

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 616.151.514 – 053.2 – 036.1 – 074 (476)

**ВОЛКОВА Людмила Ивановна**

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**14.00.09 - Педиатрия**

**14.00.29 - Гематология и переливание крови**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Минск – 2003**

Работа выполнена в Белорусской медицинской академии  
последипломного образования

**Научный руководитель -**

доктор медицинских наук, профессор **Козарезова Т.И.**  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, кафедра клинической гематологии  
и трансфузиологии

**Официальные оппоненты:**

Заслуженный деятель науки РБ,  
доктор медицинских наук, профессор **Сукало А.В.**  
Белорусский государственный медицинский университет,  
1-ая кафедра детских болезней

доктор медицинских наук, профессор **Данилов И.П.**  
Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови, лабо-  
ратория гемофилии, гемостаза и коагулопрепаратов

**Оппонирующая организация -**

Гродненский государственный медицинский университет

**Защита состоится « 9 » апреля 2003 г. в 12 часов 00 мин.  
на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01.**

**в Белорусском государственном медицинском университете по адресу:  
220016, г. Минск, проспект Дзержинского, 83; тел.(8-017) 272-55-98.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2003г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

А.В. Сикорский

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** В современных условиях практическая и научная значимость центров гемофилии невозможна без создания регистра, составной частью которого являются эпидемиологические исследования, позволяющие изучить заболеваемость и распространенность данной патологии [Чернов В.М. с соавт., 1998, 1999; Якунина Л.Н., 1999; XXIII International Congress of World Federation of Haemophilia, 1998]. Эпидемиологические данные имеют не только самостоятельное значение, но и позволяют обосновать объем специализированной медицинской помощи больным. До настоящего времени исследования по изучению заболеваемости гемофилией А, В и С детей в Республике Беларусь не проводились.

По данным различных исследователей клиническая картина гемофилии характеризуется значительным полиморфизмом [Данилов И.П. с соавт., 1995, 2002; Janco R.L., 1996, Evans D.I.K., 1997]. В связи с этим, большое значение приобретает изучение особенностей клинического течения данной патологии в зависимости от типа, уровня дефицитного фактора, возраста и наличия ингибиторных антител к факторам свертывания крови VIII и IX. Понимание особенностей различных вариантов течения гемофилии у детей позволит осуществлять прогнозирование болезни и дифференцированный терапевтический подход.

Изучение осложнений гемофилии имеет особое значение, так как они влияют на прогноз и исход заболевания [Андреев Ю.Н. с соавт., 1988; Зоренко В.Ю., 2000; Дмитриев В.В., 2001]. Современные диагностические технологии позволяют провести комплексную оценку осложнений гемофилии, определить их структуру и особенности. Это будет способствовать дальнейшей разработке научно обоснованных мероприятий по профилактике, лечению и реабилитации осложнений, что послужит улучшению качества жизни и снижению частоты инвалидизации больных.

В последние годы возрос интерес исследователей к изучению иммунных нарушений у больных гемофилией, обусловленных заместительной трансфузионной терапией [Качоровский Б.В. с соавт., 1987; Руденко П.В., 1990; Андреева Т.А., 1991]. Однако, в настоящее время в литературе нет единого мнения о направленности иммунологических нарушений при гемофилии. Одним из тяжелых осложнений антигемофильной терапии является появление ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX [Журавлева Е.В., 1999; Kamia T. et al., 1995]. До настоящего времени механизмы их появления остаются не выясненными. Поэтому исследование состояния иммунологического статуса у детей, больных гемофилией, с наличием ингибитора к факторам свертывания крови VIII и IX и без него, является актуальным и значимым.

**Связь работы с крупными научными программами, темами.** Работа выполнена в рамках ГНТП: «Изучить структуру и особенности заболеваемости кровяной системы у детей, проживающих на загрязненных территориях и определить наиболее эффективные методы профилактики и лечения» (1997-1999 годы), государственный регистрационный номер 19999289 и социального заказа Мини-

стерства Здравоохранения Республики Беларусь «Разработка метода патогенетической терапии – коррекция дефицита уровня фактора VIII и IX – у детей с ингибиторной формой гемофилии А и В в зависимости от иммунного статуса» (2001 год), государственный регистрационный номер 20012417.

**Цель исследования.** Изучить заболеваемость гемофилией А, В и С детей в целом по Республике Беларусь и отдельным регионам за период 1979-1999 годы и определить особенности клинического течения, осложнений и иммунного статуса у детей с гемофилией А и В.

**Задачи исследования:**

1. Изучить заболеваемость гемофилией А, В и С детей в возрасте от 0 до 15 лет по Республике Беларусь и отдельным ее регионам и составить прогностические (трендовые) модели за период 1979-1999 годы.
2. Провести сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет в целом по Республике Беларусь и ее регионам за три равнозначных периода (1979-1985, 1986-1992, 1993-1999 годы).
3. Выявить особенности клинических проявлений гемофилии А и В у детей в зависимости от типа, степени тяжести, возраста и наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.
4. Определить структуру и характер осложнений у детей, больных гемофилией А и В.
5. Исследовать состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей, больных гемофилией А и В, в зависимости от наличия или отсутствия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.

**Объект и предмет исследования:**

Объектом эпидемиологических исследований являлись случаи заболевания гемофилией А, В и С детей в возрасте от 0 до 15 лет, проживающих на территории Республики Беларусь в 1979-1999 годах. Предметом эпидемиологических исследований служили: 1) журнал учета приема больных и отказа в госпитализации; 2) медицинская карта стационарного больного (история болезни); 3) медицинская карта амбулаторного больного; 4) журнал регистрации амбулаторных больных.

Объектом клинических исследований были 83 мальчика, больных гемофилией А и В. Предметом изучения были: 1) истории болезни и амбулаторные карты детей, больных гемофилией А и В, находившихся на лечении и обследовании в Республиканском научно-практическом центре детской онкогематологии (РНПЦДОГ) с 1998 по 2001 годы; 2) специально разработанные анкеты и информационные карты, учитывающие данные анамнеза жизни, болезни и генеалогического анализа, результаты проведенных исследований в стационаре; 3) биологические субстраты пациентов: кровь, плазма и сыворотка крови; 4) результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей с гемофилией А и В.

**Гипотеза.** Уровень заболеваемости гемофилией А, В и С детей в Республике Беларусь может зависеть от региона проживания.

**Методология и методы проведенного исследования.** Методологической основой работы явился системный анализ: заболеваемости, данных клинического осмотра и результатов лабораторно-инструментального обследования детей, больных гемофилией. Для решения поставленных задач применяли следующие методы исследования: ретроспективный и проспективный (сравнительный анализ уровней заболеваемости, регрессионный и однофакторный дисперсионный анализ), клинико-anamnestический (анамнез жизни, болезни, генеалогический анализ), лабораторно-инструментальные (общеклинический анализ крови, биохимический, коагулологический, иммунологический, вирусологический, рентгенологический, ультразвуковой) и статистический методы.

**Научная новизна и значимость полученных результатов.**

Впервые проведены эпидемиологические исследования и определены уровни, динамика и прогностические модели показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет за 21-летний период (1979-1999 годы) в целом по Республике Беларусь и ее регионам. Проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет, в целом по Республике Беларусь и ее регионам за три равнозначных периода (1979-1985, 1986-1992, 1993-1999 гг.).

Впервые проведено комплексное обследование детей, больных гемофилией А и В, включающее оценку клинических и лабораторных характеристик, в зависимости от типа, степени тяжести, возраста и наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.

Впервые у детей, больных гемофилией А и В, выявлены особенности геморрагического синдрома и ортопедического статуса в зависимости от типа, степени тяжести, возраста и наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.

Впервые установлена структура, характер и предложена систематизация осложнений у детей, больных гемофилией А и В, характеризующаяся тремя типами: обусловленные геморрагическим синдромом, заместительной трансфузионной терапией и нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата.

Новым также является расширение представления об участии иммунных механизмов в патогенезе образования ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.

**Практическая значимость полученных результатов.** Результаты проведенных клинико-лабораторных исследований детей, больных гемофилией, были использованы для разработки программы «Стандартизированные протоколы обследования и лечения детей, больных гемофилией в стационарных и поликлинических условиях», утвержденных МЗ Республики Беларусь (2001 год). Разработанные стандартизированные протоколы диагностики осложнений у детей, больных гемофилией, предложены и внедрены в работу отделения медицинской реабилитации онкопатологии (детское) клиники НИКИ РМ и Э (Аксаковщина) и детского гематологического отделения областной клинической больницы г. Гомеля. Материалы диссертации нашли свое отражение в методических рекомендациях «Рас-

пространенность и клинико-лабораторная характеристика апластической анемии, миелодиспластического синдрома и гемофилии у детей, проживающих на загрязненных территориях Республики Беларусь», утвержденных МЗ Республики Беларусь (2000 год). Теоретические положения и практические рекомендации используются при подготовке слушателей Белорусской медицинской академии последипломного образования.

**Экономическая значимость полученных результатов.** Использование полученных данных об уровнях и прогностической направленности заболеваемости, особенностях клинического течения, осложнений и нарушений иммунного статуса у детей с гемофилией позволит практическому здравоохранению планировать объем специализированной помощи, осуществлять своевременную диагностику и подходы к лечению, что приведет к значительному уменьшению материальных затрат и будет способствовать улучшению качества жизни и снижению инвалидизации этих пациентов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. На основании эпидемиологических исследований установлены уровни заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет в целом по РБ и ее регионам за период 1979-1999 годы. Трендовые (прогностические) модели свидетельствуют о снижении показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет в целом по РБ за 21-летний период.
2. Выявлена тенденция к росту показателя заболеваемости гемофилией А детей 0-15 лет в Брестской, Гомельской и Могилевской областях с различными темпами ежегодного прироста, обусловленная периодами после аварии на ЧАЭС (1986-1992 и 1993-1999 годы).
3. Определены особенности геморрагического синдрома и ортопедического статуса у детей, больных гемофилией А и В, в зависимости от степени тяжести, возраста и наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.
4. Предложенная систематизация осложнений гемофилии А и В у детей включает три типа: обусловленные геморрагическим синдромом, заместительной трансфузионной терапией и нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата.
5. У детей с гемофилией А и В на фоне заместительной трансфузионной терапии развиваются иммунные нарушения, степень выраженности которых зависит от наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.

**Личный вклад соискателя.** Автором лично проведены все этапы изучения заболеваемости: составление плана и программы исследований; внесение эпидемиологических данных в информационную базу, содержащую 240 впервые выявленных случаев заболевания гемофилией А, В и С детей в возрасте от 0 до 15 лет за 1979-1999 годы. Сбор материала осуществлялся совместно с сотрудниками отдела гемопатий, организационно-методической и информационно-патентной работы Науч-

но-исследовательского института гематологии и переливания крови. Лично автором осуществлялся подбор пациентов, сбор анамнеза жизни, болезни, генеалогического анализа, клиническое обследование больных. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка эпидемиологических и лабораторных данных, анализ и интерпретация полученных результатов.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты проведенных исследований доложены на 6 республиканских съездах, конференциях, семинарах и 2 международных конференциях: на VII съезде педиатров Республики Беларусь (Минск, 8-9 сентября 1999г.), на ежегодной научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 24 января 2000 г.), на Республиканском съезде гематологов и трансфузиологов (Минск, 24-25 октября 2000 г.), на VIII Международной научно-практической конференции «Экология человека в постчернобыльский период» (Минск, 4-6 октября, 2000 г.), на ежегодной научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 31 января 2001 г.), на IX Международной научно-практической конференции «Экология человека в постчернобыльский период» (Минск, 27-29 сентября, 2001г.), на Республиканской научно-практической конференции «Питание и здоровье детей. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии» (Минск, 24-25 ноября, 2001г.), на Республиканском семинаре «Актуальные вопросы медицинской реабилитации у детей с онкопатологией» (Минск, 7 мая 2002г.).

**Опубликованность результатов:** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ (3 статьи в научных журналах, 1 - методические рекомендации, 1 - раздел в книге, 6 - в сборниках научных работ и 1- тезисы доклада). Без соавторства опубликовано 6 научных работ (20 страниц). Всего опубликовано 46 страниц.

**Структура и объем диссертации.** Материалы диссертации изложены на 136 страницах, содержат 12 рисунков и 28 таблиц. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников и двух приложений. Список использованных источников включает 216 работ, из них 113 отечественных и 103 иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Для достижения намеченной цели проведено 3 этапа исследований: эпидемиологический, клинико-анамнестический и лабораторно-инструментальный.

Основным методологическим подходом эпидемиологических исследований являлся проспективный метод с ретроспективно составленной когортой (Colberg J.W.et al. 1972, Veir V.,1990). Демографическая структура детского населения изучалась на основании документов Госкомстата РБ. Сопоставление результатов среднегодовых показателей заболеваемости осуществлялось за три равнозначных периода (1979-1985, 1986-1992, 1993-1999 гг.). Отправной точкой определения времени была авария на ЧАЭС. Учитывая характер наследования, интенсивные показатели заболеваемости гемофилией рассчитаны двумя способами: первый -

для гемофилии А, В и С на 100 000 детского населения, второй – для гемофилии А и В на 100 000 мальчиков.

В клиническое обследование были включены 83 мальчика, больных гемофилией А и В, в возрасте от 1 до 15 лет. Обследование проводилось в РНПЦДОГ, в лаборатории иммунологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования, в Централизованной иммунологической лаборатории г. Минска и ОО «Зеленый крест Беларусь».

Общеклинические анализы крови выполнялись на гематологических анализаторах «Micros 60» с набором реактивов АВХ (Франция) и «Contraves Digicell 800» с набором реактивов AVL (Австрия).

Биохимические тесты (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, билирубин общий, билирубин конъюгированный, альбумин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, тимоловая проба,) проводились на автоматическом анализаторе фирмы «Abbott Spectrum-2» (США) и «Hitachi-912» (Япония). Специфические белки (трансферрин, процент насыщения трансферрина железом) определялись на биохимическом анализаторе «Behringer Turbitimer» (Австрия) с использованием коммерческих наборов соответствующих фирм.

Коагулологические тесты (активированное частично тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена и активность плазменных факторов свертывания крови VIII, IX и XI) проводились на автоматических гемокоагулометрах «ACL-200» фирмы Instrumentation Laboratory (США) и «STA – 4» фирмы Stago (Франция). Прокоагулянтная активность факторов VIII и IX и XI определялась в процентах от должной (норма). Титр ингибиторных антител выявлялся по методу С. К. Kasper (1969).

Серодиагностика вирусных гепатитов В и С проводилась с помощью закрытой иммуноферментной станции Access («Sanofi Pasteur», Франция), полуавтоматического анализатора IM «Abbott» (США), открытой иммуноферментной системы («Sanofi Pasteur», Франция) с использованием тест-систем отечественного (ИБОХ, Республика Беларусь) и импортного (Институт Луи Пастера, Санкт-Петербург; Диа-проф-мед, Украина; «Sanofi Pasteur», Франция; «Organon», Голландия) производства. Постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществлялась с помощью ПЦР – анализатора «Cobas Amplicor» («Roche diagnostics», Франция) с комплектным набором фирмы производителя.

Состояние иммунитета оценивали по содержанию в сыворотке крови количества Т-лимфоцитов в реакции розеткообразования Е-РОК, активных Т-лимфоцитов в реакции розеткообразования Еа-РОК, В-лимфоцитов в реакции розеткообразования М-РОК. Для оценки субпопуляционного состава Т-лимфоцитов использовали метод определения теофиллинчувствительных (Т-супрессоров) и теофиллинрезистентных (Т-хелперов) клеток. Уровни IgA, IgM, IgG(H), IgG(H+L) в сыворотке крови и в составе ЦИК определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini. Содержание субклассов IgG (IgG<sub>1</sub>;

IgG<sub>2</sub>; IgG<sub>3</sub>; IgG<sub>4</sub>) в сыворотке крови оценивали с помощью моноклональных антител. Для определения содержания иммунных комплексов использовали метод селективной преципитации с 3,75% раствором полиэтиленгликоля.

Статистическая обработка количественных показателей осуществлялась с использованием прикладной программы для персонального компьютера С.А. Гланца «Медико-биологическая статистика. Версия 4.03», с применением методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Оценка статистической достоверности различий между сравниваемыми показателями проводилась по критерию Стьюдента (t). Различия считались достоверными при  $P < 0,05$ . Количественная оценка связи между различными исследуемыми показателями определялась с помощью коэффициента корреляции (r).

**Результаты исследований.** В Республике Беларусь за 21-летний период выявлено 240 случаев гемофилии А, В и С у детей в возрасте от 0 до 15 лет. Из них гемофилия А составила 183, гемофилия В - 43, гемофилия С – 14 случаев.

По Республике Беларусь в целом за период 1979-1999 гг. показатель заболеваемости гемофилией А детей составил  $0,383 \pm 0,029$  на 100 тыс. детского населения ( $^0/_{0000}$ ). Средний многолетний уровень заболеваемости гемофилией А по другим регионам достоверно не отличался от показателя по Республике Беларусь в целом и составил по Брестской области -  $0,413 \pm 0,095$   $^0/_{0000}$ , Витебской области –  $0,432 \pm 0,077$   $^0/_{0000}$ , Гомельской области –  $0,369 \pm 0,086$   $^0/_{0000}$ , Гродненской области –  $0,467 \pm 0,086$   $^0/_{0000}$ , Минской области –  $0,342 \pm 0,062$   $^0/_{0000}$ , г. Минску –  $0,394 \pm 0,085$   $^0/_{0000}$  и по Могилевской области –  $0,372 \pm 0,089$   $^0/_{0000}$ . Сравнительный анализ уровня заболеваемости гемофилией А между анализируемыми регионами достоверных различий не выявил.

По Республике Беларусь в целом за 21-летний период показатель заболеваемости гемофилией В детей составил –  $0,088 \pm 0,014$  на 100 000 детского населения и был достоверно выше по сравнению с показателем заболеваемости в Гродненской области ( $0,018 \pm 0,017$   $^0/_{0000}$ ,  $p < 0,05$ ) и достоверно ниже данного показателя в Брестской области ( $0,179 \pm 0,042$   $^0/_{0000}$ ). В Витебской области за анализируемый период не выявлено ни одного случая заболевания гемофилией В. Средний многолетний уровень заболеваемости гемофилией В по другим регионам достоверно не отличался от показателя по Республике Беларусь в целом и составил по Гомельской области –  $0,086 \pm 0,027$   $^0/_{0000}$ , по Минской –  $0,065 \pm 0,025$   $^0/_{0000}$ , по г. Минску -  $0,166 \pm 0,041$   $^0/_{0000}$ , по Могилевской области -  $0,053 \pm 0,029$   $^0/_{0000}$ . Сравнительный анализ уровня заболеваемости гемофилией В между регионами показал, что средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией В детей в Брестской области был выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями в Гомельской, Гродненской, Минской и Могилевской областях. В Гомельской области средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией В у детей за 21-летний период был достоверно выше, чем в Гродненской области и не отличался от аналогичного показателя заболеваемости в других регионах республики. Средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией В в Минской области был достоверно ниже по сравнению с

данным показателем в г. Минске. В то время как, в г. Минске средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией В был выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными показателями в Гродненской и в Могилевской областях. Отмеченный рост регионарных показателей заболеваемости гемофилией В, возможно, связан как с улучшением выявляемости и диагностики, так и с наличием спорадических случаев заболевания.

В Республике Беларусь средний многолетний уровень заболеваемости гемофилией С за период 1979-1999 гг. составил  $0,067 \pm 0,042$  на 100 тыс. детского населения. В Витебской, Гродненской и Минской областях не было выявлено ни одного случая данной патологии. На наш взгляд, это может свидетельствовать как об отсутствии носителей патологического гена дефицита фактора свертывания крови XI в данных регионах, так и о латентном течении заболевания и недостаточности диагностики. В Брестской области показатель заболеваемости гемофилией С за 21-летний период составил  $0,056 \pm 0,025$  ‰, в Гомельской -  $0,036 \pm 0,019$  ‰, в Могилевской области -  $0,048 \pm 0,035$  ‰ и в городе Минске -  $0,061 \pm 0,029$  ‰. Средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией С в целом по Республике Беларусь достоверно не отличался от среднего многолетнего показателя Брестской, Гомельской, Минской областей и города Минска. По данным сравнительного анализа средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией С между другими представленными регионами достоверных различий не имел.

При использовании второго метода расчета показателя заболеваемости на 100 000 мальчиков в целом по Республике Беларусь за 21-летний период он составил: для гемофилии А -  $0,761 \pm 0,058$  и гемофилии В -  $0,168 \pm 0,028$ . Среднегодовой показатель заболеваемости гемофилией А в регионах был: в Брестской области -  $0,827 \pm 0,192$ , в Витебской -  $0,762 \pm 0,155$ , в Гомельской -  $0,713 \pm 0,171$ , в Гродненской -  $0,929 \pm 0,170$ , в Минской -  $0,675 \pm 0,125$ , в городе Минске -  $0,745 \pm 0,159$  и в Могилевской -  $0,750 \pm 0,181$  на 100 000 мальчиков. Среднегодовой показатель заболеваемости гемофилией В в регионах за анализируемый период составил: в Брестской области -  $0,380 \pm 0,082$ , в Гомельской -  $0,172 \pm 0,054$ , в Гродненской -  $0,035 \pm 0,035$ , в Минской -  $0,131 \pm 0,052$ , в городе Минске -  $0,348 \pm 0,088$  и в Могилевской -  $0,099 \pm 0,054$  на 100 000 мальчиков. Результаты сравнительного анализа показателей заболеваемости гемофилией А и В между регионами за анализируемый временной период, рассчитанные как на 100 000 мальчиков, так и на 100 000 детского населения, были аналогичны, что может быть обусловлено практически одинаковым количеством девочек и мальчиков в детской популяции республики.

С 1979 по 1999 гг. в целом РБ отмечено уменьшение показателя заболеваемости гемофилией А, В и С детей. Коэффициент линейной регрессии в ряду интенсивных показателей составил: для гемофилии А -  $0,05$  ‰, для гемофилии В -  $0,01$  ‰, для гемофилии С -  $0,004$  ‰. Трендовая основная направленность динамики показателей заболеваемости (прогностическая модель) гемофилией А, В и С детей в целом по РБ свидетельствует о снижении данных показателей (рис. 1).

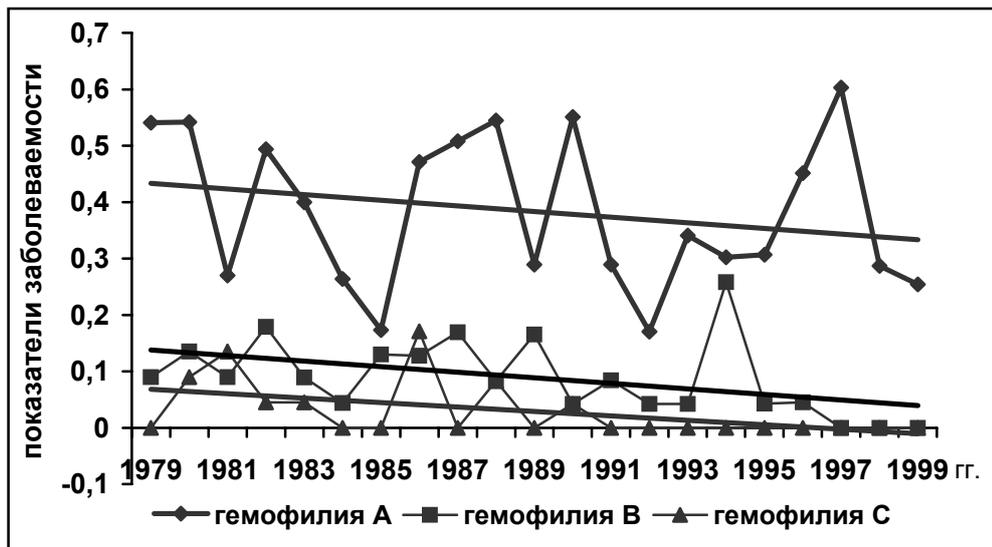


Рис.1 Динамика и трендовая направленность заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет (на 100 000 детского населения) в целом по РБ за период 1979-1999 гг.

Однако, анализ динамики заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет по отдельным регионам РБ позволил установить, что в Брестской, Гомельской и Могилевской областях установлен рост показателя заболеваемости гемофилией А за период 1979-1999 годы с темпами ежегодного прироста  $0,028 \text{ ‰}$ ,  $0,030 \text{ ‰}$  и  $0,004 \text{ ‰}$ , соответственно. Сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей 0-15 лет между тремя равнозначными периодами выявил увеличение показателя заболеваемости гемофилией А в Брестской, Гомельской и Могилевской областях в постчернобыльский период. Так, в Брестской области отмечено достоверное увеличение среднегодового уровня заболеваемости гемофилией А детей в период 1993-1999 гг. по сравнению с периодом 1979-1985 гг. ( $0,669 \pm 0,201$  и  $0,169 \pm 0,088$ , соответственно). Среднегодовой показатель заболеваемости гемофилией А в Гомельской области был достоверно выше в период 1993-1999 годы по сравнению с периодами 1979-1985, 1986-1993 годы ( $0,676 \pm 0,203$ ;  $0,284 \pm 0,064$  и  $0,147 \pm 0,077$ , соответственно). В тоже время в Могилевской области выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) показателя заболеваемости гемофилией А во втором периоде (1986-1992 гг.) по отношению к первому (1979-1985 гг.)  $0,535 \pm 0,081$  и  $0,253 \pm 0,100$ , соответственно. Сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей между тремя равнозначными периодами в Витебской, Гродненской, Минской области и городе Минске не выявил достоверного увеличения показателей в двух послеаварийных периодах (1986-1992, 1993-1999 годы) по отношению к первому (1979-1985 гг.).

Проведенное комплексное клиничко-лабораторное обследование 83 детей с гемофилией А и В показало, что гемофилия А встречалась у 66 (79,5%), гемофилия В – у 17 (20,5%) мальчиков. Наиболее часто были дети с крайне тяжелой (40,9%) и

тяжелой (38,6%), реже - со среднетяжелой (15,7%) и легкой (4,8%) степенью тяжести заболевания. Установлено, что частота появления ингибиторов к фактору свертывания крови VIII у детей с гемофилией А составила 28,9%, а частота ингибиторов к фактору свертывания крови IX - 2,4% случаев.

Анализ анамнестических данных показал, что у 77,1% детей с гемофилией А и В период новорожденности протекал физиологически и геморрагические проявления отсутствовали, в то время как у 22,9% мальчиков уже в ранний неонатальный период отмечался геморрагический синдром. Наследственный характер заболевания установлен у 79,5% детей с гемофилией А, и у 88,2% - с гемофилией В. На первом году жизни гемофилия А или В была выявлена только у 51,9% детей, а у 48,1% детей - в возрасте от двух до восьми лет. Все случаи поздней диагностики встречались у детей с легкой и среднетяжелой степенью тяжести заболевания. Подтверждением этому служит выявленная корреляционная связь между длительностью выявления заболевания и уровнем дефицитного фактора свертывания VIII и IX ( $r_1=+0,79$   $p<0,01$  и  $r_2=+0,73$ ,  $p<0,01$ ).

Изучение структуры геморрагических проявлений в зависимости от возрастной группы выявило наличие особенностей. Так, в возрастной группе от 1 до 3 лет основными клиническими проявлениями были кровотечения из слизистых оболочек носовой и ротовой полости (60%) и гематомы (40%), при отсутствии гемартрозов и других геморрагических проявлений. В возрастной группе от 4 до 7 лет впервые появлялись гематрозы (34,3%), вторыми по частоте были гематомы (25,7%), реже встречались кровотечения из ран кожного покрова (17,1%), после экстракции зуба (14,3%), из слизистых оболочек носовой и ротовой полости (8,6%). В возрастной группе от 8 до 11 лет, так же как и в возрасте от 4 до 7 лет, частота и проявления геморрагического синдрома были аналогичными. Однако, впервые у детей данной возрастной группы появлялись гастроинтестинальные кровотечения (7,1%) и гематурия (7,1%). В возрастной группе от 12 до 15 лет встречались все клинические проявления геморрагического синдрома гемофилии: гемартрозы (31,4%), гематомы (21,4%), гематурия (10%), кровотечения из ЖКТ (8,6%), из слизистых оболочек носовой и ротовой полости (8,6%), после экстракции зуба (7,1%). Особенностью клинических проявлений геморрагического синдрома являлись кровоизлияния в различные отделы центральной нервной системы (2,9%).

Распределение частоты и локализации гематом показало, что у 76 (91,5%) детей возникли 128 гематом различной локализации. Гематомы отмечались в области нижних конечностей в 35,2%, головы - в 26,6%, ягодичной области - в 17,1%, верхних конечностей - в 12,5% и живота - в 8,6% случаев. Установлено, что максимальное количество гематом у детей с гемофилией А и В, встречалось при крайне тяжелой и тяжелой степени (50,8% и 36,6%, соответственно), а минимальное - при среднетяжелой и легкой степени тяжести заболевания (10,1% и 5,5%, соответственно). Частота развития гематом была одинаковой как у мальчиков без ингибиторов (50%), так и с наличием ингибиторов в крови (50%).

Проведение оценки состояния ортопедического статуса показало, что у 64 (77,1%) детей, в возрасте от 4 до 15 лет, выявлено 153 пораженных суставов. Из них при гемофилии А – 117, при гемофилии В – 36 суставов. Отмечена градиция поражения суставов: наиболее часто поражались коленные – 59 (38,5%) и локтевые – 47 (30,7%) суставы, реже – голеностопные 20 (13,1%), плечевые 11 (7,2%), тазобедренные – 8 (5,2%), мелкие суставы кисти и стопы 5 (3,3%), а также - лучезапястные 3 (2,0%) суставы. Гемофилическая артропатия встречалась у детей с крайне тяжелой в 56,2% , тяжелой - в 41,2% и со среднетяжелой степенью тяжести - в 2,6% случаев. Анализ частоты поражения суставов в зависимости от наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX показал, что среднее количество пораженных суставов, приходящихся на одного ребенка с ингибиторами в крови, было больше, чем на одного ребенка без ингибиторов ( $2,96 \pm 0,16$  и  $1,83 \pm 0,15$ ,  $p < 0,001$ ). Распределение частоты поражения суставов в зависимости от возрастной группы было следующим: от 1 до 3 лет гемофилическая артропатия не выявлена, от 4 до 7 лет – была минимальной 12 (7,9%), от 8 до 11 лет - резко возростала и составила - 45 (29,4%), от 12 до 15 лет – отмечены максимальные показатели – 96 (62,7%) случаев. Согласно классификациям форм и стадий поражения суставов (Баркаган З.С., 1988; Новикова Э.З., 1966) острый гемартроз (первичный и рецидивирующий) диагностирован в 52 (34%), хронический деструктивный остеоартроз - в 101 (66 %) суставе. У детей с хроническим остеоартрозом в зависимости от стадии поражения суставов распределение было следующим: стадия I выявлена в 13,9%, стадия II – 33,7%, стадия III – 29,7%, стадия IV – 22,7% случаев.

Изучение структуры и характера осложнений, развивающихся при гемофилии у детей, позволило систематизировать их. На наш взгляд, все осложнения гемофилии А и В у детей могут быть представлены тремя типами: тип I – осложнения, обусловленные геморрагическим синдромом (ЖДА, ЛДЖ, острая постгеморрагическая анемия); тип II - осложнения, обусловленные заместительной трансфузионной терапией (появление ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX, вторичный ревматоидный синдром, иммунная тромбоцитопения изолированная или в сочетании с лейкопенией, аутоиммунная гемолитическая анемия, вирусные гепатиты и другие); тип III - осложнения, обусловленные нарушениями опорно-двигательного аппарата (подвывихи суставов; миогенные, нейрогенные контрактуры суставов; укорочение ахиллового сухожилия и другие). По нашим данным, осложнения, обусловленные заместительной трансфузионной терапией, встречались у 63 (75,9%), обусловленные геморрагическим синдромом - у 37 (44,5%) и обусловленные нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата - у 25 (30,1%) больных.

Для изучения структуры осложнений, обусловленных геморрагическим синдромом, нами проведено исследование показателей эритроцитарной системы периферической крови и феррокинетики. Так, у 23 (62,2%) детей встречалась ЖДА, у 10 (27%) - ЛДЖ и только у 4 (10,8%) мальчиков – острая постгеморрагическая анемия. ЖДА отмечалась у 16 (69,6%) пациентов с крайне тяжелой и у 7 (30,4%) – тя-

жёлая степень тяжести заболевания. Нами установлена корреляционная связь между уровнем гемоглобина и уровнем факторов VIII и IX в крови ( $r_1 = +0,83$ ,  $p < 0,001$  и  $r_2 = +0,91$ ,  $p < 0,001$ ).

Структура и характер осложнений, обусловленных заместительной трансфузионной терапией, были представлены только вирусными гепатитами у 37 (58,7%) детей и иммунными ингибиторами к факторам свертывания крови VIII и IX - у 26 (41,3%) больных.

Изучение этиологической структуры вирусных гепатитов у 37 вирусинфицированных детей показало, что гепатит В был диагностирован у 4 (10,8%), гепатит С - у 27 (73%), гепатит смешанной этиологии В+С - у 6 (16,2%) больных.

У всех 27 детей, инфицированных HCV, развился хронический вирусный гепатит С с выявлением anti-HCV и РНК- HCV, с отсутствием активности процесса (у 77,8%), с минимальной (у 14,8%) и низкой степенью активности процесса (у 7,4%) детей. По данным ультразвукового исследования у 77,8% мальчиков отмечался легкий фиброз и у 22,2% пациентов – умеренный фиброз печени.

У всех 4 детей с HBV инфекцией произошла элиминация ДНК HBV и выработка anti-HB<sub>s</sub> антител. По данным ультразвукового сканирования печени у 100% детей отмечался легкий фиброз.

У 6 детей с вирусным гепатитом смешанной этиологии произошла элиминация ДНК HBV и выработка anti-HB<sub>s</sub> антител, однако в последующем сохранялись маркеры гепатита С - anti-HCV, РНК- HCV, свидетельствующие о хроническом течении вирусного гепатита С. У 33,3% детей выявлены ультразвуковые признаки легкого фиброза и у 66,7% – умеренно выраженного фиброза.

Согласно результатам коагулологического исследования ингибиторные антитела выявлены у детей только в трех возрастных группах: от 3 до 7 лет, от 8 до 11 лет и от 12 до 15 лет (7,7%; 38,5%; 53,8% случаев, соответственно). Установлено, что ингибиторные антитела вырабатывались только у больных с крайне тяжелой (61,5%) и тяжелой степенью тяжести (38,5%) заболевания. Подтверждением этому служит выявленная корреляционная связь между уровнем дефицитного фактора VIII и IX и появлением ингибитора в плазме больного ( $r_1 = - 0,75$   $p < 0,01$  и  $r_2 = - 0,63$   $p < 0,05$ ).

Изучение осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата показало, что у 25 (30,1%) детей, больных гемофилией А и В, наблюдалось 109 случаев вторичных изменений. Контрактуры суставов (миогенные, нейрогенные, сгибательные, разгибательные) встречались в 38,5%, подвывихи суставов - в 21,1%, гемофилические псевдоопухоли - в 13,7%, изменения конечностей в длину (истинное и функциональное) - в 11,1%, укорочение ахиллового сухожилия (9,2%), установочная сколиотическая деформация позвоночника - в 6,4% случаев.

Исследование иммунного статуса проведены у 26 детей с крайне тяжелой и тяжелой степенью тяжести гемофилии А и В, на фоне заместительной трансфузионной терапии в сроке от 1 до 14 дней. В зависимости от наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX в крови дети были разделены на 2 группы: 1-ю группу составило 16 детей с гемофилией А и В, без ингибиторов к факторам свер-

тывания крови VIII и IX, 2-ю группу - 11 детей с гемофилией А и В, с наличием ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX, уровень которых был низким (от 0,2 до 5 единиц Бетезда). Третью группу представили практически здоровые дети в возрасте от 8 до 14 лет (контроль).

У детей 1-й и 2-й групп выявлено снижение ( $p < 0,05$ ) абсолютного и относительного количества общих Т-лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей (табл. 1). Отмечено достоверное уменьшение относительного количества Т-хелперов и увеличение относительного количества Т-супрессоров по отношению к контролю. Соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры было снижено по сравнению с данным показателем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). У детей 1-й группы абсолютное и относительное содержание популяции активных Т-лимфоцитов было достоверно повышено по сравнению с контролем, в то время как у детей 2-й группы данные показатели достоверно не отличались от контрольной группы. Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета между двумя группами выявил снижение ( $p < 0,05$ ) абсолютного и относительного количества активных Т-лимфоцитов у детей 2-й группы по отношению к 1-й группе (табл.1).

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у детей с гемофилией А и В без ингибиторов и с наличием ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX

Показатели	Группы			Достоверность различий между группами		
	1 группа n=15	2 группа n=11	3 группа n=30	P 1-3	P 1-2	P 2-3
Т-лимфоциты, %	55,4±1,8	54,1±1,6	63,8±2,2	<0,05	-	<0,05
Т-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,44±0,03	1,39±0,06	1,66 ±0,07	<0,05	-	<0,05
Т-лимфоциты (активные), %	29,7±2,1	23,3±1,9	22,4±2,3	<0,05	<0,05	-
Т-лимфоциты (активные), 10 <sup>9</sup> /л	0,79±0,08	0,52±0,04	0,54 ±0,06	<0,05	<0,05	-
Т-хелперы, %	38,1±1,9	36,2±2,3	45,8±2,4	<0,05	-	<0,05
Т-супрессоры, %	17,6±1,3	18,2±1,5	13,8±1,1	<0,05	-	<0,05
Иммунорегуляторный индекс	1,9±0,3	1,7±0,4	3,8±0,6	<0,05	-	<0,05

Результаты исследования гуморального иммунитета показали увеличение ( $p < 0,05$ ) абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов у детей 2-й группы по отношению к контролю (табл. 2). Это, по-видимому, было обусловлено более выраженной поликлональной активацией В-лимфоцитов, проводимой за-

местительной терапией. Данное предположение подтверждено наличием корреляционной связи между уровнем В-лимфоцитов и объемом суммарной трансфузионной терапии ( $r=+0,75$   $p<0,01$ ).

Таблица 2

Показатели В-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, М, G (Н), G (Н+L) и субклассов IgG в сыворотке крови у детей с гемофилией А и В без ингибиторов и с наличием ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX

Показатели	Группы			Достоверность различий между группами		
	1 группа n=15	2 группа n=11	3 группа n=30	Р 1-3	Р 1-2	Р 2-3
В-лимфоциты, %	7,5±0,19	7,9±0,21	7,2±0,17	-	-	<0,05
В-лимфоциты, 10 <sup>12</sup> /л	0,17±0,02	0,19±0,01	0,15±0,01	-	-	<0,05
Ig А, г/л	1,65±0,23	1,79±0,32	1,66±0,23	-	-	-
Ig М, г/л	1,83±0,25	1,97±0,27	1,72±0,22	-	-	-
IgG (Н), г/л	13,74±0,49	14,51±0,63	11,52±0,49	-	-	-
IgG (Н+L), г/л	16,12±0,67	18,57±0,96	12,32±0,76	<0,01	<0,05	<0,001
IgG <sub>1</sub> , г/л	6,24±0,71	6,12±0,58	6,36±0,51	-	-	-
IgG <sub>2</sub> , г/л	2,12±0,27	2,02±0,36	2,34±0,34	-	-	-
IgG <sub>3</sub> , г/л	1,2±0,25	0,97±0,21	0,89±0,12	-	-	-
IgG <sub>4</sub> , г/л	0,54±0,07	0,81±0,08	0,47±0,04	-	<0,05	<0,001

Содержание иммуноглобулинов Ig А, Ig М, IgG (Н) в сыворотке крови у детей 1-й и 2-й групп не отличалось от аналогичных показателей контрольной группы (табл. 2). В то же время, уровень IgG (Н+L) был выше у детей 1-й и 2-й групп ( $p<0,001$ ) по отношению к контролю. Так же отмечено повышение уровня IgG (Н+L) у детей 2-й группы по отношению к 1-й группе ( $p<0,05$ ). Установлено достоверное увеличение концентрации IgG<sub>4</sub> у детей 2-й группы, как по отношению к контрольной ( $p<0,001$ ), так и 1-й группе больных ( $p<0,05$ ). Уровень ЦИК в сыворотке крови у детей 1-й и 2-й групп (112,6±5,3, ед. опт. пл. и 126,4±6,1, ед. опт. пл., соответственно) достоверно превышал контрольные показатели (69,7±7,4, ед. опт. пл.). Изучение иммуноглобулинового состава ЦИК показало, что у детей 1-й и 2-й групп Ig А в составе ЦИК не выявлен. Отмечено снижение содержания Ig М как у детей 1-й, так и 2-й групп (0,04±0,01, г/л и 0,03±0,01, г/л  $p<0,05$ , соответственно) по отношению к контролю (0,12 ±0,03, г/л). Не выявлено достоверных различий и в содержании IgG (Н), у обследованных детей, в тоже время, концентрация IgG (Н+L) была выше у детей 1-й и 2-й групп (0,052±0,006, г/л,  $p<0,05$  и 0,062±0,007,  $p<0,001$ , соответственно) по сравнению с контролем (0,033±0,004, г/л).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена изучению заболеваемости гемофилией А, В и С детей в целом по Республике Беларусь и ее регионам за 21-летний период (1979-1999 гг.) и выявлению особенностей клинического течения геморрагического синдрома, ортопедического статуса и осложнений гемофилии А и В у детей. Акцентируется внимание на состоянии иммунной системы в зависимости от наличия или отсутствия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX на фоне трансфузионной терапии. Уточнены и расширены представления об участии иммунных механизмов в образовании ингибиторов. Проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. В Республике Беларусь средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией А детей 0-15 лет за период 1979-1999 гг. составил  $0,383 \pm 0,029$ , гемофилией В –  $0,088 \pm 0,014$ , гемофилией С –  $0,067 \pm 0,042$  случая на 100 000 детского населения, а при расчете на 100 000 мальчиков данный показатель соответствовал для гемофилии А -  $0,761 \pm 0,058$ , гемофилии В -  $0,168 \pm 0,02$  случая. В целом по РБ установлена тенденция к уменьшению уровня заболеваемости с ежегодным темпом снижения для гемофилии А – 0,05, для гемофилии В – 0,01, для гемофилии С – 0,004 на 100 000 детского населения. Сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости гемофилии А, В и С детей 0-15 лет и построение трендовой прогностической модели по регионам РБ в период с 1979-1999 гг. выявили тенденцию к увеличению показателя заболеваемости гемофилией А в Брестской, Гомельской и Могилевской областях с ежегодным темпом прироста в указанных регионах  $0,028^0/0000$ ,  $0,090^0/0000$  и  $0,004^0/0000$ , соответственно. [1, 12].
2. Рост среднегодового показателя заболеваемости гемофилией А в Брестской и Гомельской областях обусловлен увеличением показателя заболеваемости за период 1993-1999 годы, а в Могилевской области – за счет периода 1986-1992 годы [4, 11].
3. Среди обследованных детей, больных гемофилией, 79,5% случаев приходится на гемофилию А и 20,5% - на гемофилию В. Ингибиторные антитела выявлены у 31,3% больных. Проявления геморрагического синдрома связаны со степенью тяжести, возрастом пациентов и наличием ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX. Гемофилические артропатии диагностированы у 77,1% детей в возрасте от 4 до 15 лет, преимущественно с крайне тяжелой и тяжелой степенью тяжести. Частота поражения суставов у больного с наличием ингибиторов ( $2,96 \pm 0,16$ ) была выше ( $p < 0,001$ ), чем без ингибиторов ( $1,83 \pm 0,15$ ). Среди гемофилических артропатий преобладали хронические остеоартрозы (48,4%), реже встречались (28,1%) острые гематрозы [2, 3, 5, 12].
4. У детей, больных гемофилией А и В, на основании предложенной систематизации установлены три типа осложнений: обусловленные геморрагическим синдромом (44,5%), обусловленные заместительной трансфузионной

терапией (75,9%) и обусловленные нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата (30,1%) случаев. В структуре осложнений, обусловленных геморрагическим синдромом, значительную часть составляют ЖДА (62,2%), реже встречаются ЛДЖ (27%) и острая постгеморрагическая анемия (10,8%). Структура осложнений, обусловленных заместительной терапией, представлена вирусными гепатитами (58,7%) и иммунными ингибиторами к факторам свертывания крови (41,3%). В структуре осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата наиболее частыми являются контрактуры (38,5%) и подвывихи суставов (21,1%) [2, 3, 5, 6, 8, 9].

5. У детей с гемофилией А и В на фоне заместительной трансфузионной терапии развиваются нарушения иммунного статуса, степень выраженности которых зависит от наличия или отсутствия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX. У детей без ингибиторов изменения состояния иммунитета характеризуются уменьшением количества общих Т-лимфоцитов, соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, за счет уменьшения содержания Т-хелперов и повышения Т-супрессоров, увеличением активных Т-лимфоцитов, повышенным синтезом IgG (H+L) и нарастанием уровня ЦИК в сыворотке крови. Для детей с наличием ингибиторов также характерно уменьшение количества общих Т-лимфоцитов, соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, за счет уменьшения Т-хелперов и повышения Т-супрессоров и нарастанием уровня ЦИК. Особенностью иммунных сдвигов является увеличение количества В-лимфоцитов и уровня IgG (H+L) за счет субкласса IgG<sub>4</sub> [7, 10].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая характер наследования, целесообразно использовать два метода расчета показателей заболеваемости гемофилией детей, для гемофилии А, В и С – на 100 000 детского населения, а для гемофилии А и В - на 100 000 мальчиков, что позволит сравнивать и обобщать результаты исследования.
2. В комплексное обследование детей, больных гемофилией А и В, необходимо включать исследование на маркеры вирусных гепатитов В и С, для своевременного выявления осложнений, обусловленных заместительной трансфузионной терапией, и проведения противовирусной терапии.
3. Дети, больные гемофилией А и В, нуждаются в активном выявлении ЖДА и ЛДЖ с обязательным включением в план обследования показателей феррокинетики и проведении ферротерапии.
4. Определение ингибиторных антител необходимо проводить у детей только с крайне тяжелой и тяжелой степенью тяжести гемофилии А и В в трех возрастных группах: от 3 до 7 лет, от 8 до 11 лет и от 12 до 15 лет.
5. У детей, больных гемофилией А и В, для прогнозирования появления ингибиторных антител к факторам свертывания крови VIII и IX целесообразно использовать мониторинг уровня IgG<sub>4</sub>.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи

1. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Эпидемиологические исследования заболеваемости гемофилиями у детей Республики Беларусь // Здоровье детей Беларуси: Сб. материалов 7 съезда педиатров Республики Беларусь. - Минск, 1999. - С. 41-42.
2. Волкова Л.И. Особенности клинического течения ингибиторных форм гемофилии у детей Республики Беларусь // «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф.- Минск, 2000. - С. 4-5.
3. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Медико-социальные аспекты реабилитации детей, больных гемофилией // «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф.- Минск, 2000. - С. 5-7.
4. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Эпидемиологические исследования отдаленных последствий малых доз радиации у детей с гемофилией в Брестской, Гомельской и Могилевской областях // Экологическая антропология: Материалы 9 междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период»: Минск, 2002. - С. 217-219.
5. Волкова Л.И. Клинико-лабораторная характеристика смешанных и дефицитных форм гемофилии А, В и С у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Республики Беларусь // Экологическая антропология: Материалы 9 междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период»: Минск, 2002. - С. 219-221.
6. Волкова Л.И. Гастроэнтерологическая патология и питание детей, больных гемофилией // Питание и здоровье детей. Детская гастроэнтерология: Материалы респ. конф.-Минск, 2001.- С.10-12.
7. Волкова Л.И., Козарезова Т.И., Русакович В.А. Состояние иммунной системы у детей с гемофилией А и В // Здоровоохранение. - 2002. - №9.-С. 15-17.
8. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Особенности анемий у детей с гемофилией А и В // Здоровоохранение. - 2002. - №10. - С.6-8.
9. Волкова Л.И. Частота и особенности вирусных гепатитов у детей с гемофилией А и В // Здоровоохранение. - 2002. - №11. - С. 5-6.

### Тезисы докладов

10. Волкова Л.И. Особенности гуморального иммунитета у детей с гемофилией А и В // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы Рос. науч.-практ. конф.- Спб, 2002. - С.189.

### Методические рекомендации

11. Распространенность и клинико-лабораторная характеристика апластической анемии, миелодиспластического синдрома и гемофилии у детей, проживаю-

щих на загрязненных территориях Республики Беларусь: Метод. рекомендации / Белорусский НИИ гематологии и переливания крови; Сост.: Козарезова Т.И., Климович Н.Н., Иванов Е.П., Шуваева Л.П., Гапанович В.Н., Волкова Л.И. – Минск, - 2000. - 15с.

### **Раздел в книге**

12. Волкова Л.И. Гемофилии / Козарезова Т.И., Климович Н.Н.// Болезни крови у детей.- Минск: Белорусская наука, 2001.-С. 344-352.

## ВЫВОДЫ

6. В Республике Беларусь средний многолетний показатель заболеваемости гемофилией А детей 0-15 лет за период 1979-1999 гг. составил  $0,383 \pm 0,029$  случая, гемофилией В –  $0,088 \pm 0,014$  случая, гемофилией С –  $0,067 \pm 0,042$  случая на 100 000 детского населения, а при расчете на 100 000 мальчиков он составил для гемофилии А -  $0,761 \pm 0,058$  , гемофилии В -  $0,168 \pm 0,02$ . На основании построения прогностической модели установлена тенденция к уменьшению частоты показателей заболеваемости с ежегодным темпом снижения для гемофилии А –  $0,05^0/0000$ , для гемофилии В –  $0,01^0/0000$ , для гемофилии С –  $0,004^0/0000$ . [19, 26].
7. Сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости и построение трендовой прогностической модели гемофилии А в период с 1979-1999 гг. выявили тенденцию к увеличению данного показателя в Брестской, Гомельской и Могилевской областях с ежегодным темпом прироста в указанных регионах  $0,028^0/0000$ ,  $0,090^0/0000$  и  $0,004^0/0000$ , соответственно. Рост среднегодового показателя заболеваемости гемофилией А в Брестской и Гомельской областях обусловлен увеличением показателя заболеваемости за период 1993-1999 гг., а в Могилевской области – за счет периода 1986-1992гг. [22, 84].
8. Среди обследованной популяции детей, больных гемофилией в структуре заболевания на гемофилию А приходится 79,5% случаев, на гемофилию В – 20,5% случаев. Дефицитные формы составили 68,7%, смешанные – 31,3% случаев. Гемофилические артропатии диагностированы у 77,1% детей в возрасте от 4 до 15 лет, преимущественно с крайне тяжелой и тяжелой степенью тяжести. Среднее количество пораженных суставов у больного со смешанной формой гемофилии ( $2,96 \pm 0,16$ ) было выше ( $p < 0,001$ ) чем с дефицитной формой ( $1,83 \pm 0,15$ ). Среди гемофилических артропатий превалировали хронические остеоартрозы (48,4%), реже встречались острые гематрозы (28,1%) [20, 21, 24, 26].
9. У детей, больных гемофилией А и В, на основании предложенной классификации установлено три типа осложнений: обусловленные геморрагическим синдромом (44,5%), обусловленные заместительной трансфузионной терапией (75,9%), обусловленные нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата (30,1%) [20, 21, 24, 25, 28, 29].
10. Для детей со смешанными и дефицитными формами гемофилии А и В характерны нарушения иммунного статуса, степень выраженности которых зависит от наличия ингибитора к факторам свертывания крови VIII и IX. Особенностью изменений иммунного статуса у больных с со смешанной формой гемофилии А и В является неспецифическая активация В-лимфоцитов, повышенный иммуноглобулиногенез IgG (H+L) за счет IgG<sub>4</sub>, а также снижение уровня общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и повышение Т-супрессоров. У детей с дефицитной формой заболевания изменения состояния иммуните-

та характеризуются уменьшение количества общих Т-лимфоцитов, соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, за счет уменьшения содержания Т-хелперов и повышения Т-супрессоров, а также увеличением активных Т-лимфоцитов, повышенным синтезом IgG (H+L) и нарастанием ЦИК [23, 27].

**РЕЗЮМЕ****Волкова Людмила Ивановна****Заболеваемость и клинико-лабораторная характеристика гемофилии у детей Республики Беларусь**

**Ключевые слова:** гемофилия, дети, заболеваемость, геморрагический синдром, ортопедический статус, осложнения, ингибиторы, иммунитет.

**Объект исследования:** 240 случаев заболевания гемофилией А, В и С детей 0-15 лет и 83 мальчика, больных гемофилией А и В.

**Цель работы:** изучить заболеваемость гемофилией А, В и С детей в целом по Республике Беларусь и отдельным регионам за период 1979-1999 годы и определить особенности клинического течения, осложнений и иммунного статуса у детей с гемофилией А и В.

Проведенное ретроспективное и проспективное изучение показателей заболеваемости гемофилией А, В и С детей в целом по РБ за 21-летний период позволило выявить тенденцию к уменьшению, с темпами ежегодного снижения для гемофилии А - 0,05, гемофилии В - 0,01, гемофилии С – 0,004 (на 100 000 детского населения). Выявлена тенденция к увеличению показателей заболеваемости гемофилией А в Брестской, Гомельской и Могилевской областях с ежегодным темпом прироста  $0,028^0/0000$ ,  $0,090^0/0000$  и  $0,004^0/0000$ , соответственно. Рост показателя заболеваемости гемофилией А в Брестской и Гомельской областях обусловлен увеличением показателя заболеваемости за период 1993-1999 гг., а в Могилевской области – за счет периода 1986-1992гг.

Проведено клинико-анамнестическое и лабораторно-инструментальное исследование у 83 мальчиков, больных гемофилией А и В. Выявлены особенности геморрагического синдрома и ортопедического статуса в зависимости от типа, степени тяжести, наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX и возрастной группы. Предложена систематизация осложнений у детей с гемофилией А и В на основании которой, установлено, что осложнения, обусловленные геморрагическим синдромом встречаются у 44,5% детей, обусловленные заместительной трансфузионной терапией – у 79,5% и осложнения, обусловленные нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата у 30,1% мальчиков. Исследования гуморального и клеточного иммунитета на фоне заместительной трансфузионной терапии выявили наличие нарушений, степень выраженности которых зависит от наличия или отсутствия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX.

**Область применения:** педиатрия, гематология, эпидемиология.

**Волкава Людміла Іванаўна****Захворванне і клініка-лабараторная характарыстыка гемафіліі ў дзяцей  
Рэспублікі Беларусь**

**Ключавыя словы:** гемафілія, дзеці, захворванне, гемарагічны сіндром, артапедычны статус, ускладненні, інгібітары, імунітэт.

**Аб'ект даследавання:** 240 выпадкаў захворвання на гемафілію А, В і С дзяцей 0-15 гадоў і 83 хлопчыка, хворых на гемафілію А і В.

**Мэта работы:** вывучыць захворванняў на гемафілію А, В і С дзяцей у цэлым па Рэспубліцы Беларусь і асобным рэгіёнам за перыяд 1979-1999 гады і вызначыць асаблівасцей клінічнага працякання, ускладненняў і імуннага статуса ў дзяцей з гемафіліяй А і В.

Праведзенае рэтраспектыўнае і праспектыўнае вывучэнне паказчыкаў захворвання на гемафілію А, В і С дзяцей у цэлым па РБ за 21-гадовы перыяд дазволіла выявіць тэндэнцыю да іх змяншэння, з тэмпамі зніжэння для гемафіліі А – 0,05, гемафіліі В – 0,01, гемафіліі С – 0,004 (на 100 000 дзяцей). Выяўлена тэндэнцыя да павелічэння захворвання на гемафілію А ў Брэсцкай, Гомельскай і Магілёўскай вобласцях са штогадовым тэмпам прыроста ў адзначаных рэгіёнах  $0,028^{0/0000}$ ,  $0,090^{0/0000}$  і  $0,004^{0/0000}$  адпаведна. Рост сярэднягадавога паказчыка захворванняў на гемафілію А ў Брэсцкай і Гомельскай вобласцях абумоўлены павелічэннем паказчыка захворвання за перыяд 1993-1999 гг., а ў Магілёўскай вобасці – за кошт перыяда 1986-1992 гг.

Праведзена клініка-анамнестычнае і лабараторна-інструментальнае даследаванне сярод 83 хлопчыкаў, хворых на гемафілію А і В. Выяўлены асаблівасці гемарагічнага сіндрома і артапедычнага статуса ў залежнасці ад тыпа, ступені цяжкасці, узроставай групы і прысутнасці інгібітараў да фактараў згусання крыві VIII і IX. Прапанавана сістэматызацыя ўскладненняў у дзяцей з гемафіліяй А і В, на аснове каторай выяўлена, што ўскладненні, абумоўленыя гемарагічным сіндромам, сустракаюцца сярод 44,5% дзяцей, абумоўленыя замяшчальнай трансфузійнай тэрапіяй – сярод 79,5%, і ўскладненні, абумоўленыя парушэннямі з боку апорна-рухальнага апарата, сярод 30,1% хлопчыкаў. Даследаванні гумаральнага і клетачнага імунітэта на фоне замяшчальнай трансфузійнай тэрапіі выявілі наяўнасць парушэнняў, ступень выяўленасці каторых залежыць ад прысутнасці альбо адсутнасці інгібітараў да фактараў згусання крыві VIII і IX.

**Вобласць ужывання:** педыятрыя, гематалогія, эпідэміялогія.

## SUMMARY

Volkova Liudmila Ivanovna

### **Morbidity and Clinical and Laboratory Characteristics of Hemophilia in Children of the Republic of Belarus**

**Key words:** hemophilia, children, morbidity, hemorrhagic syndrome, orthopedic status, complications, inhibitors, immunity.

**Object of research:** 240 cases of hemophilia A, B, C in children 0-15 years of age and 83 boys suffering from hemophilia A and B.

**Investigation purpose:** to study a morbidity rate of hemophilia A, B, C in children over the entire Republic of Belarus and at individual regions thereof over 1979 through 1999 and to determinate the clinical course, complication, and immunity status peculiarities hemophilia A and B in children.

Retrospective and prospective studies of morbidity rate in children with hemophilia A, B, and C across the entire Belarus over 21 years have revealed a trend towards their decline at a rate of 0,05 for hemophilia A, 0,01 for hemophilia B, and 0,004 for hemophilia C per 100 000 of children population. A trend towards increasing the hemophilia A morbidity rate was exposed in Brest, Gomel, and Mogilev districts featuring an annual increase of 0,028 ‰, 0,090 ‰, and 0,004 ‰ respectively. The overage annual morbidity increase for hemophilia A in Brest and Gomel districts was due to higher morbidity rates within the period of 1993 through 1999 while that in Mogilev district, within the period of 1986 through 1992.

83 boys suffering from hemophilia A and B have been studied clinically and historically and subjected to laboratory and instrumental tests. Hemorrhagic syndrome and orthopedic status peculiarities were exposed depending on the type, severity, age, and availabilities of inhibitors to clotting factors VIII and IX. A systematization was proposed for pediatric hemophilia A and B complications, which revealed that hemorrhage-syndrome-based complications occur in 44,5%, transfusion-therapy-based complications occur in 79,5%, orthopedic-dysfunction-based complications occur in 30,1% of children. Humoral and cellular immunity studies in the process of transfusion therapy revealed immunity disorders whose severity depended on the available inhibitors to blood clotting factors VIII and IX. A table was drawn for immunity disorders in children suffering from hemophilia A and B that are due to chronic stimulation with the allogenic proteins contained in anti-hemophilic preparations.

**Sphere of application:** pediatrics, hematology, epidemiology.

**СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Эпидемиологические исследования заболеваемости гемофилиями у детей Республики Беларусь // Здоровье детей Беларуси: Сб. материалов 7 съезда педиатров Республики Беларусь. - Минск, 1999. - С. 41-42.
2. Волкова Л.И. Особенности клинического течения ингибиторных форм гемофилии у детей Республики Беларусь // «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф.- Минск, 2000. - С. 4-5.
3. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Медико-социальные аспекты реабилитации детей, больных гемофилией // «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф.- Минск, 2000. - С. 5-7.
4. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Эпидемиологические исследования отдаленных последствий малых доз радиации у детей с гемофилией в Брестской, Гомельской и Могилевской областях // Экологическая антропология: Материалы 9 междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период»: Минск, 2002. - С. 217-219.
5. Волкова Л.И. Особенности гуморального иммунитета у детей с гемофилией А и В // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы Рос. науч.-практ. конф.- Спб, 2002. - С.189.
6. Волкова Л.И. Клинико-лабораторная характеристика смешанных и дефицитных форм гемофилии А, В и С у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Республики Беларусь // Экологическая антропология: Материалы 9 междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период»: Минск, 2002. - С. 219-221.
7. Волкова Л.И. Гастроэнтерологическая патология и питание детей, больных гемофилией // Питание и здоровье детей. Детская гастроэнтерология: Материалы респ. конф.-Минск, 2001.- С.10-12.
8. Волкова Л.И. Гемофилии / Козарезова Т.И., Климкович Н.Н.// Болезни крови у детей.- Минск: Белорусская наука, 2001.-С. 344-352.
9. Волкова Л.И., Козарезова Т.И., Русакович В.А. Состояние иммунной системы у детей с гемофилией А и В // Здоровоохранение. - 2002. - №9. - С.15-17.
10. Волкова Л.И., Козарезова Т.И. Особенности анемий у детей с гемофилией А и В // Здоровоохранение. - 2002. - №10. - С.6-8.
11. Волкова Л.И. Частота и особенности вирусных гепатитов у детей с гемофилией А и В // Здоровоохранение. - 2002. - №11. - С. 5-6.
12. Распространенность и клинико-лабораторная характеристика апластической анемии, миелодиспластического синдрома и гемофилии у детей, проживающих на загрязненных территориях Республики Беларусь: Метод. Рекомендации / Белорусский НИИ гематологии и переливания крови; Сост.:

Козарезова Т.И., Климкович Н.Н., Иванов Е.П., Шуваева Л.П., Гапанович  
В.Н., Волкова Л.И. – Минск, - 2000. - 15с.