

Клинический случай операции у пациента с сопутствующей гемофилией А, прооперированного в условиях искусственного кровообращения.

Авторы: Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Вашкеба В.Ю., Довгань А.М.
(Киевская городская клиническая больница „Киевский городской центр сердца”), г.Киев.

Введение. Гемофилия А – это наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез коагуляционного генеза, относящийся к группе заболеваний, обусловленных дефицитом или молекулярными аномалиями фактора VIII. [1,4]. Заболевание передается по рецессивному, связанному с половыми хромосомами типу [5,7].

Частота выявляемости гемофилии колеблется в разных странах от 6,6 до 25 на 100 тыс. лиц мужского пола, при этом 87% - 94% приходится на гемофилию А [9,11,13,14]. Гемофилия А делится на две формы: антигенположительную (A^+ , когда имеется парез синтеза фактора VIII:К) и антигеннегативную (A^- , когда антиген VIII:К намного превышает активность этого фактора). Исследования, проведенные с сыворотками, полученными с помощью иммунизации животных фрагментом этого антигена, либо полученными у больных с антителами к VIII:К, показали, что 90% - 92% больных гемофилией страдают антинегативным ее вариантом (A^-) и лишь у 8% - 10% больных регистрируется гемофилия A^+ [14]. Степень выраженности симптоматики при данной патологии находится в прямо пропорциональной зависимости от уровня снижения концентрации VIII фактора. Нормальная плазменная концентрация фактора VIII обычно составляет 0,5 – 1,5 U мл⁻¹ (50% - 150%). Именно этот показатель лежит в основе современной классификации гемофилии [2,10,14].

Различают: тяжёлую форму гемофилии (< 1% фактора VIII), которая характеризуется множественными гемартрозами, интрамускулярными гематомами и повторными кровотечениями, возникающими спонтанно или при минимальных травмах.

Для гемофилии средней формы тяжести (1-5% фактора VIII), характерны единичные гемартрозы. Профузные кровотечения при этом возникают в основном после значительных травм.

У пациентов с лёгкой формой гемофилии (концентрация фактора VIII составляет 5% - 50% от нормы) чрезмерная кровоточивость может проявиться либо при серьезной травме, либо при проведении стоматологического или хирургического вмешательства [2,4,14,15].

Следует отметить, что кровотечения, возникающие при данной патологии, представляют значительную угрозу для жизни пациента при всех видах гемофилии, включая ее легкие клинические формы.

Заместительная терапия и фармакологическое воздействие на систему коагуляции, как правило, включает в себя: введение свежезамороженной плазмы, криопреципитата, концентрата VIII фактора, десмопрессина, антифибринолитических препаратов (апротинина, эpsilon - аминокaproновой кислоты, транексамовой кислоты), активированного рекомбинантного FVII фактора [2,3,5,6,8,12].

Однако, вследствие того, что гемофилия относится к числу достаточно редких заболеваний, опыт регуляции гемостаза при оперативных вмешательствах с искусственным кровообращением (ИК) у таких пациентов исчисляется единичными случаями.

В данной работе мы сообщаем о клиническом случае радикальной коррекции полной атриовентрикулярной (А-V) коммуникации (сбалансированная форма) у пациента с гемофилией А.

Клинический случай. Под наблюдением находился пациент Ч., в возрасте 1г. 9 мес., весом 9,5 кг, поступивший в КГКБ «Киевский городской центр сердца» для хирургического лечения врожденного порока сердца.

При эхо-кардиографическом исследовании диагностирована полная А-V коммуникация, сбалансированная форма в сочетании с легочной гипертензией.

Сопутствующая соматическая патология – гемофилия А, легкой формы течения.

Из анамнеза, известно, что дедушка ребенка страдал гемофилией. К тому же, у пациента отмечались продолжительные кровотечения из поверхностных ран, однако специфической гемостатической терапии он не получал.

Почти все лабораторные показатели до операции не отличались от референтных значений, за исключением концентрации антигемофильного глобулина. Величина этого показателя составляла 30% от показателей нормы, а коагуляционная активность находилась на уровне 80%, что соответствовало легкой форме течения данной коагулопатии. При этом активированное время свертывания (АВС) находилось в пределах 205 сек., протромбиновое время составляло 19 сек. Протромбиновый индекс (ПТИ) был равен 100%, активированное время рекальцификации составляло 50 сек., уровень фибриногена – 3,1 г/л, количество тромбоцитов – 429 тыс. в 1 мм³.

Лечебные мероприятия на дооперационном этапе заключались в достижении минимально безопасного уровня концентрации VIII фактора, который должен находиться в пределах 80% - 100% относительно показателей нормы [14,19].

Для коррекции дефицита VIII фактора крови, за 3 часа до планируемой операции, больному проводилось в/в введение лиофилизированного человеческого VIII фактора (ЛЧ VIII ф) в дозе, которая рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{доза ЛЧ VIII ф (МЕ)} = \text{Мт (кг)} \times \text{желаемый процент повышения уровня VIII фактора (\%)} \times 0,5. \quad (1),$$

где: ЛЧ VIII ф – лиофилизированный человеческий VIII фактор;

Мт – масса тела.

В нашем случае эта доза ЛЧ VIII ф составила 330 МЕ, что позволило поднять уровень концентрации VIII фактора до 97% (рис 1).



Рис.1. Показатели коагуляционной активности крови пациента, после проведенной заместительной терапии лиофилизированным человеческим VIII фактором.

Анестезиологическое пособие включало в себя «болюсную» индукцию севофлюраном (6 - 8 об%) с последующим переходом на ингаляцию 1,5 - 2 об% анестетика, в/в введение рокурония бромиды и фентанила.

Восполнение ОЦК проводилось сбалансированными полиионными растворами и антигемофильной плазмой под контролем уровня центрального венозного давления. Общий объем в/в инфузии до начала ИК составил 20 мл/кг.

После введения гепарина в дозе 300 ЕД/кг и достижения полной блокады свертывающей системы крови (АВС > 550 сек.), подключен АИК и пациенту была проведена радикальная коррекция порока в условиях ИК.

Для проведения ИК был использован оксигенатор TERUMO Baby RX. Первичный объем заполнения физиологического блока аппарата искусственного кровообращения составил 180 мл и состоял из: сбалансированного полиионного раствора, 15% маннита, 4% раствора бикарбоната натрия, аминокaproновой кислоты, гепарина и одноклассовой гомологичной эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами.

ИК проводилось в условиях умеренной гипотермии (температура в пищеводе составляла +28°C – +32°C). Средняя объемная скорость перфузии поддерживалась в пределах 3 л/мин/м².

Средний уровень гемоглобина в период перфузии составлял $79,7 \pm 9,8\%$, общего белка – $42,1 \pm 2,3$ г/л. Время ИК составило 83 мин., время выключения сердца из системного кровотока – 48 мин.

С целью коррекции избыточной дилуции, повышения концентрации факторов свертывания крови, уменьшения отека перивазального пространства и увеличения активности тромбоцитарного звена гемостаза, по окончании ИК, пациенту была произведена модифицированная ультрафильтрация. Для проведения процедуры использовался гемоконцентратор MINNTECH Junior. Общий объем ультрафильтрата составил 300 мл.

После окончания ИК нейтрализация гепарина проводилась в/в введением протамина сульфата из расчета: 1 мг протамина на 1 мг введенного гепарина. Дополнительно в/в пациенту было введено 500 МЕ ЛЧ VIII ф., антигемофильная плазма (5 мл/кг) и криопреципитат (1 доза). На всем протяжении анестезиологического обеспечения больному производилась инфузия апротинина в дозе 10 тыс. КИ на кг/Мт.

После окончания операции пациент был доставлен в отделение интенсивной терапии, где через 20 часов был экстубирован.

В раннем послеоперационном периоде АВС составляло 180 сек., ПТИ – 86%, протромбиновое время – 22 сек., уровень фибриногена был равен 4,22 г/л, количество тромбоцитов – 280 тыс. Уровень VIII фактора составлял 30%.

В/в инфузия в этот период, наряду с восполнением физиологических потребностей организма и уровня гемоглобина, включала в себя введение антигемофильной плазмы (до общей суточной дозы 20 мл/кг), ЛЧ VIII ф (нагрузочная доза – по расчетной формуле (1), поддерживающая доза – $\frac{1}{2}$ от нагрузочной, каждые 12 часов, под контролем уровня концентрации VIII фактора), криопреципитата (1 доза/сут.) и апротинина (20 тыс. КИ на кг/Мт /сут.).

Общее количество отделяемого экссудата по дренажам в первые сутки составило 85 мл (8,9 мл/кг). Причем уровень гемоглобина в первые 7 ч. после окончания операции в экссудате составлял 54%, а к окончанию первых суток пребывания в отделении интенсивной терапии - 28%.

В последующие 10 дней послеоперационного периода пациенту ежедневно вводился ЛЧ VIII ф (по $\frac{1}{2}$ насыщающей дозы (см. формула 1) x 2 р/сут., под контролем концентрации VIII фактора).

Уровень концентрации VIII фактора в первые сутки п/о поддерживался на уровне $94 \pm 2,1\%$, в последующие трое суток – на уровне $80,5 \pm 3,7\%$, после 6-х суток его концентрация составляла в среднем $44 \pm 4,6\%$.

На 14 сутки после проведенной операции пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара.

Основные показатели свертывающей системы крови при выписке были на уровне показателей при первичном обследовании в момент поступления.

Дискуссия. Глубокая патология системы гемостаза, требующая обширной модуляции свёртывающей системы крови, ограниченный опыт ведения таких пациентов, объясняет тот факт, что операция у больных с гемофилией является серьезной и сложной задачей для всей оперирующей бригады и в первую очередь для анестезиолога.

На основании изучения литературных источников [2,4,6,10,14,15,16,17,18,19] и клинического случая анестезиологического обеспечения данного больного, мы хотели бы сформировать рекомендации, которые могли бы быть полезными при проведении операций у пациентов с диагностированной гемофилией А.

Предоперационная подготовка:

– рассмотреть вопрос о выборе методики операции и оперативного доступа, в плане использования наименее инвазивной методики (рентген – эндоваскулярных методов);

– отмена лекарственных средств, влияющих на свертывание крови (анальгетики, аспирин, неспецифические противовоспалительные препараты длительного действия, β – лактамные антибиотики в высоких дозах);

– коррекция питания с учетом возрастных суточных потребностей в основных ингредиентах;

- в качестве стимуляции эритропоэза — пероральное назначение препаратов железа, фолиевой кислоты, витаминов В₁₂, С;
- для профилактики развития возможных стрессовых язв — назначение антоцидов или ингибиторов протонной помпы;
- заготовка гомологичной плазмы (для последующей послеоперационной инфузии из расчета 12 – 15 мл/кг/сут.) и криопреципитата — 600 - 800 ЕД;
- определение уровня VIII фактора свертывания.

В день операции:

- установить надежный периферический венозный доступ для премедикации и вводного наркоза

NB избегать внутримышечных инъекций;

- восстановление дефицита VIII фактора свертывания до 80% - 100% относительно показателей нормы за 2 - 3 часа до планируемой операции, путем в/в введения лиофилизированного человеческого VIII фактора, по формуле:

$$\text{доза ЛЧ VIII ф (МЕ)} = \text{Мт (кг)} \times \text{желаемый процент повышения уровня VIII фактора (\%)} \times 0,5,$$

где: ЛЧ VIII ф – лиофилизированный человеческий VIII фактор,

Мт – масса тела;

- определение уровня VIII фактора свертывания за 1 час до планируемой операции;
- в случае наличия у пациента антител к экзогенному VIII фактору (возникает у 10% - 20% пациентов после неоднократного введения VIII фактора), показано проведение неселективной иммуносорбции, с последующим введением ЛЧ VIII ф; пациентам, не чувствительным к подобной терапии, показано введение рекомбинантного VIIa фактора («НовоСэвен») в дозе 60 - 120 мкг/кг массы тела за одну инъекцию.

В операционной:

- избегать назо-трахеальной интубации, предпочтительна оротрахеальная интубация;

– для вводного наркоза целесообразно использовать «болюсную» индукцию севофлюраном (6 - 8 об%) с последующим переходом на ингаляцию 1,5 - 2 об% анестетика;

– инфузионная терапия (сбалансированные электролитные растворы, 5% раствор глюкозы);

– введение криопреципитата (в качестве замещения VIII фактора свертывания), введение антигемофильной плазмы (в качестве замещения IX фактора свертывания);

– инфузия апротинина в дозе от 10 тыс. ЕИК/кг/сут. до 40 тыс. ЕИК/кг/сут.; в кардиохирургической практике апротинин можно вводить по одной из нижеприведенных схем.

Схема 1 (введение апротинина у пациентов детского возраста):

1. после индукции в анестезию, в течение 20 – 30 мин. вводится 240 мг/м², в/в,
2. в первичный объем заполнения оксигенатора добавляется 240 мг/м²,
3. после окончания ИК, до окончания операции вводится еще 56 мг/м²,

Схема 2 (введения апротинина у пациентов с цианотическими пороками сердца (от 3 мес. до 12,5 лет)):

1. после индукции в анестезию, в течение 20 – 30 мин. Вводится 10 000 ЕИК/кг в/в,
2. в первичный объем заполнения оксигенатора добавляется 10 000 ЕИК/кг,
3. после окончания ИК, в течение последующих 3 часов, в/в вводится 10 000 ЕИК/час;

– в/в инфузия эpsilon - аминокaproновой кислоты (начальная доза 50 мг/кг в течение 30 мин. + последующее в/в введение 0,25 - 0,4 мг/кг/ч до общей дозы 80 мг/кг), или транексамовой кислоты (10 – 15 мг/кг в течение 15 – 20 мин.);

– контроль уровня плазменного кальция и коррекция его дефицита;

– местное использование сосудосуживающих средств (до начала разреза - инфильтрация кожи и п/кожного слоя 0,01% раствором адреналина);

– использование электрокоагулятора, аргоно - лучевого коагулятора, лазерного скальпеля;

- использование селл - сейвера в режиме сепарации без потери аутоплазмы;
- для коррекции дилуции, повышения концентрации факторов свертывания крови и увеличения активности тромбоцитарного звена гемостаза, по окончании ИК, пациенту показано проведение модифицированной ультрафильтрации;
- контроль уровня VIII фактора свертывания и коррекция его дефицита.

Послеоперационный период:

- нормализация и поддержание температуры тела пациента (центральная температура пациента – не менее 36,5°C - 37°C);
- избегать внутримышечных инъекций;
- инфузионная терапия (сбалансированные электролитные растворы, 5% раствор глюкозы);
- введение криопреципитата (в качестве замещения VIII фактора свертывания), введение антигемофильной плазмы (в качестве замещения IX фактора свертывания);
- инфузия аprotинина до общей суточной дозы 40 тыс. ЕИК/кг;
- контроль уровня плазменного кальция и коррекция его дефицита;
- контроль уровня VIII фактора свертывания в первые 4 – 6 часов п/о и коррекция его дефицита;
- в течение первых 3-х операционных дней проверка уровня VIII фактора свертывания — 2 р/сут., коррекция его дефицита производится каждые 12 часов до 100% от уровня нормы;
- с 4-го послеоперационного дня концентрацию VIII фактора свертывания целесообразно поддерживать на уровне 80% от значений нормы, коррекция его дефицита производится каждые 12 часов;
- с 7-го послеоперационного дня концентрация VIII фактора свертывания может достигать 40% от значений нормы, коррекция его дефицита производится 1 р/сут.;

Успешное, без осложнений, проведение операции, адекватные показатели свёртывающей системы крови в периоперационном периоде и неосложнённое

протекание послеоперационного этапа, служат свидетельством того, что описанная схема предоперационной подготовки, переоперационного ведения и перфузиологического обеспечения является адекватной и приемлемой для успешного выполнения кардиохирургических вмешательств в условиях ИК у пациентов с гемофилией А.

Заключение. Проведение операций у пациентов с сопутствующей гемофилией А требует тщательно скоррегированного подхода к профилактике и терапии коагуляционных нарушений на всех этапах лечебного процесса для сведения к минимуму риска возникновения неуправляемого кровотечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Андреев Ю.Н. Гемофилия на рубеже двух столетий // Гематология и трансфузиология.– 2002.– №3.– С. 3 - 4.
2. Андреев Ю.Н. Современные аспекты лечения гемофилии // Гематология и трансфузиология.– 2001.– №5.– С. 16 - 29.
3. Баркаган З.С., Константинова В.Н., Котовщикова Е.Ф., Суханова Г.А. Опыт применения десмопрессина (препарата «Эмосинт») в терапии болезни Виллебранда и перспективы его применения при других видах кровоточивости // гематология и трансфузиология.– 2004.– №1.– С. 40 - 42.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.– М.: “Ньюдиамед”, 2001.– 286 с.
5. Бебешко В.Г., Бруслова Е.М. Диагностика и лечение гемофилии на современном этапе // Український журнал гематології та трансфузіології.– 2003.– №2(3).– С. 44 - 48.
6. Вдовин В.В., Свирин П.В., Шиллер Е.Э. и др. Эффективность применения активированного рекомбинантного фактора VII (НовоСэвен®) у детей с патологией гемостаза // «Клиническое применение рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови»: Материалы IV рабочего совещания руководителей федеральных, окружных и региональных центров и

- отделений детской гематологии и онкологии России: Сборник тезисов / Науч. ред. Чернов В.М.– М.: МАКС Пресс, 2003.– С. 17 - 18.
7. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання.– Львів: ВАТ Біблос, 1999.– 240 с.
8. Козлов А.А., Качалова Н.Д., Берковский А.Л., Простакова Т.М. Контроль терапии рекомбинантными факторами 8 и 9 // Материалы конференции «Трансфузиология – проблемы перехода к компонентному донорству». Проблемы гематологии и переливания крови.– М., 2003.– №1.– С. 43.
9. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови.– М.: Вузовская книга, 2004.– 290 с.
10. Лаврентьева Н.Н., Якунина Л.Н., Агеенкова Э.В., Плахута Т.Г. Современные принципы диагностики и лечения гемофилии у детей // Український журнал гематології та трансфузіології.– 2003.– №4 (3).– С. 25 - 29.
11. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания / Пер. с англ.– М.: Аир-Арт, 2004.– 82 с.
12. Литманович К.Ю., Солдатенков В.Е., Каргин В.Д., Бураков В.В. Опыт применения аутологичной крови и ее компонентов при трансфузионной обеспечении планового оперативного лечения больных гемофилией // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии.– 2004.– С. 97.
13. Суховий М.В. Гемофилия как хирургическая проблема.– К.: АДЕФ Украина, 2001.– 207 с.
14. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. (перевод с англ. под ред. Наточина Ю.В.).– 2001 г., С-П.: Невский диалект.– 447 с.
15. Cahill M.R., Colvin B.T. Hemophilia // Postgrad. Med. J.– 1997.– Vol.73.– P. 201 - 206.
16. Kaminishi Y., Aizawa K., Saito T., Misawa Y., et al. Modified Bentall Operation in a Patient With Hemophilia A // Tor. and Card.-Vasc. surg.– 2003.–Vol.51(2).– P. 68 - 70.
17. Murugan S.J., Viswanathan S., Richards M. Heart Surgery in Infants With Hemophilia // Ann. Thorac. Surg.– 2006.– Vol.81.– P. 336 - 339.

18. MacKinlay N., Taper J., Renisson F., Richard K. Cardiac surgery and catheterisation in patients with haemophilia // Haemophilia.– 2000.– Vol.6(2).– P. 84 - 88.
19. Prashanth M., Padmanabha K., Jithesh R., Ranjan R.K., Ambareesha M. Anaesthetic management of a patient with haemophilia // Indian J. Anaesth.– 2007.– Vol.51(2).– P. 145 - 147.

Резюме: В работе представлен опыт успешного анестезиологического обеспечения хирургической коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения у пациента с гемофилией А.

На основании анализа приведенного клинического случая и изучения литературных источников, посвященных вопросам проведения операций у пациентов с сопутствующей гемофилией А, сформированы рекомендации по ведению пациентов с подобными коагуляционными нарушениями гемостаза.

Ключевые слова: анестезиологическое обеспечение, атриовентрикулярная коммуникация, искусственное кровообращение, гемофилия А.

Клінічний випадок анестезіологічного забезпечення в пацієнта з гемофілією А, прооперованого в умовах штучного кровообігу.

Автори: Лоскутов О.А., Дружина О.М., Вашкеба В.Ю., Довгань О.М.

Резюме: У роботі представлений досвід успішного анестезіологічного забезпечення хірургічної корекції вродженої вади серця в умовах штучного кровообігу у пацієнта з гемофілією А.

На підставі аналізу наведеного клінічного випадку і вивчення літературних джерел, присвячених питанням оперативного втручання у пацієнтів з гемофілією А, сформовані рекомендації з периопераційного ведення пацієнтів з подібними коагуляційними порушеннями гемостазу.

Ключові слова: анестезіологічне забезпечення, атриовентрикулярна комунікація, штучний кровообіг, гемофілія А.

A case report of anaesthesiology management of congenital heart surgery for patient with hemophilia type A in a condition of cardiopulmonary bypass.

Authors: Loskutov O.A., Druzhina O.M., Vashkeba V.J., Dovgan O.M.

Resume: In the manuscript we represent our experience of anaesthesiological management for patient with congenital heart defect accompanying with hemophilia type A, who underwent of open heart surgery.

Based on deep analysis of this case, recommendations as for the treatment such patients were given.

Key words: anaesthesiological management, complete A-V canal, cardiopulmonary bypass, hemophilia type A