

THE EFFECT OF THERAPEUTIC CRYOPHERESIS ON CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA

Rabbimova Difuza Toshtemirovna MD,

Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases of Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Yusupov Fazliddin Tozhievich Ph.D.,

Assistant of the Department of Therapy No. 3 of the Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Annotation

The results of the analysis of the obtained laboratory data allow us to state that therapeutic cryopheresis, introduced into the complex of therapy of patients with hemophilia, has practically no side effects on the patient's body. It should be noted that the use of this method in the treatment helps to reduce the degree of anemia, eliminates the phenomenon of dysprotenemia with preserved liver cell function.

Keywords: hemophilia, therapeutic cryopheresis, transfusion-corrective therapy

Актуальность. Гемофилия - наиболее распространенная форма наследственной коагулопатии - проявляется в раннем детском возрасте и характеризуется кровоизлияниями в суставы, мышцы и опасными для жизни кровотечениями во внутренние органы, что приводит к снижению трудоспособности и ранней инвалидности больных. Она составляет 68-78 % всех случаев заболевания наследственными нарушениями свертывания крови (Баркаган З.С., 1998).

В настоящее время одним из основных методов лечения гемофилических геморрагий является внутривенное введение адекватных доз дефицитных факторов свертывания (VIII, IX, XI), содержащихся в гемопрепаратах. Современный уровень трансфузиологии позволяет успешно решать вопросы заместительной терапии больных гемофилией.

Однако за последние годы отмечается тенденция к уменьшению числа доноров, связанная с социально-экономическими преобразованиями, происходящими в стране, что отрицательно сказывается на производстве

препаратов плазмы, необходимых для больных с наследственными коагулопатиями. Кроме того, поскольку больные гемофилией подвергаются пожизненной заместительной трансфузионной терапии, у них может развиваться ряд серьёзных вирусных заболеваний (гепатит В, С, СПИД, цитомегаловирусная инфекция) а так же иммуноаллергические реакции и синдромы (ингибиторы факторов свёртывания крови, иммунокомплексные патологии). В связи с этим, наряду со снижением летальности от геморрагий, нарастает значимость других причин смерти среди этих больных (1, 17).

Решение этой проблемы приводит к необходимости поиска и разработки наиболее безопасных и эффективных методов заместительной терапии больных гемофилией.

К путям снижения частоты указанных осложнений относятся уменьшение числа доноров, кровь которых используются для приготовления гемопрепаратов по принципу «один донор – один больной», разработка методов, повышающих эффективность трансфузионной терапии, уменьшающих число и объёмы вводимых гемопрепаратов.

Благодаря достижениям современной трансфузиологии в области разработки рациональных методов плазмафереза, появились реальные шансы для успешного решения этих вопросов (6,8). Существующие, в настоящее время сепараторы крови позволяют получить от одного донора несколько компонентов крови, но эти аппараты остаются дорогостоящими и малопродуктивными, так как одномоментно сепаратор позволяет производить эксфузии крови только у одного донора (1,2).

Применение плазмафереза в комплексе терапевтических мер при гемофилии даёт эффект неспецифической стимуляции гемостаза и тем самым улучшает результаты лечения (7, 18.). Доказано также иммунокорригирующее воздействие плазмафереза.

Однако, проведение интенсивного лечебного плазмафереза требует адекватного замещения белкового спектра крови (38,40). В настоящее время в качестве плазмозамещающих растворов применяются дефицитные, дорогостоящие препараты крови, которые одновременно увеличивают риск аллосенсибилизации и инфицирования пациента.

В связи с этим предлагается использование селективного плазмафереза в комплексном лечении больных гемофилией.

Цель исследования: изучить влияние лечебного криоафереза на клинико-биохимические показатели больных гемофилией

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением и лечением находились 51 больной гемофилией, из которых гемофилия А диагностирована у 37 и гемофилия В у 14 больных, что соответственно составило 72,5 % и 27,5 %. Все больные состояли на диспансерном учете в НИИГ и ПК МЗ РУз. Среди обследованных – все лица мужского пола в возрасте от 10 до 43 лет. Все больные разделены на две группы.

Первая группа (основная), которая получила курсы лечебного криоафереза в комплексе лечебных мероприятий, состояла из 25 больных, из которых гемофилия А диагностирована у 20 человек и гемофилия В – у 5. Возраст больных был от 10 до 39 лет.

Вторая группа (контрольная) состояла из 26 больных в лечении которых криоаферез не использовался. У больных данной группы гемофилия А диагностирована в 20 случаях, а гемофилия В в 6 случаях. Возраст больных был от 10 до 43 лет.

Удельный вес больных, получивших лечебные курсы криоафереза, по возрасту и по формам гемофилии, в основном, совпадали с больными из группы контроля.

Комплекс иммунологических исследований, направленных на определение отдельных популяций и иммунорегуляторных субпропорций

лимфоцитов, проведен у 45 больных гемофилией, из них 25 страдали тяжелой формой и у 20 диагностирована средняя форма тяжести гемофилии. В качестве контрольной группы обследовано 16 практически здоровых мужчин (таблица 13).

Полученные данные по содержанию общего количества лимфоцитов в периферической крови показали, что значительных изменений их уровня по сравнению с показателями здоровых лиц не отмечается.

Результаты исследования.

Из числа исследованных больных (51) были составлены относительно равноценные группы - основная и группа сравнения. Основная группа состояла из 25 больных, которые наряду с трансфузионно-корректирующей терапией получали курс лечебного криоафереза. Группа сравнения состояла из 26 больных, получивших только трансфузионно-корректирующую (базисную) терапию.

Необходимо отметить, что исходный клинический статус и возраст больных в каждой группе были идентичным.

Показаниями для включения криоафереза в комплекс лечебных мероприятий явились частые и упорные рецидивы кровотечений, длительные сроки рассасывания гематомы, резистентность к проводимой терапии, частые посттрансфузионные реакции и глубокие нарушения в иммунном статусе больных гемофилией.

Всего было выполнено 80 операций криоафереза, в среднем, на одного больного приходилось 4,0+0,5 процедуры. Объем извлекаемой крови в каждой процедуре определялся по общепринятым расчетом ОЦП с учетом роста, массы тела больного и степени тяжести состояния.

Интенсивный лечебный криоаферез, т.е. извлечение более 1/3 ОЦП за операцию осуществлен в 43 процедурах, что составляет 53,7 % от общего

количества. Такой режим применялся в основном в старшей возрастной группе (старше 17 лет).

В среднем, за один курс лечения криообработке подвергалось 2670,0±33,0 мл плазмы и удалялось 312,0±14,0 мл криоосадка. Интервал между операциями составляя 2-3 суток. Продолжительность одного сеанса - от 40 мин до 2 ч.30 мин.

Большинство - 23 (92 %) больных перенесли лечебный криоаферез вполне удовлетворительно. Только при проведении 4 процедур в этапе введения последних порций плазмы у больных наблюдалась реакция в виде незначительного озноба, которая быстро купировалась при замедлении темпа возврата (менее 50 кап. в мин.) ни в одном из случаев не потребовалось преждевременно закончить процедуру.

Затруднения в проведении процедур криоафереза были в 12 случаях, у 5 больных (20 %). Что было связано с плохим доступом к периферической вене пациентов и приводило к снижению скорости эксфузии крови, тромбированию иглы, образованию сгустков в пластиковом контейнере, затрудняло реинфузию аутоэритроцитов и в конечном итоге требовало повторной венепункции что удлиняло время проведения процедуры.

У 3 (12 %) больных наблюдались гемодинамические реакции, характеризующиеся временным снижением артериального давления (до 80/50 мм.рт.ст.), тахикардией и обуславливались неадекватный плазмозамещением. Такое состояние легко купировалось внутривенным струйным введением плазмозамещающих растворов и не мешало продолжению проведения процедуры.

У исследуемых нами больных клинических проявлений цитратной интоксикации не наблюдалось.

Таким образом, во время проведения процедур криоафереза в общем состоянии наблюдаемых больных существенных отклонений не выявлялось.

Эффективность применяемого метода лечебного криоафереза на клиническое проявление суставных симптомов гемофилии, оценивали в баллах, включая сюда интенсивность болей, скованность, отечность, степень ограничения функции сустава. Количество баллов пропорционально отражало степень выраженности клинического проявления. При сопоставлении указанных клинических симптомов в двух вышеуказанных сравниваемых группах больных были выявлены существенные отличия (табл. 1). При этом, необходимо отметить, что регистрация этих показателей производилась в примерно одинаковом промежутке времени, соответствующей длительности курса криоафереза.

Таблица 1

Динамика основных суставных симптомов гемофилии (M=m)

Показатели	Контрольная группа (n=12)		Основная группа (n=12)		P	P1	P2
	До лечения (в баллах)	После лечения (в баллах)	До КФ (в баллах)	После КФ (в баллах)			
Боль	2,3+0,10	0,48+0,08	2,36+0,10	0,28+0,06	<0,001	<0,001	<0,05
Скованность	1,86+0,18	0,88+0,11	1,02+0,18	0	<0,001	<0,001	<0,01
Отечность	2,12+0,22	0,46+0,10	2,04+0,33	0,22+0,08	<0,001	<0,001	<0,05
Нарушение функции	2,62+0,38	1,68+0,11	2,55+0,42	1,05+0,20	<0,05	<0,01	<0,01

P - достоверность различия между показателями до и после лечения у больных контрольной группы.

P1 - достоверность различия между показателями до и после криоафереза.

P2 - достоверность различия между показателями сравниваемых групп после лечения.

Как видно из представленной таблицы к концу курса терапии криоаферезом у больных отмечается значительное снижение баллов по сравнению с группой больных, не получивших данную процедуру за тот же промежуток времени. То есть, у больных основной группы за одинаковый промежуток времени быстрее купировался болевой синдром, исчезала скованность суставов, быстрее рассасывались гематомы и снижалась отечность суставов, раньше происходило восстановление пораженного сустава. Кроме того, на фоне применения лечебного криоафереза уменьшалась продолжительность трансфузионно-корректирующей терапии антигемофильными препаратами крови, их дозы и кратность введения.

Наряду с этим, применение лечебного криоафереза в комплексной трансфузионно-корректирующей терапии позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре. Так, при общепринятом методе лечения больные находились в стационаре $25,8 \pm 2,4$ к/дня, а при включении лечебного криоафереза продолжительность койко-дней сократилась до $20,2 \pm 1,3$ к/дней.

Таким образом, при сравнении клинических результатов в основной и сравниваемых группах установлено, что включение лечебного криоафереза в комплекс терапевтических мероприятий оказало положительное влияние на динамику заболевания и способствовало более быстрому улучшению состояния больного, сокращению сроков восстановительного периода.

Для выявления характера влияния криоафереза на показатели гемограммы и функциональное состояние печени провели исследование этих показателей у группы больных, получавших криоаферез в комплексе лечения.

Таблица 2

Показатели лабораторных данных в динамике (n=22) (M=m).

Показатели	Здоровые (n=20)	До криоафереза	После криоафереза	P	P1
Гемоглобин г/л	138,6±2,2	111,3±3,6	123,3±1,8	P<0,001	P<0,05
Эритроциты, x10 ⁹ /л	4,8±0,1	4,0±0,1	4,3±0,1	P<0,001	P<0,05
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	285,0±4,2	212,8±9,8	254,9±8,2	P<0,001	P<0,05
ООЗ мм/ч	3,6±0,4	4,9±0,5	4,0±0,5	P>0,05	P>0,05
Белок крови, г/л	77,1±1,1	72,6±0,9	68,7±0,7	P<0,05	P<0,05
Альбумин, г/л	46,6±0,7	36,7±0,4	40,8±0,5	P<0,001	P<0,001
α1-Глобулин, г/л	3,1±0,4	3,1±0,1	3,0±0,1	P>0,05	P>0,05
α2-Глобулин, г/л	6,0±0,1	8,1±0,4	5,6±0,4	P<0,001	P<0,001
γ-Глобулин, г/л	8,2±0,2	7,0±1,2	8,4±0,6	P>0,05	P>0,05
у-Глобулин, г/л	13,2±0,6	17,7±1,2	12,9±1,0	P<0,001	P<0,05

P – достоверные различия с показателями у здоровых

P1 – достоверные различия между показателями до и после лечения.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, уровни гемоглобина у больных гемофилией до и после криоафереза имели статистически значимые различия (111,3±3,6 г/л и 123,3±1,8 г/л, соответственно, p<0,05). Подобные же изменения наблюдались и при анализе количества эритроцитов и тромбоцитов в сравниваемых группах: их содержание до курса криоафереза составляло 4,0±0,1x10⁹ /л и 212,8±9,8x10⁹ /л, а после - 4,3±0,1x10⁹ /л и 254,9±8,2x10⁹ /л, соответственно (p<0,05 в обоих случаях),

При исследовании содержания общего белка в сыворотке крови было обнаружено, что его уровень несколько снижается после курса криоафереза, составляя 68,7±0,7 г/л, по сравнению с исходными данными 72,6±0,9 г/л

($p < 0,05$), но вместе с тем, обнаружилось положительное воздействие криоафереза на качественный состав белков плазмы. Так, повышенные значения α_2 -глобулина и γ -глобулина до процедуры криоафереза ($8,1 \pm 0,4$ г/л и $17,7 \pm 1,2$ г/л. соответственно) статистически достоверно снижались после проведения курса криоафереза ($5,6 \pm 0,4$ г/л и $12,9 \pm 1,0$ г/л. $P < 0,001$ в первом и $P < 0,05$ - во втором случае) и достигали уровня этих показателей у здоровых.

Для оценки ферментативной функции печени исследовали содержание трансфераз - АЛТ и АСТ, а также уровень билирубина до и после криоафереза, при этом достоверных различий не выявлено ($P > 0,05$ для всех исследуемых значений).

Таким образом, результаты анализа полученных лабораторных данных позволяют констатировать, что лечебный криоаферез, введенный в комплекс терапии больных гемофилией, практически не оказывает побочного воздействия на организм больного. При этом следует отметить, что применение этого метода в лечении способствует снижению степени анемии, устраняет явление диспротенемии при сохраненной функции печеночных клеток.

Вывод. Таким образом, результаты анализа полученных лабораторных данных позволяют констатировать, что лечебный криоаферез, введенный в комплекс терапии больных гемофилией, практически не оказывает побочного воздействия на организм больного. При этом следует отметить, что применение этого метода в лечении способствует снижению степени анемии, устраняет явление диспротенемии при сохраненной функции печеночных клеток.

Список литературы:

1. Dilfuzza R. Risk factors and features of septic course in infants //European science review. – 2016. – №. 11-12. – С. 78-79.

2. Khalikova G. A. et al. Evaluation of the effectiveness of the drug "genferon-lite" in acute bronchiolitis in children //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 1430-1439.
3. Mukhitdinovich S. A., Tashtemirovna R. D. Comprehensive approach to the problem of rehabilitation of infants submitted sepsis //Вопросы науки и образования. – 2017. – №. 10 (11). – С. 152-156.
4. Rabbimova D. Bacteriological investigation and method of antigen connected lymphocytes (ACL) in defining etiological structure of sepsis in children in the early age //Medical and Health Science Journal. – 2010. – Т. 4. – С. 51-54.
5. Rabbimova D. T., Yusupov F. T. Detection of the etiological factor of sepsis in infants by the method of gas-liquid chromatography //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2022. – Т. 2. – №. 1.
6. Sharipov R. et al. Justification of the need for correction of neurological disturbances in treatment of respiratory diseases in children //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 02. – С. 2020.
7. Toshtemirovna R. D. State of the immune system of patients with hemophilia //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 1015-1020.
8. Toshtemirovna R. D., Tojievich Y. F. Efficacy Of Combined Decontamination and Neuroprotection in the Treatment of Sepsis in Infants During the First Year of Life //Eurasian Medical Research Periodical. – 2022. – Т. 9. – С. 71-76.
9. Toshtemirovna R. D., Tojievich Y. F. Efficacy Of Combined Decontamination and Neuroprotection in the Treatment of Sepsis in Infants During the First Year of Life //Eurasian Medical Research Periodical. – 2022. – Т. 9. – С. 71-76.
10. Toshtemirovna R. D., Tojievich Y. F. The Role of Anaerobic Infection in the Etiological Structure of PurulentSeptic Diseases in Infant Children //Eurasian Scientific Herald. – 2022. – Т. 9. – С. 72-75.
11. Toshtemirovna R. D., Tozhievich Y. F. The effect of therapeutic cryoapheresis on clinical and biochemical parameters of hemophilia patients //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 1003-1007.
12. Абдукадилова Н. Б., Раббимова Д. Т., Хаятова З. Б. The role of connective tissue dysplasias in pathology of various body systems //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – №. 3. – С. 126-135.
13. Абдукадилова Н. Б., Раббимова Д. Т., Хаятова З. Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – №. 3. – С. 126-135.

14. Ачилова Ф. А., Тухтаев У. Ф., Раббимова Д. Т. Синдром удлиненного интервала qt у детей с неревматическим миокардитом //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 33-34.
15. Ачилова Ф., Раббимова Д., Ибатова Ш. Нарушение электрической систолы у детей с незаращением межжелудочковой перегородки //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 60-63.
16. Раббимова Д. Значение определения антигенсвязывающих лимфоцитов в диагностике полиорганной дисфункции при сепсисе у младенцев //Журнал проблемы биологии и медицины – 2012. – №. 1 (68). – С. 112-112
17. Раббимова Д. Т. и др. Diagnostic significance of determining the etiological factor at sepsis in babies by of gas-liquid chromatographic method //International J. of Medical and Health Research. – 2017.
18. Раббимова Д. Т. и др. Особенности распределения HLA-антигенов у младенцев с сепсисом //Вопросы науки и образования. – 2019. – №. 27 (76). – С. 32-39.
19. Раббимова Д. Т. Оптимизация тактики лечения сепсиса у младенцев //Международный медицинский журнал. – 2013.
20. Раббимова Д. Т. СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И РАЗВИТИЕ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 2.