

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Федоров Д.В., Климова Е.Е., Вострикова Н.В., Бишевский К.М., Царигородцева Н.О.

*Цель исследования.* Оценить характер нарушения метаболизма костной ткани у больных гемофилией в зависимости от степени снижения ее минерализации.

*Материалы и методы.* Нами обследовано 52 больных с тяжелой формой гемофилии А и 5 больных гемофилией В в возрасте от 17 до 50 лет. Для оценки деструктивных процессов в костной ткани исследовали оксипролин в сыворотке крови и моче, активность костной фракции щелочной фосфатазы крови, а также содержание кальция и фосфора в крови и моче. Всем пациентам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для определения МПКТ в задне-передней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости.

*Результаты.* По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у 65% больных тяжелой формой гемофилии имеет место общее (системное) снижение МПКТ. На начальных этапах развития остеопении у больных тяжелой формой гемофилии определялось ускорение метаболизма органического матрикса костной ткани. При выраженной остеопении и остеопорозе присоединялись нарушения обмена минеральной части костной ткани (повышенное выделение кальция с мочой).

*Заключение.* Таким образом, изучение основных показателей метаболизма костной ткани в сочетании с современными лучевыми методами исследования позволяет более углубленно оценивать и контролировать динамику деструктивных процессов, протекающих в костях больных гемофилией.

**Ключевые слова:** гемофилия, артропатии, остеопороз, остеоденситометрия.

*Research objective.* To assess the nature of bone metabolism disorder in hemophilia patients depending on the degree of decrease of its mineralization.

*Materials and methods.* We examined 52 patients with severe hemophilia A and 5 patients with hemophilia B aged 17 to 50 years. Oxypoline in blood serum and urine, activity of bone alkaline blood phosphatase, and calcium and phosphorus content in blood and urine were investigated to evaluate destructive processes in bone tissue. All patients were given dual energy X-ray absorptiometry to determine BMD in the posterior-anterior projection of the lumbar spine and proximal sections of the femoral bone.

*Results.* According to dual energy X-ray absorptiometry, 65% of patients with severe hemophilia have an overall (systemic) reduction in BMD. During the initial stages of osteopenia development in patients with severe hemophilia, the acceleration of metabolism of organic bone matrix was found. In pronounced osteopenia and osteoporosis, metabolism disorders of the mineral part of bone tissue (increased release of calcium with urine) occurred.

*Conclusion.* Thus, the study of basic indicators of bone metabolism in combination with modern radiological research methods allows for more in-depth evaluation and control of the dynamics of destructive processes occurring in the bones of hemophilia patients.

**Key words:** hemophilia, arthropathies, osteoporosis, osteodensitometry.

Гемофилия – наиболее часто встречающийся наследственный (сцепленный с X-хромосомой) геморрагический диатез, обусловленный дефицитом и/или молекулярными аномалиями прокоагулянтной части фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В).

Основным клиническим проявлением заболевания являются рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы, а также обильные и длительные поздние кровотечения при травмах и операциях. Реже наблюдаются другие геморрагии, в том числе забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения, экстра- и интракраниальные геморрагии [7, 8].

Поражение опорно-двигательного аппарата занимает одно из ведущих мест в клинической картине гемофилии, прогрессирует с возрастом и является одной из причин инвалидизации больных [9, 12, 14]. Формирование гемофилических артропатий проходит ряд стадий от острых рецидивирующих гемартрозов и постгеморрагических синовитов до хронических деформирующих остеоартрозов с развитием анкилозов [12, 15].

Вместе с тем, частым поражением костей являются остеопороз и кистоз преимущественно эпифизов костей [1, 4]. Учитывая множественное поражение суставов у больных гемофилией, остеопороз приобретает распространенный характер. Возникает остеопороз на самых ранних этапах формирования гемофилической артропатии [5, 6, 13]. По мере прогрессирования

артропатии происходит усиление деминерализации костей с развитием их хронической атрофии и выраженного кистоза, что способствует возникновению внутри- и внесуставных переломов [3, 13, 14]. Параллельно с увеличением количества операций эндопротезирования суставов у больных гемофилией растет и количество осложнений. Доказано, что остеопороз является предиктором переломов перипротезной костной ткани при эндопротезировании суставов [2, 6, 10]. Поэтому изучение процессов деминерализации костей, кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани приобретает существенное значение.

Целью исследования являлась оценка характера нарушения метаболизма костной ткани у больных гемофилией в зависимости от степени снижения ее минерализации.

### Материалы и методы

Нами обследовано 52 больных с тяжелой формой гемофилии А (уровень VIII фактора 0–2%) и 5 больных гемофилией В (уровень IX фактора 0–2%) в возрасте от 17 до 50 лет. У всех больных имелись множественные хронические экссудативно-геморрагические и продуктивно-пролиферативные остеоартрозы преимущественно нижних конечностей. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц мужского пола в том же возрасте.

Для оценки деструктивных процессов в костной ткани исследовали оксипролин в сыворотке крови и моче, активность костной фракции щелочной фосфатазы крови, а также содержание кальция и фосфора в крови и моче [11]. Активность костной фракции щелочной фосфатазы определялась на геле агарозы (прибор-система электрофореза Beckman); определение кальция в сыворотке крови прямым методом с мурексидом; фосфора неорганического – по восстановлению молибденованадатфосфорной кислоты. Уровень оксипролина («Модифицированные методы исследования показателей обмена веществ соединительной ткани в биологических жидкостях», Ижевск, 1980) в моче пересчитывался на миллимоль креатинина, определяемого в порции мочи общепринятым методом. Исследования проводили на анализаторе VM/Hitachi 911E с помощью коммерческих тест-систем фирмы Boehringer Mannheim.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществляли с помощью аппарата PRODIGY – цифрового остеоденситометра с использованием кадмиум-цинк-теллуридовой детекторной матрицы (фирма Lunar, США). Всем пациентам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для определения МПКТ в задне-передней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости.

Степень снижения МПКТ оценивается согласно принятой классификации ВОЗ по T- и Z-критериям [11].

Риск переломов определяется по величине T-критерия. Отклонения выражаются в стандартных единицах (SD). Критерии оценки степени тяжести остеопороза:

– до -1,0 SD – норма;

– от -1,0 SD до -2,5 SD – остеопения (доклиническая стадия остеопороза);

– от -2,5 SD и ниже – остеопороз;

– от -2,5 SD и ниже + наличие переломов в анамнезе – тяжелый остеопороз.

Статистическая обработка данных включала в себя: проверку нормальности распределения, расчет среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий в группах определялась по критерию Стьюдента (t), уровень значимости достоверности различий был принят 5%.

Для получения коэффициентов корреляции факторов, имеющих различные виды распределения, использовался непараметрический метод коэффициентов Спирмена.

### Результаты и обсуждение

При проведении остеоденситометрии в группе больных гемофилией нами было выявлено достоверное снижение минеральной плотности костной ткани в области поясничного отдела позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости, что является общепризнанным критерием системного остеопороза ( $T = -1,44 \pm 0,17$ ;  $T_k = +0,45 \pm 0,31$ ;  $P < 0,05$  и  $Z = -1,38 \pm 0,14$ ;  $Z_k = +1,47 \pm 0,33$ ;  $P < 0,05$ ).

Учитывая разную степень снижения минеральной плотности костной ткани у исследуемых больных, последние были разделены на две группы. В первую группу (1) включены 12 больных без снижения МПКТ и с начальными проявлениями остеопении, во вторую группу (2) – 45 больных с выраженной остеопенией и остеопорозом (таблица 1).

У этих двух групп больных проведено исследование основных маркеров метаболизма костной ткани (таблица 2, 3).

У больных без снижения МПКТ и с начальными проявлениями остеопении (группа 1) определялось повышение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, а также увеличение уровня оксипролина в сыворотке крови, что свидетельствует об ускоренном обмене костного коллагена на фоне умеренной активации остеолитических и остеобластических процессов при сохранении нормальных показателей Са и Р в крови и моче.

У больных с выраженной остеопенией и остеопорозом (группа 2) наблюдалось умеренное повышение концентрации Са и Р в сыворотке крови и значительное увеличение

экскреции кальция с мочой, а также высокая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови, значительное увеличение концентрации оксипролина сыворотки крови и его повышенное выделение с мочой. Данные изменения свидетельствуют о выраженных остеолитических процессах, сопровождающихся резорбцией

минеральной части костной ткани. При этом, учитывая данные денситометрии и биохимических исследований, можно предположить преобладание остеолитического, несмотря на значительную активацию и остеопролиферативных процессов (высокая активность костной фракции щелочной фосфатазы).

Таблица 1

Показатели минеральной плотности костной ткани

Группы обследованных	Количество	T-критерий	Z-критерий
1	12	-0,83±0,09	-0,87±0,08
2	45	-2,31±0,17	-2,12±0,14
Контроль (к)	50	+0,45±0,04	+1,47±0,05
p		pT1-2<0,05 pT1-k<0,05 pT2-k<0,05	pZ1-2<0,05 pZ1-k<0,05 pZ2-k<0,05

Таблица 2

Основные показатели минерального обмена

Группы обследованных	N	Концентрация в сыворотке ммоль/л		Концентрация в моче ммоль/л	
		Ca	P	Ca	P
1	12	2,35±0,04	1,18±0,06	1,71±0,32	20,24±3,06
2	45	2,57±0,02	1,63±0,06	5,43±0,21	31,60±9,12
Контроль (к)	30	2,34±0,03	1,16±0,05	1,65±0,21	20,45±2,04
p		p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,01	p1-k>0,5 p2-k>0,5 p1-2>0,5

Таблица 3

Показатели метаболизма органического матрикса костной ткани у больных гемофилией

Группы обследованных	N	Сыворотка крови		Моча	
		ЩФ, U/л	Оксипролин, мкмоль/л	Оксипролин, мг/л	Оксипролин/креатинин
1	12	132,4±9,1	24,4±0,8	27,4±2,1	2,0±0,4
2	45	285,3±29,1	29,8±0,67	54,3±2,5	4,1±0,4
Контроль (к)	30	37,0±2,9	19,5±1,8	28,1±1,8	2,3±0,2
p		p1-k<0,001 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k<0,05 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001

Таким образом, изучение основных показателей метаболизма костной ткани в сочетании с современными лучевыми методами исследования позволяет более углубленно оценивать и контролировать динамику деструктивных процессов, протекающих в костях больных гемофилией.

**Заключение**

По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у 65% больных тяжелой формой гемофилии имеет место общее (системное) снижение МПКТ.

На начальных этапах развития остеопении у больных тяжелой формой гемофилии определялось ускорение метаболизма органического матрикса костной ткани.

При выраженной остеопении и остеопорозе у больных тяжелой формой гемофилии присоединялись нарушения обмена минеральной части костной ткани (повышенное выделение кальция с мочой).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Список литературы:**

1. Абдрахманова Ж.С. Лучевая диагностика остеопороза и оценка исходов операции эндопротезирования коленного сустава и качества жизни у пациентов с гемофилическими артрозами. *Успехи современной науки*. 2016; 6(10): 108-115.
2. Абдрахманова Ж.С. Лучевая диагностика остеопороза как фактора риска нестабильности при эндопротезировании суставов у пациентов с гемофилией. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Том. нац. исслед. мед. центр РАН. Томск, 2017.
3. Абдрахманова Ж.С. Оценка тяжести суставного поражения у больных гемофилией до эндопротезирования коленных суставов методами лучевой диагностики. *Успехи современной науки*. 2016; 6(10): 71-82.
4. Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т. Лучевая диагностика остеопороза у больных с гемофилическими артрозами. *Успехи современной науки и образования*. 2016; 5(7): 11-15.
5. Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Султангереев А.Б. Возможности лучевой диагностики при эндопротезировании коленных суставов у больных гемофилическими артропатиями. *Российский медицинский журнал*. 2015; 21(2): 23-27.
6. Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Пивоварова И.А., Султангереев А.Б., Загурская Е.А., Калдыбаев М.М., Жансагимова З.С. Лучевая диагностика и эндопротезирование коленных суставов при гемофилических артропатиях у жителей Казахстана. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 83-87.
7. Баркаган З.С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. Москва: Медицина, 1988: 528.
8. Баркаган З.С. Гемостаз. *Руководство по гематологии*. Под ред. А.И. Воробьева. Москва: Ньюдиамед, 2005: Т. 3: 9-147.
9. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Буевич Е.И., Кудрявцева Л.М., Копылов К.Г., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Мамонтов В.Е., Селиванов Е.А., Шарыгин С.Л., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Жулев Ю.А., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В. Протокол ведения больных «Гемофилия». *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2006; 3: 18-74.
10. Махмудова А.Д. Ортопедическое лечение гемофилической артропатии коленных суставов у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 53(4): 10-11.
11. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392-426.
12. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. Современные представления о патогенезе

гемофилической артропатии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14(3): 5-12.

13. Рахимжанова Р.И., Абдрахманова Ж.С., Жунусов Е.Т., Сулейменов А.Б. Рентгенография и рентгеновская компьютерная томография в диагностике гемофилических артропатий. *Медицинская визуализация*. 2014; 6: 98-107.

14. Федоров В.В., Михальков Д.Ф., Брюханов А. В. и др. Комплексная лучевая диагностика гемофилических артропатий. *Гематология и трансфузиология*. 1995; 5: 26-27.

15. Чернов В.М., Румянцев А.Г. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008; 7(1): 5-16.

**Контактные данные**

Автор, ответственный за переписку: Федоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 53а.

Тел.: +79627961006.

E-mail: dima.fedorovdv@yandex.ru

**Информация об авторах**

Климова Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

Вострикова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: benzobak10@yandex.ru

Бишевский Константин Михайлович, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

Царигородцева Наталья Олеговна, ассистент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru