Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
4 ТОМ 4 2017

Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии

Г.М. Галстян[1], О.А. Полеводова[1], И.В. Терехова[1], Н.И. Коняшина[1], Т.Ю. Полянская[1], В.Ю. Зоренко[1], Д.А. Кудлай[2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; [2]АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123317, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: *Геннадий Мартинович Галстян gengalst@gmail.com*

Введение. *Проблемой применения рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (rFVIIa) при ингибиторной гемофилии является сложность лабораторной оценки терапии. Стандартные клоттинговые тесты изменяются, однако, как правило, не нормализуются.*

Цель работы *– изучить возможность использования стандартных клоттинговых тестов (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ)) для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa у больных с ингибиторной гемофилией.*

Материалы и методы. *В исследование были включены 20 взрослых больных с ингибиторной гемофилией. На момент включения в исследование у пациентов не было признаков кровотечения, FVIII в плазме был < 1 %, ингибитор к FVIII – в титре от 5 БЕ/мл до 463 БУ/мл. Больные получали однократно rFVIIa (Коагил-VII) в дозе 90 мкг/кг. До введения rFVIIa, а затем через 15, 30 и 60 мин, 2 и 24 ч исследовали АЧТВ, ПВ, эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП), проводили тромбоэластографию (ТЭГ).*

Результаты. *Исходно у всех больных было удлиненное АЧТВ, которое уменьшилось через 15 мин после введения rFVIIa и сохранялось значимо меньше до 120 мин, но оставалось почти в 2 раза выше нормы. ПВ также значимо уменьшилось через 15 мин после rFVIIa. На ТЭГ до введения rFVIIa сгусток не образовывался, через 15 мин после инъекции параметры ТЭГ приблизились к норме, гемостатический эффект сохранялся 2 ч. ЭТП повысился через 15 мин после применения rFVIIa, повышение сохранялось в течение 60 мин. Имелась сильная корреляция между временем от начала измерения до образования первых волокон фибрина (R) и АЧТВ ($r = 0,74$; $p = 0,001$), максимальной амплитудой (MA) и АЧТВ ($r = -0,70$), между ПВ и R ($r = 0,79$; $p = 0,01$), ПВ и MA ($r = -0,76$, $p = 0,01$). Не было корреляции между ЭТП и АЧТВ, ЭТП и R. С помощью ROC-анализа установлено, что укорочение АЧТВ после введения rFVIIa на 17 с и более или на 22 % и более от исходной величины ассоциируется с нормализацией R и MA. Изменения ПВ хуже позволяли дискриминировать нормальные значения ТЭГ.*

Заключение. *Укорочение АЧТВ после введения rFVIIa у больных с ингибиторной гемофилией на 17 с и более или на 22 % и более от исходной величины может быть использовано для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa в случаях, когда невозможно или недоступно выполнение ТЭГ.*

Ключевые слова: *гемофилия, ингибиторная форма, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тест генерации тромбина, тромбоэластография*

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38

The use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in hemophilia patients with inhibitor

G.M. Galstyan[1], O.A. Polevodova[1], I.V. Terekhova[1], N.I. Konyashina[1], T.Yu. Polyanskaya[1], V.Yu. Zorenko[1], D.A. Kudlay[2]

[1]National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia; [2]JSC "Generium"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123317, Russia

Introduction. *The Problem of the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in hemophilia patients with inhibitors is the complexity of the laboratory evaluation of the therapy. After rFVIIa administration standard clothing tests are changing, however, are not normalized.*

The aim of this study *was to investigate the possibility of using standard clothing tests (activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT)) to assess the efficiency of hemostatic therapy with rFVIIa in hemophilia patients with inhibitors.*

The aim of this work is to investigate the possibility of using standard clothing tests (activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT)) to assess the efficiency of hemostatic therapy with rFVIIa in patients with inhibitory hemophilia.

Materials and methods. *20 male hemophilia patients with inhibitors were included in the study.*

At the time of study inclusion none patients had signs of bleeding. Plasma levels of FVIII were < 1 %, FVIII inhibitor titers were from 5 BU/ml to 463 BU/ml. All patients received rFVIIa (Coagil-VII) at a dose of 90 μg/kg. Before the administration of rFVIIa and then in 15, 30 and 60 min, 2 and 24 h the APTT, the PT, the endogenous thrombin potential (ETP) and thromboelastography (TEG) parameters (reaction time – R, maximum amplitude – MA) were evaluated.

Results. *Before rFVIIa administration all patients had prolonged APTT. 15 min after administration of rFVIIa APTT shortened and remained shorter than baseline level, but 2 times longer than normal ranges during 2 hours. The PT also significantly decreased in 15 min after the rFVIIa administration. Prior to treatment patients had minimal to no clotting detectable by TEG. Administration of rFVIIa led to normalization of TEG traces in the most of the patients in 15 min.*

Elevated by TEG hemostatic effects persisted for 2 h. The ETP increased in 15 min after rFVIIa administration. This increase of ETP persisted for 60 min. There were strong correlations between R and APTT ($r = 0.74$; $p = 0.001$), between MA and APTT ($r = 0.70$), between PT and R ($r = 0.79$; $p = 0.01$), PT and MA ($r = 0.76$; $p = 0.01$). There were no correlations between ETP and APTT, and between ETP and R. The shortening of the APTT after rFVIIa administration for 17 s and more or for 22 % and more from the baseline levels were associated with the normalization of R and MA. Changes of the PT poorly allowed to discriminate normal values of TEG.

Conclusion. *Shortening of the APTT after rFVIIa administration in hemophilia patients with inhibitor for 17 s and more or for 22 % and more from the initial value can be used to assess the hemostatic efficiency of rFVIIa therapy.*

Key words: *hemophilia, inhibitory form, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin generation test, thromboelastography*

Введение

Рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa) разработан и одобрен для лечения больных с врожденной гемофилией, протекающей с наличием ингибитора, а также для пациентов с приобретенной формой гемофилии [1]. Применение rFVIIa при наличии ингибиторов к факторам свертывания обусловлено его шунтирующим действием на систему гемостаза. Одной из проблем применения rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии является сложность лабораторной оценки эффективности терапии. У пациентов с ингибиторной формой гемофилии нормальный уровень FVII в крови, в норме лишь 1 % циркулирующего FVII находится в активированной форме, количество же фактора, необходимого для шунтирующего действия, значительно больше [2], поэтому после введения rFVIIa содержание FVII значительно повышается, но это повышение не коррелирует с его гемостатическим эффектом. Оценка эффективности терапии по клиническим признакам, таким как уменьшение темпа кровопотери, проявлений геморрагического синдрома, потребления инфузионных сред и компонентов крови, отсутствие кровотечений при инвазивных вмешательствах, не может быть признана удовлетворительной, поскольку она неточна, производится отсрочено, не всегда достоверна, сложно подбирать дозы препарата. Стандартные клоттинговые тесты изменяются после введения rFVIIa. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у больных с ингибиторной формой гемофилии укорачивается под действием rFVIIa, однако, как правило, не нормализуется, укорочение протромбинового времени (ПВ) отражает активацию внешнего пути свертывания, которая может не коррелировать с гемостатическим эффектом rFVIIa [3–7].

В этой связи для оценки эффективности препарата используются интегральные тесты, в частности тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (РОТЭМ), тест генерации тромбина, которые позволяют даже титровать дозу rFVIIa во время оперативных вмешательств у больных с ингибиторной формой гемофилии [3, 5, 8, 9].

В то же время далеко не во всех медицинских учреждениях, в которых оказывается помощь больным с ингибиторной формой гемофилии, имеется возможность выполнить ТЭГ или РОТЭМ. Поскольку под действием rFVIIa клоттинговые тесты претерпевают изменения, нами было высказано предположение, что по их изменениям, даже выходящим за пределы референсных значений, можно оценить эффективность гемостатической терапии rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии.

Цель настоящей работы – изучить возможность использования стандартных клоттинговых тестов (АЧТВ, ПВ) для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии.

Материалы и методы

Характеристика больных

Исследование было одобрено Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра гематологии. Больные включались в исследование после подписания информированного согласия, составленного в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. В исследование были включены 20 взрослых мужчин, больных врожденной гемофилией А, течение которой осложнилось появлением ингибитора к фактору свертывания крови VIII в титре ≥ 5 БЕ/мл. На момент включения в исследование ни у одного из пациентов не было признаков кровотечения. Возраст больных колебался от 20 до 54 лет (медиана – 34 года). У всех пациентов плазменная активность FVIII была меньше 1 % и определялся ингибитор к FVIII в титре от 5 до 463 БЕ/мл (медиана – 14 БЕ/мл).

Каждый больной, включенный в исследование, получал однократно rFVIIa (Коагил-VII, АО «ГЕНЕРИУМ», Российская Федерация) в дозе 90 мкг/кг массы тела внутривенно. У больных до введения rFVIIa, а затем через 15, 30 и 60 мин, 2 и 24 ч исследовали АЧТВ, ПВ, выполняли тест генерации тромбина, ТЭГ.

Пробы крови получали путем пункции периферической вены иглами 21g и собирали в вакуумные пробирки VACUTAINER®, содержащие 3,2 % цитрат натрия. Пробирки с кровью, предназначенной для ТЭГ, сразу же направлялись для выполнения исследования.

Для выполнения коагуляционных тестов, измерения плазменной активности FVII, теста генерации тромбина получали бедную тромбоцитами плазму. Бедную тромбоцитами плазму приготовляли путем центрифугирования цитратной крови со скоростью 2500 g в течение 15 мин при температуре 15–25 °С. Полученные образцы плазмы хранились в замороженном состоянии при температуре –70 °С до последующего анализа. Образцы плазмы оттаивали при температуре 37 °С непосредственно перед началом выполнения анализа.

АЧТВ, ПВ в плазме определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 фирмы “Sysmex Corporation” (Япония) с использованием реагентов фирмы “Dade Behring” (Германия).

Тест генерации тромбина осуществляли с помощью специфического медленного флюорогенного субстрата Z Gly Gly Arg AMC, при расщеплении которого тромбином образуется сильно флюоресцирующий продукт. Регистрировали кинетику возникновения и последующего исчезновения тромбина в плазме крови после активации свертывания. Для выполнения теста в ячейки стандартного плоскодонного 96-луночного планшета помещали по 90 мкл образцов бедной тромбоцитами плазмы, к которым добавляли по 10 мкл 5 мМ раствора медленного флюорогенного субстрата. Планшет инкубировали 3–5 мин при температуре 37 °С. Затем в ячейки многоканальной пипеткой одновременно вносили по 25 мкл раствора активатора и быстро перемешивали. В качестве активатора использовали раствор тромбопластина из теста для определения ПВ, разбавленный в 250 раз буфером (20 мМ HEPES (N-2 гидроксиэтилпиперазин-2-этаносульфоновой кислоты), 140 мМ NaCl, pH 7,5), содержащим дополнительно 100 мМ $CaCl_2$. Момент внесения активатора и перемешивания являлся началом отсчета времени реакции. Запись флюоресценции AMC, возникающего при гидролизе субстрата тромбином, образующимся в ходе свертывания, осуществляли при температуре 37 °С непрерывно на протяжении 90 мин с помощью флюориметрического ридера Appliskan (“Thermo Fisher Scientific”, Финляндия) (λ возбуждения = 355 нм, λ испускания = 460 нм). Результаты эксперимента представляли собой зависимости интенсивности флюоресценции в относительных единицах от времени. Чтобы перевести условные единицы флюоресценции в абсолютные концентрации AMC, для каждого опытного образца проводили калибровку сигнала. Площадь под кривой зависимости концентрации тромбина от времени, или эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП), использовали для количественного выражения генерации тромбина.

Для выполнения ТЭГ использовали стабилизированную цитратом кровь. Измерение параметров ТЭГ проводили согласно стандартной методике на TEG 5000 (“Haemoscope Corporation”, США). Рекальцификацию пробы 340 мкл цитратной крови осуществляли добавлением в ячейку 20 мкл раствора 0,2 М хлорида кальция. 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, максимальную амплитуду (МА) – параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования, – полимеризацию фибрина и плотность образовавшегося сгустка.

Статистика

Использовали методы описательной статистики, сравнения выборок, парный критерий Стьюдента, корреляционный анализ, метод ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) [10, 11]. Уровень статистической значимости *p* был принят равным 0,05.

Результаты

До введения rFVIIa у всех больных определялось удлиненное АЧТВ, которое достоверно уменьшилось уже через 15 мин и сохранялось значимо меньше до 120 мин после введения фактора, но оставалось почти в 2 раза выше верхней границы референсного значения (норма до 35 с). На следующие сутки АЧТВ возвращалось к исходным значениям (табл. 1).

ПВ также значимо уменьшилось через 15 мин после введения rFVIIa, это уменьшение сохранялось в течение 2 ч (см. табл. 1).

При выполнении ТЭГ до введения фактора у всех больных сгусток не образовывался и на ТЭГ была прямая линия (рис. 1). Уже через 15 мин после инъекции rFVIIa параметры ТЭГ (показатели R, МА) приблизились к норме (см. табл. 1 и рис. 1). Гемостатический эффект по данным ТЭГ сохранялся в течение 2 ч и через 24 ч он не определялся.

ЭТП значимо повысился через 15 мин после введения rFVIIa, его повышение сохранялось в течение 60 мин, через 2 и 24 ч значения ЭТП у больных до и после введения rFVIIa практически не различались (см. табл. 1).

Для выявления связи между изменениями клоттинговых тестов и интегральными тестами оценки гемостаза в ответ на введение rFVIIa мы использова-

Таблица 1. *Параметры гемостаза до и после введения rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии*

Параметр	Время от введения rFVIIa					
	до введения rFVIIa	*15 мин*	*30 мин*	*60 мин*	*2 ч*	*24 ч*
АЧТВ, с	109,7 66,5–163,1	67,2* 58–86	68,8* 58,9–98,2	69,6* 62,2–105,6	73,4* 64,2–98,2	119,9 72–149,2
ПВ, с	11,3 9,9–12,4	7,4* 6,8–7,8	7,5* 7,1–8,2	7,5* 7–8,4	7,8* 7,1–8,6	11,4 9,7–12,5
R, мин	НС	27,2 12,2–86	24 7,6–85,3	27,4 11,7–89,2	28,8 16,6–90,2	НС
МА, мм	НС	56,1 28–69,9	58,8 29,6–75,3	57,6 40,3–68,3	55,6 10,9–74,9	НС
ЭТП, нМ/90 мин	691 332,7–912	818,3* 372,9–943,6	730,1* 383,2–1006,3	728,6* 633,2–966,9	716,6 435,8–843,4	757,1 452,9–827,2

Примечание. *НС – нет свертывания; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с данными до введения rFVIIa в парном критерии Стьюдента.*

Table 1. *The parameters of haemostasis before and after administration of rFVIIa in patients with inhibitory form of hemophilia*

Parameter	Time after administration of rFVIIa					
	before administration of rFVIIa	*15 min*	*30 min*	*60 min*	*2 h*	*24 h*
APTT, s	109.7 66.5–163.1	67.2* 58–86	68.8* 58.9–98.2	69.6* 62.2–105.6	73.4* 64.2–98.2	119.9 72–149.2
PT, s	11.3 9.9–12.4	7.4* 6.8–7.8	7.5* 7.1–8.2	7.5* 7–8.4	7.8* 7.1–8.6	11.4 9.7–12.5
R, min	NC	27.2 12.2–86	24 7.6–85.3	27.4 11.7–89.2	28.8 16.6–90.2	NC
MA, mm	NC	56,1 28–69.9	58,8 29.6–75.3	57,6 40.3–68.3	55.6 10.9–74.9	NC
ETP, nM/90 min	691 332.7–912	818.3* 372.9–943.6	730.1* 383.2–1006.3	728.6* 633.2–966.9	716.6 435.8–843.4	757.1 452.9–827.2

Note. *NC – no coagulation; * – differences were statistically significant ($p < 0.05$) compared with data before the administration of rFVIIa comparing the means of two samples with the Student's-t test.*

ли корреляционный анализ и ROC-анализ. Имелась сильная корреляция между АЧТВ и параметрами ТЭГ: положительная корреляция между R и АЧТВ ($r = 0,74$; $p = 0,001$) и отрицательная корреляция между МА и АЧТВ ($r = –0,70$). Имелась также сильная положительная корреляция ПВ с R и отрицательная с МА (табл. 2). Не выявлено корреляции между ЭТП и АЧТВ, ЭТП и R. Имелась слабая корреляция между ЭТП и МА (см. табл. 2).

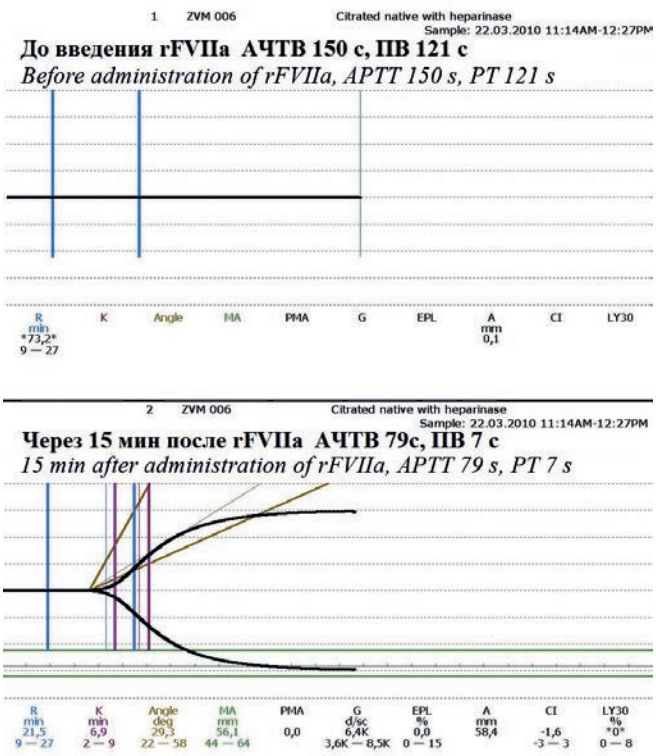
Поскольку исходно у всех больных удлинение АЧТВ было выражено в разной степени, после введения rFVIIa оно укорачивалось до разных значений, поэтому при проведении ROC-анализа мы оценивали не абсолютное значение АЧТВ, а его изменения на

Таблица 2. *Результаты корреляционного анализа между параметрами ТЭГ, клоттинговыми тестами и ЭТП*

Параметр	АЧТВ	ПВ	ЭТП
R	$r = 0,74$; $p = 0,001$	$r = 0,79$; $p = 0,01$	$r = 0,2$; $p = 0,96$
MA	$r = –0,70$; $p = 0,001$	$r = –0,76$, $p = 0,01$	$r = 0,43$; $p = 0,01$

Table 2. *The results of correlation analysis between parameters of TEG, clotting tests and ETP*

Parameter	APTT	PT	ETP
R	$r = 0.74$; $p = 0.001$	$r = 0.79$; $p = 0.01$	$r = 0.2$; $p = 0.96$
MA	$r = –0.70$; $p = 0.001$	$r = –0.76$, $p = 0.01$	$r = 0.43$; $p = 0.01$



ТЭГ больного до и после введения rFVIIa. После введения rFVIIa через 15 мин ТЭГ нормализовалась, АЧТВ хотя и сократилось со 150 до 79 с, однако оставалось значительно выше нормы

TEG of the patient before and after administration of rFVIIa. After the administration of rFVIIa in 15 min TEG normalized, APTT although decreased from 150 to 79 s, but still remained significantly above the normal level

введение rFVIIa. Данные сравнивали с параметрами ТЭГ, при этом за допустимые уровни, при которых формируется сгусток по ТЭГ, считали значения R, равные 27 мин и менее, и значения MA, равные 44 мм и более.

Установлено, что после введения rFVIIa укорочение АЧТВ на 17 с и чувствительностью более 91 % и специфичностью более 62 % ассоциируется с нормальным периодом R (AUC (area under curve – площадь под фармакокинетической кривой) – 0,77; p = 0,0003) и нормальной MA (чувствительность – 81 % и специфичность – 76 %; AUC = 0,83; p = 0,000015). Или в процентном отношении уменьшение АЧТВ на 22 % и более от исходного значения с 91 % и 73 % специфичностью ассоциируется с нормальным периодом R (AUC – 0,85; p = 0,00017) и нормальной MA (чувствительность – 81 % и специфичность – 79 %; AUC = 0,83; p = 0,000002).

Значение ПВ значительно хуже позволяло дискриминировать нормальные значения ТЭГ: уменьшение ПВ после введения rFVIIa на 2 с соответствовало нормальным значениям R со 100 % чувствительностью, но всего с 46 % специфичностью (AUC – 0,67; p = 0,019).

Обсуждение

Мы сравнивали у больных с ингибиторной формой гемофилии изменения в ответ на введение rFVIIa, выявляемые в клоттинговых тестах, с результатами, регистрируемыми интегральными тестами (ТЭГ, тест генерации тромбина). Отношение к использованию этих интегральных тестов для мониторинга действия rFVIIa в литературе неоднозначное. При обследовании 7 больных с ингибиторной формой гемофилии, получавших шунтирующие препараты (rFVIIa, активированный протромбиновый комплекс), не выявлено связи между клиническим ответом на их введение и изменениями, регистрируемыми с помощью ТЭГ или теста генерации тромбина [12]. В то же время в многоцентровом исследовании введение rFVIIa в дозе 90 мкг/кг, т. е. в той же дозе, что и в нашем исследовании, проводило к нормализации параметров ТЭГ у больных с ингибиторной формой гемофилии [13]. Поэтому ТЭГ в настоящее время является одним из наиболее принятых методов мониторинга терапии rFVIIa у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [9, 13, 14]. Использование ТЭГ позволяет не только мониторировать терапию шунтирующими препаратами, но и выявлять резистентность к одному из них, вовремя изменить тактику гемостатической терапии, индивидуализировать лечение [6, 15]. Наиболее информативной для этого является оценка таких параметров ТЭГ, как период R и интервал MA, они позволяют даже дифференцировать больных гемофилией с тяжелой формой, умеренной тяжести и легкого течения [5]. Добавление *in vitro* приводит к укорочению времени R. Тест генерации тромбина для мониторинга терапии применяется в клинической практике значительно реже.

В нашем исследовании до введения rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии выявлялась выраженная гипокоагуляция, проявлявшаяся более чем трехкратным увеличением АЧТВ, а на ТЭГ не было свертывания. Отсутствие свертывания на ТЭГ можно объяснить тем, что мы выполняли этот тест с нативной цитратной кровью, без добавления индукторов внутреннего пути свертывания, например каолина. В работе D. Viuff et al. [5], в которой исследовали параметры ТЭГ у больных гемофилией, во всех случаях получили кривые ТЭГ, т. е. образовывался сгусток крови, но при этом тест всегда выполняли с каолином. В тесте INTEM на приборе РОТЭМ исследование выполняется с эллаговой кислотой, которая также является стимулятором внутреннего пути свертывания. Результаты нашего исследования показали, что после введения rFVIIa в дозе 90 мкг/кг уже через 15 мин у большинства больных отмечается нормализация параметров ТЭГ (R и MA). Имелась сильная корреляция между этими параметрами ТЭГ и АЧТВ, а ROC-анализ показал, что уменьшение

АЧТВ на 17 с или на 22 % от исходных значений после введения rFVIIa больным с ингибиторной формой гемофилии с большой долей вероятности свидетельствует о нормализации параметров ТЭГ и, следовательно, о достижении гемостатического эффекта, при этом не достигается нормализация АЧТВ. ПВ, хотя также коррелировало с параметрами ТЭГ, однако оказалось значительно менее информативным показателем, поскольку его изменения оказались менее специфичными, и AUC ROC-анализа составила всего 0,67, что свидетельствует о среднем качестве теста [11].

Эти результаты совпадают с данными других исследователей, которые также отметили, что при мониторинге гемостатической терапии с помощью rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии более показательными являются тесты, основанные на АЧТВ, чем на ПВ [16]. В исследовании X. Qi et al. [17] rFVIIa вводился 6 больным с ингибиторной гемофилией. Авторы отметили хорошую корреляцию между клиническим ответом и значениями ТЭГ и теста генерации тромбина и не выявили связи с изменениями АЧТВ и ПВ и уровнем FVII. В то же время, если проанализировать представленные авторами данные по 2 из 6 пациентов, то после введения rFVIIa видно укорочение АЧТВ со 108 и 102 с до 51 и 53 с соответственно, что было значимо больше нормы, причем у этих больных до введения фактора на ТЭГ сгусток не образовывался, а после введения rFVIIa при этих показателях АЧТВ параметры ТЭГ нормализовались, что соответствует выдвинутой нами гипотезе.

Таким образом, хотя введение rFVIIa больным с ингибиторной формой гемофилии в терапевтических дозах и не нормализует АЧТВ, его уменьшение на 17 с и более или 22 % и более от исходных значений позволяет с большой долей вероятности говорить о том, что у них достигнут гемостатический эффект. Этот алгоритм может быть использован для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa в случаях, когда невозможно или недоступно выполнение ТЭГ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) за помощь в организации исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hender R.U., Lee C.A. First 20 years with recombinant FVIIa (NovoSeven). Haemophilia 2011;17(1):e172–82. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02352.x.
2. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. [Andreev Yu.N. Many-faced hemophilia. M.: Newdiamed, 2006. (In Russ.)].
3. Turecek P.L., Váradi K., Keil B. et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. Pathophysiol Haemost Thromb 2003;33(1):16–22. doi: 10.1159/000071637.
4. Schmidt M.L., Gamerman S., Smith H.E., Scott J.P., DiMichele D.M. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) therapy for intracranial hemorrhage in hemophilia a patients with inhibitors. Am J Hematol 1994;47(1):36–40. PMID: 8042614.
5. Viuff D., Andersen S., Sørensen B.B., Lethagen S. Optimizing thrombelastography (TEG) assay conditions to monitor rFVIIa (NovoSeven) therapy in haemophilia a patients. Thromb Res 2010;126(2):144–9. doi: 10.1016/j.thromres.2010.05.008.
6. Young G., Blain R., Nakagawa P., Nugent D.J. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography. Haemophilia 2006;12(6):598–604. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01319.x.
7. Sørensen B., Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa-hemophilia and beyond. Semin Hematol 2004; 41(1 Suppl 1):140–4. PMID: 14872435.
8. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной формой гемофилии. Вопросы гематологии/иммунологии и иммунопатологии в педиатрии 2011;10(3):35–40. [Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Galstyan G.M. et al. Experience gained in the administration of Coagil-VM in orthopedic surgeries in patients with hemophilia A and inhibitors. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology 2011;10(3):35–40. (In Russ.)].
9. Fisher C., Mo A., Warrillow S., Smith C., Jones D. Utility of thromboelastography in managing acquired Factor VIII inhibitor associated massive haemorrhage. Anaesth Intensive Care 2013;41(6):799–803. PMID: 24180723.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. [Glanc S. Medical and Biological Statistics. M.: Praktika, 1999. (In Russ.)].
11. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. Casp J Intern Med 2013;4(2):627–35. PMCID: PMC3755824.
12. Ay Y., Balkan C., Karapinar D.Y. et al. Feasibility of using thrombin generation assay (TGA) for monitoring bypassing agent therapy in patients with hemophilia having inhibitors. Clin Appl Thromb Hemost 2013;19(4):389–94. doi: 10.1177/1076029612438611.
13. Young G., Ebbesen L.S., Viuff D. et al. Evaluation of thromboelastography for monitoring recombinant activated factor VII *ex vivo* in haemophilia A and B patients with inhibitors: a multicentre trial. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19(4):276–82. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283001cdc.
14. Ganter M.T., Schmuck S., Hamiel C.R. et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008;22(5):675–80. doi: 10.1053/j.jvca.2008.01.017.
15. Hayashi T., Tanaka I., Shima M. et al. Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during haemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with haemophilia A and a high responding inhibitor. Haemophilia 2004;10(4):397–400. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00924.x.
16. Keeney M., Allan D.S., Lohmann R.C., Yee I.H.C. Effect of activated recombinant human factor 7 (Niastase) on laboratory testing of inhibitors of factors VIII and IX. Lab Hematol 2005;11(2):118–23. doi: 10.1532/LH96.04048.
17. Qi X., Zhao Y., Li K., Fan L., Hua B. Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activated factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 2014;25(7):754–60. doi: 10.1097/MBC.0000000000000137.