

ФУНКЦІЯ ПЛАЗМОВИХ ФАКТОРІВ VIII І IX В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

Новак В.Л.¹, Гриза П.В.¹, Малигон О.І.², Яворський В.В.², Шевчук О.І.³

¹ ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

² Харківський обласний Центр служби крові

³ Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня

Резюме. В оглядовій статті викладені сучасні погляди на структуру і функцію VIII і IX факторів згортання крові, їх роль у системі гемостазу. Висвітлені основні принципи замісної терапії.

Ключові слова: фактор VIII, фактор IX, гемостаз, замісна терапія.

Система зсідання крові та фібринолізу (СЗКФ), як важлива складова системи гемостазу, має велике значення для забезпечення життєдіяльності організму. СЗКФ підтримує циркулюючу кров у рідкому, плинному стані, попереджає і зупиняє кровотечі та крововтрати, запобігає внутрішньосудинному зсіданню крові [1]. Відсутність або низький рівень у плазмі деяких факторів згортання крові, що може бути як набутим, так і спадковим, призводить до виникнення кровотеч різного ступеня тяжкості. Одним з тяжких спадкових генетичних захворювань, яке викликане вродженим дефіцитом факторів згортання крові VIII і IX (ф. VIII і ф. IX), є гемофілія А і В. Хвороба характеризується порушенням коагуляційного гемостазу – системи зсідання крові і проявляється частими крововиливами в суглоби, м'язи, внутрішні органи. Тяжка форма гемофілії виникає, коли рівень ф. VIII в периферійній крові становить менше 1%, середня – рівень ф. VIII становить 1–5%, легка – 5–15% [3, 4, 6]. Концентрація ф. VIII і ф. IX в плазмі крові представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика факторів VIII і IX зсідання крові (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2003)

Міжнародна назва	Найбільш поширена назва	Тип фактора	Місце синтезу	Концентрація в плазмі	Період напівжиття	Мінімальна концентрація, необхідна для гемостазу
Фактор VIII	Антигемофільний глобулін А	Кофактор	Печінка, ендотеліоцити	0,01–0,02 г/л	12–18 год	20–35%
Фактор IX	Антигемофільний глобулін В	Профермент	Печінка	~0,003–0,005 г/л	20–30 год	10–20%

Зроблені за останні десятиліття біохімічні відкриття в галузі дослідження гемофілії та інших видів коагулопатій розширили нашу уяву про етіологію хвороб, їх діагностику і лікування.

На даний час вважається, що ф. VIII являє собою два відмінних один від одного білків, які перебувають у плазмі крові у вигляді нековалентно зв'язаних комплексів. Фактор VIII синтезується синусоїдними клітинами печінки і ендотеліоцитами. У 1984 р. вченими США був виділений ген, який відповідає за синтез фактора VIII. Ген розташований на довгому плечі X-хромосоми, довжиною 186 тис. пар нуклеотидів, має 26 екзонів і 25 інтронів і є одним з найбільших із відомих генів людини [11].

Структура плазматичного ф. VIII, визначена на підставі нуклеотидної послідовності зразків ДНК, представлена А, В і С доменами [7]. Домени А і С мають амінокислотну послідовність, ідентичну V фактору зсідання крові. Крім цього, домени А мають таку ж гомологію, як і церулоплазмін – білок з вмістом іонів міді [11]. Ф. VIII виконує ключову роль у процесі зсідання крові як кофактор IX_a і прискорювач активації ф. X.

Останнім часом у медичну практику впроваджуються нові методи ДНК діагностики підтипів гемофілії [3], а саме:

I – аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів ДНК (ПДРФ-аналіз);

II – пряма ідентифікація мутацій.

Ф. IX синтезується в печінці і являє собою одноланцюговий глікопротеїн з молекулярною масою 56000. Ген міститься на довгому плечі X-хромосоми, довжиною 34 тис. пар нуклеотидів і має 8 екзонів і 7 інтронів, містить 415 амінокислот [2, 7]. Разом з ф. VIII і фосфоліпідом ф. IX у присутності іонів кальцію утворює ферментний комплекс і перетворює неактивну форму ф. X в активну ф. X_a.

Оскільки мікросудини і тромбоцити виконують провідну роль у первинній зупинці кровотечі на рівні мікроциркуляції, цей механізм визначається як *судинно-тромбоцитарний, або первинний гемостаз*. Мікросудини реагують на пошкодження спазмом, внаслідок якого вони тимчасово стають порожніми і

в перші 20–30 сек. кровотечі не виникає [8]. Спазм обумовлений скороченням клітин гладкої мускулатури судин у результаті посилення еферентної симпатичної імпульсації, підтримується катехоламінами, які надходять у кровотік, а також вивільненням холінестерази, яка блокує ділятаційну дію ацетилхоліну.

Формування коагуляційних (фібринових) згустків відбувається дещо пізніше і визначається як вторинний коагуляційний гемостаз.

У процесі згортання крові виділяють 4 послідовні коагуляційні фази [8]:

- утворення протромбінази;
- утворення тромбіну;
- утворення фібрину;
- ретракція згустка.

Ф. VIII і ф. IX беруть участь в утворенні протромбінази за внутрішнім механізмом.

При утворенні протромбіназного комплексу ф. IX активується фактором IX_a, завдяки процесу протеолізу та присутності іонів кальцію і фосфоліпиду, який постачається активованими тромбоцитами [7,8]. У цей же час ф. IX_a активує фактор X. Сам ф. VIII є кофактором ф. IX_a і прискорює процес активації ф. X приблизно в 200 000 разів [8]. Активований ф. X_a бере участь в утворенні протромбінази. Фактор IX активує ф. VII і таким чином підтримує зв'язок між внутрішнім і зовнішнім механізмами зсідання крові. Процес зсідання крові проходить у вигляді ланцюга протеолітичних реакцій, у яких проферменти серинових протеаз трансформуються в активну форму [7]. В результаті утворюється велика кількість кінцевого ферменту, який перетворює фібриноген у фібрин (рис. 1).

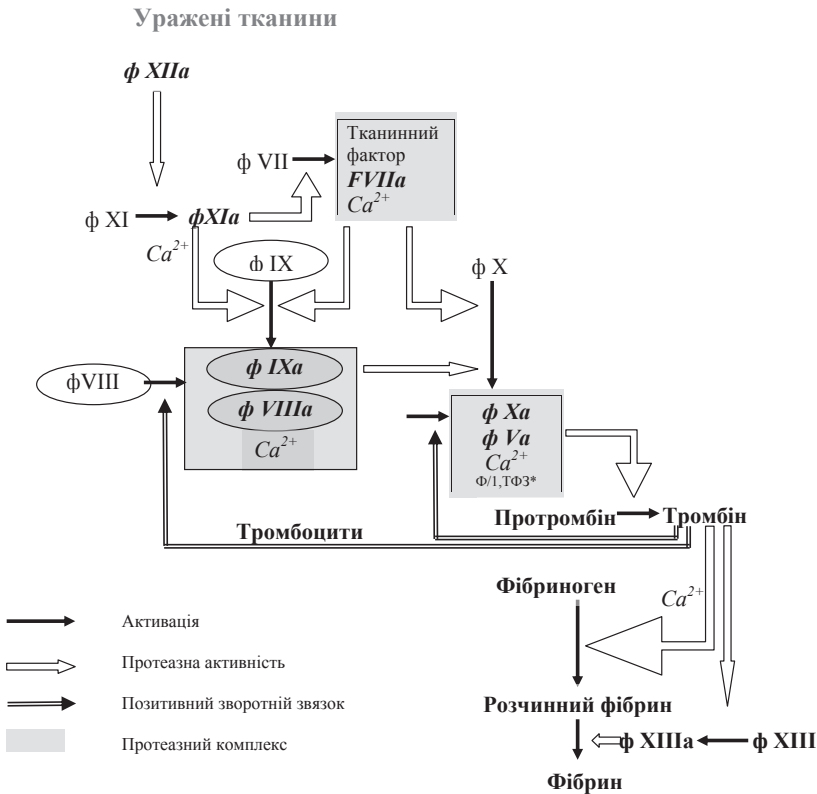


Рис. 1. Схема коагуляції з акцентом на роль ф. VIII і ф. IX в системі гемостазу
Примітка: Ф/1–фосфоліпід, ТФ3–тромбоцитарний фактор 3

Однією з проблем лікування хворих з дефіцитом ф. VIII і ф. IX (гемофілія А і В) є адекватне надання медичної допомоги при внутрішніх і зовнішніх кровотечах, у першу чергу – шлунково-кишкових, внутрішньочерепних, внутрішньосуглобових, появи великих гематом в органах і тканинах.

Критичний рівень факторів зсідання, при якому можливе виникнення кровотеч, представлений у табл. 2.

Таблиця 2

Критичний рівень факторів VIII і IX, при якому можливе виникнення кровотеч (Kolde H.J., 2001)

Фактор зсідання	Нормальний рівень	Мінімальний рівень активності факторів, який забезпечує гемостаз	Показники тестів			
			ЧК	ПТ	АПТЧ	ТЧ
VIII	60–150%	>10%	N	N	↑	N
IX	60–140%	>10%	N	N	↑	N

Примітка: ЧК – час кровотечі; ПТ – протромбіновий тест; АПТЧ – активований парціальний тромбoplastиновий час; ТЧ – тромбіновий час; N – нормальний показник тесту; ↑ – продовжений час згортання крові при даному методі дослідження.

Сьогодні можна купувати всі види кровотеч за умов призначення ф. VIII і ф. IX у високих (адекватних) дозах протягом тривалого часу. Введення в організм пацієнта 1МО ф. VIII на 1 кг маси тіла підвищує концентрацію ф. VIII в плазмі крові на 2% і ф. IX на 1% [5, 7].

Принципи замісної терапії під час проведення хірургічної операції у хворих з тяжкими формами гемофілії А і В представлено в табл 3.

Таблиця 3

Принципи замісної терапії під час проведення хірургічної операції у хворих з тяжкими формами гемофілії А і В (Нильсон И.М., 1999)

Дні лікування	Гемофілія А		Гемофілія В	
	велика операція	мала операція	велика операція	мала операція
День операції. Бажаний рівень ф. VIII і ф. IX (%)	50–150	40–50	50–150	40–50
Початкова доза ф. VIII і ф. IX (МО на кг маси тіла)	50–60	25–40	60–70	30–40
Підтримуюча доза ф. VIII, ф. IX, (МО на кг маси тіла)	25–30	20–30	30–40	20–30
Інтервал (год)	4–6	6–8	8–12	8–12
2–7-й день після операції. Бажаний рівень ф. VIII і ф. IX, (%)	40–60	30–50	40–60	30–50
Підтримуюча доза ф. VIII, ф. IX, (МО на кг маси тіла)	20–40	15–20	30–40	30–50
Інтервал (год)	4–8	6–12	12–24	24
8-й день після операції. Бажаний рівень ф. VIII і ф. IX, (%)	15–25	–	15–25	–
Підтримуюча доза ф. VIII, ф. IX, (МО на кг маси тіла)	10–15	–	10–20	–
Інтервал (год)	12–24	–	24–48	–

Лікування кровотеч при дефіцитах ф. VIII і ф. IX проводять концентрованими препаратами цих факторів зсідання крові, які виготовляються з донорської плазми, або методами генної інженерії [9].

Доза препарату при дефіциті ф. VIII розраховується за формулою [5]:

– при тяжкій формі захворювання $X = M \times L \times 0,5$;

– при середній формі $X = M \times (L-P) \times 0,5$.

При дефіциті ф. IX доза препарату розраховується за формулою:

– при тяжкій формі захворювання $X = M \times L \times 1,2$;

– при середній формі $X = M \times (L-P) \times 1,2$,

де X – доза фактора згортання крові для одноразового введення (МО);

M – вага хворого;

L – відсоток рівня фактора, якого необхідно досягнути;

P – початковий рівень фактора у хворого до введення препарату.

До препаратів замісної терапії також належать: антигемофільна плазма, кріопреципітат, концентрати ф. VIII (Імунаг 250МО (Бакстер США), препарати ф. IX (Імунін 600 МО Бакстер США) та інші препарати, отримані шляхом гібридомної технології.

ВИСНОВКИ

Таким чином, епохальні біохімічні і генетичні відкриття, зроблені при дослідженнях спадкового дефіциту факторів зсідання крові VIII і IX (гемофілія А і В) в останні роки, надають можливість більш повного розуміння етіології хвороби, впровадження сучасних методів діагностики та нових методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М.: Ньюдиамед-Х, 1998: 45.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика і контрольована терапія порушень гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001: 296.
3. Баранов В.С., Асеев Б.В. Молекулярный анализ FVIII, FIX и v.WF и особенности ДНК диагностики гемофилии А и В в России и некоторых странах СНГ. Гематол. и трансфузиол. 1996; т. 41, № 5: 11–15.
4. Гематологія і трансфузіологія / За ред. проф. Гайдучої С.М. – К.: ВПЦ «Три крапки», 2001: 752.
5. Диагностика та лікування гемофілії. Метод. рек. Львів. 2008: 48.
6. Жибурт Е. Б. Трансфузиология //Учеб. СПб. : Питер., 2002: 732.
7. Нильсон И.М. Гемофилия. СПб. – «Рубеж.» 1999: 6–8.
8. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед. 2006: 632.
9. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология. – М. «Геотар медицина», 1997: 632.
10. Anson D.S., Choо K.H., Rees D.G. et al The gene structure of human antihemophilic factor IX. The EMBO, 1984, 3: 1053–60.
11. Gitschier J., Wood W.I. et al Characterization of the human factor VIII gene. – Nature, 1984; 312–326.

ФУНКЦИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ VIII И IX В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Новак В.Л., Гриза П.В., Малигон О.И., Яворский В.В., Шевчук О.И.

Резюме. В обзорной статье изложены современные взгляды на структуру и функцию VIII и IX факторов свертывания крови и их роль в системе гемостаза. Изложены основные принципы заместительной терапии.

Ключевые слова: фактор VIII, фактор IX, гемостаз, заместительная терапия.

**THE FUNCTION OF PLASMA FACTORS VIII AND IX IN HEMOSTASIS SYSTEM
THE BASIC PRINCIPLES OF REPLACEMENT THERAPY**

Novak V. L., Gryza P.V., Malygon O.I., Iavorskyi V.V., Shevchuk O.I.

Summary. Modern views on the structure and function of the blood clotting factors VIII and IX, their role in hemostasis system are outlined in the review article. The basic principles of replacement therapy are highlighted

Keywords: factor VIII, factor IX, hemostasis, replacement therapy.

Адреса для листування:

Малигон Олена Іванівна

Харківський обласний центр служби крові

61051, м. Харків, вул. Клочківська, 336

Тел. (0572) 37-85-01

E-mail: atolena@mail.ru