

СЛУЧАЙ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А У РЕБЁНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Гемофилия А – наследственное заболевание, связанное с X-хромосомой, нарушение нормального процесса свёртывания крови, которое поражает приблизительно 1 из 5000 мужчин. Заболевание вызвано дефицитом фактора VIII (FVIII) или структурными дефектами в нём. Одним из наиболее серьёзных осложнений заместительной терапии является образование ингибиторных антител к FVIII (ингибиторов) примерно у 30 % больных гемофилией А. Стандартным методом для обнаружения ингибиторов FVIII служит Бетезда-анализ. Под нашим наблюдением находился ребёнок в возрасте 2-х лет, страдающий ингибиторной формой гемофилии А. Ребёнку вводился препарат rFVIIa (Ново-Сэвен) в дозе 180 мкг/кг 3-кратно, что обеспечило должный гемостатический эффект.

Ключевые слова: гемофилия А; ингибиторные антитела; Ново-Сэвен.

Protasova T.A., Orlova N.M.

Kemerovo regional clinical hospital,
Kemerovo

CASE INHIBITORY FORM OF THE HEMOPHILIA A AT THE CHILD OF EARLY AGE

Hemophilia A is the hereditary disease connected with the X-chromosome which cause infringement of normal process of a fibrillation which amazes approximately 1 of 5000 men. Disease is caused by deficiency of the factor VIII (FVIII) or structural defects in it. One of serious complications of replaceable therapy FVIII is formation inhibitory antibodies to FVIII (inhibitors) approximately at 30 % sick of a hemophilia A. As standard method of detection FVIII inhibitors the Betezda-analysis serves. Under our supervision there was the child at the age of 2th years, suffering inhibitory form of a hemophilia A. To the child the preparation rFVIIa (Novo-Seven) in a dose 180 mkg/kg was entered is triple that has provided due haemostatic effect.

Key words: hemophilia A; inhibitory antibodies; Novo-Seven.

Гемофилия А — наследственное заболевание, связанное с мутацией гена, ответственного за синтез антигемофильного глобулина, расположенного на X-хромосоме, которое поражает приблизительно 1 из 5000 мужчин. Заболевание вызвано дефицитом фактора VIII (FVIII) или структурными дефектами в нём. Данный фактор является ключевым элементом внутреннего пути свёртывания крови. Гемофилия А носит наследственный (семейный) характер у 70-90 % больных и спорадический характер у 10-30 %.

В лечении больных гемофилией основным компонентом является своевременная адекватная замес-

тельная терапия, позволяющая восполнить уровень дефицитного FVIII фактора в плазме.

Для проведения заместительной терапии используются рекомбинантный VIII фактор и концентраты плазмы, прошедшие двойную вирусную инактивацию.

Одним из наиболее серьёзных осложнений заместительной терапии FVIII является образование ингибиторных антител к FVIII (ингибиторов) примерно у 30 % больных гемофилией А. Чаще ингибиторы развиваются при использовании рекомбинантных факторов и значительно реже возникают при использовании препаратов плазмы, прошедших двойную вирусную инактивацию. Ингибиторы FVIII обычно появляются после 9-12 дней лечения и быстро нейтрализуют FVIII, что препятствует гемостазу. Кроме увеличения стоимости лечения больных, появление ингибиторов делает кровоточивость невосприимчивой к введениям FVIII, что в свою очередь усиливает тяжесть заболевания, уменьшает продолжительность

Корреспонденцию адресовать:

Протасова Татьяна Александровна,
650061, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22,
ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
Тел. раб.: 8 (3842) 39-64-21.
E-mail: protasova@coltel.ru

жизни и является основной причиной смерти таких больных.

Серьёзные молекулярные дефекты в гене FVIII, такие как инверсии в интроне 22-й X-хромосомы, нонсенс-мутации и большие делеции, коррелируют с 7-10-кратным повышением риска образования ингибиторов.

Средний возраст развития ингибиторов у предварительно не леченых пациентов колеблется от 1,5 до 3,3 лет, в то время как среднее количество дней введения до развития ингибитора составляет 9-36, наибольший риск сохраняется до 50 дней введения. Возникновение ингибиторов после 200 дней введения является редким явлением.

Ингибиторы относятся к классу поликлональных IgG с высокой активностью, ингибирующих действие FVIII. Многочисленные исследования в этой области выявили, что развитие ингибиторов имеет многофакторную этиологию. Факторы, влияющие на появление ингибиторов, могут быть поделены на 2 большие категории: генетические и внешние.

К генетическим факторам относятся семейный анамнез, тяжесть гемофилии, раса (более частое возникновение ингибиторов у афроамериканцев) и, кроме того, все генные мутации, связанные с гемофилией. К внешним факторам относятся возраст первого кровотечения, особенности лечения (дозы, интервалы введения, постоянные инфузии), тип концентрата (плазматический или рекомбинантный), изменения в иммунной системе (инфекции, вакцинации, хирургические вмешательства, обширные кровотечения), пренатальное воздействие материнского FVIII.

Стандартным методом для обнаружения ингибиторов FVIII служит Бетезда-анализ, при котором проверяется способность плазмы больного инактивировать FVIII в нормальной плазме в пробе на свёртывание. Ингибиторы, показывающие титры выше 5 Бетезда единиц, классифицируются как ингибиторы с высоким титром и характеризуются быстрым ростом титра после введения FVIII. Ингибиторы с низким титром показывают титр ниже 5 Бетезда единиц.

В настоящее время существует несколько методов терапии ингибиторных форм гемофилии:

1. Метод высоких доз. Наиболее успешным считается боннский протокол, который включает два периода лечения. Первый период: вводится фактор VIII по 100 МЕ/кг и Фейба по 40-60 ед/кг, 2 раза в день, ежедневно, до снижения ингибитора до 1 BE/мл. Второй период: фактор VIII вводят по 150 МЕ/кг, 2 раза в день, до полного исчезновения ингибитора. В дальнейшем большинство пациентов возвращаются к профилактическому лечению.

Высокодозную терапию (Протокол Мальмё) проводят больным с титром ингибитора более 10 BE/кг.

Методика состоит в экстракорпоральной абсорбции антител. Одновременно с этим вводят циклофосфан (12-15 мг/кг внутривенно в 1-й и 2-й дни, затем 2-3 мг/кг через рот с 3-го по 10-й дни). Первоначальную дозу фактора VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать оставшийся в циркуляции ингибитор и повысить уровень фактора VIII более 40 %. Затем фактор VIII вводят повторно 2-3 раза в день с тем, чтобы его уровень в крови сохранялся в пределах 30-80 %. Сразу после первого применения фактора VIII, кроме этого, больному вводят внутривенный человеческий иммуноглобулин G в дозе 2,5-5 г в первый день или 0,4 г/кг в день в течение 5 дней.

2. Использование свиного фактора. Целесообразно при лечении больных с высоким титром ингибиторов в крови — от 10 до 50 BE и выше. Терапию начинают с эмпирической дозы — 100 МЕ/кг, вводят 2-3 раза в сутки в течение 5-7 дней, которую при необходимости увеличивают. Для профилактики аллергических реакций и тромбоцитопении обязательно проводят премедикацию гидрокортизоном.

3. Обходной путь:

- активированный концентрат протромбинового комплекса (Фейба), который рекомендуется вводить в средней дозе 40-50 ед/кг каждые 8-12 часов;
- рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСэвен), дозы которого варьируют от 50 мкг/кг при титре ингибитора < 10 BE/мл до 100 мкг/кг при титре 10-50 BE/мл и 200 мкг/кг при титре > 100 BE/мл.

В комплексной терапии ингибиторной формы гемофилии также возможно применение плазмафереза.

Под нашим наблюдением находился **больной С.** в возрасте 2-х лет 4 месяцев, который с рождения страдает тяжёлой формой гемофилии А (содержание VIII фактора менее 1 %).

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Масса тела при рождении 2740 г, длина тела 41 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. К груди приложен в первые сутки, сосал активно. Перенесенные заболевания: дважды — острая респираторная инфекция.

Матери 30 лет, отцу 24 года, здоровы. Дед по линии мамы страдал гемофилией А, умер в возрасте 40 лет.

Анамнез заболевания: впервые ребёнок поступил в клинику в возрасте 7 месяцев 25 дней с жалобами на длительное (в течение суток) кровотечение из ранки уздечки верхней губы, которое появилось после травмы уздечки. По этому поводу получал имунат в дозе 30 МЕ/кг в сутки. Гемостаз получен на

Сведения об авторах:

Протасова Татьяна Александровна, врач-педиатр высшей категории, зав. отделением острых респираторных инфекций ГУЗ «КОКБ», ведущий детский пульмонолог Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, г. Кемерово, Россия.

Орлова Наталья Михайловна, врач-педиатр отделения острых респираторных инфекций ГУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

3-й день лечения. После выписки из стационара иммунал вводился с профилактической целью в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю внутривенно струйно.

Повторная госпитализация в возрасте 11 мес 13 дней. Поводом для нее послужило появление обширной гематомы в области левой ягодицы. Лечение проводилось октанатом в дозе 25 МЕ/кг в сутки 1 день, затем иммуналом в дозе 50 МЕ/кг в сутки в течение 4-х дней. Гемостаз получен на 5-й день, выписан с рекомендациями введения октаната в дозе 25 МЕ/кг в сутки 3 раза в неделю.

Следующая госпитализация в 11 месяцев 20 дней (десневое кровотечение), по поводу которого был назначен иммунал 50 МЕ/кг в сутки в течение 2-х дней и 25 МЕ/кг в сутки в последующие 2 дня. Кровотечение прекратилось на 4-й день пребывания в стационаре. Выписан в удовлетворительном состоянии. После выписки амбулаторно получал октанат в дозе 25 МЕ/кг в сутки 3 раза в неделю в течение года.

В возрасте 2-х лет ребёнок поступил в стационар по поводу хронического периодонтита. После экстракции 4-х зубов у него развилось массивное десневое кровотечение. Состояние было тяжёлым за счёт геморрагического синдрома. В анализе периферической крови отмечалось снижение гемоглобина до 60 г/л, АПТВ — 46 сек. Проводилась гемостатическая терапия в виде введения октаната в дозе 100 МЕ/кг в сутки в течение 13 дней, что не обеспечивало должного гемостатического эффекта и позволило заподозрить у ребёнка наличие ингибиторной формы гемофилии. При проведении Бетезда-анализа были выявлены иммунные ингибиторы к FVIII в титре 10 Бетезда единиц. Далее ребёнку вводился октанат в до-

зе 150 МЕ/кг в сутки. Гемостаз был получен на 4-й день.

На 9-й день пребывания у ребёнка развилась клиника острого тромбоза подключичной вены справа, которая в дальнейшем была купирована.

Ребёнок был выписан в удовлетворительном состоянии.

Следующая госпитализация в возрасте 2 лет 4 месяцев, вновь с обострением хронического периодонтита. Проведена экстракция 2-х зубов. До экстракции и после ребёнку вводился препарат rFVIIa (НовоСэвен) в дозе 180 мкг/кг 3-кратно, что обеспечило должный гемостатический эффект на вторые сутки.

Таким образом, у ребёнка с тяжёлой формой гемофилии А, который получал с 7 месячного возраста очищенные препараты плазмы, через 1 год 5 месяцев проводимой терапии в крови появился ингибитор.

Описанный клинический случай интересен тем, что это первый случай диагностики ингибиторной формы гемофилии А у ребёнка раннего возраста в условиях нашей клиники.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов М.В. //Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 5. – С. 36-41.
2. Баркаган З.С., Бувевич Е.И. //Гематология и трансфузиология. – 1996. – № 5. – С. 8-11.
3. Якунина Л.Н. //Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 4. – С. 40-44.
4. Андреев Ю.Н. //Проблемы гематологии и переливания крови. – 2004. – № 1. – С. 26-30.
5. Ананьева Н.М. //Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 5. – С. 29-34.



В ВИТАМИНЕ D ОБНАРУЖЕНЫ ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ ПРОТИВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ
Витамин D стимулирует иммунный ответ в плацентарной ткани, активируя производство анти-микробных белков под названием кателицидины, показало открытие Калифорнийского университета (США).

Учёные рассмотрели действие вещества на изолированные человеческие клетки трофобласта - наружного слоя, образующего плаценту. Было установлено, что витамин D усиливает клеточный антибактериальный ответ. Таким образом, врачи предположили, что при помощи диетических дополнений можно повысить врождённый иммунитет плаценты и, тем самым, обеспечить нормальное развитие плода.

Как говорят медики, увеличенная выработка кателицидинов благодаря витамину D позволяет плаценте предотвращать заражение различными патогенными организмами, в том числе стафилококком, стрептококком и бактерией E. coli. Найденный механизм активации врождённого иммунного реагирования в плаценте и борьба с инфекциями доказывает пользу витамина D для репродуктивного здоровья матери и ребёнка, заключили терапевты. Самый лучший способ для беременных женщин получить достаточное количество витамина - чаще гулять в солнечную погоду либо обогатить свой рацион молочными продуктами и рыбными блюдами.

Источник: Ami-tass.ru