

Е.П.Ивашкина, С.И.Ворожцова, С.В.Игнатъев, Л.Н.Тарасова
ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ
ГЕМОФИЛИЕЙ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ГЕМОКТИНОМ®

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА
России»

Основным методом профилактики и лечения геморрагических проявлений и осложнений гемофилии является проведение адекватной заместительной терапии факторами свертывания крови [1]. За последние десятилетия разработаны и созданы безопасные и высокоочищенные концентраты антигемофильного глобулина, как плазматические, так и рекомбинантные, выпускаемые различными фирмами [3]. Следует отметить, что среди плазматических препаратов фактора VIII (ф.VIII) используются концентраты, содержащие и не содержащие фактор Виллебранда (vWF).

Гемоктин® (BIOTEST Pharma GmbH, Германия) – концентрат факторов свертывания крови высокой степени очистки, состоящий из двух субъединиц: ф.VIII и vWF (в соотношении 1/0,4), выполняющих различные физиологические функции. Как известно, ф.VIII совместно с ф.IX активируют ф.X, который участвует в превращении протромбина в тромбин, необходимый для преобразования фибриногена в фибрин. Фактор Виллебранда является белком-носителем ф.VIII, защищает его от протеолитического разрушения. Кроме того, он вызывает адгезию тромбоцитов в месте повреждения сосуда и принимает участие в агрегации кровяных пластинок [2].

Согласно инструкции по применению, гемоктин предназначен для профилактики и лечения кровотечений при врожденном и приобретенном дефиците ф.VIII, а также при ингибиторной форме гемофилии А. Количество вводимого препарата и продолжительность заместительной терапии зависят от тяжести и степени дефицита ф.VIII. Доза рассчитывается по формуле:
доза (МЕ) = масса тела (кг) x необходимый уровень повышения фактора (%) x 0,5

Цель работы - изучение показателей первичного и вторичного звеньев гемостаза у больных гемофилией А при заместительной терапии гемоктином.

Для проведения исследований использовали венозную кровь, стабилизированную 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, взятую самотеком из иглы в пластиковые пробирки. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) кровь центрифугировали при малых оборотах (1000 об/мин) в течение 5-7 минут. Затем центрифугирование проводили повторно при 3000 об/мин в течение 20 - 30 мин и получали бедную тромбоцитами плазму (БТП).

Коагуляционное звено гемостаза оценивали по следующим тестам: индексам протромбиновому (ПТИ) и АПТВ, активности фактора VIII (ф.VIII), тромбиновому времени (ТВ), фибриногену (Ф), фибринолитической активности (ФА), плазминогену (Пл), уровню растворимых фибрин-

мономерных комплексов (РФМК), антитромбину III (АТ-III), протеину С (ПрС). Наличие ингибиторов к ф. VIII определяли модифицированным методом Бетезда (ВЕ/мл). Все исследования вторичного звена гемостаза выполняли с помощью анализатора свёртывания крови АСКa 2-01- «АСТРА» (г. Уфа).

Агрегационную активность тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном, ристомидином и уровень фактора Виллебранда (vWF) изучали с помощью анализатора агрегации «АЛАТ-2» фирмы "Биола". Индуктор вносили в исследуемую богатую тромбоцитами плазму и измеряли коэффициент светопропускания суспензии клеток. Показатели агрегатограмм анализировали по максимальной величине снижения светопропускания и среднему радиусу образовавшихся агрегатов, а также по характеру кривой - обратимая, необратимая, однофазная, двухфазная, полная, неполная. При выполнении исследований использовали реагенты и тест-системы производства фирм ООО «Технология- Стандарт» (г. Барнаул) и НПО «РЕНАМ» (г. Москва).

Обследовано 20 больных гемофилией А в возрасте от 21 до 59 лет (медиана – 34 года). Среди них тяжёлое течение заболевания (ф. VIII < 1%) установлено у 11 (55%) пациентов и средней тяжести (ф. VIII - 1-5 %) - у 9 (45%). Ингибиторная форма гемофилии А установлена у 11 больных: 1 пациент - с высоким титром антител (> 10 ВЕ/мл) и 10 – с низким титром (от 0,6 до 4,8 ВЕ/мл). Показатели гемостаза исследовали до и через час после введения препарата. Полученные результаты коагулограмм представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели коагуляционного звена гемостаза у больных гемофилией А до и после введения гемоктина (M±m)

Показатели коагулограммы	Больные гемофилией (n = 20)	
	До введения	После введения
Инд. АПТВ	2,02±0,15	1,52±0,13 **
ПТИ, %	95,85±1,23	93,92±1,38
ТВ, с	17,0±0,22	16,8±0,23
Ф, г/л	3,16±0,24	2,98±0,27
АТ III, %	104,5±4,01	103,83±4,33
Пр С, %	84,88±13,04	95,28±4,80
Пл, %	107,1±3,29	104,66±3,72
РФМК, мкг/мл	38,13±2,39	46,25±5,08
ФА, мин	24,66±5,68	33,86±4,24
Ф. VIII, %	3,25±0,55	102,16±10,75 ***
vWF, %	92,6±3,17	102,3±3,68 *

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 – достоверность между показателями до и после применения гемоктина.

Согласно данным таблицы 1, после введения гемоктина отмечено достоверное повышение активности ф.VIII до необходимого гемостатического уровня (с 3,25% до 102,16%; $p < 0,001$) и снижение индекса АПТВ (с 2,02 до 1,52; $p < 0,01$). У всех больных оценивали уровень vWF. Через час после инфузии концентрата установлено увеличение его активности с 92,6% до 102,3% ($p < 0,05$), что является благоприятным признаком, свидетельствующим о повышении гемостатического потенциала крови. Отмечены изменения и других показателей коагулограммы (ПТИ, Ф, Пр.С, Пл, РФМК, ФА), однако они были незначительны.

В группе больных с ингибиторной формой гемофилии А после введения гемоктина у 10 пациентов с низким титром ингибиторов к ф.VIII была достигнута полная нейтрализация специфических антител. У одного пациента с высоким уровнем активности ингибиторов к антигемофильному глобулину отмечено значимое снижение его с 16,7 ВЕ/мл до 10,4 ВЕ/мл.

Результаты исследования функциональных свойств тромбоцитов до и после заместительной терапии гемоксином отражены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели тромбоцитарного звена гемостаза до и после введения гемоктина ($M \pm m$)

Показатели агрегатограммы	Больные гемофилией А (n=20)	
	До введения	После введения
АДФ 2,5 мкг/мл степень,% радиус агрегатов,у.е.	43,1 ± 2,43 7,8 ± 0,17	52,6 ± 2,52** 8,1 ± 0,18
Адреналин 2,5 мкг/мл степень,% радиус агрегатов,у.е.	37,5 ± 2,62 5,9 ± 0,16	44,3 ± 2,22* 6,3 ± 0,19
Коллаген 2,0 мг/мл степень,% радиус агрегатов,у.е.	61,9 ± 1,70 8,4 ± 0,12	67,5 ± 2,14* 8,1 ± 0,19
Ристомицин 1,5 мг/мл степень,% радиус агрегатов,у.е.	66,4 ± 1,54 7,6 ± 0,11	76,6 ± 2,33*** 7,5 ± 0,14

Примечание: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ - достоверность различий между показателями до и после применения гемоктина.

Согласно данным таблицы 2, у больных гемофилией после введения гемоктина выявлено достоверное увеличение агрегационной способности тромбоцитов, что проявлялось повышением степени светопропускания с АДФ, адреналином, коллагеном и ристомицином; при этом образовавшиеся агрегаты значимо не отличались по размеру. При анализе отдельных агрегатограмм у 13 (65%) больных было отмечено увеличение агрегационных свойств кровяных пластинок. В основном это были пациенты, имеющие незначительное снижение индуцированной агрегации до

проведения заместительной терапии. У 7 (35%) обследованных после введения гемоктина показатели агрегатограмм оставались без изменений; у 5 из них исходные данные индуцированной агрегации соответствовали верхней границе нормальных значений еще до введения препарата, у 2 человек - были резко снижены. Повышение функциональной активности тромбоцитов может быть обусловлено значительным увеличением концентрации и коагуляционных белков, вводимых с препаратом, на мембране тромбоцитов и их активацией.

Таким образом, гемоктин, применяемый больным гемофилией А, оказывает высокий заместительный эффект, повышая уровень дефицитного фактора и уменьшая количество антител к нему, а также влияет на показатели тромбоцитарного звена гемостаза, увеличивая содержание vWF и способность тромбоцитов к образованию агрегатов.

Список литературы

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия [Текст] / - М.: НЬЮДИАМЕД, 2006.- 232с.
2. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза. Изд. Второе, переработанное, дополнительное [Текст] / - М.: НЬЮДИАМЕД, 2011.- 410с.
3. Протокол ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1 - 2008). Гемофилия (ГОСТ Р 52600. 3 - 2008) [Текст] / – М.: НЬЮДИАМЕД, 2009. – 197с.