

Інгібіторна форма гемофілії: періопераційне планування та результати хірургічного втручання в ретроспективному когортному дослідженні

Замісна терапія препаратами факторів згортання крові, спрямована на нормалізацію гемостазу, є обов'язковою умовою будь-якого хірургічного втручання. Проте у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії розвиток антитіл до фактора VIII (FVIII) або фактора IX (FIX) унеможливує проведення адекватної факторозамісної терапії. Тому оперативні втручання у таких хворих пов'язані з високим ризиком тяжких геморагічних ускладнень як під час, так і після операції. Проведено ретроспективне когортне дослідження, метою якого було оцінити вплив інгібіторів на досягнення періопераційного гемостазу, розвиток ускладнень і необхідність змін передопераційного планування у хворих на гемофілію.

Розвиток інгібіторних антитіл до FVIII при гемофілії А або до FIX при гемофілії В є тяжким ускладненням, що унеможливує проведення адекватної факторозамісної терапії [1, 2]. Ризик розвитку інгібіторів протягом життя становить від 25 до 40% при тяжкій формі гемофілії А, тоді як при помірній і легкій формах кумулятивний ризик упродовж життя сягає 5-15% [3, 4]. Розвиток інгібіторів відбувається рідше при гемофілії В і майже винятково спостерігається при тяжкій формі із позитивним ризиком від 1 до 10% [1, 4-6].

Окрім тяжкості захворювання, з розвитком інгібіторів асоційовані й інші генетичні та негенетичні фактори ризику: вік і режим введення при першій експозиції, тип лікування (профілактика чи лікування за потребою), імунні фактори ризику (хірургічне втручання, травма чи інфекція) [7, 8].

Залежно від пікових титрів антитіл виділяють інгібітори з низькими титрами (ІНТ) та інгібітори з високими титрами (ІВТ). ІНТ характеризуються сталим рівнем антитіл ≤ 5 одиниць Бетезда (БО)/мл, незважаючи на повторну експозицію препаратами факторів згортання, тоді як у разі ІВТ у будь-який час вміст інгібіторів > 5 БО/мл [12-15]. Інгібітори до концентратів FVIII при гемофілії А можна усунути за допомогою індукції імунної толерантності, що передбачає часте та регулярне введення концентратів фактора протягом тривалого часу (від кількох місяців до років) [12, 16].

Хоча розвиток інгібіторів у хворих на гемофілію В трапляється рідше, інгібітори можуть бути асоційовані з анафілактоїдними реакціями на замісну терапію FIX та нефрозом під час індукції імунної толерантності [18]. Це обмежує застосування та загальну ефективність індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В. Інші методи лікування, описані в літературі, включають плазмаферез для зниження рівня інгібіторів і десенсибілізацію для пригнічення розвитку реакцій, щоб дати змогу використати індукцію імунної толерантності [18-20].

Пацієнти зі стабільно високими титрами інгібіторів потребують введення препаратів обхідної (шунтуючої) дії, таких як концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) [21] та рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) [22].

Наявність інгібіторів впливає на можливість контролю гемостазу й ускладнює виконання хірургічних втручань [23]. До 1990 року хірургічні операції у пацієнтів з інгібіторами проводилися рідко і часто були невідкладними. Проте відтоді накопичився значний хірургічний досвід у цієї категорії пацієнтів [24, 25]. Завдяки удосконаленню опцій лікування та ретельному плануванню хірургічні втручання сьогодні часто безпечно виконуються у хворих на гемофілію з інгібіторами [24].

У пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії вивчали безпеку й ефективність шунтуючих агентів для досягнення періопераційного гемостазу. При цьому повідомлялося про досягнення періопераційного гемостатичного контролю під час 70-100% хірургічних процедур із застосуванням або КАПК [26, 27], або rFVIIa [28, 29]. Післяопераційні ускладнення (транзиторні післяопераційні гематоми, інфекції рани та смерть) зафіксовано приблизно у 15% процедур [27, 29].

Хоча періопераційний гемостаз і ускладнення оцінювали у хворих з інгібіторною формою гемофілії, періопераційні результати за аналогічними процедурами та подібними групами пацієнтів відповідно до статусу наявності інгібіторів не порівнювали. Проведено ретроспективне когортне дослідження, метою якого було оцінити вплив інгібіторів на досягнення періопераційного гемостазу, розвиток ускладнень і необхідність внесення змін до передопераційного планування, що можуть бути пов'язані з розвитком як гемостатичних, так і негемостатичних ускладнень.

Методи

Використовуючи дані, зафіксовані в хірургічній базі даних Центру гемофілії та тромбозу Індіани (США), проведено ретроспективне когортне дослідження.

Учасники

Могли бути включені в дослідження всі пацієнти з основним діагнозом гемофілія А або В, які перенесли хірургічне втручання. Операції у пацієнтів з хворобою фон Віллебранда та іншими геморагічними розладами були виключені. Також були виключені записи про операції з відсутньою датою втручання або без унікального ідентифікатора операції.

Змінні дослідження

Наявність інгібіторів оцінювалась як присутні або відсутні на момент хірургічного втручання. При цьому операції за наявності інгібіторів категоризувалися як ІНТ у разі передопераційних титрів інгібіторів ≤ 5 БО/мл, незважаючи на повторну експозицію препаратами факторів згортання, або ІВТ, якщо передопераційні титри інгібіторів були > 5 БО/мл у будь-який час. Третя категорія – з титрами інгібіторів, не визначеними перед операцією через наявність в анамнезі стійких інгібіторів, коли як гемостатичний агент використовували шунтуючі препарати.

Досягнення адекватного періопераційного гемостатичного контролю оцінювали як первинний результат [1]. Гемостатичний контроль визначався як адекватний, якщо він був відмінним або добрим, і як неадекватний, якщо був задовільним, поганим або взагалі відсутнім, на основі рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії (WFH) щодо мінімальної періопераційної крововтрати та переливання компонентів крові, порівнянних з популяцією без гемофілії [13].

Вторинні результати включали як гемостатичні, так і негемостатичні ускладнення (наприклад, інфекції, лихоманку, алергічні реакції, тромбоемболії), а також відхилення від передопераційного плану. Дані про післяопераційні ускладнення збирали протягом 2 тижнів спостереження шляхом перегляду карт, телефонних контактів та інформації з виписок із клінічної карти пацієнта. Дані про спостереження тривалістю понад 2 тижні також брали зі звітів пацієнтів.

Характеристики пацієнтів на момент операції (вік, маса тіла, стать, тип та тяжкість гемофілії), а також характеристики процедури (тип планування – планове чи екстрене, тип операції – велика чи мала, умови – стаціонар або амбулаторно), період збору даних (ретроспективний чи проспективний) та рекомендації щодо антифібринолітиків були ідентифіковані як потенційні фактори змішування і контролювалися в аналізі. Хірургічні процедури класифікувалися як великі або малі з урахуванням рівня хірургічної інвазивності (визначеної за необхідністю загально-го чи спинномозкового знеболювання, потреби в дихальній підтримці та проникнення в основну порожнину тіла), клінічного судження та рекомендацій WFH щодо запланованої кількості послідовних періопераційних днів гемостатичної підтримки [32, 33].

Результати

Опис хірургічних втручань в осіб з гемофілією А та В

Протягом 22 років дослідження (1998-2019) у центрі було проведено 1492 хірургічні процедури в 539 осіб з гемофілією. Більшість популяції склали дорослі (69,2%); чоловіки (91,2%), хворі на гемофілію (67,8%), з тяжкою формою захворювання (44,3%), яким була проведена мала процедура (63,8%). Більшість втручань були виконані

в стаціонарних умовах, головним чином у період проспективного збору даних (2006-2019).

Загалом 72 (4,8%) процедури були проведені в 20 (3,7%) пацієнтів з інгібіторами. ІВТ були в 37,5% (27/72) із них, ІНТ – у 18,1% (13/72), а титр інгібіторів на час операції не тестувався у 44,4% (32/72) пацієнтів, які мали стійкі інгібітори в анамнезі.

Періопераційний гемостаз, ускладнення та відхилення від плану операції

Адекватний гемостаз був досягнутий у 88,7% усіх процедур. Відносний ризик (ВР) неадекватного періопераційного гемостазу був вищим для процедур за наявності інгібіторів порівняно з процедурами без інгібіторів (ВР 4,10; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,89-5,83; $p < 0,001$). З урахуванням віку, діагнозу, стаціонарного чи амбулаторного лікування, періоду збору даних, застосованого гемостатичного препарату та типу хірургічного планування (екстрена чи планова операція) скоригований ВР (сВР) неадекватного періопераційного гемостазу був у 3,78 разу вищим при процедурах із наявністю інгібіторів (сВР 3,78; 95% ДІ 1,89-7,56; $p < 0,001$). Фактори, асоційовані з неадекватним періопераційним гемостазом, включали екстрені операції (ВР 1,88; 95% ДІ 1,04-3,41; $p = 0,037$) порівняно з плановими та стаціонарними втручаннями (ВР 3,02; 95% ДІ 1,25-7,23; $p = 0,014$).

Ускладнення (гемостатичні, такі як венозна тромбоемболія, та негемостатичні, наприклад, інфекції й інфаркт міокарда) частіше виникали після процедур за наявності інгібіторів, ніж без них (31,7 проти 14,6%; сВР 1,25; 95% ДІ 0,63-2,49; $p = 0,526$). Однак не було статистично значущої різниці між операціями за наявності інгібіторів та без них. Загалом про ускладнення повідомлялося після 96 (16,3%) процедур, вони включали кровотечу ($n = 28$), лихоманку ($n = 22$), тромбоз ($n = 5$), анемію ($n = 6$), розвиток інгібіторів ($n = 6$), інфекції ($n = 14$) та біль ($n = 22$). Стаціонарні операції асоціювалися з вищою частотою ускладнень порівняно з амбулаторними процедурами (сВР 4,86; 95% ДІ 1,86-12,69; $p = 0,001$). У процедурах у період проспективного збору даних спостерігалася менша частота ускладнень порівняно з тими, що були виконані за час ретроспективного збору даних (сВР 0,5; 95% ДІ 0,32-1,92; $p < 0,001$).

Відхилення від хірургічного планування також траплялися частіше при процедурах за наявності інгібіторів (70,8 проти 39,5%; сВР 1,47; 95% ДІ 1,12-1,93; $p = 0,005$). Стаціонарні операції асоціювалися з вищою частотою відхилень від хірургічного планування, ніж амбулаторні (сВР 1,45; 95% ДІ 1,02-2,07; $p = 0,041$), а процедури, виконані протягом періоду проспективного збору даних, були пов'язані з вищою частотою відхилень від хірургічного планування порівняно з тими, що були проведені за час ретроспективного збору даних (сВР 1,52; 95% ДІ 1,21-1,92; $p < 0,0011$).

Висновки

Розвиток інгібіторів становить ризик для ефективності замісної терапії факторами згортання, а також для успішного періопераційного ведення хворих на гемофілію, які потребують хірургічного втручання. У даному дослідженні оцінки 1492 хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією наявність інгібіторів на момент операції була пов'язана з несприятливими клінічними наслідками, включаючи підвищений ризик неадекватного періопераційного гемостазу, ризик виникнення ускладнень і підвищений ризик відхилення від передопераційного планування. Тому стратегії, спрямовані на протидію розвитку інгібіторів, мають бути пріоритетними при менеджменті пацієнтів цієї групи, щоб уникнути небажаних періопераційних наслідків.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд: Olasupo O.O., Nakar C., Haddix C. et al. Inhibitors in hemophilia: association with surgery plans and outcomes in a retrospective cohort study. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023; 7(7): 102228. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102228>.

Підготувала Анна Хиць



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЄНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴**



Набута гемофілія А

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:

ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.

