

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кардиология: нац. рук. / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. — 1232 с.
2. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества / под ред. Н. А. Мазур. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 148 с.
3. Руководство по кардиологии / Н. А. Манак [и др.]; под ред. Н. А. Манака. — Мн.: Беларусь, 2003. — 624 с.
4. Оценка роли факторов риска развития ишемической болезни сердца в формировании смертности населения / Л. В. Голуб [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. — Мн., 2003. — Вып. 8. — С. 43–44.
5. Белов, А. А. Основные методы функциональной диагностики в клинике внутренних болезней / А. А. Белов, Ю. А. Данилогорская, А. А. Лакшин. — М.: Рус. врач, 2003. — 105 с.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». — М., 2004.
7. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092–2098.
8. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) / M. H. Crawford [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 912–948.
9. Лишневецкая, В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных ИБС старших возрастных групп / В. Ю. Лишневецкая // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 1. — С. 93–96.
10. Capeletti, R., Bridelli, M. G. // Proc. 10th Intern. Symposium on Electrets. Delfi-Athens. — 1999. — P. 213–216.
11. Пинчук, Л. С. Термостимулированная деполяризация крови человека / Л. С. Пинчук, А. Г. Кравцов, С. В. Зотов // Журнал технической физики. — 2001. — Т. 71, Вып. 5. — С. 12–16.
12. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
13. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
14. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks. — М.: Горячая линия-Телеком, 2000. — 182 с.
15. Дорогов, А. Ю. Анализ параметрической пластичности многослойных нейронных сетей / А. Ю. Дорогов // Радиоэлектроника Информатика Управление. — 2000. — № 1. — С. 66–71.

Поступила 13.12.2011

УДК: 616.151.514-037:57.042.2

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ

С. А. Ходулева, А. А. Хотеева

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы — комплексная оценка ингибиторных форм гемофилии с учетом возраста пациентов, степени тяжести заболевания и варианта гемофилии. Представлены результаты обследования 47 пациентов с гемофилией на наличие ингибиторов к плазменным факторам свертывания крови. Диагностически значимое повышение уровня ингибитора ( $> 0,6\text{BU/ml}$ ) выявлено у 97,5 % пациентов с гемофилией А и у 100 % обследованных пациентов с гемофилией В. Ингибиторная форма легкой степени (титр ингибитора ниже  $5\text{BU/ml}$ ) диагностирована у большинства пациентов с гемофилией А и В (64 и 86 % соответственно). Развитие ингибиторной формы гемофилии в целом не зависело от возраста пациентов, уровня дефицитного фактора, варианта гемофилии. Предложен план динамического наблюдения пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия, ингибиторная форма, факторы риска.

## RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF INHIBITOR FORMS OF HEMOPHILIA

S. A. Hoduleva, A. A. Hoteyeva

Gomel State Medical University

The aim of the work was a complex assessment of inhibitor forms of hemophilia with the account of patients' age, severity of the disease and variant of hemophilia. The article presents the results of the examination of 47 patients with hemophilia in the presence of the inhibitors to plasmic factors of blood coagulation. 97,5 % patients with hemophilia A and 100 % of the examined patients with hemophilia B revealed a diagnostically considerable increase of the inhibitor level ( $> 0,6\text{BU/ml}$ ). The majority of the patients with hemophilia A and hemophilia B (64 and 86 % correspondingly) diagnosed a mild inhibitor form. The development of the inhibitor form of hemophilia in general did not depend on the patients' age, level of factor deficiency and variant of hemophilia. The plan of dynamic observation of the patients with the inhibitor form has been suggested.

Key words: hemophilia, inhibitor form, risk factors.

### Введение

Гемофилия — наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез, в основе которого лежит дефицит плазменных факторов свертывания крови. Дефицит фактора VIII (FVIII или антигемофильный гло-

булина А) приводит к развитию гемофилии А, а дефицит FIX — гемофилии В. Ген, кодирующий уровень фактора VIII, находится на длинном плече X-хромосомы в локусе q28, кодирующий уровень фактора IX — также на длинном плече X-хромосомы, но в локусе q27.

Поэтому характер наследования гемофилии А и В рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 15–20 на 100 тыс. мужского населения. При этом соотношение гемофилии А к гемофилии В составляет 4:1. В Республике Беларусь уровень заболеваемости гемофилией А составляет 12–16, а гемофилией В — 1,2–1,6 случаев на 100 тыс. мужского населения [1, 2].

Одним из серьезных осложнений гемофилии является развитие ингибиторной формы, обусловленной появлением антител (ингибиторов) к соответствующему варианту гемофилии дефицитному фактору свертывания. Ингибиторная форма гемофилии представляет значительные трудности при оказании urgentной помощи пациентам, страдающим этим заболеванием, так как повторное введение антигемофильных препаратов вызывает у них быстрое нарастание (с 4–7 дня) титра антител, вследствие чего заместительная терапия, давая первоначально некоторый эффект, становится неэффективной, развивается ряд осложнений, трудно поддающихся коррекции [3, 4]. При этом появление антител к фактору VIII отмечается значительно чаще (у 15–20 % больных), чем к фактору IX (около 4 %). В большинстве случаев они обнаруживаются в возрасте 3–6 лет. В мире из 250 тыс. больных гемофилией ингибиторной ее формой страдают около 9 тыс. [5, 6, 7].

Хотя факторы риска, провоцирующие развитие ингибиторных форм гемофилии, пока не установлены, степень тяжести гемофилии, возраст пациента, вероятно, играют немаловажную роль в возникновении ингибиторных осложнений. Более подробное изучение данного осложнения гемофилии и его своевременная диагностика позволят подобрать адекватную дозу дефицитных факторов для заместительной терапии на различных этапах лечения, а также снизить частоту осложнений и улучшить прогноз заболевания.

#### **Цель работы**

Комплексная оценка ингибиторных форм гемофилии с учетом возраста пациентов, степени тяжести заболевания и варианта гемофилии.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости гемофилией А и В в Гомельской области на базе данных Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека.

Оценка уровня ингибитора к факторам свертывания проведена у 47 пациентов в возрасте от 2 до 60 лет (медиана возраста составила 28 лет). Ингибиторы к факторам свертывания определяли методом Bethesda unit method в модификации по Нимеджену с буферизацией нормальной плазмы. За допустимый уровень ингибитора к плазменным факторам VIII и IX принято

значение 0,6 BU/ml. Активность плазменных факторов свертывания определяли с помощью набора реагентов «РЕНАМ». За норму приняты значения содержания фактора VIII в плазме 60–250 %, фактора IX — 60–140 %.

Для получения сравнительных клинико-лабораторных характеристик пациенты с ингибиторами были разделены на группы в зависимости от варианта гемофилии: с гемофилией А (n = 40), с гемофилией В (n = 7); а также в зависимости от уровня ингибитора: до 5 BU/ml (n = 31) и выше 5 BU/ml (n = 15). Обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica», 6.0. Использовались методы описательной и непараметрической статистики — медиана (Me), корреляция по Спирмену (ρ), критерий достоверности различий Манна-Уитни (U).

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

Проанализированы 82 случая гемофилии. Все пациенты мужского пола, возраст на момент проведения исследования составил от 1 до 73 лет (средний — 31,4 года). У 69 пациентов, была гемофилия А (19 детей в возрасте от 1 до 17 лет, 50 взрослых в возрасте от 22 до 73 лет), у 13 — гемофилия В (4 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет, 9 взрослых в возрасте от 23 до 48 лет). Таким образом, количество зарегистрированных случаев гемофилии А в Гомельской области значительно превышает количество случаев гемофилии В: 84 и 16 % соответственно (соотношение 5,2:1).

Гемофилия А диагностировалась в более раннем возрасте (средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 1,8 года), чем гемофилия В (средний возраст при инициальной диагностике составил 2,6 года), что обусловлено более мягким течением гемофилии В. Признаки гемофилической артропатии встречались у 59 % пациентов с гемофилией А и у 69 % с гемофилией В. Наиболее часто в патологический процесс были вовлечены коленные суставы (у 37 % больных гемофилией А и у 56 % — гемофилией В), голеностопные суставы (у 17 % пациентов с гемофилией А и у 22 % — с гемофилией В) и локтевые суставы (у 17 % пациентов с гемофилией А и у 11 % — с гемофилией В).

Гемофилия тяжелой степени (уровень фактора менее 1 %) диагностирована у 29 % обследуемых, средняя степень тяжести заболевания (уровень фактора 1–5 %) — у 42 %, легкая степень гемофилии (уровень фактора более 5 %) — у 29 %. Из 69 мужчин, больных гемофилией А, у большинства наблюдалась среднетяжелая степень заболевания (42 %), у 30 % — легкая, у 28 % — тяжелая. Из 13 пациентов с гемофилией В у 39 % диагностирована среднетяжелая степень, у 38 % тяжелая, у 23 % — легкая степень тяжести заболевания. Таким образом, ча-

ше имело место снижение плазменных факторов свертывания, соответствующее средней степени тяжести гемофилии независимо от ее варианта.

Ингибиторная форма гемофилии диагностирована у 98 % обследованных ( $n = 47$ ): у 100 % пациентов с гемофилией В и у 97,5 % с гемофилией А. Уровень ингибитора опреде-

лялся в пределах от 1,2 до 6,6 BU/ml (медиана составила 3,35 BU/ml). При этом содержание дефицитного плазменного фактора свертывания варьировало от 0 до 12 % при медиане 2,0 %. Медианы изучаемых показателей и достоверность их различий в зависимости от варианта гемофилии представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика ингибиторных форм заболевания в зависимости от варианта гемофилии

Показатель	Гемофилия А ( $n = 40$ )			Гемофилия В ( $n = 7$ )			Критерий Манна-Уитни U	Достовер- ность p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %		
Возраст, лет	28	17	46	27	15	38	117	0,49
Уровень фактора, %	2	1	3	1	0,1	2,3	100,5	0,23
Уровень ингибитора, BU/ml	3,5	3,1	4,25	3	2,8	3,2	85,5	0,1

Как видно из представленных в таблице 1 данных, различий по возрасту пациентов, уровню фактора, уровню ингибитора при гемофилии А и гемофилии В не выявлено. Корреляционный анализ по Спирмену между уровнем ингибитора, уровнем фактора и возрастом пациентов значимой связи не обнаружил ( $\rho = -0,07$ ;  $\rho = 0,63$ ). Корреляционной связи между уровнем ингибитора и уровнем фактора также не выявлено ( $\rho = -0,22$ ;  $\rho = 0,12$ ).

По уровню ингибиторов принято выделять «низкорезагирующих» (уровень ингибитора менее 10 BU/ml) и «высокорезагирующих» пациентов (уровень ингибитора более 10 BU/ml) [7]. Поскольку в нашем исследовании максимальный уровень ингибитора составил 6,6 BU/ml, для получения сравнительных характеристик пациенты с ингибиторной формой были разделены по уровню ингибитора на две группы: 1 — с уровнем ингибитора до 5 BU/ml; 2 — с уровнем ингибитора более 5 BU/ml (таблица 2). В 1 группе — 31 пациент в возрасте от 6 до 49 лет (ме-

диана 30 лет). Уровень фактора от 0 до 12 % (медиана 2,3 %), уровень ингибитора от 1,2 до 4 BU/ml (медиана 3,2 BU/ml). Во 2 группе — 15 пациентов в возрасте от 2 до 60 лет (медиана 28 лет). Уровень фактора составил от 0 до 4,0 % (медиана 1,2 %). Уровень ингибитора от 4,0 до 5,6 BU/ml (медиана 4,6 BU/ml). У большинства обследованных (67 %) уровень ингибитора не превышал 5 BU/ml. Следует отметить, что сравнительный анализ показателей среднего содержания дефицитного фактора в группах выявил достоверно более низкий уровень плазменного фактора во 2 группе. Данный факт позволяет предполагать, что тяжелый дефицит плазменного фактора свертывания можно расценить как фактор риска развития более тяжелой ингибиторной формы. Средний возраст пациентов в обеих группах был одинаковым. Учитывая малую группу выборки, сравнительный анализ в группах наблюдения в зависимости от варианта гемофилии не проводился.

Таблица 2 — Характеристика ингибиторных форм гемофилии с уровнем ингибитора до 5 BU/ml и выше 5 BU/ml

Показатели	Группа 1 (пациенты с уровнем ингибитора до 5 BU/ml), $n = 31$ (67 %)			Группа 2 (пациенты с уровнем ингибитора более 5 BU/ml), $n = 15$ (33 %)			Критерий Манна-Уитни U	Достовер- ность p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %		
Возраст, лет	30	17	42	28	24	48	196	0,39
Уровень фактора, %	2,30	1	4	1,2	0,2	2,14	163,5	0,04

### Выводы

Развитие ингибиторной формы гемофилии в целом не зависит от возраста пациента, уровня дефицитного фактора, варианта гемофилии, что косвенно подтверждает прежде всего влияние проводимой заместительной терапии на образование ингибиторов плаз-

менных факторов свертывания. С целью выбора тактики терапии необходимо динамическое наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии. Сроки и объем лабораторных исследований должны регулироваться в зависимости от инициального уровня ингибитора.

Предложен следующий план обследования пациентов с ингибиторными формами гемофилии.

«Низкорреагирующим» пациентам (уровень ингибитора менее 10 BU/ml) проводить определение ингибитора: при возникновении тяжелых кровотечений и кровоизлияний в суставы; повторное однократное определение уровня ингибитора через неделю после проведения заместительной терапии; перед выполнением инвазивных диагностических манипуляций и оперативными вмешательствами; один раз в 6 месяцев в амбулаторном режиме при отсутствии тяжелых клинических проявлений.

«Высокорреагирующим» пациентам (уровень ингибитора более 10 BU/ml) проводить определение ингибитора: при возникновении кровотечений и кровоизлияний в суставы; повторное двукратное определение уровня ингибитора через одну и через три недели, так как высокий уровень ингибиторных антител у них может сохраняться длительное время после проведенной заместительной терапии; перед выполнением инвазивных диагностических манипуляций и оперативными вмешательствами; один раз в три месяца в амбулаторном режиме при отсутствии тяжелых клинических

проявлений. Так как наличие высокого титра ингибиторных антител может сопровождать наличие аутоиммунных осложнений, пациентам данной группы можно рекомендовать проведение один раз в год иммунологического исследования с определением уровня IgG, циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарных антител, уровня комплемента, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Данилов, И. П. Гемофилия: эпидемиология, клиника, терапия / И. П. Данилов, А. Л. Усс, Д. Г. Цвирко // Медицинская панорама. — 2002. — № 2. — С. 73–76.
2. Ингибиторы при гемофилии А. Часть 1. Механизмы ингибирования фактора VIII / Н. М. Ананьева [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 56–53.
3. Charles, R. M. The epidemiology of factor VIII inhibitors / R. M. Charles // Haemophilia. — 2006. — Vol. 12. — P. 23–29.
4. Wight, J. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review / J. Wight, S. Paisley // Haemophilia. — 2003. — Vol. 9. — P. 418–435.
5. Андреев, Ю. И. Ингибиторная форма гемофилии / Ю.И. Андреев // Врач. — 2001. — № 10. — С. 8–12.
6. Franchini, N. Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: An update / N. Franchini, G. L. Salvagno, G. Lippi // Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — Vol. 96. — P. 113–118.
7. Dargaud, Y. New advances in the therapeutic and laboratory management of patients with haemophilia and inhibitors / Y. Dargaud, T. Lambert, M. Trossaert // Haemophilia. — 2008. — Vol. 14, Is. 4. — P. 20–27.

Поступила 24.01.2012

УДК 616.316-003.7-089.81

## ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ МИКРОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СЛЮННОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В. Н. Ядченко

Гомельский государственный медицинский университет

Слюннокаменная болезнь (СКБ) является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний слюнных желез. Основным методом лечения — хирургический. Оперативные вмешательства могут быть выполнены из наружного или эндорального доступа, в объеме полного или частичного удаления железы. Эффективность операции определяется отсутствием рецидива сиалолитиаза и выраженностью хирургической травмы. В статье приводятся характеристика традиционных и вновь разработанных способов хирургии подчелюстной слюнной железы.

Ключевые слова: сиалолитиаз, поднижнечелюстная слюнная железа, хирургическое лечение.

## ORGAN-PRESERVING MICROSURGERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM SIALOLITHIASIS

V. N. Yadchenko

Gomel State Medical University

Sialolithiasis is one of the most frequent causes of salivary gland disorders. The main method of the management is surgical. The surgical operations can be performed externally and endorally at the extent of a complete or partial removal of the gland. The efficiency of the operation is defined by the absence of recurrent sialolithiasis and evidence of a surgical trauma. The article presents the characteristics of the traditional and newly developed methods of the surgical management of submandibular sialolithiasis.

Key words: sialolithiasis, submandibular gland, surgical management.

#### Введение

Слюннокаменная болезнь (СКБ) (сиалолитиаз, калькулезный сиалоаденит) — полиэтио-

логический патологический процесс, характеризующийся поражением больших слюнных желез (СЖ) с образованием конкрементов в