

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

О.Г. Мадашева, А.Д. Махмудова, И.В. Бергер

Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии МЗ РУз

STUDY OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS IN MUSCLE PATHOLOGY AMONG PATIENTS WITH HEMOPHILIA

O.G.Madasheva, A.D.Makhmudova, I.V.Berger

Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology,
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Цель. Определить состояние биохимического состава крови в разгаре и разрешении мышечных гематом у пациентов с гемофилией.

Материалы и методы. Обследованы 118 больных гемофилией, находящихся на стационарном лечении в центре гемофилии при Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии. Контрольную группу составили 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста.

Результаты. При массивных кровоизлияниях в ткани выявляли подъём уровня в крови активности цитоплазматических ферментов аспартатаминотрансферазы ($54,1 \pm 3,9$ У/Л) и аланинаминотрансферазы ($55,3 \pm 5,2$ У/Л). В зависимости от выраженности распада мышечных волокон и скорости прогрессирования осложнения повышение активности фермента креатинфосфокиназы может быть как резко повышенным – $680,7 \pm 14,2$ МЕ/л (гемофилическая опухоль, некроз тканей), так и, наоборот, незначительным – $120,3 \pm 11,1$ МЕ/л (контрактура или атрофия мышечной ткани). Выявлен дефицит сывороточного железа ($6,4 \pm 1,1$ мкмоль/л) у всех обследуемых пациентов с гемофилией. Была также отмечена склонность к снижению содержания холестерина до $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л. Содержание мочевины в сыворотке крови было выше у больных гемофилией с синдромом некротических изменений в гематомах – у 3 пациентов ($9,8 \pm 2,2$ ммоль/л). Выявлен дефицит Mg^{2+} – в 1,6 раза, Ca^{2+} – в 2,1 раза в сыворотке крови.

Заключение. У пациентов с гемофилией при кровоизлияниях в мышечную ткань отмечена склонность к снижению содержания холестерина и железа, увеличению количества билирубина. «Ключевыми» для диагностики и прогноза развития осложнений могут служить ферменты КФК (креатинфосфокиназа) и АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза) и исследование динамической активности их уровней.

Ключевые слова: гемофилия, миопатии, биохимический статус, гемофилическая псевдоопухоль, креатинфосфокиназа.

Aim. Determine the state of the biochemical composition of blood in the midst and resolution of muscle hematomas in patients with hemophilia.

Materials and methods. 118 patients with hemophilia were examined. These patients were inpatient treatment at the hemophilia center at the Republican Specialized Scientific and Practical Hematology Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The control group consisted of 40 apparently healthy men of the same age.

Results. Signs of massive hemorrhages in the tissue are an increase in the blood level of the activity of the cytoplasmic enzyme aspartate aminotransferase (54.1 ± 3.9 and 18 ± 4.1 , respectively) and alanine aminotransferase (55.3 ± 5.2 and 27.3 ± 4.4 , respectively). Depending on the severity of the breakdown of muscle fibers and the rate of progression of the complication, the increase in CPK activity in myopathies can be either sharp - 680.7 ± 14.2 IU / L (hemophilic tumor, tissue necrosis), or, conversely, insignificant 120.3 ± 11.1 IU / L (muscle tissue contracture or atrophy). Deficiency of serum iron (6.4 ± 1.1 μ mol / L) was

revealed in all groups of examined patients with hemophilia. There was a tendency to lower cholesterol content to 3.3 ± 0.2 mmol / L. The content of urea, as the end product of protein metabolism, was higher in hemophilia patients with a syndrome of necrotic changes in hematomas – in 4 patients (9.8 ± 2.2 mmol / L), which, in our opinion, is associated with an increase in the breakdown of hemoglobin and other proteins with massive hemolysis of erythrocytes in tissues. The study of trace elements in the blood serum revealed a deficiency of Mg^{2+} 1.6 times, Ca^{2+} 2.1 times.

Conclusion. In patients with hemophilia with hemorrhages in muscle tissue, there was a tendency to lower cholesterol and iron levels, and an increase in the amount of bilirubin. The "key" enzymes for the diagnosis and prognosis of complications can be a dynamic study of the activity of the levels of CPK (creatine phosphokinase) and ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase).

Keywords: hemophilia, myopathies, biochemical status, hemophilic pseudotumor, creatine phosphokinase.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol14_iss3/a11

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений гемофилии (недостаточность VIII или IX фактора свертывания) являются кровоизлияния в мышечную ткань [2]. Согласно современным представлениям, в очаге нарушенного кровоснабжения мышечной ткани происходит снижение концентрации аденоинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатинфосфата при одновременном увеличении содержания аденоиндифосфорной кислоты (АДФ) и неорганического фосфора, что влечет за собой активацию и последующий распад митохондрий, контрактуру и некробиоз миофибрилл, прекращение деятельности АТФ-зависимых мембранных ионных насосов и последующую дезинтеграцию клеточных структур, т.е. эти ферментные нарушения могут привести к развитию некроза мышечных волокон [1,4].

Раньше всего нарушаются при этом функции специфических мембранных насосов, таких как Na^+ , K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза, и постепенно увеличивается проницаемость мембраны, затем происходит нарушение фосфолипидов в ней и появление дефектов [3]. Нарушение мембраны ведет к изменению потоков ионов натрия, калия, хлора и воды, что вызывает набухание клетки, а также способствует значительному поступлению ионов кальция, что вызывает развитие токсических эффектов, усугубляющих течение развившихся осложнений.

Цель

Определение состояния биохимического состава крови в период разгара мышечных гематом и в период имеющихся миопатий (атрофии, контрактуры, гемофилическая псевдоопухоль) у пациентов с гемофилией.

Материал и методы

Исследование проводилось у 118 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 42 лет ($30 \pm 5,5$ года) находящихся на стационарном лечении в центре Гемофилии и депрессии кроветворения при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии в 2018–2020 гг. Из обследованных пациентов, с гемофилией А наблюдалось 98 пациентов, с гемофилией В – 20. По каждому обследуемому пациенту заведена карта-опросник, в которой отмечались: паспортные данные, место проживания, диагноз и вид осложнения, локализация гематом и частота возникновения в течение года.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста.

Больные гемофилией были распределены на 3 группы в зависимости от стадии процесса развития мышечных гематом (табл. 1):

- I (острое состояние) – свежая мышечная гематома (менее 3-х суток от начала образования): – 29 (24,6%) больных;
- II (подострое состояние) – гематомы в период от 3-х до 10 суток – 50 (42,4%) больных;
- III (хронизация течения/миопатии) – развитие осложнений в виде мышечной атрофии, контрактуры или некроза мышечной ткани (гемофилическая псевдоопухоль) – 39 (33%) больных.

Со «свежими» гематомами в мышцах наблюдали 24 пациента с гемофилией А и 5 пациентов с гемофилией В, 50 пациентов с гематомами от 3-х до 10-ти суток, в момент разрешения гематомы либо становления хронизации процесса, с различными мышечными осложнениями – 28 пациентов с гемофилией А и 11 с гемофилией В.

Таблица 1. Распределение частоты и локализации гематом у пациентов с гемофилией А и В в зависимости от стадии патологии мышечной ткани

Локализация	Острое течение, n=29	Подострое течение, n=50	Миопатии, n=39
Нижние конечности	8	12	19
Верхние конечности	7	12	20
Голова	2	5	0
Ягодичная область	6	9	0
Живот	6	12	0

В зависимости от возникновения гематом были также определены наиболее часто встречающиеся локализации их образования (табл. 1)

Были исследованы следующие параметры с использованием биохимического анализа крови: измерение результатов биохимического исследования, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) производили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ВА88А (Mindray, Китай). Ионы кальция определяли в сыворотке крови по фотометрическому методу, были использованы тест-системы HUMAN (HUMAN GHMB, Германия). Изучение креатинфосфокиназы (КФК) проводилось на полуавтоматическом биохимическом анализаторе фирмы Hospitex (Швейцария). Использовались наборы для определения активности КФК НАК Cypress Diagnostics (Бельгия), кинетическим методом.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам в комплексе с биохимическим анализом крови были проведены рутинные методы исследования – общий анализ крови (ге-

мограмма) и коагулограмма, где отмечалось снижение гемоглобина у пациентов как с гемофилией А, так и с гемофилией В по сравнению с группой контроля, а также отмечалось уменьшение количества тромбоцитов (табл. 2).

По результатам гемограммы отмечено снижение гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в обеих группах исследования, но достоверного отличия групп между собой не наблюдалось, полученные данные соответствуют литературным данным и учитываются в установлении сопутствующего железодефицита, обусловленного, по нашему мнению, часто повторяющимися хроническими кровоизлияниями.

Для определения гемостазиологического статуса больных гемофилией был проведен сравнительный анализ коагуляционных показателей пациентов с тяжелой и средней формой заболевания, когда уровень фактора VIII и IX в крови находится в пределах 0-5% (при норме 50-100%).

Как видно из таблицы 3, количество тромбоцитов было снижено у больных гемофилией А (1-я гр.), гемофилией В (2-я гр.) и явилось статистически достоверным от группы контроля ($p^{1-3} < 0,001$, $p^{2-3} < 0,001$).

Таблица 2. Показатели периферической крови больных с гемофилией А и В, M±m

Показатели	Контроль, n=40	Гемофилия А, n=98	Гемофилия В, n=20
Гемоглобин, г/л	130,7±3,6	100,33±10,6 ¹	105,6±8,5 ¹
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,45±1,25	3,1±0,75 ¹	3,1±0,15 ¹
Цветовой показатель	0,85±0,01	0,7±0,02	0,7±0,01
Ретикулоциты	5:1000	5:1000	4:1000
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	233,5±10,3	155,3±15,8 ¹	154,4±1,6 ¹
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,7±1,5	4,42±0,03	5,01±0,01
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,1±0,7	2,08±0,15	2,64±0,16
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,3±3,2	59,71±4,29	60,1±1,88
Эозинофилы, %	2,1±0,2	1,06±0,06	1,04±0,04
Лимфоциты, %	26,4±1,1	20,8±2,6 ¹	25,1±1,5
Моноциты, %	5,06±0,3	3,8±0,2	2,81±0,2
СОЭ, мм/час	4,22±0,6	7,6±1,1	6,2±1,1

Примечание: ¹ – достоверное отличие ($P<0,05$) по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 3. Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных гемофилией А и В, М±т

Показатель, (норма)	Группы сравнения			р ¹⁻²	р ¹⁻³	р ²⁻³
	1. Гемофилия А, n=98	2. Гемофилия В, n=20	3. Группа контроля, n=40			
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	155,3±15,8	154,4±1,6	233,5±10,3	>0,05	<0,001	<0,001
АПТВ (27-36 сек)	61,95±0,43	54,42±0,51	34,42±0,5	<0,05	<0,001	<0,001
ГАТ (МК) (15-17 сек)	16,9±0,9	17,1±0,5	16,5±0,18	>0,05	>0,05	>0,05
ГАТ (СК) (32-34 сек)	33,4±0,2	32,1±0,7	33,7±0,22	>0,05	>0,05	>0,05
Фибриноген (2-4 г/л)	4,1±0,4	4,13±0,22	2,66±0,1	>0,05	>0,05	>0,05
ФА (120-240 мин)	170±12,1	217,5±5,02	178±13,2	>0,05	>0,05	>0,05
Фактор VIII (50-200%)	1,6±0,9	71,1±5,5	94,8±3,9	<0,001	<0,001	>0,05
Фактор IX (50-200%)	62,1±1,4	2,8±1,77	79,6±8,7	<0,001	>0,05	<0,001

Показатели скрининговой коагулограммы больных гемофилией А и В свидетельствовали о выраженной гипокоагуляции по внутреннему пути за счет дефицита прокоагулянтов (фактора VIII и IX) I фазы свертывания крови.

Время свертывания капиллярной крови было нарушено (увеличено более 8 мин) практически у 100% обследуемых нами больных гемофилией А и В (при нормальных его показателях 2-6 мин).

АПТВ у пациентов 1-й и 2-й групп были в пределах от 70 до 150 сек. и более (при норме 34,42±0,5 сек.) (р²⁻³<0,001, р¹⁻³<0,001). Таким образом, время свертывания крови по данным АПТВ у больных гемофилией А и В превышало норму более чем в 2-5 раз.

В пределах диагностических норм была концентрация фибриногена у больных гемофилией А и В. Среднестатистические значения этого показателя укладывались в диапазон нормальных значений, и изменения в сравниваемых группах были не достоверными (р²⁻³, р¹⁻³, р¹⁻²>0,05).

Как показывает анализ уровней FVIII и FIX у больных гемофилией А и В достоверно был снижен относительно контрольных групп (соответственно р¹⁻²<0,001 и р¹⁻³<0,001) и составил 1,6±0,9 и 2,8±1,77 % соответственно.

Среднее значение фибринолитической активности, как и тромбинового времени у больных

двух групп не отличалось от контроля (соответственно р¹⁻²>0,05, р¹⁻³>0,05). Таким образом по измененным показателям, характеризующим обще-коагуляционный потенциал крови – ВСК и АПТВ можно заподозрить гемофилию А и В.

Следующим этапом исследования было изучение биохимического состава крови у пациентов с гемофилией для выявления измененных показателей, которые могут служить уточнением для установления тяжести процесса. Данные биохимического исследования приведены в таблице 4.

Полученные результаты служат доказательством того, что вследствие излития крови в ткань усиливается гемолиз эритроцитов, что приводит к подъему уровня непрямого билирубина (24,2±2,2 мкмоль/л). Признаками массивных кровоизлияний в ткани служит также подъем уровня в крови активности цитоплазматического фермента аспартатаминотрансферазы – 54,1±3,9 и 18±4,1 U/L соответственно и аланинаминотрансферазы – 55,3±5,2 и 27,3±4,4 U/L соответственно в сравнении с группой контроля – р<0,001.

Выявленный дефицит сывороточного железа (6,4±1,1 мкмоль/л) может привести к развитию гемической и тканевой гипоксии, что в свою очередь замедляет восстановление клеточного состава крови после геморрагий. Такое

Таблица 4. Биохимические показатели у обследуемых пациентов, М±т

Показатель (норма)	Гемофилия, n=118	Группа контроля, n=40	р
Общий белок (66-87 г/л)	65±8,01	75±6,4	<0,05
Билирубин прямой (до 4,3 мкмоль/л)	1,1±0,03	0,1±0,01	>0,05
Билирубин непрямой (до 17,1 мкмоль/л)	24,2±2,2	15,7±1,01	<0,05
АЛТ (0-42 U/L)	55,3±5,2	27,3±4,4	<0,001
АСТ(0-37 U/L)	54,1±3,9	18±4,1	<0,001
Общее железо(6,6-28,3 мкмоль/л)	6,4±1,1	21,3±3,8	<0,05
Холестерин (3-5 ммоль/л)	3,3±0,2	4,2±1,1	<0,001
КФК 20-200 МЕ/л	326,6±11,5	130,5±9,3	<0,001

Таблица 5. Концентрация микроэлементов в плазме крови, ммоль/л, $M \pm m$

Группа	Микроэлемент			
	Mg^{2+} $N=0,8-1,0$	Ca^{2+} $N=2,02-2,60$	Fe^{2+} $N=14,3-22,5$	K^+ $N=3,5-5,5$
Гемофилия, $n = 118$	$0,61 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,1$	$12,3 \pm 2,2$	$3,5 \pm 1,1$
Группа сравнения, $n = 40$	$0,89 \pm 0,18$	$2,36 \pm 0,24$	$21,9 \pm 4,7$	$5,5 \pm 1,01$
p	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: достоверное отличие ($P < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями.

снижение запасов железа в организме можно объяснить тем, что у пациентов с гемофилией от 2-х до 12-ти раз в год могут наблюдаться кровоизлияния как в мышечные ткани, так и суставы, вследствие чего, у этих пациентов происходит повышенный расход запасов сывороточного железа.

У больных гемофилией была отмечена склонность к снижению содержания холестерина ($3,3 \pm 0,2$ ммоль/л). Известно, что холестерин обеспечивает устойчивость клеточных мембран, в связи с чем можно предположить, что его снижение уменьшает репаративный потенциал тканей, способствует нарушению функций внутренних органов и мышц в том числе.

Среднее содержание микроэлементов у пациентов основной и контрольной групп приведено в таблице 5.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов 1-й группы имел место дисбаланс в

микроэлементном статусе, который характеризовался достоверными изменениями исследуемых микроэлементов ($p < 0,05$). В группе больных с гемофилией отмечен дефицит Mg^{2+} – в 1,6 раза, Ca^{2+} – в 1,5 раза. Что касается микроэлементов железа и калия, они также были снижены в основной группе, но незначительно, прямой связи между гемофилией и их снижением обнаружить не удалось. В группе сравнения определялась лишь тенденция к снижению кальция в сочетании со снижением уровня железа, содержание магния и калия оставалось в норме. Выраженный дефицит магния и достоверное снижение кальция в 1-й группе можно объяснить не только низким потреблением микроэлементов с продуктами питания, но и их зависимостью от уровня железа и калия в организме. Также можно предполагать, что у пациентов с гемофилией в момент имеющихся мышечных осложнений идет нарушение проницаемости мембран мыш-

Таблица 6. Биохимический статус пациентов в разрезе имеющихся осложнений, $M \pm m$

Показатель (норма)	Осложнение гемофилии, $n=118$			4. Контроль, $n=40$	p^{1-4}	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{3-4}
	1. Острое течение, $n=29$	2. Подост- рое тече- ние, $n=50$	3. Миопа- тии, $n=39$					
Общий белок (66-87 г/л)	$80,3 \pm 0,6$	$76,8 \pm 1,4$	$73,1 \pm 2,0$	$75 \pm 6,4$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Билирубин общ. (до 19 мкмоль/л)	$18,2 \pm 1,0$	$25,9 \pm 3,9$	$19,6 \pm 2,7$	$12,5 \pm 3,3$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
АЛТ (0-42 У/л)	$61,7 \pm 7,3$	$46,7 \pm 7,1$	$20,9 \pm 6,6$	$27,3 \pm 4,4$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
АСТ (0-37У/л)	$55,5 \pm 5,5$	$47,07 \pm 3,5$	$25,5 \pm 1,8$	$18 \pm 4,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Мочевина (1,7- 8,3 ммоль/л)	$8,3 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,3$	$9,8 \pm 2,2$	$4,4 \pm 1,6$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Креатинин (53- 123 ммоль/л)	$97,5 \pm 2,6$	$123,7 \pm 2,0$	$100,8 \pm 2,4$	$94,2 \pm 4,4$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Общее железо (6,6-28,3 мкмоль/л)	$6,1 \pm 1,9$	$6,3 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,8$	$20,3 \pm 12,9$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,001$
Холестерин (3-5 ммоль/л)	$3,4 \pm 0,11$	$3,3 \pm 0,08$	$3,0 \pm 0,1$	$4,4 \pm 1,1$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
КФК (20-200 МЕ/л)	$320 \pm 18,70$	$280 \pm 12,5$	$363,3 \pm 18,1$	$130,5 \pm 9,3$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

шечных клеток для этих микроэлементов вследствие чего, мы наблюдаем выраженный их дисбаланс.

Для того чтобы определить, в какой промежуток времени в разрезе имеющихся осложнений имеются изменения со стороны биохимического состава крови мы провели следующие исследования, представленные в таблице 6.

Согласно данным, представленным в таблице 6, в группе обследованных больных в разрезе осложнений концентрация общего белка не была критично изменена и находилась в пределах нормы начиная с первого дня развития гематомы и до ее разрешения, это объясняется тем, что потери крови при гематомах не являются значительными для организма и достаточно быстро происходит восстановление белковых запасов. Уровни общего билирубина, креатинина и мочевины оставались также в пределах физиологических величин, но к 8–10-му дню можно было отметить их повышение относительно первых суток от начала заболевания. Содержание мочевины, как конечного продукта белкового обмена, было выше у больных гемофилией с синдромом некротических изменений в гематомах – $9,8 \pm 2,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), что, на наш взгляд, связано с усилением распада гемоглобина и других белков при массивном гемолизе эритроцитов в тканях.

Установлено, что у пациентов с гематомами в первые 3-е суток от начала кровоизлияния при поступлении в отделение Центра гемофилии отмечалось повышение содержания ферментов в крови. Концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) превышали диапазон соответствующих контрольных

значений на 60,4% и 10,9% у 1-й группы ($61,7 \pm 7,3$ и $55,5 \pm 5,5$ У/Л), и на 53,2% и 11,1% у пациентов 2-й группы ($46,7 \pm 7,1$ и $47,07 \pm 3,5$ У/Л). Возможной причиной гиперферментемии мог быть гемолиз эритроцитов при излитии крови в ткани. Полученные результаты соответствуют данным научной литературы, согласно которым концентрация АСТ и АЛТ (биохимические маркеры состояния целостности клеток мышечной ткани) в крови больных гемофилией в разгар осложнений превышает диапазон нормальных значений [2].

В ходе нашего исследования обнаружено повышение содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови у пациентов 1 группы на 250%, у пациентов 3 группы – на 280% относительно контроля (табл.6).

В связи с тем, что миопатические осложнения имеют различные проявления и соответственно различные подходы в диагностике и лечению, мы изучили состояние ферментов в крови непосредственно в зависимости от протекания процесса осложнения.

Пациенты из группы миопатий, т.е. с хронизацией процесса, у которых мышечная гематома не рассосалась, а возникли осложнения мышечной ткани, которые привели к нарушению её функции, распределены следующим образом:

- пациенты с атрофией мышечной ткани – 24 человека;
- пациенты с развитием контрактуры – 12 человек;
- пациенты, у которых образовалась гемофильическая псевдоопухоль и/или некроз мышечного участка – 3 человека;

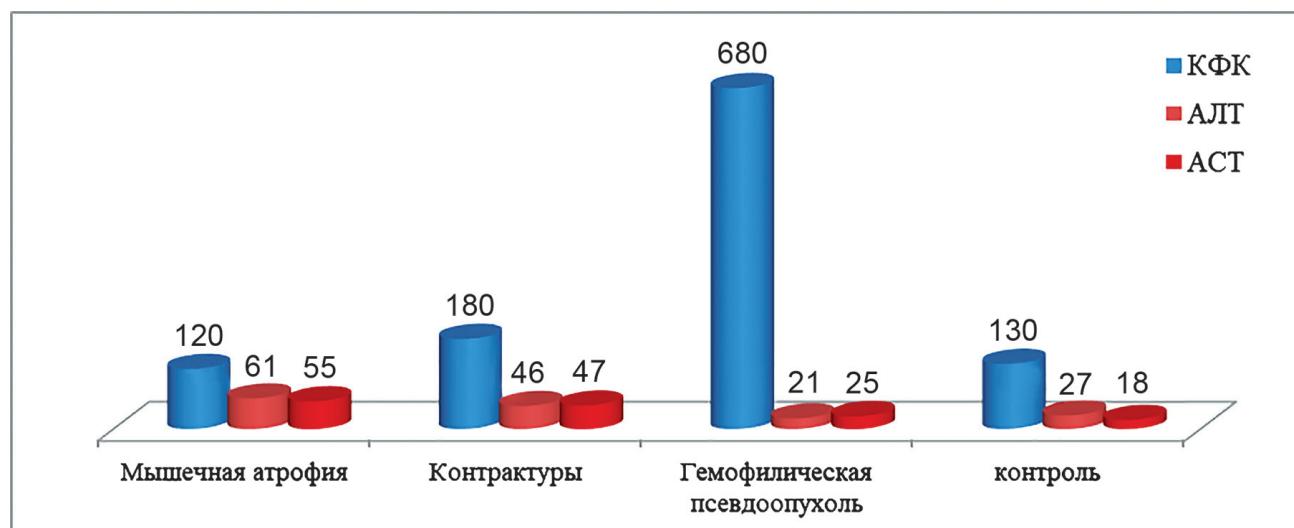


Рис. Концентрация ферментов крови у пациентов с гемофилией в разрезе имеющихся осложнений

Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови у пациентов с миопатиями мы изучили в зависимости от становления процесса. Так было отмечено, что при развитии различных осложнений уровень КФК был отличительным, у больных с имеющейся гемофилической опухолью уровень КФК повысился на 355,2% по сравнению с группой имеющих атрофию мышечной ткани, где КФК был в диапазоне нормативных значений (см. рис.).

Установлено, что из биохимических маркеров наиболее ценным для установления текущего процесса является определение активности КФК, а также мышечные ферменты – АЛТ и АСТ. В зависимости от выраженности распада мышечных волокон и скорости прогрессирования осложнения повышение активности КФК при миопатиях может быть как резким – $680,7 \pm 14,2$ МЕ/л (гемофилическая опухоль, некроз тканей), так и, наоборот, незначительным – $120,3 \pm 11,1$ МЕ/л (контрактура или атрофия мышечной ткани). В некоторых случаях активность КФК повышается не в результате первичного поражения мышц, а вследствие их денервации, это можно объяснить тем, что распространенная денервация мышечных волокон сопровождается просачиванием КФК через клеточную мембрану, вследствие чего и повышается активность этого фермента в крови.

Выводы

1. У пациентов с гемофилией при кровоизлияниях в мышечную ткань отмечена склонность к снижению содержания холестерина и железа, увеличению количества билирубина, что является фактором риска для развития сопутствующих осложнений.

2. Определение активности КФК сыворотки может служить для уточнения активности поражения и стадии развития гематом, а также может являться ключевым методом исследования при невозможности определить визуально наличие межмышечной гематомы, так называемых «невидимых» гематом.

3. Активность фермента КФК чаще увеличена при состояниях, протекающих с некрозом мышечных волокон.

4. Определение динамики КФК может учитываться для распознавания повторных кровоизлияний, которые, не давая четких объективных изменений, могут вызывать повторный подъем активности КФК (для выявления их рекомендуют повторные регулярные исследования) и можно использовать в качестве диагностического теста.

Литература/ References

1. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А, Картамышева Л.В. и др. Оценка физического развития у больных с рецидивирующими гемартрозами при гемофилии. Вестн РУДН.2009;4:372-375. [Davydkin I.L., Kosyakova Yu.A, Kartamysheva L.V. i dr. Otsenka fizicheskogo razvitiya u bol'nykh s retsidiiviruyushchimi gemartrozami pri gemofili. Vestn RUDN. 2009;4:372-375. In Russ.]
2. Косякова Ю.А, Давыдкин И.Л, Гергель Н.И. и др. Лабораторные критерии для оценки прогноза кровотечений у больных гемофилией. Клин лаб диагнозт. 2012;9:70. [Kosyakova Yu.A, Davydkin I.L, Gergel' N.I. idr. Laboratornye kriterii dlya otsenki prognoza krovotecheniy u bol'nykh gemofilley. Klin lab diagnost.2012;9:70. In Russ.]
3. Косякова Ю.А. Биохимические показатели крови у больных гемофилией. Казанский мед журн. 2013;57(3):117. [Kosyakova Yu.A. Biokhimicheskie pokazateli krovi u bol'nykh gemofilley. Kazanskiy med zhurn. 2013;57(3):117. In Russ.]
4. Golestan M., Eshghi P., Rasekh H.R., Cheraghi-ali A.M., Salamzadeh J., Imani A. Comparison of bypassing agents in bleeding reduction in treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(12):24551.

GEMOFILIYA BILAN KASALLANGANLAR ORASIDA MUSHAKLAR PATOLOGIYASIDA KLINIK VA BIOXIMIK KO'RSATKICHLARNI O'RGANISH

O.G. Madasheva, A.D. Maximova, I.V. Berger

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Maqsad. Gemofiliya kasalliklarida qonning biokimyoviy tarkibini mushaklar gematomalarining faol va qaytish davrida holatini aniqlash.

Materiallar va usullar. Toshkent shahar gemofiliya markazida statsionar davolanishda bo'lgan 118 ta gemofiliya bemori tekshirildi. Nazorat guruhini shu kabi yoshdag'i deyarli sog'lom 40 ta erkak tashkil etdi.

Natijalar. To'qimada katta qon ketishining belgilari sitoplazmik ferment aspartata'minotransferaza ($54,1 \pm 3,9$ va $18 \pm 4,1$, mos ravishda) va alaninaminotransferaza ($55,3 \pm 5,2$ va $27,3 \pm 4,4$) ning qondagi faolligi darajasining oshishi hisoblanadi. Mushak tolalari parchalanishi og'rligiga, asoratlar progressiyasi darajasiga qarab, miyopatiyalarda KFK faolligini oshishi o'tkir bo'lishi mumkin $680,7 \pm 14,2$ HB/l (gemofilik shish, to'qima nekrozi), va, aksincha, ahamiyatsiz $120,3 \pm 11,1$ HB/l (kontraktur u yoki bu mushak to'qimalarining atrofiyasi) bo'lishi mumkin. Tekshirilgan gemofiliya bemorlarining barcha guruhlarida zardob temiri tanqisligi ($6,4 \pm 1,1$ mkmol/l) aniqlandi. Xolesterin miqdorini $3,3 \pm 0,2$ mmol/l ga kamayishi tendensiyasi kuzatildi. Oqsil almashinuvining yakuni mahsulot sifatida, gematomalaridan ekrotik o'zgarishlari bo'lgan gemofiliya bemorlarida mochevinani miqdori yuqori bo'ldi – 4 bemorda ($9,8 \pm 2,2$ mmol/l) bizning fikrimizcha, bu to'qimalarda qizil qon tanachalari gemolizi natijasida gemoglobin va boshqa oqsillarning parchalanishini kuchayishi bilan bog'liq. Qon zardobida mikroelementlarni o'rganish 1,6 marta Mg^{2+} ; 2,1 marta Ca^{2+} -yetishmovchiligidini aniqladi.

Xulosa. Qon ketishida gemofiliyasi bo'lgan bemorlarda mushak to'qimasida xolesterin va temirni kamayishi, bilirubin miqdorini oshishi tendensiyasi kuzatildi. Asoratlarni tashxislash va asoratlarini prognozlash uchun "asosiy" fermentlar KFK va ALT, AST darajalarining faolligini dinamik ravishda o'rganishdir.

Kalit so'zlar: gemofiliya, miyopatiya, biokimyoviy holat, gemofilik shish, kreatinfosfokinaza.

Сведения об авторах:

Махмудова Азиза Джумановна –
д.м.н., заместитель директора по научной части,
Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии МЗ РУз. e-mail – Aziza.
makhmudova@gmail.com

Мадашева Озода Газхановна –
старший преподаватель Самаркандского государственного медицинского института, самостоятельный соискатель при РСНПМЦ гематологии. E-mail – ozoda.madasheva@mail.ru

Автор для корреспонденции:

Бергер Инна Викторовна –
доктор философии (PhD) медицинских наук, врач-гематолог, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии. e-mail: innaberger@mail.ru

Поступила в редакцию 19.03.2021

Information about authors:

Makhmudova Aziza Dzhumanovna –
MD, Deputy Director for Science, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. e-mail - Aziza.
makhmudova@gmail.com

Madashova Ozoda Gazhanovna –
senior lecturer of the Samarkand State Medical Institute, independent applicant at the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology. E-mail- ozoda.madasheva@mail.ru

Corresponding author:

Berger Inna Viktorovna –
PhD of Medical Sciences, Hematologist, Republican Scientific and Practical Medical Center of Hematology.
e-mail: innaberger@mail.ru

Received 19.03.2021