

DOI: 10.33741/0435-1991.40. 05

МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ФАКТОРА ЗСІДАННЯ КРОВІ VIII ТА СКРИНІНГОВОЇ КОАГУЛОГРАМИ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ А ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КОЛІННОГО СУГЛОБА

Н. В. Горяїнова, Є. В. Авер'янов, В. І. Семеняка, А. В. Старіков

Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України», Київ, Україна

Резюме

Актуальність. *Терапія заміщення дефіциту фактора VIII (фVIII) хворим на гемофілію А (ГА) дозволяє проводити складні хірургічні втручання, зокрема – ендопротезування суглобів.*

Метою дослідження було вивчити модуляції активності фVIII та параметрів скринінгової коагулограми при ендопротезуванні колінних суглобів у хворих на ГА.

Матеріал та методи. *Матеріал – кров хворих на ГА без ознак коморбідних захворювань печінки, артеріальної гіпертензії та надмірного фібринолізу, яким виконували ендопротезування колінних суглобів. Визначали активність фVIII (афVIII), активованій парціальної тромбoplastиновий час (АПТЧ), протромбіновий час (ПЧ), кількість фібриногену (КФ). Кров отримували до інфузії лікарського препарату фVIII, через 0,5 год після введення, в середині хірургічного втручання, через 0,5 год після ушивання рани до введення підтримуючої дози фVIII. Крововтрату оцінювали гравіметрично. За 60 хв до початку операції хворому вводили препарат фVIII у дозі 50 МО/кг. Виконували тотальне ендопротезування колінного суглоба. Достовірність визначали за допомогою критерію Стьюдента. Різниця вважалась достовірною при $p \leq 0,05$.*

Результати. *Після застосування передопераційної дози фVIII афVIII прогнозовано достовірно збільшувалася до $(110,20 \pm 1,24)$ МО/дл. В середині операції відбувалося недостовірне зменшення параметру афVIII, в середньому, на 2,00 МО/дл. Після операції афVIII була достовірно меншою, в середньому, на 32,80 МО/дл. Зміни АПТЧ відповідали динаміці змін афVIII до початку хірургічного втручання: скорочувався час утворення згортку в тесті АПТЧ, в середньому на 48,12 с. У подальшому на тлі зменшення афVIII спостерігалась тенденція до скорочення АПТЧ. Тоді ж достовірно скорочувався ПЧ та підвищувалась КФ. Мінімальна крововтрата становила 310 г, а максимальна – 520 г.*

Висновки. *Зміни активності фVIII у хворих на ГА досліджуваної групи при проведенні ендопротезування суглобів відповідали типовій фармакокінетиці препарату фVIII, введеного у дозі 50 МО/кг; при відсутності ознак коморбідних захворювань печінки, підвищеного фібринолізу, артеріальної гіпертензії та при рівні крововтрати,*

що не перевищує 520 г, замісну гемостатичну терапію (ЗГТ) доцільно проводити орієнтуючись на типову фармакокінетику препаратів фVIII та результати лабораторного моніторингу афVIII у ранній післяопераційний період.

Ключові слова: гемофілія А; артропатія; ендопротезування колінних суглобів; гемостатична терапія.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

MODULATIONS OF THE ACTIVITY OF BLOOD COAGULATION FACTOR VIII AND SCREENING COAGULOGRAM IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA WHEN PERFORMING KNEE JOINT ENDOPROSTHESIS

N. V. Goryainova, Y. V. Averianov, V. I. Semeniaka, A. V. Starikov

State Institution «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Therapy of replacement of factor VIII (fVIII) deficiency in patients with hemophilia A (HA) allows to carry out difficult surgery interventions, in particular – replacement of joints. The **purpose** of the study was to study the modulation of the activity of fVIII and the parameters of the screening coagulograms and the parameters of the screening coagulogram in the endoprosthesis of the knee joints in patients with HA.

Material and methods. Material – blood of patients with HA without signs of comorbid liver disease, arterial hypertension and excessive fibrinolysis. Determined the activity of fVIII (afVIII), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), the amount of fibrinogen (AF). Significant of difference was determined using the Student's t test. Blood loss was estimated gravimetrically. 60 min before anesthesia and the beginning of surgery, the patient was administered the drug of fVIII at the dose 50 IU/kg.

Results. After the presurgery dose of fVIII afVIII was significantly increase to (110.20 ± 1.24) IU / dl. In the middle of surgery, there was the insignificantly decrease in the afVIII by 2.00 IU/dL. After surgery afVIII was significantly lower by 32.80 IU/dL. Changes in APTT were consistent with the dynamics of afVIII changes prior to surgery: APTT test was reduced by 48. 12 s. Onward with the reduction of afVIII, there was a tendency to decrease APTT. At the same time, the PT was significantly reduced and the AF increased. The level of blood loss in the study group was (348.00 ± 12.0) g.

Conclusions. Changes in the afVIII in patients with hemophilia of the study group during joint replacement prosthetics correspond to the typical pharmacokinetics of fVIII drugs; in the absence of signs of hepatic comorbidity, increased fibrinolysis, arterial

hypertension and with a blood loss level not exceeding 500–550 g, it is advisable to perform hemostatic replacement therapy focusing on the typical pharmacokinetics of fVIII drugs and monitoring of afVIII.

Keywords: *hemophilia A; arthropathy; endoprosthesis of the knee joints; hemostatic therapy.*

Вступ

ГА – генетично зумовлений стан організму, при якому збільшується схильність до кровотеч різної етіології та локалізації внаслідок порушення синтезу молекули антигемофільного глобуліна А (фактора VIII) [1, 2]. На сьогодні основним і найбільш ефективним методом профілактики та зупинки кровотеч у хворих на ГА є ЗГТ лікарськими препаратами концентрату фVIII [3]. Адекватне заміщення дефіциту фVIII відкриває можливість ефективно зупинити не тільки кровотечі та крововиливи у хворих на ГА, але й проводити їм складні хірургічні втручання.

Існує два основних режими проведення ЗГТ. Перший – лікування «на вимогу». Метою ЗГТ за цим режимом є лікування хворих на ГА, у яких виникають кровотечі або крововиливи. Другий режим – профілактичний. Він спрямований на попередження геморагічних проявів [4]. Але навіть при стандартних профілактичних схемах ЗГТ клінічний перебіг ГА може ускладнюватися геморагіями різної локалізації, переважно – гемартрозами великих суглобів, які перебувають під значним статико-кінетичним навантаженням і часто травмуються. При цьому запускається патогенетично складний процес виникнення та прогресування гемофілічної артропатії [5], початковою стадією якої є гемартроз. При відсутності адекватного лікування повторні гемартрози призводять до хронічного гемосиновіту та вторинного деформуючого остеоартриту.

Найчастішою локалізацією гемофілічних артропатій є колінні суглоби. Тотальне ендопротезування колінних суглобів (ЕКС), на даний час, є єдиним ефективним методом лікування на фінальній стадії артропатії, який дозволяє відновити рухову функцію суглоба та опороспроможність нижньої кінцівки.

Обов'язковим компонентом комплексу терапевтичних заходів, які супроводжують ЕКС у хворих на ГА, є відновлення нормальної реактивності системи гемостазу шляхом введення препаратів концентрату фVIII [6]. Ініціальна доза фVIII при проведенні великих хірургічних утручань добре відома [7]. У той же час підтримуючі дози як під час проведення операції, так і на етапі раннього післяопераційного періоду залежать від травматичності хірургічного втручання, методів анестезіологічного та інфузійного забезпечення, фармакокінетики препаратів фVIII, ад'ювант-

ної гемостатичної терапії (у разі її проведення), а також виникнення ургентних ситуацій.

Метою даного дослідження було вивчити модуляції активності фVIII та параметрів скринінгової коагулограми при проведенні ендопротезування колінних суглобів у хворих на ГА.

Матеріал та методи

Матеріалом дослідження була кров хворих на ГА з тяжкою формою клінічного перебігу, ускладненою гемофілічною артропатією, яким виконували тотальне ендопротезування колінних суглобів. Вік хворих становив від 22 до 40 років. Досліджувану групу склали пацієнти без ознак коморбідної патології печінки, артеріальної гіпертензії та надмірного фібринолізу, які могли б впливати на активність прокоагулянтної системи.

Моніторинг афVIII здійснювали одностадійним методом. Крім того, визначали параметри скринінгової коагулограми (АПТЧ, ПЧ, КФ) [8]. У якості контрольних були використані показники афVIII та скринінгової коагулограми 25 здорових чоловіків у віці від 19 до 42 років, які склали контрольну групу (КГ).

Кров для проведення лабораторних досліджень отримували до початку передопераційної гемостатичної терапії, через 0,5 год після введення препарату фVIII, в середині хірургічного втручання на етапі резекції кісткових компонентів суглоба, через 0,5 год після ушивання рани до введення підтримуючої дози фVIII, що зазвичай практикується у хворих на ГА після об'ємних хірургічних утручань.

Об'єм крововтрати оцінювали методом гравіметрії.

Відповідно до класифікації ризиків анестезії/операції за системою ASA всі хворі відносились до класу IV (пацієнти із значними системними порушеннями, що обумовлюють високу небезпеку для життя під час хірургічного втручання) [9]. У зв'язку із значними ризиками виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи на фоні високої ймовірності крововтрати та з метою надання можливостей для активного керування респіраторною системою із доступних методів анестезії було надано перевагу загальній анестезії з міорелаксацією, інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень.

ЗГТ проводили за наступною схемою. За 60 хв до початку операції хворому виконували внутрішньовенно інфузію препарату концентрату фVIII у дозі 50 МО/кг. Ад'ювантні препарати гемостатичної дії не вводили.

Техніка операції. *Перший етап.* Відкритий операційний доступ до колінного суглоба – серединний або передньо-медіальний, через усі шари

тканин. Після артротомії виконували вивихування надколінка і ревізію суглоба. *Другий етап.* Проведення тотальної синовектомії, висічення остеофітів та рубців, мобілізація суглоба. *Третій етап.* Контурна резекція мищелків суглобового кінця стегнової кістки. *Четвертий етап.* Резекція тібіального плато. *П'ятий етап.* Часткова резекція надколінка та його денервація. *Шостий етап.* Установка компонентів тотального ендопротеза колінного суглоба. *Сьомий етап.* Дренування суглоба активною дренажною системою. Пошарове ушивання операційної рани глухим швом [10].

Інтраопераційний гемостаз в рані виконували методом електрокоагуляції. Дренажну систему тримали протягом 24–74 годин з метою евакуації крові з суглобової порожнини та контролю за об'ємом крововтрати у ранньому післяопераційному періоді. Джгут під час операції не використовували.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel. Достовірність різниці в різні періоди спостереження визначали за допомогою критерію Стьюдента для малих вибірок. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати

Результати досліджень подано в таблицях 1–2.

Таблиця 1. Показники аФVIII та АПТЧ при проведенні ЕКС, $M \pm m, n=12$

Тести	Період спостереження				
	КГ	До введення фVIII	Через 0,5 год	В середині операції	Через 30 хв після операції
аФVIII, МО/дл	111,40±6,50	1,10±0,52°	110,20±1,24*	108,20±2,52	75,40±2,58**°

Примітка. * Різниця між даним значенням M та попереднім є статистично значущою; °різниця достовірна у порівнянні з КГ.

У досліджуваній групі пацієнтів до введення препаратів фVIII аФVIII коливалася від 0,5 до 1,7 МО/дл. Після застосування стандартної передопераційної дози препарату фVIII (50 МО/кг маси тіла) цей показник достовірно збільшувався, в середньому, на 109,1 МО/дл, що було типовою прогнозованою відповіддю на застосування препарату фVIII. В середині операції відбувалося недостовірне зменшення параметру аФVIII, в середньому, на 2,00 МО/дл. Таке зменшення не потребувало інтраопераційного

застосування препаратів фVIII. Після операції афVIII була достовірно меншою в середньому на 32,80 МО/дл, що, можливо, є наслідком його розпаду у відповідності до типової фармакокінетики препаратів фVIII у пацієнтів без коморбідних захворювань печінки. У порівнянні з КГ достовірна різниця спостерігалася у ті ж періоди. Ознак споживання екзогенного дефіцитного фактора (зменшення активності менше, ніж допустиме значення у відповідності до параметрів типової фармакокінетики для досліджуваної категорії хворих на ГА [11]) не спостерігалася.

Таблиця 2. Показники скринінгової коагулограми при проведенні ЕКС, $M \pm m, n=12$

Період спостереження					
Тести	КГ	До введення фVIII	Через 0,5 год	В середині операції	Через 30 хв після операції
АПТЧ, с	28,30±0,20	75,24±3,72°	27,12±0,98*	26,45±1,96	25,46±3,70
ПЧ, с	16,10±0,11	15,41±0,11°	15,13±0,12°	12,20±0,53*	12,9±0,23°
КФ, г/л	2,80±0,10	2,24±0,03°	2,22±0,03°	4,15±0,08*°	4,21±40,07°

Примітка. *Різниця між даним значенням М та попереднім є статистично значущою; °різниця достовірна у порівнянні з КГ.

Зміни АПТЧ, відповідали динаміці змін афVIII лише до початку хірургічного втручання: відбувалося достовірне скорочення часу утворення згортку в тесті АПТЧ, в середньому, на 48,12 с. Але у подальші періоди спостереження на тлі поступового зменшення афVIII простежувалася тенденція до скорочення показника АПТЧ. У порівнянні з АПТЧ КГ, показник був достовірно меншим лише до введення препарату фVIII. Під час операції відбувалося статистично значуще скорочення ПЧ, та підвищення КФ (в середньому, відповідно, на 2,93 с та 1,93 г/л). Після закінчення операції ці показники змінювалися недостовірно. У порівнянні з аналогічним показником КГ у всі періоди спостереження відбувалося достовірне скорочення ПЧ, а КФ достовірно була меншою від аналогічного параметру КГ до початку хірургічного втручання та значимо більшою в середині та через 30 хв після його закінчення. Ймовірно, до змін параметрів скринінгової коагулограми призвела хірургічна травма та надходження в кров з зони операції активаторів гемостатичних реакцій.

Мінімальна крововтрата становила 310 г, а максимальна – 520 г.

Обговорення

За даними Зоренка та співавт. [12] середній рівень крововтрати у пацієнтів при виконанні ендопротезування суглобів становив 1168 мл. При цьому автори не розглядають в своєму дослідженні окремо групи пацієнтів з урахуванням особливостей коморбідних станів. Але, на думку Witkop та співавт. [13], деякі коморбідні стани можуть зменшувати ефективність ЗГТ та потребують додаткових терапевтичних заходів в процесі клінічного ведення хворих на ГА. На нашу думку, при проведенні хірургічних утручань у хворих на ГА доцільно виділяти групи пацієнтів, які не мають суттєвих впливів коморбідних факторів на систему гемостазу і таких хворих, лікування яких потребує корекції гемостазу у зв'язку з наявністю коморбідності. Зміни реакцій системи гемостазу у пацієнтів з ГА без виражених коморбідних чинників, які можуть впливати на процеси фібриноутворення, можна коригувати лише стандартною ЗГТ з урахуванням даних типової фармакокінетики препарату фVIII у дозі, що буде застосовуватися перед хірургічним утручанням. Оптимальним є підняття активності фVIII до 100 МО/дл. У пацієнтів без коморбідності це досягається шляхом введення препарату фVIII у дозі 50 МО/кг маси тіла [6]. Але необхідно зважати на те, що хворі на ГА за класифікацією ASA відносяться до класу IV [9]. Тому при плануванні хірургічного втручання, навіть за відсутності коморбідних чинників, необхідно враховувати ризики виникнення додаткових, невідомих у передопераційному періоді факторів, які можуть посилювати кровотечу, наприклад, артеріальної гіпертензії.

Таким чином, при проведенні ендопротезування колінних суглобів у хворих на ГА необхідно використовувати широкий спектр заходів щодо діагностики та моніторингу, адекватної гемостатичної терапії у доопераційний період, за необхідності – під час операції та після хірургічного втручання.

Висновки

1. Модуляції активності фактора VIII у хворих на гемофілію А досліджуваної групи при проведенні ендопротезування колінних суглобів відповідають типовій фармакокінетиці препаратів фактора VIII.

2. При відсутності ознак коморбідної патології печінки, підвищеного фібринолізу, артеріальної гіпертензії та при рівні крововтрати, що не перевищує 520 г, замість гемостатичну терапію доцільно проводити орієнтуючись на типову фармакокінетику препаратів фактора VIII, моніторинг його активності під час операції та у післяопераційному періоді.

Література

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 9; 388(10040):187-97.
doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X
2. Gilbert GE. The evolving understanding of factor VIII binding sites and implications for the treatment of hemophilia A. *Blood Rev*. 2019 Jan;33:1-5.
doi: 10.1016/j.blre.2018.05.001.
3. Aledort L, Ljung R, Mann K, Pipe S. Factor VIII therapy for hemophilia A: current and future issues. *Expert Rev Hematol*. 2014 Jun; 7(3): 373-85.
doi: 10.1586/17474086.2014.899896.
4. Castaman G1, Linari S1. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul;11(7):567-76.
doi: 10.1080/17474086.2018.1486704
5. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med*. 2017 Jun 25; 6(7):63.
doi: 10.3390/jcm6070063.
6. Srivastava A1, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1-47.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
7. Hosseini F, Squire SJ, Younger A SE, Shannon CJ. A 13-year review of elective orthopaedic surgery outcomes in patients with hemophilia A and B. *BCM J*. 2019; 61(6): 250-5

References

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 9; 388(10040):187-97.
doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X
2. Gilbert GE. The evolving understanding of factor VIII binding sites and implications for the treatment of hemophilia A. *Blood Rev*. 2019 Jan;33:1-5.
doi: 10.1016/j.blre.2018.05.001.
3. Aledort L, Ljung R, Mann K, Pipe S. Factor VIII therapy for hemophilia A: current and future issues. *Expert Rev Hematol*. 2014 Jun; 7(3): 373-85.
doi: 10.1586/17474086.2014.899896.
4. Castaman G1, Linari S1. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul;11(7):567-76.
doi: 10.1080/17474086.2018.1486704
5. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med*. 2017 Jun 25; 6(7):63.
doi: 10.3390/jcm6070063.
6. Srivastava A1, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1-47.
doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
7. Hosseini F, Squire SJ, Younger A SE, Shannon CJ. A 13-year review of elective orthopaedic surgery outcomes in patients with hemophilia A and B. *BCM J*. 2019; 61(6): 250-5

8. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual. Second Edition. Montréal. World Federation of Hemophilia: 2010: 144.
9. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int. J. Surg.* 2015; 18: 184-90. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.04.079.
10. Павлов ВП, Насонова ВА. Ревмо-ортопедия. Москва: МЕДпресс-информ: 2011: 464.
11. Ющенко ПВ, Семеняка ВІ, Бурнаєва СВ, Авер'янов Є. В., Аношина МЮ, Асса ОВ та ін. Спосіб забезпечення ефективного гемостазу у хворих на гемофілію А при проведенні оперативних втручань. Пат. 120457 Україна, МПК А61К 38/37, А61Р 7/04. Заявник та власник Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». № у 2016 12486; заявл. 08.12.2016; опубл. 10.11.2017, Бюл. 21.
12. Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садькова Н. В., Васильев Д. В., Мишин Г. В., Сампиев М. С., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. *Гематология и трансфузиология.* 2017;62(2):70-74. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74
13. Witkop ML, Peerlinck K, Luxon BA. Medical co-morbidities of patients with haemophilia: pain, obesity and hepatitis C. *Haemophilia.* 2016: Jul; 22 Suppl 5:47-53. doi: 10.1111/hae. 12996.
8. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual. Second Edition. Montréal. World Federation of Hemophilia: 2010: 144.
9. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int. J. Surg.* 2015; 18: 184-90. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.04.079.
10. Pavlov VP, Nasonova VA. *Revmo-ortopediia.* Moskva: MEDpress-inform: 2011: 464.
11. Yushchenko PV, Semeniaka VI, Burnaieva SV Aver'yanov Y. V., Anoshyna MY, Assa OV ta in. Sposib zabezpechennia efektyvnoho hemostazu u khvorykh na hemofiliuu A pry provedenni operatyvnykh vtruchan' . Pat. 120457 Ukraina, MPK A61K 38/37, A61R 7/04. Zaiavnyk ta vlasnyk Derzhavna ustanova «Instytut hematolohii ta transfuziolohii NAMN Ukrainy». № u 2016 12486; zaiavl. 08.12.2016; opubl. 10.11.2017, Biul. 21.
12. Zorenko V. Y., Polyanskaya T. Y., Karpov E. E., Sadykova N. V., Vasiliev D. V., Mishin G. V., Sampiev M. S., Golobokov A. V., Petrovsky D. Y. Experience of joint replacement in the management of haemophilic arthropathy. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2017; 62(2):70-74. (In Russian) doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74
13. Witkop ML, Peerlinck K, Luxon BA. Medical co-morbidities of patients with haemophilia: pain, obesity and hepatitis C. *Haemophilia.* 2016: Jul; 22 Suppl 5:47-53. doi: 10.1111/hae. 12996.

Надійшла 01.11.2019

Контакту: siemleon@meta.ua