

## ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И В ВО ВРЕМЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА



Мадашева Анажан Газхановна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ЎТКИР ВА ЎТКИР ОСТИ КЕЧУВЧИ ГЕМОФИЛИЯ А ВА В БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА, КРЕАТИНФОСФОКИНАЗА АКТИВЛИГИ ДИНАМИКАСИ

Мадашева Анажан Газхановна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### DYNAMICS OF CREATINPHOSPHOKINASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AND B SUBACUTE PROCESS

Madasheva Anajan Gazkhanovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Ушбу мақолада гемофилия билан касалланган беморларда, мушак тўқималарининг, турли хил асоратлари билан касалланиш натижалари келтирилган. Гемофилия турли хил клиник симптомакомплекслари билан намоён бўлади, улар орасида юшиоқ тўқималарда қон кетишининг асоратлари, кеч периферик нейропатия ривожланиши билан муҳим ўрин тутди. Клиник кўринишлари беморнинг умумий аҳволи бузилиши даражаси билан тавсифланади, бу қон йўқотишдан келиб чиқади, гемодинамик бузилишларга, анемия ва интоксикацияга олиб келади, бу қоннинг тўқималарга ва бўшиқларга қуйилиши ва резорбцияси натижасида юзага келади.

**Калит сўзлар:** Гемофилия, юшиоқ тўқима патологияси, мушаклар гематомаси

**Abstract.** Hemophilia is manifested by a variety of clinical symptom complexes, an important place among which are complications of bleeding in soft tissues, joint with the development of late neurological disorders. The clinical picture is characterized by the degree of disturbance in the general condition of the patient, which is caused by blood loss, leading to hemodynamic disorders and the development of anemia and intoxication, which is caused by the breakdown and resorption of blood poured into the tissue or cavity. This article presents the results on the incidence of various complications of muscle tissue in patients with hemophilia.

**Key words:** Hemophilia, muscle pathologies, myopathy, soft tissue hematomas.

Данных статистики по изучению мышечной патологии среди больных гемофилией нет, так как до настоящего времени не уделялось внимания этому вопросу и в этой связи, изучение этой проблемы является весьма актуальной и своевременной задачей.

В течение жизни, больной гемофилией ведёт настоящую борьбу с различными осложнениями своего заболевания. Данные статистики выделяют наиболее частые и характерные осложнения гемофилии: 60-70% из общего числа кровоизлияний составляют гемартрозы; межмышечные (внутримышечные) гематомы, составляющие 40-50% от общего числа кровоизлияний; гематурия составляет 14-30%; желудочно-кишечные

кровоотечения - 7-10%; кровоизлияния в центральную нервную систему - до 5% [16].

Как показывает практика, интенсивные кровоотечения, как самопроизвольные, так и вследствие травм, могут произойти в любой части тела. Тем не менее, некоторые места поражаются чаще, чем другие. По данным литературы, наиболее частым является сочетание (до 29%) гемартроза и кровоизлияний в мягкие ткани [7, 8].

Таким образом, повторяющиеся сочетанные осложнения, которые не лечатся или лечение проводится в неполной мере, могут привести к ранней инвалидности, и могут привести к гипотрофии/атрофии/контрактуры мышечных тканей, которые в свою очередь и становятся одной из причин повторных кровоотечений [15].

Однако не только частота возникновения данной локализации кровоточивости при гемофилии обращает внимание клиницистов. Кровоизлияния в мышцы и мягкие ткани особо опасны, если происходят в закрытые пространства. Это несёт угрозу патологических переломов длинных трубчатых костей из-за атрофических и кистозных изменений, которые также сопровождаются обширными расслаивающими мышечными гематомами.

Вышеперечисленные особенности определяют разнообразие клинической картины кровоизлияний в мягкие ткани. Очень часто образуются псевдоопухоли. Они могут представлять собой проросшие соединительную тканью образования или наполненные кровью кисты [6]. Встречаются в 1-2% случаев. Пусковым механизмом развития псевдоопухоли является гематома, которая при отсутствии или недостаточной гемостатической терапии может трансформироваться в псевдоопухоль. Псевдоопухоли постепенно увеличиваются в размерах, вызывая разрушение прилежащих органов и тканей, сдавливая сосудисто-нервные пучки. Часто псевдоопухоли путают со злокачественными новообразованиями, что приводит к ошибкам в методах обследования, диагностики и лечения больных с гемофилией и псевдоопухолью [9].

Важным моментом было оценить влияние роста активности креатинфосфокиназы КФК на развитие осложнений в виде некроза ткани. Практическая ценность мониторинга активности КФК в данном процессе заключается в том, что, используя динамику данного фермента можно подобрать эффективное сопроводительное лечение (помимо использования препаратов фактора свертывания крови) не вызывающее негативных процессов в мышечной ткани.

Как видно из представленного рисунка 1, динамика КФК, у всех пациентов на момент первичного обследования была выше верхней границы нормативных значений (200 МЕ/л) в 1,5 раза и составила  $340,7 \pm 22,6$  МЕ/л у пациентов с гематомами на конечностях,  $320,5 \pm 21,9$  МЕ/л - у пациентов имеющих гематомы на передней брюшной стенке,  $300,6 \pm 25,5$  МЕ/л у пациентов с гематомами на спине и ягодичной области, у пациентов с гематомами на лице, голове и шее  $298,7 \pm 16,5$  МЕ/л.

Из вышеприведенных данных важно отметить, что у пациентов с гематомами на конечностях наблюдался самый высокий уровень КФК, что можно объяснить тем, что двигательная нагрузка на эти группы мышц больше, чем на мышцы спины и передней брюшной стенки. По этой же причине, по нашему мнению, развитие миопатий в виде атрофии, контрактур и рабдомиолиза развилось только у пациентов имеющих гемато-

мы мышечной ткани на верхних или нижних конечностях.

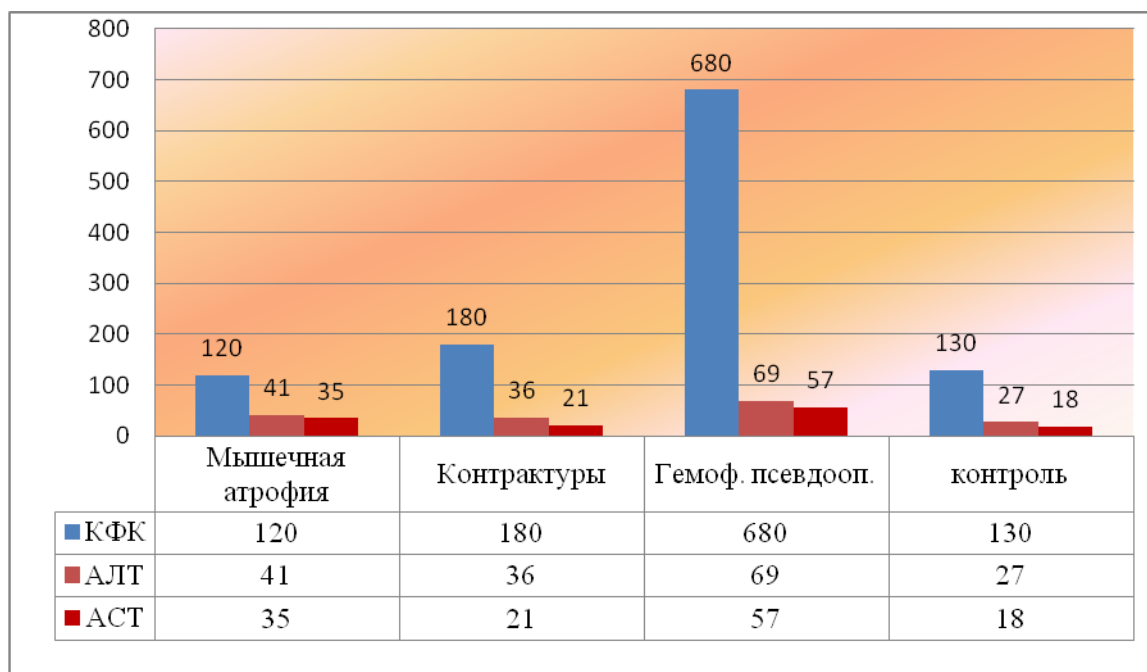
Через 7 дней от начала развития гематомы отмечалось снижение активности КФК, и к 10 дню достигало, в среднем, верхней границы диапазона нормативных показателей. Следует отметить, что более интенсивное снижение активности КФК происходило у пациентов с гематомами на передней брюшной стенке и голове. Так, у пациентов с гематомами на спине и конечностях КФК к 10 дню составило  $275,5 \pm 19,7$  МЕ/л и  $224,2 \pm 16,8$  МЕ/л соответственно. На 14 день пациенты с локализацией гематом на животе, спине и голове имели полное клиническое выздоровление (отсутствие внешних признаков гематом, отсутствие болевого синдрома, восстановление функции повреждённых мышц) и нормализацию активности КФК в сыворотке крови. А пациенты из первой группы с гематомами верхних и нижних конечностей к 14 дню, в среднем имели  $220,2 \pm 11,8$  МЕ/л активности КФК. Из этого следует, что пациентам с гематомами на конечностях требуется более длительное время для иммобилизации и своевременное начало сопроводительного лечения.

Динамика клинико-лабораторных показателей, измеренных в 3-7-10-14 сутки развития гематом мышечной ткани, позволяет давать объективное заключение о состоянии повреждения, скорости и качестве восстановительных процессов. Следует иметь в виду, что скорость выхода КФК из повреждённых клеток мышц в сосудистое русло является индивидуальной характеристикой, и динамика концентрации данного фермента может быть интегральным отражением эффекта поражённой мышцы.

Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови у пациентов 3 группы мы изучили в зависимости от становления процесса (см. рисунок 3.10.), так в группе пациентов с гемофилической опухолью уровень КФК повысился более чем в 5,6 раз (или на 355,2%) по сравнению с группой имеющих атрофию мышечной ткани.

В обследуемой группе пациентов, у которых процесс течения гематомы не разрешился благоприятно, т.е. восстановление функций повреждённой мышцы не произошло, а возникли осложнения, которые привели к нарушению функций данного мышечного участка, мы классифицировали следующим образом (по типу развившихся осложнений):

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



**Рис. 1.** Изучение ферментов крови у пациентов с гемофилией в разрезе имеющих осложнения

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

В рисунке 1 «Изучение ферментов крови у пациентов с гемофилией в разрезе имеющих осложнения» представлены полученные в ходе исследования данные биохимических показателей – креатинфосфокиназы ММ (мышечный компонент), аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы т.е. ферментов которые имели колебания в различных степенях в зависимости от вида осложнения.

Поскольку клинически осложнения протекают совершенно по разному, мы сочли целесообразным изучить эти ферменты как «маркеры» развития и течения осложнений. Так нами было выявлено, что в группе пациентов имеющих мышечные атрофии фермент КФК оставался в пределах контрольных значений и составил  $120,3 \pm 11,1$  МЕ/л, тогда как в группе контроля он был равен  $130,1 \pm 24,1$  МЕ/л. Т.е. в случае развития атрофии КФК ММ не изменён и мы предполагаем, что процесс развития атрофии в данном случае, является обратимым, так как мышечные клетки уже не распадаются и КФК фермент не выходит в периферическую кровь. Ферменты АЛТ и АСТ у пациентов данной группы были незначительно выше, чем в группе контроля, но не превышали нормативных значений и составили  $41 \pm 1,2$  U/L и  $35 \pm 2,1$  U/L.

При развитии контрактуры мышечной ткани, поскольку этот процесс является необратимым все показатели ферментативной активности

были заниженными, однако активность КФК была отмечена у верхней границы нормальных значений  $180 \pm 11,8$  МЕ/л, что говорит о процессе денервации мышечных волокон, и как следствие полном прекращении функций данного мышечного отдела.

Пациенты, у которых развилась гемофилическая псевдоопухоль имели самые высокие показатели по ферментам, так КФК был превышен в 3,5 раза от диагностических норм и составил  $680,7 \pm 14,2$  МЕ/л, что говорит о массивном продолжающемся рабдомиолизе. Также превышенными были ферменты АЛТ и АСТ у пациентов этой группы, и составили  $69,2 \pm 2,2$  U/L и  $57,12 \pm 3,2$  U/L соответственно. Поскольку АЛТ и АСТ являются внутриклеточными ферментами катализирующими перенос аминокислот на  $\alpha$ - кето кислоты и заканчивающиеся образованием оксалацетата, их повышение в данном случае можно расценивать как активный процесс продолжающегося распада клеток скелетной мускулатуры.

Таким образом, установлено, что из биохимических маркеров наиболее ценным для установления текущего процесса, является определение активности КФК, а также ферменты мышечного распада – АЛТ и АСТ. В зависимости от выраженности распада мышечных волокон 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). Иногда активность КФК повышается не в результате первичного поражения мышц, а вследствие их денервации, это можно объяснить тем, что распространённая денерва-

ция мышечных волокон сопровождается просачиванием КФК через клеточную мембрану, вследствие чего и повышается активность этого фермента в крови.

### Литература:

1. Абдрахманова Ж.С. Возможности стандартной рентгенографии и компьютерной томографии в оценке тяжести суставного поражения у больных с гемофилическими остеоартрозами при эндопротезировании коленных суставов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С.22-9.
2. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А. Приобретенная гемофилия А: обзор литературы и собственное наблюдение // Тромбоз гемостаз и реология. - 2018. - № 4.-С.4-9.
3. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А. Приобретенная гемофилия А: обзор литературы и собственное наблюдение // Тромбоз гемостаз и реология. - 2018. - № 4.-С.4-9.
4. Всемирная Федерация Гемофилии (WFH Canada, Montreal). Руководство по лечению гемофилии. - 2-е изд. - BlackwellPublishingLtd., 2012. — 33 с.
5. Гемофилия. Протокол ведения больных. – М. 2016. – 120 с.
6. 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.
7. 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.
8. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. и др. Особенности эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т.59, № 1. – С. 44.
9. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Садыкова Н.В., Галстян Г.М., Карпов Е.Е., Сампиев М.С., Мишин Г.В., Голобоков А.В., Костина И.Э., Кудлай Д.А. Случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А // Гематология и трансфузиология. - 2018.- N 3.- С.258-265.
- 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., Гергель Н.И. и др. Лабораторные критерии для оценки прогноза

кровотечений у больных гемофилией // Клинич. лаб. диагностика. - 2012. - №9. - С.70.

- 12.Люсов В.А., Соболева В.Н., Таратухин Е.О., Машукова Ю.М., Обруч В.С., Манякина Е.В. Гемофилия: клинический пример и современные подходы к лечению // Лечебное дело.- 2008.- №1. – С. 74-79.
- 13.Мадашева А.Г., Дадажанов У.Д., Абдиев К.М., Маматкулова Ф.Х., Махмудова А.Д. Динамика электронейромиографических показателей и эффективность электрической стимуляции мышц у больных гемофилией с мышечными атрофиями // Достижения науки и образования.- 2019.- №2 (3).- С.26-30.
- 14.Махмудова А.Д. Ортопедическое лечение гемофилической артропатии коленных суставов у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 4. – С. 10–12.
- 15.Моргунова М.А., Попова Н.А., Лужина И.И. Лекарственное обеспечение детей, больных гемофилией (D66, D67) // Лекарственный вестник. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 29-31.
- 16.Моргунова М.А., Попова Н.А., Лужина И.И. Лекарственное обеспечение детей, больных гемофилией (D66, D67) // Лекарственный вестник. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 29-31.
- 17.Brockmann K., Becker P., Schreiber G., Neubert K., Brunner E., Bonnemann C. Sensitivity and specificity of muscle ultrasound in assessment of suspect neuromuscular disease in childhood // Neuromuscul. Disord. – 2007. - №17. –P.517-23.

### ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И В ВО ВРЕМЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА

Мадашева А.Г.

**Резюме.** Среди многообразия клинических проявлений и осложнений гемофилии занимают кровоизлияния в мягкие ткани. Скопление крови в полостях и мягких тканях может быть причиной вторичного некроза или сдавления нерва. Забрюшинные гематомы могут сдавливать бедренный нерв, а большие скопления слабокоагулированной крови в мягких тканях могут иногда симулировать опухоль. Кроме того, большие гематомы сопровождаются компрессией окружающих тканей. Гематомы, оказывая давление на нервные стволы или мышцы, приводят к поражению периферической нервной системы и как следствие, к развитию атрофий и контрактур конечностей. Периферические нейропатии у больных - одно из поздних осложнений гемофилии, которое является актуальной проблемой и определяют необходимость проведения ее профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** Гемофилия, патологии мышечной ткани, кровоизлиянии, гематомы.