



¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

² ФГБУ
«Гематологический
научный центр»
Минздрава России

Обоснование дифференцированного подхода к назначению препаратов дефицитных факторов свертывания крови больным гемофилией А

Ю.А. Косякова¹, И.Л. Давыдкин¹, В.Ю. Зоренко²

Адрес для переписки: Юлия Анатольевна Косякова, kossyyu1@yandex.ru

Проведено исследование 185 госпитализаций 30 больных с тяжелой формой гемофилии А (фактор свертывания крови VIII менее 1%) в возрасте от 18 до 40 лет, проживающих в Самарской области. Определены АВ0-группоспецифические особенности механизмов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза при гемофилии, что позволяет обосновать дифференцированный подход к проведению заместительной терапии в режиме «по требованию» и при профилактике препаратами дефицитных факторов свертывания крови у пациентов с гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия, группы крови, коагуляционный гемостаз, тромбоцитарный гемостаз, заместительная терапия, профилактика

Введение

Современное обеспечение пациентов с коагулопатиями препаратами факторов свертывания крови позволило увеличить продолжительность жизни больных гемофилией и улучшить ее качество [1, 2, 3], что подтверждает международный опыт [4]. В России заместительная терапия пациентов с гемофилией осущест-

вляется согласно национальным протоколам [5]. Тем не менее не утратила своей актуальности проблема эффективности лечения и профилактики кровотечений. При одинаковых уровнях дефицитного фактора свертывания крови интенсивность и характер кровопотерь имеет индивидуальные отличия у разных пациентов с гемофилией. Поражения

суставов у больных гемофилией остаются в центре внимания специалистов, профилактическое введение препаратов дефицитных факторов свертывания крови во взрослом возрасте не устраняет нарушения, а только уменьшает частоту рецидивов гемартрозов [6, 7]. Таким образом, актуальным вопросом остается разработка подходов к индивидуализации терапии при гемофилии [8].

Цель исследования

Обосновать дифференцированный подход к проведению заместительной терапии препаратами дефицитных факторов свертывания крови у больных гемофилией с учетом гемостатического потенциала при разной АВ0-групповой принадлежности крови пациентов.

Материал и методы исследования

Проведено исследование 185 госпитализаций 30 больных с тяжелой формой гемофилии А (фактор



свертывания крови VIII менее 1%) в возрасте от 18 до 40 лет, проживающих в Самарской области. Заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови VIII (Иммунат®) проводилась в режиме «по требованию» согласно моделям 4.3 и 4.4 протокола ведения больных с гемофилией от 01.10.2009, включенного в национальный стандарт Российской Федерации. 50% больных с тяжелой гемофилией А получали профилактическое лечение в средней дозе 25 МЕ/кг 3 раза в неделю, согласно модели 4.2 [5]. Комплексное исследование системы гемостаза у больных гемофилией проводили в первые сутки после возникновения кровотечения, до введения препарата дефицитного фактора свертывания крови. При этом у пациентов, находившихся на профилактической заместительной терапии, интервал времени между последним введением препарата фактора и моментом взятия крови на исследование составил минимум 3 дня. Уровень фактора Виллебранда оценивался как во время кровотечения, так и вне периода кровотечений.

Оценка коагуляционного гемостаза проводилась с помощью автоматического коагулометра STA-Compact (“Roche”, Франция), тромбоцитарного гемостаза – с помощью гематологического анализатора Sysmex KX-21 (“Roche”, Япония) и определения агрегационной способности тромбоцитов методом визуальной детекции времени начала агрегации с индукторами: аденозиндифосфатом (АДФ); коллагеном, универсальным индуктором агрегации (УИА). Для определения групп крови по системе АВ0 использовали перекрестный способ с помощью моноклональных антител.

Контрольную группу составили 185 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет ($28 \pm 1,5$ лет).

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью статистического пакета SPSS 12.0 и STATISTICA

Таблица 1. Параметры коагуляционного гемостаза и содержание антитромбина III у больных с тяжелой гемофилией А, с учетом группы крови (по системе АВ0)

Показатель		Группа крови			
		0 (I), n=59	A (II), n=66	B (III), n=44	AB (IV), n=16
		M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс
АЧТВ, с	Б	71,88 ± 7,94 60,33–129,12 P _{I-III} = 0,001	82,45 ± 5,04 73,10–135,45 P _{II-III} = 0,002	59,69 ± 4,57 41,25–99,73	65,55 ± 1,54 63,34–97,85 P _{II-IV} = 0,001
	К	37,79 ± 4,41	34,93 ± 4,62	35,44 ± 3,36	36,66 ± 2,27
Протромбиновый индекс, %	Б	88,79 ± 8,97 62,21–110,35	92,0 ± 2,19 88,11–122,56	106,7 ± 3,74 92,78–169,23 P _{III-IV} = 0,004	82,4 ± 2,5 70,15–95,86
	К	91,28 ± 6,57	90,7 ± 15,49	91,1 ± 9,66	93,85 ± 6,94
Фибриноген, г/л	Б	3,35 ± 0,77 2,22–4,31	4,49 ± 0,38 3,53–4,41	3,57 ± 1,28 2,14–2,96	3,57 ± 1,28 4,50–4,84
	К	3,72 ± 1,28	3,26 ± 1,15	3,48 ± 1,00	3,42 ± 0,55
Тромбиновое время, с	Б	18,66 ± 0,8 14,95–21,78	17,71 ± 0,42 15,48–18,56	18,3 ± 0,89 16,14–23,11	15,2 ± 0,41 14,32–16,91
	К	18,17 ± 1,25	17,85 ± 1,15	18,01 ± 1,45	17,67 ± 1,09
Антитромбин III, %	Б	93,53 ± 8,51 85,24–98,62	90,31 ± 8,55 68,21–105,11	86,57 ± 8,54 78,45–95,63 P _{III-IV} = 0,02	114,1 ± 4,94 98,45–123,4
	К	111,0 ± 9,35	110,71 ± 9,8	114,1 ± 5,94	122,1 ± 4,94

n – количество определений показателя гемостаза; P_{I-III}, P_{II-III}, P_{II-IV}, P_{III-IV} – статистическая значимость различий в значениях показателей в группах пациентов с соответствующими группами крови; Б – показатели больных гемофилией; К – показатели контроля; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

7.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

У больных гемофилией А тяжелой степени был проведен сравнительный анализ коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного потенциала системы гемостаза при 0 (I) – АВ (IV) группах крови (табл. 1). Данные литературы свидетельствуют об особенностях фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда при 0 (I) группе крови [9–14]. В некоторых популяционных исследованиях было показано, что у лиц с I группой крови уровень фактора свертывания VIII и уровень фактора Виллебранда на 25% ниже, чем при других группах крови [10]. В исследовании, проведенном у здоровых женщин и у женщин-

носительниц гена гемофилии, был выявлен значимо более низкий уровень обоих факторов при I группе крови [14].

В нашем исследовании госпитализированные больные распределились по группам крови следующим образом: 0 (I) группа крови – у 32%, А (II) – у 36%, В (III) – у 24%, АВ (IV) – у 8% пациентов; Rh(+) – в 85%, Rh(-) – в 15% случаев. Группоспецифические особенности коагуляционного гемостаза у обследуемых пациентов представлены в табл. 1.

У обследованных пациентов с А (II) группой крови активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составило $82,45 \pm 5,04$ с и было значимо выше по сравнению со значениями у больных с другими группами крови (P_{II-III} = 0,002, P_{II-IV} = 0,001). Это может свиде-



Таблица 2. Параметры тромбоцитарного гемостаза у больных с тяжелой гемофилией А с 0 (I) – АВ (IV) группами крови

Показатель		Группа крови			
		0 (I), n = 59	A (II), n = 66	B (III), n = 44	AB (IV), n = 16
		M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	Б	336,14 ± 19,11 182,0–568,0	293,24 ± 19,17 184,0–437,0 P _{I-IV} = 0,007	263,56 ± 18,94 157,0–360,0 P _{I-III} = 0,001	400,78 ± 23,25 239,0–503,0 P _{III-IV} = 0,001
	К	233,75 ± 13,3	251,50 ± 28,58	237,63 ± 19,66	276,67 ± 19,3
Средний объем тромбоцитов, фл	Б	9,76 ± 0,14 6,81–11,05	9,41 ± 0,12 7,72–11,00 P _{II-III} = 0,005	9,99 ± 0,15 9,11–10,50	8,5 ± 0,09 7,75–10,10 P _{III-IV} = 0,001
	К	10,73 ± 0,21	10,36 ± 0,33	10,95 ± 0,46	9,97 ± 0,09
Агрегация тромбоцитов с АДФ, с	Б	15,27 ± 5,88 13,12–19,2 P _{I-III} = 0,002	16,0 ± 2,65 13,10–19,20 P _{II-III} = 0,005	21,4 ± 2,94 15,0–25,36	13,5 ± 0,1 11,10–15,4 P _{III-IV} = 0,005
	К	12,2 ± 0,99	13,5 ± 1,22	11,8 ± 1,01	14,8 ± 1,4
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, с	Б	16,85 ± 2,57 14,01–19,21 P _{I-III} = 0,01	17,33 ± 3,33 14,33–24,11	21,5 ± 3,33 16,20–27,10	16,22 ± 1,37 14,11–17,35 P _{III-IV} = 0,02
	К	15,2 ± 1,02	16,9 ± 1,42	14,9 ± 1,02	16,6 ± 1,3
Агрегация тромбоцитов с УИА, с	Б	17,45 ± 2,91 15,11–22,12 P _{I-III} = 0,004	17,3 ± 1,41 11,21–21,30	22,9 ± 2,89 15,23–26,47	16,0 ± 2,5 12,20–18,34 P _{III-IV} = 0,03
	К	15,2 ± 0,99	16,5 ± 1,22	14,3 ± 0,99	16,8 ± 16,4

n – количество определений показателя гемостаза; P_{I-III}, P_{II-III}, P_{I-IV}, P_{III-IV} – статистическая значимость различий в значениях показателей в группах пациентов с соответствующими группами крови; Б – показатели больных гемофилией; К – показатели контроля; АДФ – аденозиндифосфат; УИА – универсальный индуктор агрегации.

тествовать о более слабом внутреннем механизме коагуляции у больных гемофилией с А (II) группой крови. Как показано в табл. 1, наибольшее среднее значение протромбинового индекса (ПТИ) и наименьшее значение активности антитромбина III выявлены у больных тяжелой гемофилией А с В (III) группой крови. Предположительно, у этой категории пациентов существует компенсаторная реакция внешнего пути свертывания крови и противосвертывающей системы, направленная на предотвращение чрезмерной кровопотери. Выявленные нами группоспецифические особенности коагуляционного гемостаза у больных гемофилией А тяжелой степени имеют отличия от особенностей

гемостаза в здоровой популяции. Так, в здоровой популяции мужчин отмечена тенденция к гипокоагуляции при 0 (I) группе крови (максимальные значения АЧТВ, более высокие значения тромбопластинового времени). При А (II) группе крови, в отличие от данных обследованных нами пациентов с гемофилией, выявлена склонность к гиперкоагуляции (наиболее низкие значения АЧТВ, тромбопластинового времени, антитромбина III). Как у здоровых мужчин с В (III) группой крови, так и у больных гемофилией значения АЧТВ минимальны, но значение ПТИ не имеет тенденции к увеличению. Как у здоровых мужчин, так и у больных гемофилией при АВ (IV) группе крови отмечено достаточ-

но стабильное состояние системы гемостаза за счет сбалансированности систем про- и антикоагуляции [9, 15].

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза у больных тяжелой гемофилией А в период кровотечений также выявлены группоспецифические особенности (табл. 2).

У всех исследуемых больных определено более высокое количество тромбоцитов по сравнению со значениями контрольной группы, возможно, это обусловлено реакцией тромбоцитарного гемостаза на кровопотерю. Однако наибольшее количество тромбоцитов определено у пациентов с АВ (IV) группой крови (табл. 2). Установлено, что при В (III) группе крови у больных тяжелой гемофилией А тромбоцитарное звено гемостаза развито хуже, чем при других группах крови: количество тромбоцитов наименьшее, средний объем тромбоцитов максимален, нарушена стимулированная агрегация тромбоцитов. Полученные нами данные существенно не отличаются от параметров тромбоцитарного гемостаза, определенных в ряде исследований у здоровой популяции мужчин [9, 15].

Для характеристики гемостатического потенциала эндотелия сосудов у больных гемофилией исследован фактор Виллебранда, который, как известно, поступает в кровоток преимущественно из эндотелиальных клеток (табл. 3, рисунок).

В нашем исследовании определено, что у больных тяжелой формой гемофилии с В (III) группой крови наблюдается наилучший гемостатический потенциал эндотелия. В данной группе больных как вне кровотечений, так и в период кровотечений определялся максимальный уровень фактора Виллебранда (рисунок), при этом в период кровотечений фактор Виллебранда достоверно повышался и в 66% случаев был более 160%. У больных с АВ (IV) группой крови данный показатель находился всегда в диапазоне 100–



160%. Наиболее слабые резервные возможности эндотелия сосудов наблюдались при 0 (I) и А (II) группах крови; при кровотечениях у данных больных определена тенденция к снижению фактора Виллебранда.

Заключение

В нашем исследовании были выявлены АВ0-группоспецифические особенности показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при тяжелой гемофилии А. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности проведения лечения этих пациентов с учетом групповой принадлежности крови. Наиболее стабильное состояние системы коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявлено у больных тяжелой гемофилией А с АВ (IV) группой крови. У пациентов с группой крови В (III) определена более высокая активность коагуляционного гемостаза, в том числе внешних механизмов свертывания крови, и снижение активности антитромбина III по сравнению с другими группами крови, что, предположительно, имеет компенсаторное значение. У этих пациентов также определен достаточно высокий гемостатический потенциал эндотелия, о чем косвенно свидетельствует высокая активность фактора Виллебранда. В то же время у данных больных выявлены неполноценность тромбоцитарного звена, нарушение АДФ-, коллаген-, УИА-индуцированной агрегации тромбоцитов. Следовательно, у больных гемофилией с группой крови В (III) при использовании для профилактического лечения препаратов дефицитных факторов свертывания крови, содержащих фактор Виллебранда, целесообразно проводить лабораторный мониторинг этого показателя и контролировать агрегационные свойства тромбоцитов. У больных с гемофилией А тяжелой степени при 0 (I) и при А (II) группах крови наблюдались низкие, по сравнению с другими группа-

Таблица 3. Уровень фактора Виллебранда (%) у больных тяжелой гемофилией А с различными группами крови в период кровотечений и вне данного периода

Период	Группа крови			
	0 (I)	А (II)	В (III)	АВ (IV)
	М ± m, разброс, медиана	М ± m, разброс, медиана	М ± m, разброс, медиана	М ± m, разброс, медиана
При кровотечениях	n = 59	n = 66	n = 44	n = 16
	96,0 ± 12,5 62,0–122,0 100,0 P _{I-III} = 0,01	123,7 ± 11,5 96,0–188,0 131,0 P _{II-III} = 0,05	180,0 ± 11,1 137,0–200,0 190,0	126,7 ± 17,2 100,0–154,0 126,0 P _{III-IV} = 0,02
Вне кровотечений	n = 48	n = 45	n = 33	n = 11
	103,3 ± 11,8 64,0–142,0 110,0	137,8 ± 25,8 65,0–187,0 149,5	147,7 ± 35,3 98,0–188,0 157,0 P _{кр. - вне кр.} = 0,04	117,0 ± 5,1 108,0–130,0 115,0

n – количество определений показателя; P_{I-III}, P_{II-III}, P_{III-IV} – статистическая значимость различий в значениях показателей в группах пациентов с соответствующими группами крови; P_{кр. - вне кр.} – статистическая значимость различий в значениях показателей в данной группе крови в периоды кровотечений и вне кровотечений.

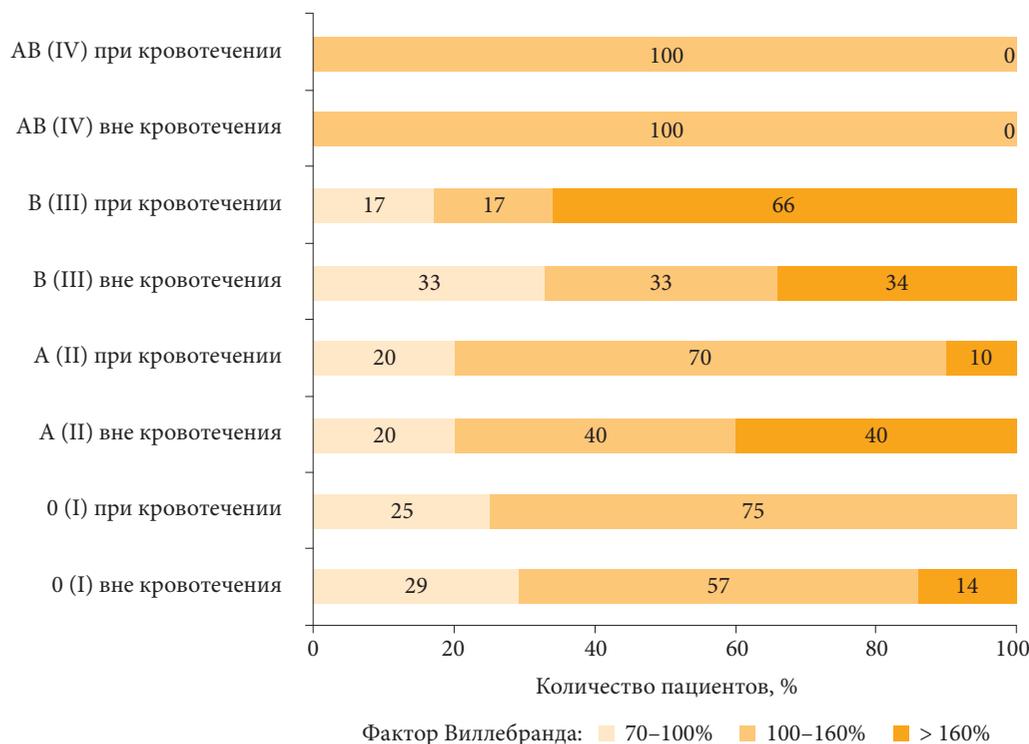


Рисунок. Распределение больных тяжелой гемофилией А по уровню фактора Виллебранда в период кровотечений и вне кровотечений при различной АВ0-групповой принадлежности крови

ми, коагуляционная активность внутреннего пути свертывания крови и гемостатический потенциал эндотелия, обусловленный снижением фактора Виллебранда при кровопотерях. У больных

гемофилией с данными группами крови не отмечалось компенсаторной активации внешнего пути свертывания крови. У больных гемофилией А тяжелой степени с 0 (I) и А (II)



группами крови возможно патогенетически обоснованное использование в качестве заместительной терапии препаратов, содержащих фактор Виллебранда (Иммунат и др.). У этой категории пациентов при развитии тяжелых кровотече-

ний, не купируемых введением больших доз концентрата фактора VIII, по жизненным показаниям возможно применение препаратов с шунтирующим механизмом действия, например, антиингибиторного коагулянтного комплекса. Таким образом,

у больных тяжелой формой гемофилии А выявлены АВО-группоспецифичные отличия в коагуляционном и тромбоцитарном звеньях гемостаза, что может быть учтено при назначении заместительной терапии концентратами факторов крови. ☺

Литература

1. Бондаренко А.В., Распопова Е.А., Кузнецов С.Ю. и др. Хирургическая тактика при оказании медицинской помощи больным гемофилией с тяжелой сочетанной травмой // Гематология и трансфузиология. 2011. Т. 56. № 3. С. 43–45.
2. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др. Опыт применения препарата коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10. № 3. С. 35–40.
3. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др. Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10. № 4. С. 16–22.
4. Peyvandi F, Klamroth R, Carcao M. et al. Management of bleeding disorders in adults // Haemophilia. 2012. Vol. 18. Suppl. 2. P. 24–36.
5. Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буевич Е.И. и др. Национальные стандарты Российской Федерации. Протоколы ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1-2008). Гемофилия (ГОСТ Р 52600.3-2008). М.: Ньюдиамед, 2009. 197 с.
6. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D. et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 6. P. 535–544.
7. 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. Vol. 12. Suppl. 3. P. 159–168.
8. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. Исследование микроциркуляции у больных гемофилией // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 7. С. 58–60.
9. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И. и др. Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии. М.: Известия, 2007. 490 с.
10. O'Donnell J, Laffan M.A. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor // Transfus. Med. 2001. Vol. 11. № 4. P. 343–351.
11. Klarmann D, Eggert C, Geisen C. et al. Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents // Transfusion. 2010. Vol. 50. № 7. P. 1571–1580.
12. Paiva S.G., Sabino A.P., Carvalho M.G. et al. Polymorphisms in exons 6 and 7 of the ABO locus and their association with venous thrombosis in young Brazilian patients // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2009. Vol. 20. № 2. P. 122–128.
13. Morelli V.M., de Visser M.C., van Tilburg N.H. et al. ABO blood group genotypes, plasma von Willebrand factor levels and loading of von Willebrand factor with A and B antigens // Thromb. Haemost. 2007. Vol. 97. № 4. P. 534–541.
14. Graham J.B., Rizza C.R., Chediak J. et al. Carrier detection in hemophilia A: a cooperative international study. I. The carrier phenotype // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 128. № 1. P. 100–107.
15. Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Сидорова И.Ф. и др. Антигенные и морфо-функциональные особенности тромбоцитов в норме и при гемофилии при различной АВО-групповой принадлежности крови // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 76–78.

Rationale for differentiated therapy with coagulation factors in hemophilia A patients

Yu.A. Kosyakova¹, I.L. Davydkin¹, V.Yu. Zorenko²

¹ State budgetary educational institution for higher professional education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

² Federal state budgetary institution 'Hematological Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yulia Anatolyevna Kosyakova, kossyyy1@yandex.ru

185 hospitalizations of 30 severe hemophilia A patients (factor VIII <1%, age 18-40 years) were analyzed in the Samara region. ABO-specific mechanisms of plasma and platelet hemostasis in hemophilia patients were defined. The authors give rationale for differentiated approach to on-demand factor replacement therapy and preventive treatment in hemophilia patients.

Key words: hemophilia, blood group, plasma hemostasis, platelet hemostasis, replacement therapy, prophylaxis