снижения пластического потенциала организма, от которого зависит стабильность функционирования всех органов и систем, в том числе и системы гемостаза. Ранее были получены данные, что у людей, имеющих разные группы крови, морфофункциональные и антигенные свойства эритроцитов и тромбоцитов различаются [1, 2].

В современную эпоху стандартизации всех сторон жизни необходимо учитывать биологически обусловленную индивидуальность пациентов, в частности наличие определённых антигенов А, В, АВ, от которых в известной степени зависят особенности метаболизма и индивидуальный ответ на стандартное лечение. Продуктивность такого подхода у больных гемофилией обеспечивает возможность формировать группы риска развития геморрагического синдрома и постгеморрагической анемии, проводить лечение с учётом индивидуального энергопластического потенциала.

ВЫВОДЫ

1. У больных гемофилией при кровотечениях отмечена тенденция к снижению содержания холестерина и железа, что является фактором риска анемии и коморбидной патологии.

2. У больных гемофилией обнаружены следующие 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 сте-

пенях тяжести гемофилии уровень альбумина максимальный, а мочевины — минимальный.

3. При проведении лечения и профилактики у больных гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности метаболизма, связанные с групповой принадлежностью по системе АВ0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гильмиярова Ф.Н., Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. и др. АВ0-группоспецифические особенности эритроцитов в норме и при гемофилии // Гематол. и трансфузиол. — 2012. — Т. 57, №3. — С. 102.
2. Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Косякова Ю.А. и др. Антигенные и морфофункциональные особенности тромбоцитов в норме и при гемофилии при различной АВ0-групповой принадлежности крови // Мед. альманах. — 2012. — № 2. — С. 76-78.
3. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И. и др. Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии. — 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 // Травматол. и ортопедия России. — 2012. — №2. — С. 29-33.
7. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. Исследование микроциркуляции у больных гемофилией // Тер. арх. — 2012. — №7. — С. 58-60.
8. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. Анализ факторов риска развития анемии у больных гемофилией с позиции доказательной медицины // Гематол. и трансфузиол. — 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 // Аспирант. вестн. 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 артропатиями // Мед. альманах. — 2011. — №3. — С. 180-181.
13. Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Гергель Н.И. и др. Лабораторные критерии для оценки прогноза кровотечений у больных гемофилией // Клин. лаб. диагност. — 2012. — №9. — С. 70.
14. Косякова Ю.А. Прогностическое значение изменений показателя системы гемостаза при гемофилии // Гематол. и трансфузиол. — 2012. — Т. 57, №3. — С. 117.
15. Сазонова О.В., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. Пищевой статус у больных гемофилией с поражением суставов // Вопр. питания. — 2011. — Т. 80, №6. — С. 47-51.