

Н. Ю. Горностаєва

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНГІБІТОРНИХ ФОРМ ГЕМОФІЛІЇ А У ДІТЕЙ ОДЕСЬКОГО РЕГІОНУ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні єдиним методом профілактики та лікування геморагій при гемофілії А є замісна терапія препаратами фактора VIII (F VIII), що обумовлює низку ускладнень. Одним із загрозливих для життя у хворих на гемофілію А є розвиток резистентності до замісної трансфузійної терапії внаслідок появи імунних інгібіторів до факторів згортання крові [1–4]. За даними різних авторів, інгібіторна форма гемофілії А з антитілами до фактора VIII виникає у 10–35 % (в середньому 15 %) хворих, частіше — з тяжкою формою гемофілії А (22–52 %), ніж середнього та легкого ступеня (5,6–12,5 %) [3; 5; 6]. Оскільки досі немає єдиної думки щодо причин і патогенетичних механізмів появи імунних інгібіторів при гемофілії А [1; 6; 8], вважаємо за доцільне вивчити поширення, клінічну та лабораторну характеристику інгібіторних форм гемофілії А.

### Матеріали та методи дослідження

Проводилося систематичне обстеження хворих, які перебували на обліку в гематологічному відділенні. Обстежено 31 дитину, хвору на гемофілію А. Вивчали анамнез, проводили загальноклінічне обстеження, лабораторне, зокрема коагулологічне, дослідження. Звертали увагу на геморагічні прояви, загострення крововиливів у суглоби, наявність крововиливів і крово-

теч іншої локалізації, резистентності до замісної терапії кріопреципітатом.

Коагулологічне дослідження: скринінгові тести для загальної оцінки функціонального стану системи гемостазу (протромбіновий час — ПЧ, активований парціальний тромбoplastиновий час — АПТЧ, тромбіновий час — ТЧ); визначення рівня дефіциту фактора VIII [9; 12]. Рівень інгібіторних антитіл до фактора VIII визначали в Бетезда одиницях (БО) [12; 13].

Результати досліджень аналізували за допомогою стандартних статистичних методів.

### Результати дослідження та їх обговорення

На основі результатів клінічного та коагулологічного досліджень гемостазу у дітей, хворих на гемофілію А, усі пацієнти були розподілені за тяжкістю перебігу захворювання відповідно до клінічних проявів і параклінічних критеріїв (визначення рівня дефіциту фактора VIII) згідно з класифікацією З. С. Баркагана [1] (таблиця).

Діти з тяжким ступенем хвороби мали кровотечі та крововиливи переважно у великі суглоби (колінні — 41,6 %, ліктьові — 21,4 %, плечові — 21,3 %, гомілковостопні — 11,1 %, тазостегнові — 0,9 %). Кровотечі в більшості випадків (98,1%) розпочиналися без будь-яких причин. У дітей з середнім ступенем тяжкості та

легкою формою гемофілії А кровотечі трапилися після травм і хірургічних втручань, часто (52,3 % випадків) після екстракції зуба, тонзилектомії.

Частоту виявлення інгібіторних антитіл та їх рівня при гемофілії А залежно від ступеня тяжкості наведено в таблиці.

Клінічно в усіх хворих цієї групи відзначали ознаки резистентності до замісної терапії кріопреципітатом, а саме: температурні посттрансфузійні реакції, відсутність вираженого клінічного гемостатичного ефекту після введення препарату, в одному випадку — навіть посилення геморагії. Важливою ознакою наявності нейтралізуючого інгібітора була неадекватність зміни рівня фактора VIII після трансфузії до введеної дози.

Під час першого обстеження нейтралізуючий інгібітор до фактора VIII виявлено у 7 (22,5 %) хворих на гемофілію А. Рівень інгібітора становив 1,06–108 БО/мл. Відзначено залежність частоти виявлення інгібіторних антитіл від тяжкості гемофілії. Найвищим (57,1 %) цей показник був у хворих із тяжкою формою гемофілії А, при помірній та легкій формі ця величина значно нижча (відповідно 14 і 7 %). Залежно від рівня (титру) інгібітора хворі розподілені на дві групи: з низьким (< 10 БО/мл) та високим (≥10 БО/мл) рівнем інгібітора. Не виявлено



Частота інгібіторних форм гемофілії А в залежності від важкості коагулопатії

Форма гемофілії А	Рівень фактора VIII, %	Кількість хворих, n = 31	Нейтралізуючий інгібітор		
			Усього n = 7	<10, БО/мл	≥10, БО/мл
Тяжка	<2,0	6	4	2	2
Помірна	2,1–5,0	23	2	2	—
Легка	>5,1	2	1	1	—

зв'язку між рівнем інгібіторних антитіл і тяжкістю гемофілії.

Нейтралізуючі інгібіторні антитіла було виявлено у 2 (28,6 %) хворих на гемофілію А у стадії клінічної ремісії. У решти 5 (71,4 %) хворих інгібіторну форму гемофілії діагностували під час лікування з приводу гемартрозів — 6, у 1 пацієнта — під час обстеження перед підготовкою до операції синоектомії колінного суглоба.

Поява інгібіторних антитіл до фактора VIII у дітей, хворих на гемофілію А, обтяжує клінічний перебіг геморагічних ускладнень, оскільки виникає резистентність до замісної терапії. Розв'язання багатьох питань, що стосуються частоти, характеру, специфічності, клінічних наслідків, і, особливо, механізмів виникнення інгібіторів, залишається метою наукових досліджень і темою дискусій [7; 8; 10; 11]. Частота виявлення інгібіторів у обстежених нами дітей, хворих на гемофілію А (22,5 %), збігається з аналітичними даними літератури: до 10 % — у нелікованих і 20–35 % — у лікованих хворих [3; 8].

### Висновки

1. В Одеському регіоні з-поміж дітей, хворих на гемофілію А, обстежуваних нами, інгібітори до фактора VIII виявлено у 7 (22,5 %) випадках.

2. Простежується залежність між наявністю інгібіторних антитіл і тяжкістю гемофілії А. При тяжкій формі ге-

мофілії А виявлено антитіла у 57,1 % хворих, при помірній — у 14 %, при легкій — у 7 %.

3. Не виявлено зв'язку між рівнем інгібіторних антитіл і тяжкістю гемофілії А.

4. Частота виявлених інгібіторів у обстежених нами дітей, хворих на гемофілію А, сягає 8 % у нелікованих і 22 % — у лікованих.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Причины резистентности больных гемофилией к заместительной терапии и оптимизация их обследования и лечения // Совершенствование методов диагностики, лечения и диспансеризации больных гемофилией и болезнью Виллебрандта: Материалы Всесоюз. сов. — Барнаул, 1991. — С. 31-34.

2. Папаян Л. П., Хролова П. В., Щитикова А. С. Методы диагностики нарушений гемостаза при ангиопатиях с тромбогенными проявлениями. — СПб., 1999. — С. 20.

3. Стасишин О. В., Руденко В. П., Логінський В. О. Частота, характеристика та імуногенез інгібіторних форм гемофілії // Часопис. — 2001. — № 1. — С. 111-114.

4. Серебрянная Н. Б. Связь антигенов HLA с развитием осложненной и нарушенной иммунной системы у больных гемофилией // Антигены гистосовместимости и заболевания: Сб. науч. тр. — Л., 1991. — С. 44-46.

5. Kreuz W., Escuriola-Ettingshausen C., Martinez-Saquer I. Epidemiology of inhibitors in haemophilia A // Vox Sang. — 1996. — Vol. 70 (1). — P. 2-8.

6. Hay C. R. V. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A // Haemophilia. — 1998. — Vol. 4 (4). — P. 552-557.

7. Баркаган З. С. Современные методы терапии и реабилитации больных гемофилией с иммунными

ингибиторами антигемофильных препаратов // Гематол. и трансфузиология. — 1995. — № 5. — С. 12-15.

8. Vermuyen J. How do some haemophiliacs develop inhibitor? // Haemophilia. — 1998. — Vol. 4 (4). — P. 538-542.

9. Рутберг Р. А. Комплексный метод определения содержания фактора VIII в плазме и антигемофильных препаратов // Лабор. дело. — № 11. — С. 658-663.

10. Disarticulation of a knee in haemophilia with high inhibitor titer / A. Chansumrit, P. Hathirat, S. Keorochana et al. // Haemophilia. — 1996. — Vol. 2, N 2. — P. 116-119.

11. Баркаган З. С., Мамот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 1999. — 215 с.

12. Папаян Л. П., Хролова П. В., Щитикова А. С. Методы диагностики нарушений гемостаза. — СПб., 1996. — С. 16.

13. Хаметова Р. Н., Плющ О. П., Андреев Ю. Н. Диагностика и лечение ингибиторных форм гемофилии. — М., 1987. — 16 с.

