

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 31.05.2021
Принята к печати 02.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124

Опыт выполнения трансперитонеальной герниопластики у пациента с тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом

С.А. Шутов, К.И. Данишян, О.В. Щербакова, Л.А. Горгидзе, П.А. Батров,
О.С. Димитриева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Шутов Сергей Александрович,
д-р мед. наук, ведущий научный
сотрудник ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России
Адрес: 125167, Москва,
Новый Зыковский проезд, 4
E-mail: oktava08@mail.ru

Выполнение хирургических вмешательств у больных тяжелой формой гемофилии А, получающих с профилактической целью эмицизумаб, требует выработки протокола ведения периоперационного периода. Цель: представить первый опыт выполнения лапароскопической герниопластики, гемостатической терапии и лабораторного контроля у пациента, страдающего тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение препаратом эмицизумаб. Трансперитонеальная герниопластика была выполнена пациенту 31 года, страдающему тяжелой формой гемофилии А, находящемуся на профилактической терапии эмицизумабом. Гемостатическая терапия рекомбинантным FVIII проводилась в течение 5 сут. Лабораторный контроль (определение FVIII хромогенным и клоттинговым методами, тромбоэластография, определение активированного частичного тромбопластинового времени и титра ингибитора) осуществляли на протяжении 8 сут. Для осуществления полноценного послеоперационного гемостаза потребовалось значительно меньшее количество концентрата FVIII за счет меньшей кратности введений по сравнению с аналогичными хирургическими вмешательствами у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, не получающих профилактическую терапию эмицизумабом. По данным тромбоэластографии ни одного эпизода гиперкоагуляции зарегистрировано не было. Эмицизумаб в монотерапии может обеспечить адекватный гемостаз при хирургических вмешательствах, сопряженных с потенциально низким риском периоперационного кровотечения у больных гемофилией А. В иных ситуациях применение стандартных доз концентрата FVIII на фоне эмицизумаба позволяет контролировать гемостаз в послеоперационном периоде без риска тромботических осложнений. Пациент подписал согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: тяжелая форма гемофилии А, эмицизумаб, хромогенный метод, тромбоэластография

Шутов С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 116–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.05.2021
Accepted 02.07.2021

Transperitoneal hernioplasty in a patient with severe hemophilia A on preventive treatment with emicizumab

S.A. Shutov, K.I. Danishyan, O.V. Shcherbakova, L.A. Gorgidze, P.A. Batrov, O.S. Dimitrieva

National Medical Research Centre for Haematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Sergei A. Shutov,
dr. med. sci., Leading Researcher
at the National Medical Research Centre
for Haematology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 4 Novy Zykovsky Proezd,
Moscow, 125167, Russia
E-mail: oktava08@mail.ru

Performance of surgical interventions in patients with severe hemophilia A on emicizumab requires the development of a protocol for the perioperative period management. Objective. To present the first experience of laparoscopic hernioplasty, hemostatic therapy and laboratory monitoring in a patient with severe hemophilia A on emicizumab. A transperitoneal hernioplasty was performed in a 31-year-old patient with severe hemophilia A on emicizumab. The patient received hemostatic therapy with recombinant FVIII for 5 days. Laboratory parameters (detection of FVIII via chromogenic and clotting methods, thromboelastography, determination of aPTT and FVII inhibitor titer) were monitored for 8 days. For a complete postoperative hemostasis, a significantly smaller amount of FVIII concentrate was required due to the lower frequency of administrations compared to similar surgical interventions in patients with severe hemophilia A who did not receive prophylactic therapy with emicizumab. According to thromboelastography data, not a single episode of hypercoagulation was recorded. Emicizumab monotherapy can maintain adequate hemostasis during surgical procedures associated with a potentially low risk of perioperative bleeding in patients with hemophilia A. In other situations, the use of standard doses of FVIII concentrate concomitantly with emicizumab makes it possible to control hemostasis during postoperative period without the risk of thrombotic complications. The patient has signed a consent to the use of information, including photos, for research purposes and in publications.

Key words: severe hemophilia A, emicizumab, chromogenic method, thromboelastography

Shutov S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 116–124.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124

Гемофилия – одно из наиболее часто встречающихся наследственных, сцепленных с полом заболеваний, основной характеристикой которого является нарушение плазменного звена гемостаза. Распространенность составляет 10–14 больных на 100 000 мужчин. Средний возраст пациентов в настоящее время составляет 37,5 года, средняя продолжительность жизни – 76 лет, ежегодный прирост числа больных – 8–16% [1–3]. С начала 90-х годов прошлого века в целях предотвращения кровотечений, развития гемофилической артропатии и инвалидности стала внедряться схема профилактического (систематического) введения препаратов заместительной гемостатической терапии больным гемофилией [4–7]. В последние годы наряду с плазматическими и рекомбинантными препаратами FVIII для профилактики кровотечений у пациентов, страдающих гемофилией А, используется миметик FVIII эмицизумаб (Hemlibra®, Hoffmann-La Roche, Basel, Швейцария), представляющий собой рекомбинантные биспецифичные гуманизированные моноклональные антитела на основе иммуноглобулина G4, продуцируемые клетками яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК. Эмицизумаб связывает активированный FIX (FIXa) с FX, восстанавливая нормальный каскад свертывания крови в отсутствие физиологической прокоагулянтной активности FVIII у больных гемофилией А. В данном случае мы имеем дело с терапией, не основанной на факторах свертывания. Учитывая значительный период полувыведения эмицизумаба (27 дней) и длительное (до 6 мес после введения последней дозы) влияние на гемостаз, актуальным представляется вопрос выполнения хирургических вмешательств пациентам без отмены профилактической схемы лечения. В настоящий момент в зарубежных источниках описано 308 «малых» (удаление венозных портов, экстракция зубов) и 44 «больших» операции у пациентов, получающих эмицизумаб [8–16]. В 2020 г. были опубликованы результаты 40 (31 «малых» и 9 «больших») хирургических вмешательств у 40 пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Дополнительное введение rFVIIa потребовалось в 89% случаев при «больших» операциях [9]. E. Santagostino и соавт. в 2019 г. представили собственные результаты. В 83,3% «больших» хирургических вмешательств дополнительно вводили препараты FVIII при тяжелой форме гемофилии А или rFVIIa при ингибиторной форме гемофилии. Послеоперационные кровотечения были зафиксированы в 20% наблюдений [8].

Возможность эффективно повышать коагуляционный потенциал крови, применяя современные гемостатические препараты, значительно снижает риск, связанный с оперативным вмешательством.

Использование концентрированных препаратов факторов свертывания коренным образом изменило возможности хирургического лечения больных гемофилией. При этом введение дефицитных факторов свертывания больным гемофилией не переводит их в разряд «обычных» пациентов. По данным ряда авторов, частота послеоперационных осложнений геморрагического характера при плановых операциях у больных гемофилией колеблется от 25 до 32% всех послеоперационных осложнений [17, 18]. Для индивидуального подбора схемы гемостатической терапии (дозы и кратности введения препаратов) и контроля системы гемостаза в реальных физиологических условиях необходимо до хирургического вмешательства и на протяжении всего периоперационного периода оценивать результаты всех возможных гемостатических тестов, как рутинных (хронометрические показатели, прокоагулянтная активность факторов свертывания), так и интегральных (тромбоэластография, ТЭГ) [19–21]. Такой комплексный мониторинг повысит безопасность хирургического вмешательства у больных гемофилией и сведет к минимуму риски геморрагических и тромботических осложнений.

Цель исследования – представить первый опыт выполнения лапароскопической герниопластики, гемостатической терапии и лабораторного контроля у пациента, страдающего тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение препаратом эмицизумаб.

Пациент подписал согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай

Пациент Д., 31 год. Вес 92,6 кг. Диагноз: гемофилия А, тяжелая форма (FVIII ≤ 1%), вправимая косая паховая грыжа слева. Заболевание протекает с типичными геморрагическими проявлениями (спонтанные кровотечения, гемофилическая артропатия). Диагноз установлен в возрасте до 1 года. В детстве отмечались гематурия, десневые кровотечения при смене зубов. Перенесенные операции: в 2016 г. – фиксация пластины для лечения перелома правой плечевой кости и фиксация пластины для лечения перелома правого коленного сустава, в 2019 г. – эндопротезирование правого коленного сустава. Образ жизни активный. Получал трансфузии криопреципитата, с 2006 г. – концентраты FVIII по требованию, с 2018 г. – профилактическую терапию рекомбинантным концентратом FVIII в режиме третичной профилактики (2000–2000–3000 ME/сут). С 2019 г. проведение терапии осложнилось отсутствием периферического венозного доступа.

С октября 2019 г. пациент участвует в клиническом исследовании препарата эмицизумаб. Режим введения эмицизумаба – подкожно в дозе 277,8 мг 1 раз в 2 нед из расчета 3 мг/кг/нед. Во время проведения терапии эмицизумабом у пациента отмечено почти полное прекращение кровотечений.

Выпячивание в левой паховой области появилось в марте 2021 г. Был установлен диагноз вправимой косой паховой грыжи слева, что явилось показанием к выполнению герниопластики в плановом порядке. Хирургическое вмешательство было выполнено 14.04.2021 на 7-е сутки после последнего введения препарата эмицизумаб. Операция – трансперитонеальная герниопластика облегченной, анатомически разработанной сеткой Bard 3D Max LIGHT Mesh. Продолжительность операции составила 115 мин, кровопотеря – 10 мл. Особенностью явилась избы-

Рисунок 1

УЗИ зоны хирургического вмешательства. Сетчатый протез не смещен. Скоплений свободной жидкости (крови) в над- и подсетчатом пространстве нет. Гематомы мягких тканей нет

Figure 1

Ultrasound examination of the surgical area. The mesh was not relocated. Free fluid or blood did not accumulated in the space around of the mesh. There was not a soft tissue hematoma



Сетчатый протез
The mesh prosthesis

Таблица 2

Схема лабораторного контроля

Table 2

Laboratory assays

№	Время Time	Сутки Postoperative day	FVIII и ингибитор (хромогенный метод) FVIII activity/titer of FVIII inhibitor (chromogenic method)	FVIII и ингибитор (клоттинговый метод) FVIII activity/titer of FVIII inhibitor (clotting method)	АЧТВ aPTT	ТЭГ TEG
0	1-е сутки до операции 1 day before surgery	До операции Before surgery	x x	x x	x	x
1	За 30 мин до операции 30 min before surgery	1-е сутки 1 POD	x	x		x
2	Через 8 ч после 4000 ME FVIII 8 h after 4000 ME FVIII		x	x		x
3	Через 12 ч после 2000 ME FVIII 12 h after 2000 ME FVIII		x	x		x
4	Через 24 ч после 2000 ME FVIII 24 h after 2000 ME FVIII	3-и сутки 3 POD	x			x
5	Через 24 ч после 2000 ME FVIII 24 h after 2000 ME FVIII	5-е сутки 5 POD	x			x
6	Через 24 ч после 2000 ME FVIII 24 h after 2000 ME FVIII	6-е сутки 6 POD	x			x
7	Через 48 ч после 2000 ME FVIII 48 h after 2000 ME FVIII	7-е сутки 7 POD	x			x

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
Note. aPTT – activated partial thromboplastin time, TEG – thromboelastography.

точная васкуляризация оболочек семенного канатика и грыжевого мешка. Выделение и мобилизацию тканей в целях более надежного гемостаза выполняли рассекающим диссектором LigaSure Advance LF5544 с энергетической платформой ForceTriad™ (Covidien, США). Дренаж установлен не был для лучшей перитонизации. Через сутки после операции было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) зоны хирургического вмешательства (рисунок 1).

Гематомы в области семенного канатика, крови в брюшной полости, а также гематомы мягких тканей обнаружено не было. Гемостатическая терапия рекомбинантным FVIII проводилась 5 сут. Лабораторный контроль осуществляли на протяжении 8 сут (сутки до операции и 7 последующих суток до выписки из стационара). Схемы гемостатической терапии и лабораторного контроля представлены в таблицах 1, 2.

Геморрагических и тромботических осложнений не было. Препараты, угнетающие фибринолиз, не применялись, тромбопрофилактика не проводилась. Побочных эффектов зарегистрировано

Таблица 1

Схема гемостатической терапии

Table 1

Additional hemostatic therapy

Доза FVIII Dosis FVIII	Время Time	Сутки Postoperative day
4000 ME (40 ME/кг) 4000 ME (40 ME/kg)	За 60 мин до операции 60 min before surgery	1-е сутки 1 POD
2000 ME	Через 8 ч After 8 hours	
2000 ME	Через 12 ч After 12 hours	
2000 ME	Через 12 ч After 12 hours	2-е сутки 2 POD
2000 ME	Через 12 ч After 12 hours	
2000 ME	Каждые 24 ч Every 24 hours	3–5-е сутки 3–5 PODs

не было. Пациент был выписан на 7-е сутки после операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Так как эмицизумаб не требует активации тромбином, для того, чтобы связаться с субстратами, некоторые лабораторные тесты коагуляции, такие как активированное время свертывания и АЧТВ, показывают сокращенное/нормальное время свертывания у пациентов, получающих эмицизумаб. Это приводит к тому, что все анализы коагуляции, основанные на АЧТВ, включая одностадийный анализ (клоттинговые тесты) активности FVIII и анализ Бетезда, будут давать искаженные результаты. Это необходимо учитывать при назначении и интерпретации результатов лабораторных тестов у пациентов, получающих эмицизумаб, и тех, кому препарат был отменен менее 6 мес назад. Для периперационного контроля системы гемостаза (определение прокоагулянтной активности FVIII и титра ингибитора) у нашего больного мы использовали хромогенный метод исследования с бычьим реагентом, который не чувствителен к эмицизумабу и не искажается при его применении. Это позволило определить истинную активность эндогенного и введенного FVIII. Для сравнения определяли прокоагулянтную активность FVIII и титр ингибитора клоттинговым методом. Состояние гемостаза оценивали на анализаторе Sysmex CA-2000 (фирма "Sysmex Corporation", Япония), хромогенный анализ выполняли с использованием бычьих реагентов (Siemens Healthcare Diagnostics, Марбург, Германия). Одновременно определяли коагуляционный потенциал крови интегральным тестом ТЭГ. Измерение параметров ТЭГ проводили согласно стандартной методике на тромбоэластографе TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США). Оценивали следующие параметры: R – время реакции от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм, т. е. время от начала измерения до образования первых волокон фибрина; K – время коагуляции, т. е. время, необходимое для увеличения амплитуды сигнала от 2 до 20 мм, характеризующее кинетику свертывания; α – угол наклона восходящей части ТЭГ, отражающий скорость свертывания, максимальная амплитуда (MA) – параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и плотность образовавшегося сгустка. Коагуляционный индекс (CI) – основной интегральный расчетный показатель, который показывает состояние гемостаза в совокупности, рассчитывали по формуле:

$$CI = -0,1227R + 0,0092K + 0,166MA - 0,1241\alpha - 5,0220 [15].$$

Анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Haemoscope TEG Analytic.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эмицизумаб, являясь миметиком фактора свертывания крови VIII, выполняет его функцию, однако не имеет с ним структурного сходства и не требует этапа активации тромбином для начала работы. Скорость реакций при проведении анализов коагулирующей активности, основанных на внутреннем пути свертывания, зависит от наличия этапа активации. Соответственно, лабораторные тесты, основанные на времени образования фибринового сгустка, одним из слагаемых которого является время активации фактора свертывания крови VIII, при использовании эмицизумаба будут искажены. Как литературные данные, так и результаты нашего наблюдения показывают, что использование клоттинговых методов у пациентов, получающих эмицизумаб, дает искаженные результаты и они не должны применяться у таких больных для оценки активности FVIII.

Мониторинг коагулологического потенциала крови в периперационном периоде позволил нам определить несколько важных позиций, основанных на соотношении определения фактора свертывания хромогенным методом и результатов ТЭГ (рисунки 2–9). Во-первых, профилактическое введение эмицизумаба создает некий буфер системы гемостаза, вполне определенную и устойчивую нижнюю границу коагуляционного потенциала. Вероятно, это является следствием стабильной концентрации эмицизумаба при использовании в любом из зарегистрированных режимов применения, независимо от возраста и других индивидуальных особенностей пациента. Таким образом, исключается возможность возникновения острого массивного кровотечения. При ином геморрагическом событии мы имеем резерв времени для своевременного вмешательства. Во-вторых, не увеличивается риск тромбообразования: поскольку FVIII имеет большее по сравнению с эмицизумабом сродство к FIXa и FX и вытесняет эмицизумаб из связи с указанными факторами, то коагуляционный эффект эмицизумаба и экзогенного FVIII не суммируется. Тактика гемостатической терапии в периперационном периоде может строиться, ориентируясь на прокоагулянтную активность FVIII, его фармакокинетику и фармакодинамику. Этот факт имеет значение при выполнении хирургического вмешательства вне специализированного медицинского центра, оснащенного необходимым лабораторно-диагностическим оборудованием, а также при необходимости назначения периперационной тромбопрофилактики.

Представители рабочей группы по гемостазу Швейцарского общества гематологов и Швейцар-

ской сети гемофилии выступили с заявлением о возможности использования интегральных тестов коагуляции, таких как ТЭГ, для адаптации заместительной терапии в периоперационном периоде и необходимости включения их в исследовательские проекты по оптимальному ведению пациентов, принимающих эмицизумаб [22]. Данная позиция оспаривается Mancuso и соавт. (2016 г.). Авторы указывают на недостаточную стандартизацию ТЭГ цельной крови, несмотря на то, что данный тест регистрирует и коагуляцию, и фибринолиз. Наше клиническое наблюдение показывает объективность показателей ТЭГ для контроля коагулологического потенциала у пациентов, получающих эмицизумаб (рисунки 2–9).

Несомненным положительным фактором является возможность в режиме реального времени оценивать все звенья гемостаза для быстрой ответной реакции при необходимости.

На протяжении 6 сут после операции (рисунки 5–9) мы наблюдали закономерное снижение прокоагулянтной активности FVIII, определяемого хромогенным методом, на фоне уменьшения дополнительной гемостатической терапии. При этом по данным ТЭГ была зафиксирована компенсация коагуляционного потенциала.

Мы получили несколько одинаковых результатов прокоагулянтной активности FVIII клоттинговым методом (FVIII около 500%) вне зависимости

Рисунок 2

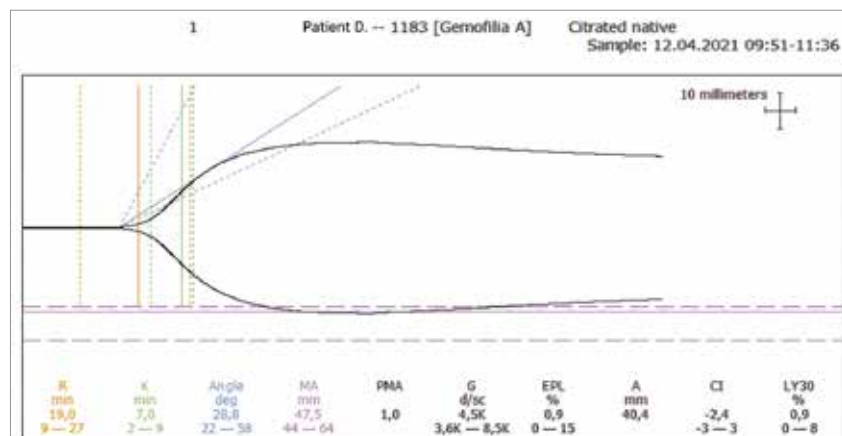
Гемостаз до введения FVIII

Нормокоагуляция по плазменному звену (интервалы R, K и угол α) и тромбоцитарному звену (МА) гемостаза с минимальным лизисом на 30-й минуте. CI (производное от R, K и угла α) направлен в сторону гипокоагуляции, но полностью компенсирован

Figure 2

Hemostasis before FVIII infusion

The coagulation index is directed towards hypocoagulation, but is fully compensated



АЧТВ 26 с (29–38 с)
Ингибитор FVIII (хромогенный метод) 0 БЕ (0–0,60 БЕ)
Активность FVIII (хромогенный метод) < 0,1%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 462%
aPTT 26 с (29–38 с)
FVIII inhibitor titer by chromogenic method 0 BE (0–0.60 BE)
FVIII activity by chromogenic method < 0.1%
FVIII activity by clotting method 462%

Рисунок 3

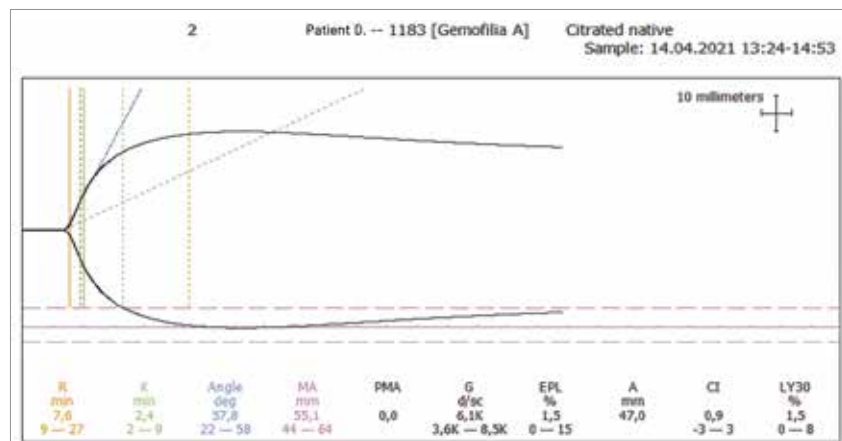
Гемостаз через 30 мин после введения FVIII 4000 ME

Умеренная гиперкоагуляция в фазе инициации (укорочение интервала R) с сохраняющейся тенденцией к гиперкоагуляции в фазе усиления и фазе распространения (при нормальных значениях K и угла α соответственно и нормокоагуляция по тромбоцитарному звену гемостаза (МА))

Figure 3

Hemostasis 30 min after 4000 ME of FVIII infusion

Moderate hypercoagulation in the initiation phase (shortening of the R interval), with a tendency to hypercoagulation in the amplification and propagation phases and normocoagulation in the platelet hemostasis component



Активность FVIII (хромогенный метод) 89,6%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 662%
FVIII activity by chromogenic method 89.6%
FVIII activity by clotting method 662%

Рисунок 4

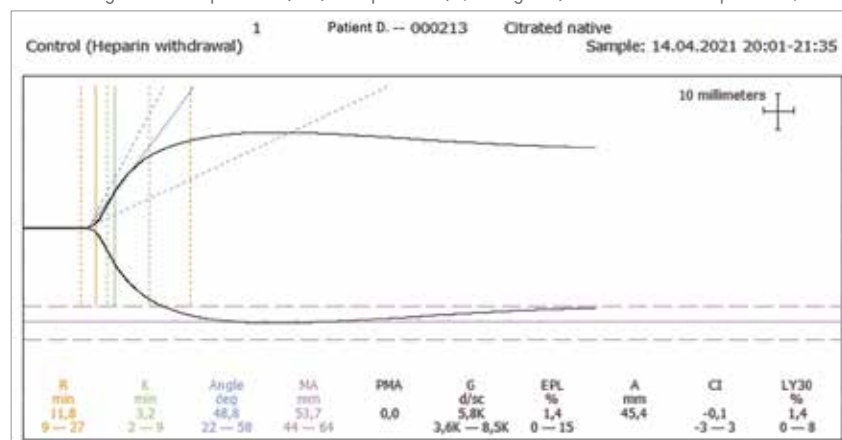
Гемостаз через 8 ч после введения FVIII 4000 МЕ

Нормокоагуляция по тромбоцитарному (МА) и плазменному звену гемостаза (R, К угол α), без отклонения CI, с сохраняющимся минимальным лизисом на 30-й минуте (LY30) 1,4%

Figure 4

Hemostasis 8 hours after 4000ME of FVIII infusion

Normocoagulation on platelet (MA) and plasma (R, K angle α) hemostasis components, without deviation of the coagulation index (CI)



Активность FVIII (хромогенный метод) 66%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 533%
FVIII activity by chromogenic method 66%
FVIII activity by clotting method 533%

Рисунок 5

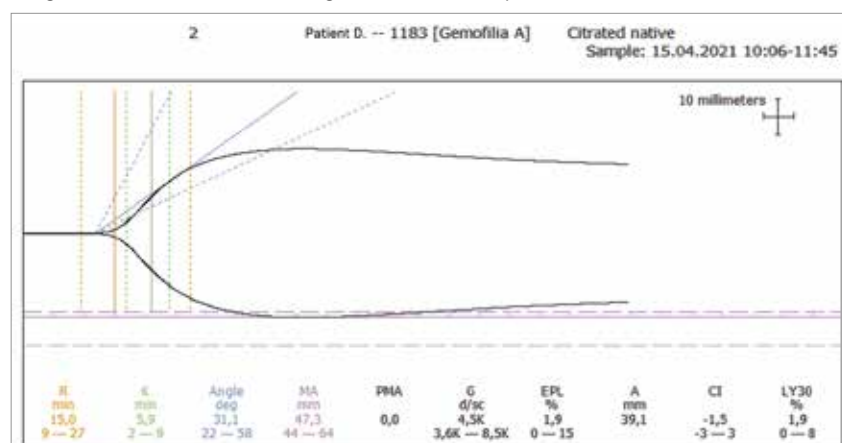
Гемостаз через 12 ч после введения FVIII 2000 МЕ

На рисунках 5-7 нормокоагуляция по двум звеньям гемостаза. CI направлен в сторону гипокоагуляции, но полностью компенсирован

Figure 5

Hemostasis 12 hours after 2000 ME of FVIII infusion

In figures 5-7: there are normocoagulation of two components of hemostasis. The CI is trended to hypocoagulation, but fully compensated



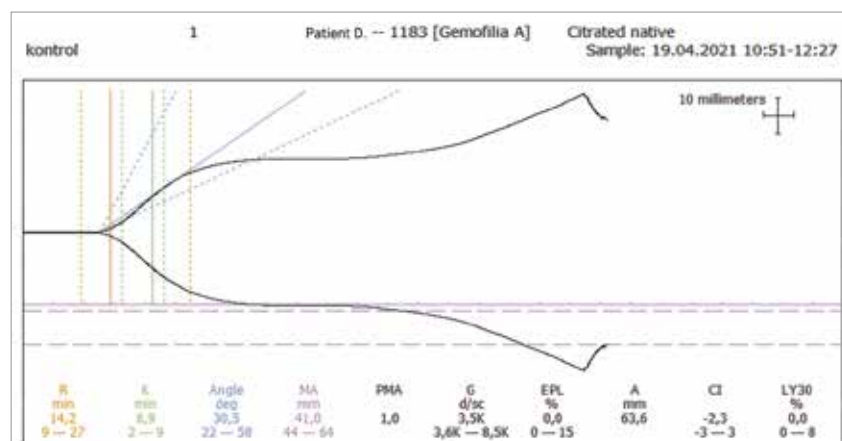
Активность FVIII (хромогенный метод) 60,7%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 577%
FVIII activity by chromogenic method 60.7%
FVIII activity by clotting method 577%

Рисунок 6

Гемостаз через 24 ч после введения FVIII 2000 МЕ и на 3-и сутки после операции. В конце исследования определяется артефакт, возникший в результате механического воздействия на прибор

Figure 6

Hemostasis 24 hours after 2000 ME of FVIII infusion. There is an artefact in the end of assay due to mechanical affect



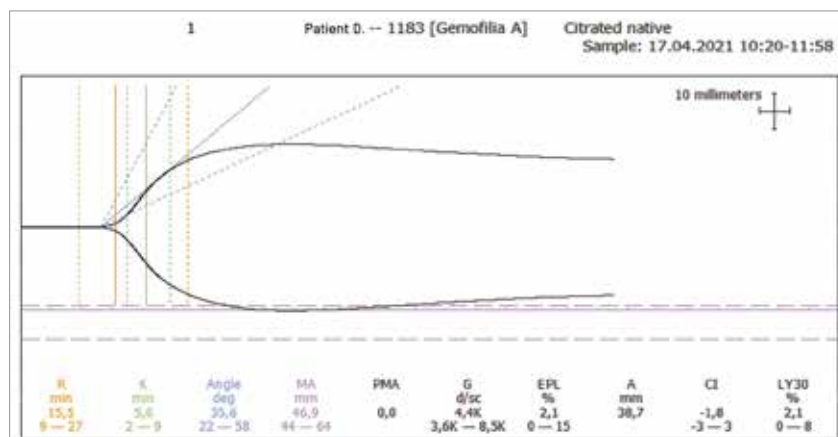
Активность FVIII (хромогенный метод) 29,3%
FVIII activity by chromogenic method was 29.3% at 3 postoperative day

Рисунок 7

Гемостаз через 24ч после введения FVIII 2000ME и на 5-е сутки после операции

Figure 7

Hemostasis 24 hours after 4000ME of FVIII infusion (5 POD)



Активность FVIII (хромогенный метод)

13,9%

FVIII activity by chromogenic method was 13.9% at 5 postoperative day

Рисунок 8

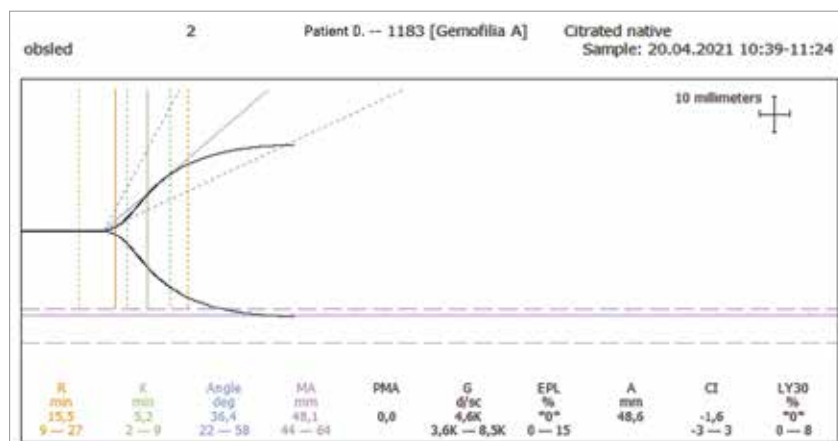
Гемостаз через 24 ч после введения FVIII 2000 ME и на 6-е сутки после операции

На рисунках 8, 9 нормокоагуляция в фазу инициации (среднее значение R), тенденция к гипокоагуляции в фазу усиления (показатель K удлиннен до верхней границы нормы) и в фазу распространения (значение угла α на нижней границе нормы). Компенсированный CI имеет отрицательное значение, т. е. направлен в сторону гипокоагуляции. Показатель тромбоцитарного звена гемостаза (MA) в пределах нормальных значений

Figure 8

Hemostasis 24 hours after 2000 ME of FVIII infusion (6 POD)

In figures 8, 9: The compensated CI is negative, trended to hypocoagulation. The index of the platelet hemostasis component is the maximum amplitude within the normal range



Активность FVIII (хромогенный метод)

12,9%

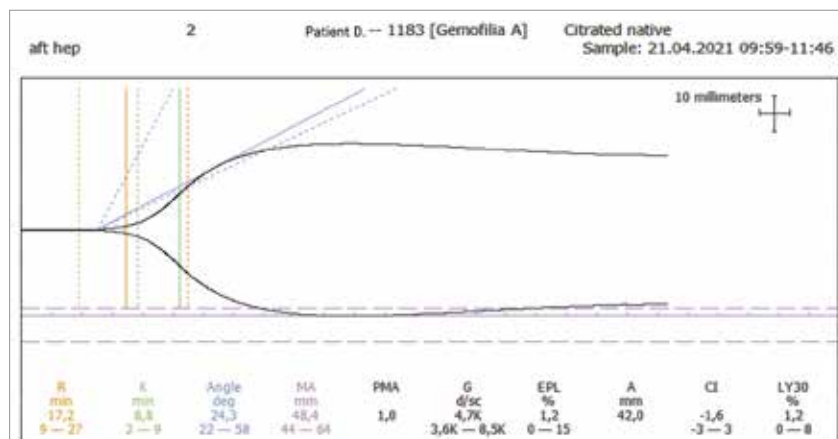
FVIII activity by chromogenic method was 12.9% at 6 postoperative day

Рисунок 9

Гемостаз через 48 ч после введения FVIII 2000 ME и на 7-е сутки после операции

Figure 9

Hemostasis 24 hours after 2000 ME of FVIII infusion (7 POD)



Активность FVIII (хромогенный метод)

1,9%

FVIII activity by chromogenic method was 1.9% at 7 postoperative day

от введения FVIII, после чего прекратили проводить данный тест, поскольку он даже косвенно, ориентировочно не отражает реальной прокоагулянтной активности FVIII в крови пациента, получающего эмицизумаб. Нормальное, характерное для людей без гемофилии, значение АЧТВ (32 с в нашем исследовании) свидетельствует лишь о наличии эмицизумаба в крови и не отражает действительный коагуляционный статус.

Заслуживает, на наш взгляд, отдельного обсуждения тема «больших» и «малых» операций. Имеющееся в настоящее время условное деление представляется достаточно спорным. Значительная раневая поверхность при выполнении «большого» хирургического вмешательства по эндопротезированию сустава располагается поверхностно, не в закрытой полости, что облегчает визуальный контроль кровотечения. Потеря крови во время операции в настоящее время не имеет определяющего значения для гемостаза. Операции внутри полости сустава, как бы длительно не продолжались, не могут осложниться значительным кровотечением в послеоперационном периоде ввиду ограниченности размера полости сустава. При этом вероятность возникновения послеоперационного кровотечения, поздней его диагностики и, соответственно, значительной кровопотери выше при выполнении условно «малой» полостной хирургической операции, такой как холецистэктомия или герниопластика. В связи с этим целесообразным представляется разделение хирургических операций по расположению раневой поверхности относительно апоневротического слоя и брюшины/плевры: до апоневроза, между апоневрозом и париетальной брюшиной/плеврой, внутри брюшной/плевральной полости. Именно риск возможного неконтролируемого послеоперационного кровотечения должен быть основополагающим для условного разграничения оперативных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении гемостатической терапии больным гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного пациента, а именно: компенсаторные механизмы свертывающей системы, коморбидную патологию, изменение клинической ситуации, прием лекарственных препаратов. Проведенные нами ранее исследования показали, что система гемостаза может нормально функционировать (стационарная скорость роста сгустка будет оставаться в пределах своих физиологических значений) даже при дефиците (в диапазоне 5–30% от нормы) активности

факторов свертывания у больных гемофилией без ингибитора [23, 24].

В представленном клиническом наблюдении причинами дополнительного назначения FVIII явились значительная раневая поверхность хорошо кровоснабжаемых оболочек семенного канатика, особенность метода хирургического вмешательства, при котором отсутствует возможность установки дренажа операционной раны, и указания пациента на эпизод гемартроза при физической нагрузке на фоне эмицизумаба.

При назначении дополнительной гемостатической терапии мы ориентировались на результаты коагулологических тестов (хромогенный метод определения прокоагулянтной активности FVIII и ТЭГ), данные объективного инструментального метода исследования (УЗИ) и анализ клинической ситуации. Итогом явилось в два раза меньшее по сравнению с аналогичными хирургическими вмешательствами у больных с тяжелой формой гемофилии А, не получающих профилактическую терапию эмицизумабом, количество примененного концентрата FVIII за счет меньшей дозы и меньшей кратности введений без ущерба для коагуляционного потенциала пациента.

ВЫВОДЫ

1. Возможно безопасно выполнять хирургические вмешательства пациентам, получающим с профилактической целью терапию эмицизумабом, без отмены препарата.
2. Лабораторный контроль системы гемостаза у пациентов, получающих эмицизумаб, необходимо проводить хромогенным методом для определения прокоагулянтной активности FVIII и наличия/отсутствия ингибитора к фактору свертывания, исключить клоттинговый метод, а также тест определения АЧТВ.
3. Интегральный тест ТЭГ является одним из возможных методов контроля гемостаза в периоперационном периоде при применении эмицизумаба.
4. В случае невозможности объективного лабораторного контроля при выполнении экстренного хирургического вмешательства больному гемофилией А вне специализированного медицинского центра необходимо проводить гемостатическую терапию по стандартным схемам назначения концентрата FVIII, косвенно контролируя гемостаз визуально и инструментальными методами исследования.
5. Данные интегрального теста (ТЭГ) показывают, что эмицизумаб в монотерапии может обеспечить адекватный гемостаз при хирургических вмешательствах, сопряженных с низким риском неконтролируемого послеоперационного кровотечения.

6. Наш опыт показывает, что применение FVIII на фоне эмицизумаба обеспечивает адекватный гемостаз во время операции без повышения риска тромботических осложнений, поскольку стабильная концентрация эмицизумаба снижает риск неконтролируемого кровотечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shutov S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2947>

Danishyan K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Shcherbakova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6081-1177>

Gorgidze L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5235-2356>

Batrov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5379-4981>

Dimitrieva O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6430-1740>

Литература

- Fransen van de Putte D.E., Fischer K., Pulles A.E., Roosendaal G., Biesma D.H., Schutgens R.E.G., et al. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilia patients. *Thromb Res* 2012; 130: 157–62.
- Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5): 11–6.
- Fransen van de Putte D.E., Fischer K., Makris M., Tait R.C., Collins P.W., Meijer K., et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2012; 108: 750–5.
- Berntorp E., Astermark J., Björkman S., Blanchette V.S., Fischer K., Giangrande P.L.F., et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9: 1–4.
- Carcao M., Lambert T. Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience. *Haemophilia* 2010; 16: 16–23.
- Collins P.W., Björkman S., Fischer K., Blanchette V., Oh M., Schroth P., et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (2): 269–75.
- Van den Berg H.M. Issues surrounding therapeutic choices for hemophilia patients. *Haematologica* 2004; 89 (6): 645–50.
- Santagostino E., Oldenburg J., Chang T. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (S1): 115.
- Surgical Experience from the Phase III STASEY Trial. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://abstracts.isth.org/abstract/surgical-experience-from-the-phase-iii-stasey-trial-of-emicizumab-prophylaxis-in-persons-with-hemophilia-a-pwaha-with-fviii-inhibitors-data-from-the-second-interim-analysis>. Ссылка активна на 09.09.2020.
- Biron-Andreani C., Diaz-Cau I., Ranc A., Navarro R., Leonardi C., Dischino M., et al. Major surgery management in patients with haemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis without global coagulation monitoring. *Br J Haematol* 2020; 189 (3): e100–3.
- James I., Welsby I.J., Schroder J.N., Onwuemene O.A. Activated Coagulation Time and Hepcon Protamine Titration Device to Manage Unfractionated Heparin During Cardiopulmonary Bypass in a Hemophilia A Patient on Emicizumab. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; S1053–0770 (20): 30853–3.
- Barg A.A., Avishai E., Budnik I., Levy-Mendelovich S., Barazani T.B., Kenet G., et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors – a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27886.
- Paper: A Phase IV, Multicenter, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a with or without FVIII Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. Poster 322. ASH 2020. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://ash.confex.com/ash/2020/web-program/Paper134906.html>. Ссылка активна на 15.07.2021.
- Evans M.S., Davis C., Eyster M.E. Total knee replacement with and without emicizumab: a unique comparison of perioperative management. *Blood Adv* 2020; 4 (5): 855–7.
- Lewandowska M., Randall N., Baker N., Maahs J., Sagar J., Greist A., et al. Management of people with haemophilia A undergoing surgery while receiving emicizumab prophylaxis: Real-world experience from a large comprehensive treatment centre in the US. *Haemophilia* 2021; 27 (1): 90–9.
- Seaman C.D., Ragni M.V. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv* 2019; 3 (11): 1722–4.
- Hazendonk H., Kruij M., Mathôt R., Cnossen M.H. Pharmacokinetic-guided dosing of factor VIII concentrate in a patient with haemophilia during renal transplantation. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016217069.
- Mannucci P.M., Mancuso M.E., Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood* 2012; 119 (18): 4108–14.
- da Luz L.T., Nascimento B., Rizoli S. Thrombelastography (TEG): practical consideration on its clinical use in trauma resuscitation. *Scan J Trauma Res Emerg Med* 2013; 21: 29–42.
- Bischof D., Dalbert S., Zollinger A., Ganter M.T., Hofer C.K. Thrombelastography in the surgical patient. *Minerva Anesth* 2010; 76: 131–7.
- Галстян Г.М., Полеводова О.А., Яковлева Е.В., Щекина А.Е. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями. *Гематология и трансфузиология* 2019; 64 (3): 297–316.
- Fontana P., Alberio L., Albisetti M., Angelillo-Scherrer A., Asmis L.M., Casini A., et al. "Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab." *Swiss medical weekly* 150 (2020): w20422.
- Шутов С.А., Карагюлян С.Р., Данишян К.И. Особенности лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у больных гемофилией. *Хирургия* 2014; (3): 25–31.
- Шутов С.А., Карагюлян С.Р., Данишян К.И. Оптимизация заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией. *Вестник службы крови России* 2015; (2): 68–73.