

УДК:616.151.5;616.13-004.6-07

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ И ЕЕ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Каргин В.Д., Солдатенков В.Е., Бураков В.В., Шмелева В.М., Алексанян Л.Р.,

Капустин С.И., Смирнова О.А., Папаян Л.П., Чечеткин А.В., Бессмельцев С.С.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии

Федерального медико-биологического агентства России»

Санкт-Петербург, 191024

Телефон 717-44-55

Факс (812) 274-92-27

эл.почта: RNIHT@mail.ru

РЕЗЮМЕ:

Представлены предварительные результаты исследования частоты развития гипергомоцистеинемии у больных с тяжелым течением гемофилии, частоты встречаемости полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолат редуктазы у данной категории пациентов. Дана оценка ассоциации гипергомоцистеинемии с наличием у последних гепатита С, клиническими особенностями течения гемофилии

Ключевые слова: гемофилия, хронический синовит, артроз, суставная болезнь, гомоцистеин, метилентетрагидрофолат редуктаза, ген, полиморфизм, гепатит С.

THE FREQUENCY OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS POSSIBLE INFLUENCE ON CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA SUMMARY

Kargin V.D., Soldatenkov V.E., Burakov V.V., Shmeleva V.M., Aleksanyan L.R., Kapustin S.I.,

Smirnova O.A., Papayan L.P., Chechetkin A.V, Bessmeltsev S.S.

FSBI «Russian scientific research institute of hematology and transfusiology of Federal medical biologic agency», Saint Petersburg, Russia, e-mail: RNIHT@mail.ru

Preliminary data on the presence of hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism in the group of patients with severe hemophilia are presented. The association between hyperhomocysteinemia, presence of hepatitis C virus and several clinical features has been studied.

Key words: hemophilia, chronic synovitis, arthritis, homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, gene, polymorphism, hepatitis C virus.

Введение.

Поражения суставов у больных гемофилией являются основным осложнением заболевания, ведущим к снижению качества жизни и инвалидизации этой группы пациентов [1]. Рецидивирующие гемартрозы осложняются отложением дериватов железа лизированной крови в полость сустава. Гемосидерин индуцирует гены, участвующие в клеточной пролиферации и стимуляции продукции воспалительных цитокинов, что способствует развитию хронического воспаления, оксидативного стресса и в итоге приводит к изменению суставных структур [2,3]. Поэтому важной задачей является разработка прогностических критериев активации оксидативных процессов.

Около 80% стационарных больных гемофилией страдают хроническим вирусным гепатитом, приводящим к нарушению метаболизма некоторых белков, в частности, К-витамин зависимых коагуляционных факторов, и метионина. В результате повышается уровень гомоцистеина, который усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и интерлейкина-8, а также индуцирует оксидативный стресс [4,5]. Дополнительным фактором риска развития гипергомоцистеинемии (ГГЦ) является полиморфизм 677 С/Т гена метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР). К настоящему времени отсутствуют данные о частоте встречаемости ГГЦ у больных гемофилией, а также о ее влиянии на особенности клинического течения заболевания, в частности, риск возникновения и тяжесть суставной болезни. Не изучены особенности распределения генотипов МТГФР и их ассоциация с уровнем гомоцистеина в этой группе.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты развития ГГЦ у больных гемофилией и ее возможной роли в генезе клинических проявлений.

Материал и методы.

Под наблюдением находилось 22 больных гемофилией: 19 человек с гемофилией А и 3 – с гемофилией В. Из них с тяжелой степенью заболевания 19 (92%) больных, 3 пациента – со средне-тяжелой степенью. Средний возраст больных составил 34,6 лет (21-58 лет). Выявлена полиартропатия крупных суставов, деформирующий артроз 2-3 стадии, преимущественно коленных (86%), локтевых (31%) и голеностопных (59%). У 95% обследованных больных наблюдались рецидивирующие гемартрозы с частотой 5-13 в год, несмотря на проводимую вторичную профилактику препаратами факторов VIII/IX.

Основными причинами для госпитализации явились обострение суставных болей при ходьбе, возрастающие по мере увеличения проходимого расстояния, прогрессирующая утренняя скованность (таблица 1.).

В работе использованы клинические, коагулологические, биохимические, серологические, инструментальные, молекулярно-биологические и статистические методы исследования. Основными показателями тяжести течения гемофилии в соответствии со стандартом явились: уровень активности факторов VIII|IX, клиническая и рентгенологическая картина изменений крупных суставов как морфологических критериев суставной болезни у данной категории больных. Уровень гомоцистеина плазмы исследовали иммуноферментным методом. С учетом того обстоятельства, что метаболическая трансформация гомоцистеина осуществляется в печени, а также то, что пациенты с гемофилией являются пожизненно трансфузируемыми лицами, в работе проведено тестирование маркеров HCV. Типирование полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом.

Результаты исследования.

Выраженность полиартропатии у обследованной группы пациентов с тяжелой формой гемофилии характеризуется числом пораженных суставов и степенью их структурных и функциональных изменений, характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Данные частоты рецидивов геморрагических эпизодов и артрозных изменений в зависимости от типа сустава у больных

Тип сустава =	Число больных n (%)	Частота гемартрозов в год (средняя)	Стадия остеоартроза	Манифестация при поступлении
Коленный	19 (86%)	11	1-3	Боли при ходьбе, утренняя скованность
Голеностопный	13 (59%)	13	1-3	Обострение болей при движении
Локтевой	7 (31%)	6	1-2	Ограничение ротации
Коленный+голеностопный	12 (54%)	12	1-3	Болевой синдром, деформация контуров сустава
Плечевой	5 (22%)	5	1	Боли при движении,

				ограничение объема движений
--	--	--	--	--------------------------------

Примечание: n – количество больных в группе.

У больных диагностирована полиартропатия крупных суставов с проявлениями деформирующего артроза 1-3 стадии суставной болезни, преимущественно коленных (86%), локтевых (31%), голеностопных (59%). Полиартропатия у части больных проявлялась сочетанностью пораженных суставов, в частности, обоих коленных, голеностопных (54%). Отмеченная частота геморрагических эпизодов в области суставов, несмотря на получаемую пациентами вторичную профилактику препаратами факторов VIII|IX, подтверждает тяжесть течения заболевания, возможное развитие цитокиновой и оксидативной агрессии, индуцируемое дериватами железа или иных продуктов, таких как гомоцистеин. Гипергомоцистеинемия усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов и индукцию оксидативного стресса [6].

Таблица 2 – Встречаемость гипергомоцистеинемии, гепатита С и полиморфизма С677Т гена МТГФР у больных гемофилией с тяжелым течением заболевания.

Группы больных	Средний уровень гомоцистеина, ммоль/л	Количество больных с гепатитом С, n (%)	Доля носителей аллеля 677Т гена МТГФР, n (%)
Пациенты без ГГЦ (n=14)	8,8	8 (57,1%)	6 (42,9%)
Пациенты с ГГЦ (n=8)	16,5	6 (75,0%)	6 (75,0%)

Примечание: n – количество больных в группе.

В обследованной группе больных ГГЦ выявлена у 8 пациентов (36,4%), что превышало соответствующий показатель в здоровой популяции (8,8%) более чем в 4 раза. Средний уровень ГЦ в этой когорте больных составил 16,5 ммоль/л против 13,5 ммоль/л в норме (табл.2). По клиническому фенотипу в группе пациентов с ГГЦ определенными особенностями можно считать большую частоту эпизодов рецидивирующих гемартрозов (>12 в год), более агрессивное развитие артрозного процесса с поражением комплекса коленных+голеностопных+локтевых суставов (у 6 из 8 больных). У 2-х пациентов в анамнезе было выполнение эндопротезирования коленных суставов, удаление забрюшинной гематомы. У 6 (75%) из 8 больных с ГГЦ серологически диагностирован

гепатит С, при этом функциональные пробы печени не претерпевали критических изменений по сравнению с группой пациентов с серопозитивными маркерами HCV, но без ГГЦ.

В связи с повышенной частотой встречаемости ГГЦ у больных гемофилией по сравнению со здоровой популяцией проведен молекулярно-генетический анализ аллельного полиморфизма C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР), ассоциированного с риском развития ГГЦ. Предварительные данные обследования 22 пациентов установили носительство полиморфизма C677T у 50% больных. Среди 8 больных с ГГЦ генетические нарушения выявлены у 6, что составляет 75%.

С целью коррекции нарушений обмена гомоцистеина у больных гемофилией проводилась терапия с применением препарата поливитаминного комплекса «Нейромультивит», фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут и гепатопротектора «Гептор» по 400 мг 2 раза в сутки перорально в период госпитализации с последующей рекомендацией продолжения приема амбулаторно в течение 3 недель и контролем уровня гомоцистеина плазмы через 1 месяц.

Обсуждение результатов

Результаты, полученные на первом этапе исследований, позволяют сделать предварительное заключение о том, что у больных гемофилией в 4 раза чаще по сравнению со здоровыми лицами развивается ГГЦ. Как известно, генез ее может быть обусловлен как генетическими нарушениями, ассоциированными, прежде всего, с полиморфизмом гена МТГФР, так и пищевой нагрузкой метионином [7]. В связи с тем, что метаболизм гомоцистеина осуществляется в печени, можно предположить, что патологические изменения в ней могут влиять на обмен ГЦ. В нашем исследовании у 75% больных гемофилией с ГГЦ выявлен гепатит С, тогда как у больных без ГГЦ частота его составила 42%, что может подтверждать влияние приобретенных гепатопатологических состояний на риск развития ГГЦ у данной группы больных.

Анамнестически выявленная несколько большая частота эпизодов рецидивов гемартрозов у больных с ГГЦ диссонирует с установленным протромботическим эффектом (эндотелиальная дисфункция) гипергомоцистеинемии в здоровой популяции. С большей вероятностью можно связывать обострение суставной болезни в этой группе пациентов с индукцией гомоцистеином оксидативного стресса. Однако для более обоснованных выводов необходимо накопление наблюдений, что и предполагается на последующих этапах исследования. Раскрытие новых механизмов возникновения

осложнений у больных гемофилией позволит эффективно проводить вторичное профилактическое лечение данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Berg H.M, Dunn A, Fischer K, Blanchette V.S. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy // Haemophilia. – 2006.- N 12, Suppl. 3. – P. 159–168.
2. Donna M. DiMichele. Treatment of Hemophilia// Monograph Series, No. 7 Published in 1997, revised 2000.
3. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJG et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia// J Bone Joint Surg Br. – 1998. – Vol. 80. – P. 540–545.
4. Jakubowski H, Homocysteine-thiolactone and protein N-homocysteinylanion in human// Abstracts of 3rd conference on hyperhomocysteinemia. Saarbrucken, 2003. – P.7-8.
5. Шмелева В.М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза. // Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук, 2010. – 23 с.
6. Шмелева В.М., Рыбакова Л.П. Состояние окислительной и антиокислительной систем у больных с атеросклерозом при наличии и в отсутствии гипергомоцистеинемии // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т.89, №3. – С.281-285.
7. Бураков В.В., Каргин В.Д., Солдатенков В.Е. Комплексное лечение гемофилической артропатии с использованием внутрисуставного введения лекарственных средств под ультразвуковым контролем // Вестник гематологии. – 2009. – Т. V, № 2. – С. 66-67