

Всеукраїнське товариство гемопілії

Гемопілія та гемостаз

2007

№ 1 (3)

ГЕМОФІЛІЯ ТА ГЕМОСТАЗ

Третє пробне видання

БЮЛЕТЕНЬ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ ГРОМАДСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ІНВАЛІДІВ
“**ВСЕУКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО ГЕМОФІЛІЇ**”

СПОНСОРИ ВИДАННЯ

БАКСТЕР АГ
NOVO NORDISK

РЕДАКЦІЯ

Головний редактор:
д-р мед. наук М.В. Суховій

Відповідальний редактор:
В.І. Семеняка

Художній редактор:
К.В. Смірнов

Технічний директор видання:
О.П. Шміло

Адреса редакції: 04107, Україна, м. Київ,
вул. Печенігівська, 34, кв.74.
тел. 8.044-482-23-40;
E-mail: vis@vicatv.kiev.ua

Стасшин О.В.

ГЕМОФІЛІЯ, УСКЛАДНЕНА РОЗВИТКОМ ІНГІБІТОРА

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, м. Львів

Гемофілія є спадковим порушенням згортання крові, яке характеризується підвищеною схильністю до кровотеч внаслідок дефіциту активності фактора зсідання VIII(IX). Гемофілія А зумовлена дефіцитом VIII фактора зсідання крові (антигемофільного глобуліну А), а гемофілія В - дефіцитом IX фактора (плазматичного компонента тромбопластину).

Основним методом вибору для лікування епізодів кровотеч та їх профілактики є заміщення відсутнього природного фактора згортання плазматичним або рекомбінантним препаратом фактора.

Але у значній кількості пацієнтів з гемофілією під час проведення лікування препаратами факторів зсідання розвивається резистентність до замісної трансфузійної терапії. Основною причиною цього є поява імунних інгібіторів до факторів зсідання крові. На сьогоднішній день на думку багатьох дослідників, формування інгібітора є однією з найважливіших і не вирішених проблем в галузі клінічної гемофілії. Методи профілактики розвитку інгібітора до цього часу невідомі, лікування його недосконале, найбільші труднощі виникають при забезпеченні гемостазу у хворих з інгібітором і небезпечними для життя кровотечами і крововиливами, особливо, при хірургічних втручаннях.

За даними різних авторів значно відрізняються показники частоти появи інгібітора. При гемофілії "А" вони коливаються від 10 до 46 % хворих, частіше при важкій формі (21-52%), ніж у хворих із середнім і легким ступенем важкості захворювання (5,3-12,5%); в пацієнтів з гемофілією В інгібіторні

антитіла до фактора IX розвиваються набагато рідше і виявляються у 3-5 % хворих на важку форму.

Більшість дослідників інгібіторні антитіла до фактора VIII відносять до класу IgG, поліклональних, високоафінних молекул, синтез яких вимагає активації Т-хелперів, специфічних до фактора VIII. Як при спадковій так і при набутій гемофілії, інгібітори переважно відносяться до IgG₄, рідше - до IgG₁. IgG₄ не зв'язує комплементу, і тому присутність інгібітора у пацієнтів не супроводжується виникненням сироваткової хвороби чи алергічних реакцій імунотоксичного типу після інфузій антигемофільних препаратів. У 15-17 % здорових людей з нормальним рівнем VIII фактора і відсутністю геморагічних проявів визначаються антитіла до VIII фактора. Ці інгібітори відносяться до класу IgG₁ та IgG₂.

Сучасні тонкі методи імунохімічного аналізу дозволяють встановити специфічність інгібіторних антитіл до певних поліпептидних ланцюгів і доменів молекули фактора VIII. При спадковій гемофілії, на відміну від хворих з набутою гемофілією та здорових осіб, більшість пацієнтів мають як анти-A2, так і анти-C2 антитіла, а також антитіла, які зв'язуються з іншими епітопами на легкому ланцюгу.

Діагностика

Антитіла, спрямовані до функціональних епітопів молекули фактора VIII, визначаються *in vitro* за їх властивістю нейтралізувати прокоагулянтну активність фактора VIII. Коли виникає підозра на наявність інгібітора, як скринінговий

тест, використовують визначення активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ). Кількісне визначення титру інгібітора до фактора VIII базується на принципі вимірювання кількості інактивованого фактора VIII в інкубаційній суміші нормальної та досліджуваної плазми. На цій основі розроблено низку методик, які відрізняються вибором субстрату (нормальна плазма або концентрат фактора VIII), співвідношенням кількості фактора VIII до плазми пацієнта, часом інкубації, і кількістю фактора VIII, що мусить бути інактивованим "одиноцею" інгібітора в плазмі пацієнта. Температура інкубації становить 37° С у всіх відомих тестах.

Найширше використовується метод Бетесда, який був стандартизований групою американських гематологів, які зустрілися у м. Бетесда, Меріленд, в середині 70-х років. В даний час саме цей метод в модифікація Nijmegen рекомендований Міжнародним товариством тромбозів та гемостазу (науковим підкомітетом з фактору VIII (IX)) для застосування. Крім того використовують інші методи, зокрема Новооксфордський метод, який застосовується, в основному, у Великобританії (активність інгібітора у ньому вимірюється у Новооксфордських одиницях (НОО)). В літературі зустрічається також визначення інгібітора в старих Оксфордських одиницях.

Активність інгібітора до IX фактора також може визначатися Бетесда-методом.

Крім функціональних коагулологічних методів для визначення інгібіторних антитіл можна застосовувати кількісні імунологічні методи, зокрема ІФА (ELISA)-метод. Але цей метод не знайшов широкого застосування в клінічній практиці, тому що він дає змогу виявити всі антитіла, спрямовані проти фактора зсідання, як інгібіторні, так і неінгібіторні (спрямовані проти нефункціональних епітопів молекули фактора). Його

рекомендують застосовувати для скринінгу, тобто визначати хворих на гемофілію, у яких взагалі немає інгібіторних антитіл.

Спеціалісти, які займаються лікуванням інгібіторної форми гемофілії ще не прийняли остаточного рішення щодо класифікації хворих за результатами дії трансфузій антигемофільних препаратів на імунну систему (розвитку ефекту стимуляції). Більшість авторів поділяють хворих з інгібітором на дві групи: сильноореагуючих та слабореагуючих. Спостереження показують, що характеристика інгібітора може змінюватися час від часу, інгібітор може зникати спонтанно через декілька місяців або тижнів без спеціального лікування. Крім того виділяють "транзиторні" інгібітори, які виявляються у низькому титрі і не спричиняють до розвитку резистентності до замісної терапії.

Також немає однозначного погляду на кількісну межу поділу титру інгібітора на "високий" та "низький". Так, з десяти проаналізованих досліджень, в половині робіт "високим" визнавався титр інгібітора > 10 БО, в інших - > 5 БО. Все ж в останні роки спеціалісти схиляються до того, що більш доцільно вважати "високим" титр інгібітора > 5 БО.

Причини та механізм появи інгібітора у хворих на гемофілію

На сьогоднішній день не існує єдиної думки щодо причин розвитку інгібітора у хворих на гемофілію. В першу чергу, виникнення інгібіторів до факторів зсідання крові пов'язується із замісною трансфузійною терапією, яку хворий отримує протягом усього життя. Розвиток інгібітора залежить від типу і чистота препарату, його сумарної дози, методів очищення та вірусінактиваци концентрату фактора зсідання, віку хворого, у якому розпочали лікування та ін.

Більшість досліджень показують,

що у двох третинах випадків інгібітор розвиваються у хворих віком до 20 років і після перших 10-20 днів введення препарату.

Немає систематичних досліджень про можливу залежність ризику розвитку інгібітора від виду препарату (проміжного очищення, моноклонального очищення, рекомбінантні фактори). Виявлено суперечливі дані про вплив однотипних препаратів на частоту розвитку інгібітора.

Більшість досліджень показують, що при застосуванні препаратів низького та проміжного ступеню очищення частота розвитку інгібітора нижча, ніж при застосуванні препаратів більш високого ступеню очищення. Багато авторів причиною цього вважають імуносупресивний вплив на імунну систему реципієнта залишкових та забруднюючих білків, які знаходяться в кріопреципітаті та препаратах II покоління. Ще одним фактором, який може захистити від утворення інгібітора за рахунок зменшення імуногенності препарату є присутність фактора Віллебранда або ідіотипових імуноглобулінів в препаратах концентрації VIII фактора.

Виявлено залежність розвитку інгібітора від природи і структури антигену. Проведені дослідження вказують на те, що процес виготовлення препарату може мати вплив на розвиток інгібітора. Незначні молекулярні зміни, які спричинені різними вірусінактивуєчими процедурами, пов'язуються багатьма дослідниками з розвитком інгібітора. Підкреслюється, що на частоту розвитку інгібітора впливає не тільки тип препарату, а й зміна видів препаратів впродовж лікування хворих на гемофілію.

Лікування гемофілії, ускладненої появою інгібітора

Лікування хворих з інгібіторною формою гемофілії, за даними літератури, необхідно розглядати у двох аспектах: забезпечення гемостазу під час гострих

геморагічних епізодів та повного видалення інгібітора. В основі досягнення гемостазу лежить підняття рівня фактору VIII (IX) до ефективного або застосування препаратів, які використовуються для включення шунтуючих механізмів гемокоагуляції.

Важливим фактором при виборі тактики лікування є початковий титр інгібітора (низький < 5 БО, чи високий > 5 БО) та тип реакції імунної системи пацієнта (слабореагуючі чи сильнореагуючі).

При низькому титрі інгібітора підвищення концентрації фактору VIII може бути досягнута високими дозами самого фактора зсідання.

Лікування геморагічних епізодів у хворих з високим титром та у сильнореагуючих є складнішою проблемою. З метою досягнення гемостазу застосовується значно більше засобів та методів лікування. У сильнореагуючих хворих введення фактора VIII (IX) стимулює розвиток інгібітора, тому застосовують препарати для активації обхідного шляху забезпечення гемостазу. З цією метою використовують препарати концентрату протромбінового комплексу (ППСБ) або активованого протромбінового комплексу (АППСБ) (Аутоплекс, Фейба). Ефективність ППСБ пов'язана з наявністю в ньому активних форм деяких факторів зсідання крові, найбільш важливим з яких є VII. Рекомбінантний фактор VIIa (НовоСевен) використовується в якості ще одного можливого обхідного агента.

Альтернативним препаратом для досягнення гемостазу при інгібіторній формі гемофілії є свинний фактор VIII (Хіат С), який використовується для досягнення гемостазу у хворих, антитіла, яких не дають перехресної реакції з цим фактором.

Одним з ефективних методів є видалення циркулюючого інгібітора методом плазмаферезу або імуносорбції шляхом

зв'язування із стафілококовим протеїном А або з антитілом проти людського імуноглобуліну G, імобілізованих на сефарозі. Найчастіше його використовують для швидкого видалення інгібітора з наступним введенням нейтралізуючих доз препаратів VIII (IX) факторів і застосуванням імуносупресивної терапії.

Імуносупресивна терапія, зокрема застосування кортикостероїдів, більш ефективна, за даними багатьох авторів, при набутій гемофілії. Кортикостероїди є препаратами I порядку, які призначаються одразу ж після встановлення діагнозу, хоча широко застосовуються і при спадковій гемофілії в комплексі з іншими методами нейтралізації інгібітора. В окремих випадках при неефективності преднізолону та при відсутності імунної дисфункції у дорослих використовують прямі цитостатичні препарати (метатрексат) або вінкристин.

Ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G(IgG IV) у хворих з інгібіторними антитілами до фактора VIII пояснюється пасивною імунізацією, тобто введенням антиідіотипових антитіл проти інгібітора до фактора зсідання крові, які за даними дослідників знаходяться в гама-порції плазми здорових людей та хворих на гемофілію без інгібітора. Теоретично розглядається, як можливий метод профілактики, активна імунізація ч/з введення раніше сформованого комплексу, виготовленого з фактора VIII і антитіл до фактора VIII з аутологічного джерела.

Асоціація директорів гемофілічних клінік Канади (АНСДС) під егідою Всесвітньої Федерації Гемофілії (WFH) рекомендує розроблені протоколи лікування епізоду гострої кровотечі у хворих з виявленим інгібітором, які

є офіційним документом для країн, у яких створені національні асоціації хворих на гемофілію, що входять до складу WFH. В цих протоколах враховано рівень інгібітора (високий чи низький), тип імунної реакції реципієнта (слабо- чи сильнореагуючі хворі), розмір кровотечі чи оперативного втручання.

У практиці провідних світових центрів гемофілії для видалення інгібітора найбільш поширеним є метод індукції імунної толерантності (ІТ), який був запропонований професором Бракманом у 1974 році (Бонський протокол). Принцип методу полягає в досягненні специфічної імунної толерантності за рахунок повного виведення інгібіторів високими дозами фактора VIII (IX) до відновлення нормального показника періоду півжиття самого фактора. Також запропоновано подібні методи (протокол Каспер) із застосуванням менших доз препаратів, в комплексі з кортикостероїдними гормонами та епізодичним введенням ППСБ, та протокол Мальмо, де застосування високих доз препарату фактора VIII(IX) поєднується із використанням внутрішньовенного імуноглобуліну та циклофосфану. Незважаючи на проведені дослідження, до цього часу ще немає єдиного протоколу, який би був адаптований та стандартизований для лікування пацієнтів з гемофілією. Очевидно це пов'язано з тим, що механізм розвитку толерантності ще не достатньо вивчений.

Таким чином, лікування хворих на гемофілію, ускладненою появою інгібітора є ще далеко не розв'язаною проблемою. Існування численних методів нейтралізації інгібітора відображає недостатність знань природи та механізму виникнення цього ускладнення.

Література

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.- М.: Медицина, 1988. -527с.
2. Виговська Я. Геморагічні захворювання.- Львів: ВАТ Бібльос, 1999.- 240с.

- 3.Руководство по гематологии/ Под ред. А.И.Воробьева.-Т.2.-М.:Медицина, 1985.- 448 с.
- 4.Полянская Т.Ю. Современные представления о патогенезе, профилактике и лечении гемофилии, осложненной развитием ингибитора // Гематол. и трансфузиол.-2002.-Т.47.-№3.-С.38-42.
- 5.Стасишин О.В., Руденко В.П., Логінський В.О. Частота, характеристика та імуногенез інгібіторних форм гемофілії.// Український медичний часопис, 2001.-№1(21).-С.111-114.
- 6.Bentorp E., Nilsson I.M. Immune tolerance and the immune modulation protocol //Vox Sang.- 1996.- V.70(1).- P.36-41.
- 7.Diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK haemophilia center doctors' organization (UKHCDO)// Brit.J.Haematol.-2000.-V.111.-P.78-90.
- 8.Hoyer L.W. Medical progress: Hemophilia A// The New England Journal of Medicine.-1994.-V.330, N 1.- P.38-47.
- 9.Inhibitor subcommittee of the Association of haemophilia clinic directors of Canada. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors// Haemophilia.- 2000.- N 6(suppl 1).-P.52-59.
- 10.Kasper C.K. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management// Haemophilia.- 2000.- N 6(suppl 1).- P.13-27.
- 11.Kasper C.K. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their validation, significance and interpretation// Blood Coagul. Fibrinolysis.-1991.-V.2(1).-P.7-10.

Суховій М.В., Семеняка В.І., Юценко П.В., Авер'янов Є.В.

ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ (ПРОЕКТ)

Інститут гематології та трансфузіології АМН України, м. Київ

Цією публікацією розробники проекту запрошують усіх зацікавлених медичних працівників та діячів громадськості до обговорення проблеми надання допомоги хворим на гемофілію в Україні.

**ГАЛУЗЕВИЙ СТАНДАРТ
Академія медичних наук України
“Протокол ведення хворих.
ГЕМОФІЛІЯ (D66.0, D67.0)”**

1. ОБЛАСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

Галузевий стандарт “ Протокол ведення хворих. ГЕМОФІЛІЯ (D66.0, D67.0)” призначений для застосування в системі охорони здоров'я України.

2. НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

Галузевий стандарт, підготовлений з метою забезпечення виконання наступних нормативних актів:

-ПОСТАНОВИ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ від 10 січня 2002 р. N 14 “Про затвердження Міжгалузевої

комплексної програми “Здоров'я нації” на 2002-2011 роки”

-ПОСТАНОВА КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ від 24 грудня 2001 р. N 1716 “Про затвердження переліку державних наукових і науково-технічних програм з пріоритетних напрямів розвитку науки і техніки на 2002-2006 роки”

-УКАЗ ПРЕЗИДЕНТА УКРАЇНИ від 7 лютого 2003 р. № 91/2003 “Про заходи щодо забезпечення населення лікарськими засобами і виробами медичного призначення, а також підвищення ефективності державного управління у цій сфері”

- УКАЗ ПРЕЗИДЕНТА УКРАЇНИ від 17.12.2003 № 1455/2003 “Про невідкладні заходи щодо забезпечення права громадян на охорону здоров'я і медичну допомогу”

-ПОСТАНОВА КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ від 25 липня 2003 р. N 1162 “Про затвердження Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 роки”.

Проект підготовано у рамках виконання міжгалузевої комплексної програми “Здоров’я нації”.

3. ПОЗНАЧЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ

Умовні позначення та скорочення не використовувалися.

4. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

4.1. Галузевий стандарт “Протокол ведення хворих. ГЕМОФІЛІЯ (D66.0, D67.0)” розроблений для рішення наступних задач:

- встановлення однакових вимог до методології, програм та алгоритмів профілактики, діагностики і лікування хворих на гемофілію;

- визначення фармацевтичних засобів та лікарських процедур (діагностичних та лікувальних), які можуть використовуватися при наданні медичної допомоги хворим на гемофілію;

- формування вимог та умов надання медичної допомоги, порядку використання фармацевтичних засобів та лікарських процедур (діагностичних та лікувальних) при гемофілії;

- уніфікації розробок базових програм медичного страхування й оптимізації медичної допомоги хворим на гемофілію;

- оптимізації обсягів, порядку надання та рівня якості медичної допомоги хворим на гемофілію в медичних закладах України у відповідності до державних гарантій забезпечення громадян безкоштовною медичною допомогою.

4.2. Область поширення стандарту - лікувально-профілактичні заклади загального профілю всіх рівнів, включаючи спеціалізовані гематологічні заклади (відділення).

4.3. Вимоги дійсного стандарту можуть бути застосовані до хворих на гемофілію.

5. ВЕДЕННЯ ГАЛУЗЕВОГО СТАНДАРТУ “Протокол ведення хворих. ГЕМОФІЛІЯ

(D66.0, D67.0)” здійснюється Інститутом гематології та трансфузіології АМН України, відділенням хірургічної гематології та гемостазіології:

Завідуючий відділенням - доктор мед. наук., професор Суховій Михайло Вікторович, тел. 440-85-97;

Провідний науковий співробітник - канд. мед. наук Ющенко Петро Васильович, тел. 440-75-66;

Науковий співробітник - канд. біол. наук В.І. Семеняка, тел. 440-75-66;

Науковий співробітник - Є.В. Авер'янов, тел. 440-75-66.

Система ведення передбачає взаємодію Інституту гематології та трансфузіології АМН України з усіма зацікавленими організаціями.

6. ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ.

6.1. Класифікація гемофілії:

- Код D66.0. Спадковий дефіцит фактору VIII (Гемофілія А);

- Код D67.0. Спадковий дефіцит фактору IX (Гемофілія В, хвороба Крістмаса)

6.2. Визначення поняття “гемофілія” та поширеність захворювання.

Гемофілія - спадкове захворювання, при якому порушується здатність крові до зсідання внаслідок дефіциту активності одного з плазмових факторів згортання крові (VIII або IX), які приймають участь в утворенні протромбінази.

Поширеність гемофілії у світі 13-18 випадків на 100 000 осіб чоловічої статі (в Україні - 13 на 100 000). Співвідношення між гемофілією А та В приблизно однакове у всіх країнах і становить - 4:1. В загальній популяції хворих на гемофілію 30-40% відсотків є спонтанною гемофілією, що зумовлена не спадково, а є наслідком первинної патологічної мутації гена.

Близько 70% хворих на гемофілію мають важкий та середній ступінь важкості захворювання. При неадекватному лікуванні таких пацієнтів ураження

опорно-рухового апарату є основною причиною інвалідизації хворих і носять прогресуючий характер.

6.3. Спадковий характер.

Гемофілія зумовлена аномальністю статевої X хромосоми, що містить ген, відповідальний за синтез факторів VIII і IX. При цьому гемофілія передається рецесивно, тобто захворювання не виявляється, якщо разом з патологічним геном присутній також і нормальний ген (у жінок носіїв). Чоловік, хворий на гемофілію має аномальну X-хромосому і нормальну Y-хромосому. Коли він одружується із здоровою жінкою, що має дві нормальні X-хромосоми, то всі їх народжені дочки стануть носіями гемофілії, тому що вони успадкували одну аномальну X-хромосому від батька і одну здорову X-хромосому від матері. Якщо ж сини цієї пари успадкують одну Y-хромосому від батька і здорову X-хромосому від матері, то будуть здорові, і на цьому уривається ланцюг спадкоємства гемофілії. У тому випадку, коли жінка-носій патологічного гену візьме шлюб із чоловіком, у якого X-хромосома нормальна 50% їх синів можуть бути хворими на гемофілію, а 50% дочок – носіями. Шлюб між жінкою носієм гемофілії і хворим на гемофілію призводить до того, що усі сини і 50% дочок – хворі на гемофілію, а інша половина дочок є носіями патологічного гену (рис. 1).

Ген, відповідальний за синтез фактору VIII має 186 000 пар нуклеотид, розміщується на довгому плечі X-хромосоми в локусі Xq 28 і складається з 26 екзонів та 25 інтронів, містить 2332 амінокислоти. Ген, відповідальний за синтез фактору IX розміщується в локусі Xq 27 довгого плеча X-хромосоми, складається з 8 екзонів, містить 34 тис. пар нуклеотид.

6.4. Одиниці виміру активності факторів згортання крові.

Активність факторів VIII та IX вимірюється у відсотках. За 100%

приймається активність дефіцитного фактору в пулі (суміші) плазм здорових осіб. Активність в популяції здорових осіб значно варіюється і в нормі становить від 50% до 200%.

6.5. Форми перебігу.

6.5.1. Важкість клінічного перебігу гемофілії визначається виключно рівнем активності дефіцитного фактору. Розрізняють наступні форми.

-Важка форма. Активність дефіцитних факторів згортання крові не перевищує 1%. Геморагічний синдром проявляється при народженні, в перший рік життя, або в ранньому дитинстві. Геморагії носять як спонтанний характер, так можуть виникати після травми. Особливо небезпечним є період, коли відбувається дентація, дитина починає ходити і зростає вірогідність травматизації). За локалізацією кровотечі можуть відбуватися у внутрішні органи та порожнини, суглоби, м'язи. У деяких новонароджених захворювання може проявлятися кефалогематомою, меленою, тривалою кровотечею з пуповини.

-Середня форма. Активність дефіцитних факторів становить від 1% до 5%. Захворювання найчастіше проявляється у віці 4-6 років. Вірогідність спонтанного розвитку кровотеч незначна. Як правило розвитку геморагічного епізоду передують травми. За локалізацією кровотечі при середній формі перебігу гемофілії не відрізняються від локалізації кровотеч при важкій формі, але їх частота набагато менша і становить 2-3 випадки на рік. Інколи домінуючим геморагічним ускладненням є гематурія.

-Легка форма. Активність дефіцитних факторів становить від 5% до нижньої межі референтного інтервалу. Кровотечі бувають рідко, в більшості випадків їх інтенсивність незначна. Як правило, геморагічні прояви є наслідком травм або операцій.

6.5.2. Імунна гемофілія.

Перебіг гемофілії може ускладнюватися появою

