

Abstract

УДК 616.151.514-085-071

V. V. Krasivska,
O. V. Stasyshyn,
M. M. Semerak,
O. M. Tushnytskyi,
V. L. Novak,

SI "Institute of Blood Pathology
and Transfusion Medicine of
NAMS of Ukraine", 45 Generala
Chuprynyky str, Lviv, Ukraine,
79044

**CORRELATION OF THE PARAMETERS OF THROMBO-
ELASTOGRAM WITH THE RESULTS OF COAGULATION
TESTS IN HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING
PROPHYLAXIS**

Background: In order to control the treatment of haemophilia patients, classical coagulation methods (APTT, FVIII (IX)) and global tests are used. One of the tests for a comprehensive coagulation assessment is thromboelastography (TEG), which can provide immediate results and reflect the hemostatic status of the patient during therapy. Some of the parameters obtained from the TEG can be compared with the coagulation tests since they describe similar processes of coagulation.

Purpose: To carry out a correlation analysis of TEG parameters with coagulation test parameters to determine the role of TEG in the control of prophylactic treatment and the development of inhibitors in patients with severe haemophilia A.

Materials and methods: 9 haemophilia A patients were treated with 45 ± 5 IU/kg of FVIII of body weight twice a week prophylactically an incremental recovery test (IR) at a dose of 60 ± 5 IU/kg body weight was performed. Prior to and after administration, TEG was performed and the PT, APTT, fibrinogen, FVIII, FVIII:Ag, vWF:Ag and the platelet count were measured. The possible dependencies of 10 TEG parameters (R, K, α -Angle, MA, TMA, SI, SP, G, LY30, TPI/c) and coagulation tests results were analyzed.

Results: Significant direct correlation of the R and SP on the PT and APTT was found ($r > 0.71$) prior to the administration of the FVIII concentrate. The negative average correlation between R and FVIII:Ag ($r = -0.56$) was established. The elongation of the PT and APTT and the decrease in the activity of FVIII:Ag causes a decrease in the total hemostatic potential of the SI in the direction of hypocoagulation ($r = 0.75$). Prior to administration of the calculated dose, the concentration of MA, TMA and α -Angel inclination strongly and directly depends on the level of vWF:Ag and platelet count (in all cases $r > 0.7$). After administration of the FVIII concentrate in haemophilia A patients, a significant positive correlation between the response time R and the APTT ($r = 0.64$) was found. The growth of the CI coagulation index is associated with an increase in the level of FVIII: Ag ($r = 0.75$) and a shortening of the APTT ($r = -0.76$). Other dependencies between TEG parameters and hemostatic tests have not been established.

Conclusion: Correlation of TEG parameters and results of traditional coagulation tests characterized similar processes of coagulation and was revealed in haemophilia A patients on prophylactic treatment. For R, SI,

SP depending on the values of the PT, APTT, FVIII: Ag, the end point is coagulation. MA, TMA, α -Angel depend on the level of vWF: Ag and platelet count which reflects the initiation of haemostasis and the strength of clot. TEG fully reflects the changes in hemostasis, so thromboelastography can be successfully applied to control the treatment and the development of FVIII (IX) inhibitors in hemophilia patients.

Keywords: hemophilia, prophylaxis, thromboelastography, correlation.

Corresponding author: valeriya-krasi@ukr.net

Резюме

**В. В. Красівська,
О. В. Стасишин,
М. М. Семерак,
О. М. Тушницький,
В. Л. Новак,**

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044

ЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ З ПОКАЗНИКАМИ ТЕСТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ А ПІД ЧАС ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Вступ. Останнім часом, для контролю лікування у хворих з порушенням зсідання застосовують лабораторні методи, що засновані на комплексній оцінці гемостазу. До таких глобальних тестів відносять тромбоеластографію (ТЕГ). Незважаючи на достатню кількість фармакокінетичних досліджень ФВІІІ при лікуванні хворих на гемофілію, лише в декількох оцінено показники традиційних тестів дослідження гемостазу у порівнянні з ТЕГ.

Мета. На основі аналізу кореляційних зв'язків параметрів ТЕГ з показниками традиційних тестів дослідження гемостазу вивчити як зміни у зсіданні відображаються у ТЕГ з перспективою впровадження цього тесту для контролю замісної трансфузійної терапії у хворих на гемофілію.

Матеріали і методи. Дослідження виконано у 9 хворих на тяжку форму гемофілії А, які протягом 2-х років знаходились на профілактичному лікуванні препаратом пролонгованого рекомбінантного ФВІІІ. Профілактична доза становила 45 ± 5 МО/кг 2 рази на тиждень. На плановому візиті всім хворим проводили тест відновлення в дозі 60 ± 5 МО/кг препарату. Всім пацієнтам до та 30 хв. після закінчення введення розрахованої дози препарату ФВІІІ було виконано коагулологічні дослідження та ТЕГ. У тесті відновлення вивчали можливі кореляційні зв'язки 11 параметрів ТЕГ із показниками тестів дослідження гемостазу.

Результати і обговорення. До введення препарату виявлено достовірні сильні прямі кореляційні залежності показників R та SP від ПЧ і АЧТЧ ($r > 0,71$). Встановлено негативну кореляцію середньої сили між R та ФВІІІ:Ag ($r = -0,56$). Зростання значень ПЧ, АЧТЧ та зменшення активності ФВІІІ:Ag викликає зниження загального гемостатичного потенціалу СІ у бік гіпокоагуляції ($r = 0,75$). МА, ТМА та кут нахилу α -Angel сильно і напряду залежать від рівня vWF:Ag та кількості тромбоцитів (у всіх випадках $r > 0,8$).

Після введення препарату концентрату ФВІІІ у хворих на гемофілію А виявлено достовірний позитивний сильний кореляційний зв'язок показника R з АЧТЧ ($r = 0,64$). Зростання коагуляційного індексу СІ пов'язане із збільшенням рівня Ag:ФВІІІ ($r = 0,75$) та вкороченням АЧТЧ ($r = -0,76$).

Висновки. У хворих на гемофілію А під час профілактичного лікування встановлено кореляційні зв'язки параметрів ТЕГ з показниками традиційних тестів дослідження гемостазу, які характери-

зують аналогічні процеси зсідання. Гемостатичний статус хворих на гемофілію А та фармакодинамічний ефект препаратів може інтерпретуватись за даними ТЕГ, що описують глобальну коагуляцію крові з оцінкою утворення тромбіну, функції тромбоцитів та якості згустку. У хворих на гемофілію А при оцінці кровоточивості, лабораторному контролі профілактичного лікування та виникнення інгібіторів показники ТЕГ можуть повною мірою доповнювати традиційні тести дослідження гемостазу.

Ключові слова: гемофілія, профілактика, тромбоеластографія, кореляція.

Автор, відповідальний за листування: valeriya-krasi@ukr.net

Вступ

У хворих на гемофілію в основі досягнення гемостазу під час лікування гострих геморагічних епізодів лежить підняття рівня фактора зсідання VIII (IX) (ФVIII (IX)) до ефективного рівня. Але в пацієнтів з тяжкою формою захворювання зустрічаються відмінні клінічні фенотипи кровотеч, тому вони потребують різних режимів введення препаратів у неоднакових дозуваннях. У деяких пацієнтів при підтриманні активності ФVIII більше 1,0% часто виникають серйозні геморагії. У інших хворих, навпаки, кровотечі виникають рідко, навіть при низькому вмісті ФVIII. Тому, на думку багатьох фахівців, активність ФVIII є недостатнім предиктором ефективності профілактики та не відображає ступеню ризику кровотечі [1]. Одним з можливих пояснень цієї невідповідності є те, що під час моніторингу терапії на основі таких параметрів як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) та рівень ФVIII, які вимірюються в плазмі пацієнта, не враховується вміст тканинного фактора, кількість та якість тромбоцитів, які теж беруть участь в процесі коагуляції [2, 3].

Останнім часом, для контролю лікування у хворих з порушенням зсідання застосовують лабораторні методи, що засновані на комплексній оцінці гемостазу. До глобальних тестів відносять тромбоеластографію (ТЕГ) та тест генерації тромбіну (ТГТ). На відміну від традиційних методів, віскозиметричний метод ТЕГ висвітлює динаміку коагуляції у часі, її параметри забезпечують більш детальну інформацію про процес зсідання і можуть відображати як гіпо- так і гіперкоагуляцію. ТЕГ забезпечує загальну оцінку системи зсідання від ініціації утворення і розвитку згустку до фібринолізу в природних умовах, що включає взаємодію клітинних і плазмових компонентів [4–8]. Результат записується у вигляді тромбоеластограми. Вважають, що такі методи більш

точно, на клітинному рівні висвітлюють фізіологічні процеси та механізми впливу на гемостаз терапевтичних препаратів [3]. Звичайні коагулологічні коагулологічні показники, такі як АЧТЧ або протромбіновий час (ПЧ), відображають лише перші ознаки генерації фібрину, коли тільки ~ 5 % тромбіну утворюється у кінцевій точці коагуляції. Однак, ТЕГ не є заміною для звичайних коагуляційних тестів, а лише доповнює їх результати. Тому дані ТЕГ слід інтерпретувати з обережністю, беручи до уваги клінічні прояви та результати інших лабораторних досліджень [5, 9].

Рутинні тести коагуляції, зокрема АЧТЧ, ПЧ, вміст фібриногену, кількість та здатність тромбоцитів до агрегації, та показники ТЕГ описують аналогічні аспекти процесу зсідання. Наприклад, значення параметру часу реакції R у ТЕГ можна співставити з ПЧ та АЧТЧ, оскільки вони характеризують кінцеву точку та наявність коагуляції. Час формування згустку K, кут дотичної і максимальна амплітуда MA може корелювати з кількістю тромбоцитів та концентрацією фібриногену, тому що вони відображають процес ініціювання зсідання і пов'язані з кінцевою міцністю згустку [9, 10].

Незважаючи на достатню кількість фармакокінетичних досліджень ФVIII при лікуванні хворих на гемофілію, лише в декількох оцінено показники традиційних тестів дослідження гемостазу у порівнянні з глобальними методами коагуляції [11–13]. Тому дослідження параметрів ТЕГ у цих пацієнтів під час профілактичного лікування та вивчення динаміки у згортанні після введення розрахованої дози препарату залишається актуальним завданням. З метою вивчення якою мірою зміни у зсіданні відображаються у ТЕГ ми провели кореляційний аналіз параметрів ТЕГ із показниками традиційних тестів дослідження гемостазу з перспективою імплементації цього

тесту для контролю замісної трансфузійної терапії у хворих на гемофілію. Ми провели кореляційний аналіз параметрів ТЕГ із показниками традиційних тестів дослідження гемостазу з метою вивчення як зміни у зсіданні відображаються у ТЕГ з перспективою імплементації цього тесту для контролю замісної трансфузійної терапії у хворих на гемофілію.

Матеріали і методи. Дослідження виконано у 9 хворих (10 спостережень) на тяжку форму гемофілії А (ФВІІІ < 1,0 %) віком від 1,5 до 60 років), які протягом 2017–2018 років знаходилися на профілактичному лікуванні у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Профілактична доза становила 45 ± 5 МО/кг препарату пролонгованого рекомбінантного ФВІІІ 2 рази на тиждень. Згідно міжнародних рекомендацій [14–16] на плановому візиті всім хворим, які не мали активних крововиливів, проводили тест відновлення (ТВ) введеного фактора в дозі 60 ± 5 МО/кг препарату. Всім пацієнтам до та 30 хв. після закінчення введення розрахованої дози препарату ФВІІІ було виконано коагулологічні дослідження та ТЕГ.

Підготовка плазми для дослідження. У пластиковій пробірці кров стабілізували 3,2 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 1 частина стабілізатора до 9 частин крові. Для виконання тромбоеластограми використовували нативну цитратну плазму. Для коагулологічних досліджень кров послідовно центрифугували в двох режимах (7 хв. при 110g та 20 хв. при 2000g) до отримання збіленої на тромбоцити плазми [17, 18].

Для загальної оцінки стану системи гемостазу виконували скринінгові дослідження – ПЧ з розрахунком протромбінового індексу (ПІ), АЧТЧ, визначали концентрацію фібриногену гравіметричним методом [17, 18]. Для коректного співставлення результатів розраховували індекс АЧТЧ (ІАЧТЧ) як відношення часу зсідання хворого до часу зсідання нормальної плазми. До та після введення препарату за уніфікованою одностадійною методикою визначали активність ФВІІІ [17, 18]. Всім хворим проводили обстеження на наявність інгібіторних антитіл до ФВІІІ методом Bethesda–Nijmegen [17–20]. У обстежених пацієнтів інгібіторних антитіл не виявлено. Антиген ФВІІІ (ФВІІІ:Ag) та антиген фактора Віллебранда (vWF:Ag) визначали імуноферментним методом. Кількість тромбоцитів була підрахована апаратним методом за стандартною методикою.

ТЕГ виконували на тромбоеластографі TEG 5000® Haemoscope Corp., Niles IL. У кювету тро-

мбоеластографа додавали 340 мкл цитратної крові та 20 мкл 0,2 М розчину CaCl_2 . Було проаналізовано такі показники системи зсідання як: час реакції (R, хв.); час формування згустку (K, хв.); кут дотичної до ТЕГ з точки початку утворення згустку (α -Angle, градуси); максимальну амплітуду (МА, мм); час максимальної амплітуди (ТМА, хв.); коагуляційний індекс – потенціал крові пацієнта в цілому (СІ); час початкового утворення фібрину (SP, хв.); стабільність та міцність згустку (G, діни/см²); LY30-характеристика процесу розчинення згустку за 30 хв. після досягнення МА або ступінь фібринолізу через 30 хв. після утворення згустку; тромбодинамічний потенціальний індекс (ТPI/с) [21–24]. Значення R та K зафіксовані протягом 10 хв. після ініціації процесу зсідання у кюветі тромбоеластографа, α -Angle, МА, G та LY30 – протягом 30 хвилин.

Контрольну групу для визначення нормальних коагулологічних показників склали 20 здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок середнього віку), які не приймали жодних ліків. Нормальні контрольні діапазони значень (референтний інтервал) показників тромбоеластограми для цитратних нативних зразків крові взято з літературних даних та надані виробником [21–24].

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 6,0 (Statsoft, USA). Взаємозалежність між показниками парних досліджень встановлювали за лінійним коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні достовірності не менше 95 % ($p < 0,05$).

Результати і обговорення. Всіх хворих було розділено на 2 групи. До I групи ми віднесли 9 пацієнтів (10 випадків) до введення концентрату препарату ФВІІІ на плановому візиті. II групу склали ті самі хворі на гемофілію після проведеного ТВ- 30 хв. після введення.

З метою вивчення кореляційних зв'язків між традиційними тестами системи зсідання та параметрами ТЕГ ми аналізували усі можливі взаємозалежності ПЧ, АЧТЧ, кількості фібриногену, вмісту ФВІІІ, ФВІІІ:Ag, vWF:Ag та кількості тромбоцитів з 10 показниками ТЕГ: R, K, α -Angle, МА, ТМА, СІ, SP, G, LY30, ТPI/с. Результати дослідження до введення препарату концентрату ФВІІІ представлено у табл. 1, 30 хв. після введення – у табл. 2. Достовірні наявні кореляційні взаємозв'язки представлено на рис. 1–15.

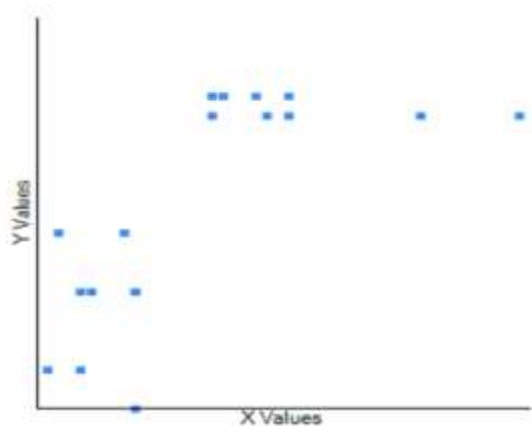


Рисунок 1 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,73$) часу реакції R з ПЧ до введення концентрату ФВІІІ

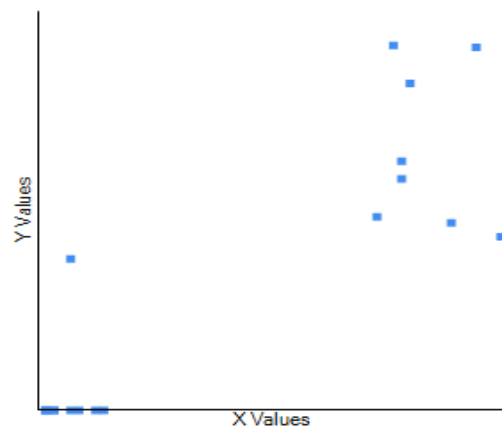


Рисунок 4 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,88$) максимальної амплітуди МА з вмістом vWF:Ag до введення препарату концентрату ФВІІІ

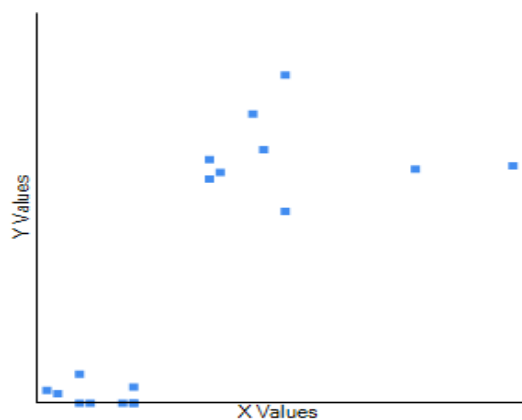


Рисунок 2 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,77$) часу реакції R з АЧТЧ до введення препарату концентрату ФВІІІ

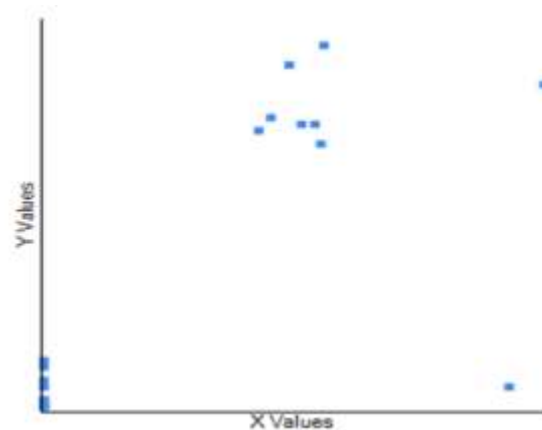


Рисунок 5 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,71$) максимальної амплітуди МА з кількістю тромбоцитів до введення препарату концентрату ФВІІІ

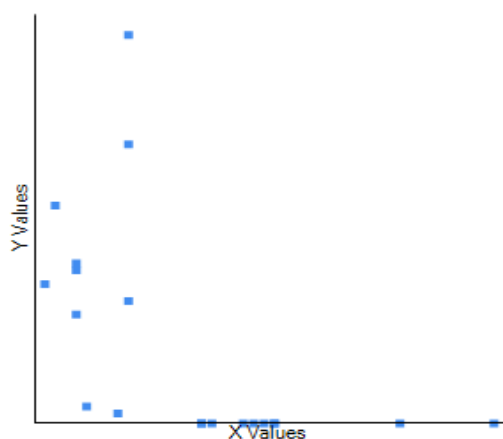


Рисунок 3 – Негативний помірний кореляційний зв'язок ($r = -0,56$) часу реакції R з вмістом ФВІІІ:Ag до введення препарату концентрату ФВІІІ

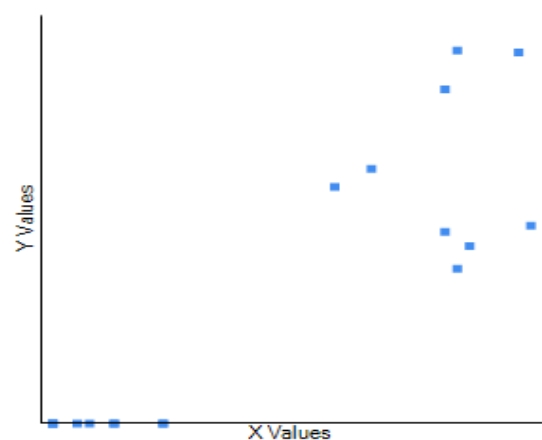


Рисунок 6 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,88$) кута дотичної до ТЕГ α -Angel з вмістом vWF:Ag до введення препарату концентрату ФВІІІ

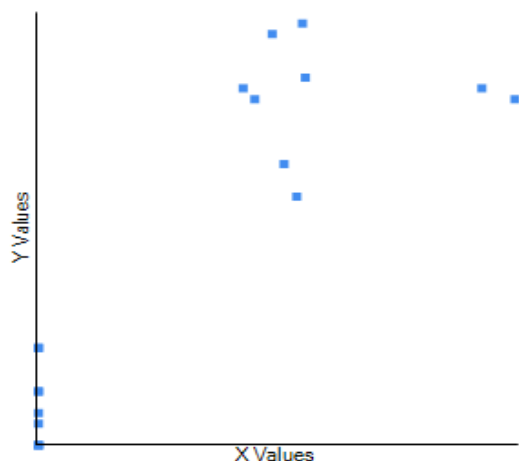


Рисунок 7 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,89$) кута дотичної до ТЕГ α -Angel з кількістю тромбоцитів до введення препарату концентрату ФВІІІ

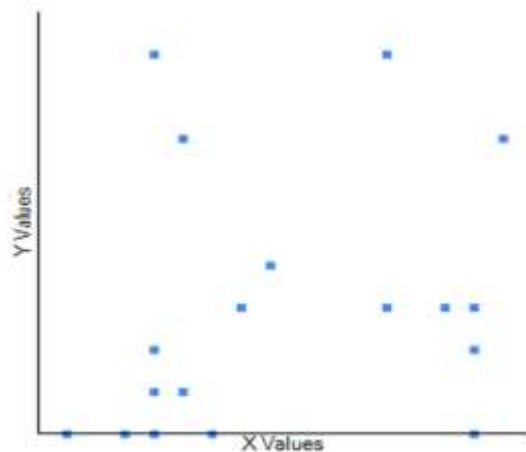


Рисунок 10 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,75$) коагуляційного індексу СІ з вмістом ФВІІІ до введення препарату концентрату ФВІІІ

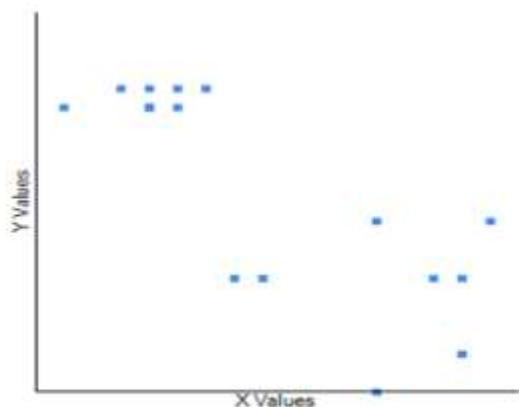


Рисунок 8 – Негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,82$) коагуляційного індексу СІ з ПЧ до введення препарату концентрату ФВІІІ

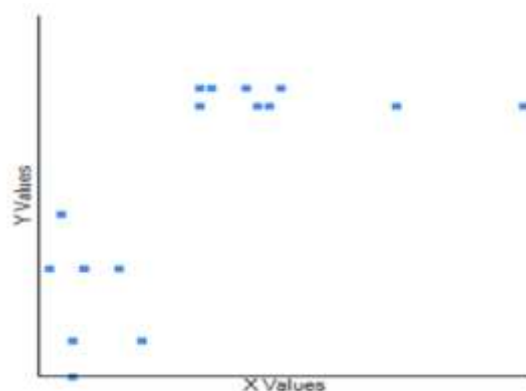


Рисунок 11 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,71$) часу початкового утворення фібрину SP з ПЧ до введення препарату концентрату ФВІІІ

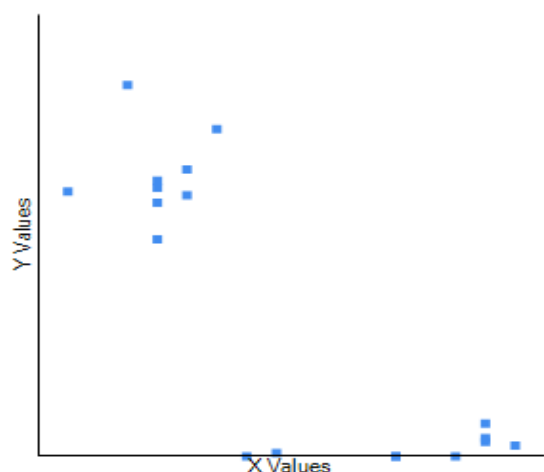


Рисунок 9 – Негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,84$) коагуляційного індексу СІ з АЧТЧ до введення препарату концентрату ФВІІІ

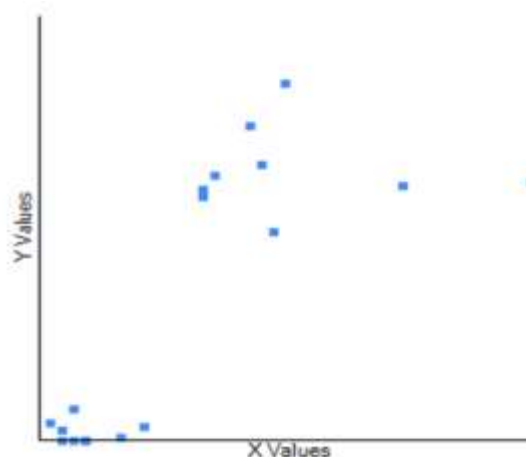


Рисунок 12 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,78$) час початкового утворення фібрину SP з АЧТЧ до введення препарату концентрату ФВІІІ

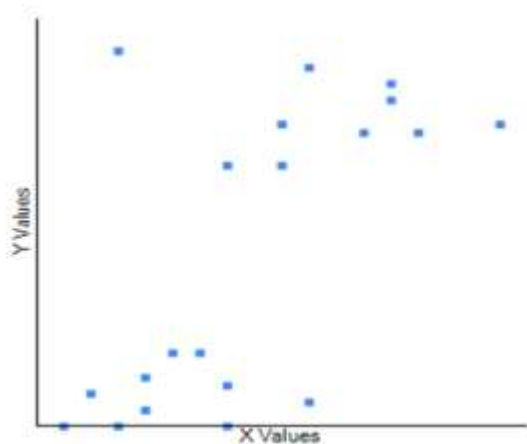


Рисунок 13 – Позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,64$) часу реакції R з АЧТЧ після введення препарату концентрату ФВІІІ

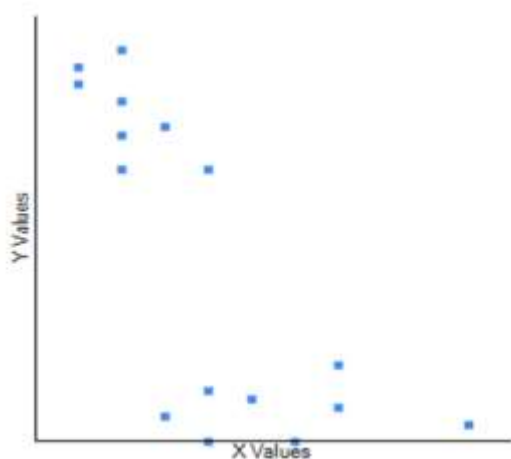


Рисунок 14 – Негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,76$) коагуляційного індексу СІ з АЧТЧ після введення препарату концентрату ФВІІІ

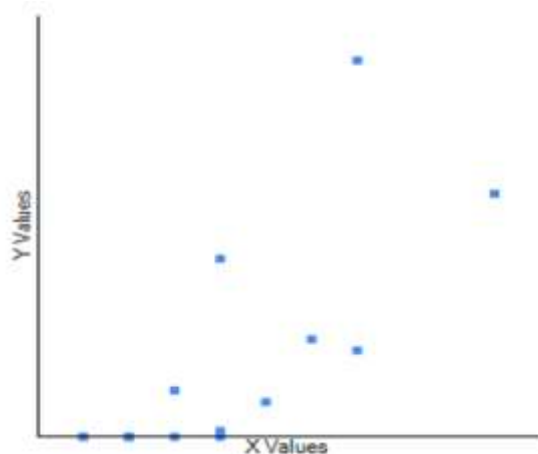


Рисунок 15 – Позитивний сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,75$) часу реакції R з вмістом Ag:ФВІІІ після введення препарату концентрату ФВІІІ

Як видно з табл. 1 та рис. 1 у хворих на гемофілію А до введення препарату нами виявлено позитивну сильну кореляційну залежність між часом реакції R та ПЧ ($r = 0,73$; $p = 0,026$). Із подовженням ПЧ значення R у ТЕГ зростає у бік гіпокоагуляції.

Також встановлено, що із збільшенням АЧТЧ час до формування критичної маси тромбіну (фібрину) також подовжується, на що вказує пряма сильна достовірна кореляція ($r = 0,77$; $p = 0,0145$) (рис. 2).

Взаємозв'язку між R, І АЧТЧ та вмістом фібриногену не виявлено ($p > 0,05$). Також нами не встановлено зв'язку між рівнем дефіцитного ФВІІІ та часом реакції ($r = -0,34$; $p = 0,339$) (табл. 1). Як видно з рис. 3 зростання показника ФВІІІ:Ag призводить до R, про що свідчить від'ємна кореляція середньої сили між цими показниками ($r = -0,56$; $p = 0,002$). Взаємозв'язок між R та vWF:Ag є прямим середньої сили ($r = 0,65$; $p = 0,041$). Також значення показника часу реакції у хворих на гемофілію у ТВ позитивно і сильно корелює з кількістю тромбоцитів ($r = 0,85$; $p = 0,041$). Такий зв'язок вказує на те, що vWF:Ag та кількість тромбоцитів не характеризують та не впливають на такий показник ТЕГ як R. У результаті проведених досліджень нами не виявлено жодних кореляційних зв'язків між К параметром ТЕГ та показниками традиційних тестів гемостазу. Це вказує на відсутність будь-яких залежностей між кінетикою (швидкістю) досягнення амплітуди у 20 мм та значеннями звичайних тестів дослідження системи зсідання у хворих на гемофілію А до введення розрахованої дози препарату (табл. 1).

МА, ТМА та α -Angel позитивно і сильно корелюють із величинами рутинних тестів ПЧ та АЧТЧ. Однак, порівнювати значення коагуляційних тестів з показниками ТЕГ, які пов'язані з кінцевою силою згустку, неможливо, оскільки вони описують не аналогічні процеси зсідання. Як видно з табл. 1 МА, ТМА та α -Angel не корелюють з І АЧТЧ, вмістом фібриногену та активністю ФВІІІ, зв'язки є незначними ($p > 0,05$). Нами виявлено від'ємну кореляцію середньої сили ФВІІІ:Ag з МА, ТМА та α -Angel ($r = -0,66$ – $-0,67$; $p < 0,05$). Оскільки цей показник зсідання теж характеризує коагуляційний гемостаз, його порівняння з параметрами МА, ТМА та α -Angel є некоректним. Привертає увагу сильна пряма кореляція МА, ТМА та кута нахилу α -Angel з vWF:Ag і кількістю тромбоцитів (табл. 1, рис. 4–7).

Таблиця 1 – Кореляційні зв'язки (r) параметрів ТЕГ з показників традиційних тестів зсідання у хворих на гемофілію А у ТВ до введення концентрату препарату фактора зсідання VIII

Тести зсідання, од	Показники ТЕГ, од									
	R, хв	K, хв	МА, мм	ТМА, хв	α -Angel, град	CI	SP, хв	G, діни/см ²	LY30, %	TPI/c
ПЧ, с	0,73[#]	0,02	0,84 [#]	0,89 [#]	0,90 [#]	-0,82[#]	0,71[#]	-0,04	0,14	0,08
АЧТЧ, с	0,77[#]	-0,26	0,99 [#]	0,94 [#]	0,95 [#]	-0,84[#]	0,78[#]	0,07	0,20	0,31
I АЧТЧ	-0,40	0,33	-0,38	-0,43	-0,38	0,51	-0,43	-0,24	-0,10	-0,40
Фібриноген, мг/мл	-0,21	-0,05	-0,20	-0,22	-0,32	-0,06	-0,21	0,27	0,16	0,20
ФVIII, %	-0,34	0,05	-0,11	-0,26	-0,20	0,24	-0,42	0,09	-0,17	0,0
ФVIII:Ag, %	-0,56[#]	0,05	-0,67 [#]	-0,66 [#]	-0,67 [#]	0,75[#]	-0,60	-0,15	-0,19	-0,15
vWF:Ag, %	0,65 [#]	-0,14	0,88[#]	0,89[#]	0,89[#]	-0,81 [#]	0,63	0,10	0,05	0,29
К-ть тромб, $\times 10^9$ /л	0,85 [#]	-0,33	0,71[#]	0,88[#]	0,88[#]	-0,78 [#]	0,86 [#]	0,01	0,11	0,14

Примітки:

1. # – достовірність $p < 0,05$;
2. Пояснення скорочень параметрів показників традиційних тестів зсідання та параметрів ТЕГ подано у матеріалах і методах;
3. $0,50 < r < 0,70$ – кореляція середньої сили;
4. $r > 0,70$ – сильна кореляція;
5. Виділено – кореляція, що може бути оціненою

Встановлено, що зростання vWF:Ag супроводжується зростанням МА ($r = 0,88$; $p = 0,002$), ТМА ($r = 0,86$; $p = 0,003$) та α -Angel ($r = 0,89$; $p = 0,002$). Збільшення кількості тромбоцитів викликає зростання МА, ТМА та α -Angel (у всіх випадках $r \geq 0,7$; $p < 0,05$). Отримані дані означають, що vWF:Ag та кількість тромбоцитів характеризують та можуть порівнюватись з такими показниками ТЕГ як максимальна амплітуда, час максимальної амплітуди та кут нахилу α -Angel, оскільки всі ці тести беруть участь у ініціюванні зсідання та пов'язані з кінцевою силою згустку. Коагуляційний потенціал крові пацієнта зворотно залежний від ПЧ та АЧТЧ (табл. 1). Встановлено, що зменшення показника ПЧ та АЧТЧ у хворих на гемофілію А призводить до зростання CI ($r = -0,82$; $p = 0,006$ та $r = -0,84$; $p = 0,005$ відповідно) (рис. 8, 9). Між I АЧТЧ виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили, який є недостовірним ($r = 0,51$; $p = 0,163$). Показник тесту кількості фібриногену, що характеризує кінцевий продукт зсідання (згусток), у хворих на гемофілію не зв'язаний з CI ($r = -0,06$; $p = 0,871$). Також коагуляційний потенціал крові пацієнта не корелює з рівнем ФVIII ($r = 0,24$; $p = 0,530$). Нами встановлено, що зростання ФVIII:Ag призводить до збіль-

шення CI ($r = 0,75$; $p = 0,021$) (рис. 10). Оскільки vWF:Ag та кількість тромбоцитів характеризують тромбоцитарний гемостаз та силу згустку, порівняння CI з цими показниками є некоректним. Встановлено, що при подовженні ПЧ та АЧТЧ відбувається зростання часу від початку тестування до моменту початкового фібрину SP, на що вказує позитивний сильний кореляційний зв'язок між цими параметрами ($r = 0,71$; $p = 0,032$ та $r = 0,78$; $p = 0,013$ відповідно) (табл. 1, рис. 11, 12). Також у хворих на гемофілію до введення концентрату препарату нами виявлено пряму достовірну взаємозалежність ($r = 0,86$) між кількістю тромбоцитів та SP; $p = 0,032$. Така кореляція не може бути взята до уваги, оскільки ці два тести оцінюють різні ланки та фази зсідання. У всіх інших випадках час від початку тесту до розколу кривої ТЕГ не залежить від I АЧТЧ, кількості фібриногену, активності ФVIII, Ag ФVIII ($p > 0,05$). За результатами дослідження не виявлено зв'язку між показником G, який характеризує стабільність і міцність згустку, та показниками традиційних тестів у хворих на гемофілію до введення препарату концентрату фактора у ТВ. Ступінь фібринолізу (літичний індекс LY30) також не залежить від показників ПЧ, АЧТЧ, I АЧТЧ, вмісту фібрино-

гену, активності ФVIII, Ag ФVIII, vWF:Ag та кількості тромбоцитів. Нами не встановлено достовірних кореляційних зв'язків між значеннями традиційних тестів, що застосовуються для дослідження системи зсідання, та показником тромбодинамічного потенціального індексу ТРІ/с, який розраховується з часу формування згустку К і значення максимальної амплітуди МА ($p > 0,05$) (табл. 1).

У хворих на гемофілію А після введення препарату концентрату ФVIII у дозі 60 ± 5 МО/кг маси тіла нами виявлено достовірний позитивний сильний кореляційний зв'язок між показником часу реакції R та АЧТЧ ($r = 0,64$; $p = 0,0451$) (табл. 2, рис. 13). Наявність такої залежності можна пояснити недостатньою нормалізацією порушеного АЧТЧ після введення препарату.

Також зростання активності ФVIII призводить до подовження часу до утворення згустку

($r = 0,68$; $p = 0,0293$). Оскільки показник R, який характеризує I фазу системи зсідання, не може подовжуватись при зростанні активності коагуляційного фактора, у хворих на гемофілію після введення препарату дефіцитного фактора аналіз взаємозалежності між цими показниками є неможливим. Очевидно це пов'язане з тим, що у ТВ через 30 хв. після введення рівень ФVIII нормалізується. Інших кореляційних зв'язків між R та показниками таких традиційних тестів зсідання як ІАЧТЧ, вмістом фібриногену, Ag:ФVIII нами не виявлено. Також не встановлено жодних взаємозалежностей між часом формування згустку К та звичними показниками гемостазу (табл. 2). МА, ТМА та α -Angel є пропорційно залежними від часу зсідання у тестах ПЧ, АЧТЧ та активності ФVIII, кореляція у всіх випадках є прямою і сильною ($r > 0,83$; $p < 0,001$).

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки (r) параметрів ТЕГ з показниками традиційних тестів зсідання у хворих на гемофілію А у ТВ після введення концентрату препарату фактора зсідання VIII

Тести зсідання, од.	Показники ТЕГ, од									
	R, хв	K, хв	МА, мм	ТМА, хв	α -Angel, град	СІ	SP, хв	G, діни/см ²	LY30, %	ТРІ/с
ПЧ, с	0,54	-0,28	0,90 [#]	0,84 [#]	0,84 [#]	-0,70	0,29	0,07	-0,41	0,39
АЧТЧ, с	0,64[#]	-0,22	0,91 [#]	0,91 [#]	0,88 [#]	-0,76[#]	0,57	0,10	-0,21	0,35
I АЧТЧ	-0,40	-0,10	-0,47	-0,40	-0,45	0,37	-0,20	-0,36	0,06	-0,32
Фібриноген, мг/мл	-0,07	-0,24	-0,20	-0,20	-0,22	0,20	-0,31	-0,14	-0,24	-0,12
ФVIII, %	0,68 [#]	-0,25	0,97 [#]	0,85 [#]	0,88 [#]	-0,69	0,43	0,29	-0,23	0,51
Ag ФVIII, %	-0,43	0,21	-0,58	-0,57	-0,53	0,75[#]	-0,21	-0,08	0,21	-0,24

Примітки:

1. # – достовірність $p < 0,05$,
2. Пояснення скорочень традиційних показників зсідання та ТЕГ подано у матеріалах і методах,
3. $0,50 < r < 0,70$ – кореляція середньої сили,
4. $r > 0,70$ – сильна кореляція,
5. Виділено – кореляція, що може бути оціненою.

Такий аналіз взаємних зв'язків є неможливим, оскільки показники МА, ТМА та α -Angel характеризують щільність згустку, залежать від вмісту тромбоцитів та фібриногену, а показники тестів ПЧ, АЧТЧ та ФVIII обумовлюють коагуляційний гемостаз. Встановлено, що у хворих на гемофілію після введення препарату з подовженням АЧТЧ та Ag ФVIII відбувається зростання СІ, який відображає потенціал крові пацієнта до зсідання в цілому ($r = -0,76$; $p = 0,030$ та

$r = 0,75$; $p = 0,034$) (рис. 14, 15). Як видно з табл. 2 інших достовірних взаємозалежностей між СІ та показниками гемостазу ПЧ, I АЧТЧ, вмістом фібриногену та рівнем ФVIII нами не виявлено. Нами не встановлено кореляційних зв'язків показників SP, стабільності згустку G, літичного індексу CL30 та тромбодинамічного потенціального індексу ТРІ/с з традиційними тестами, що застосовуються для дослідження системи зсідання; у всіх випадках ($p > 0,05$).

Висновки

1. У хворих на гемофілію А під час профілактичного лікування встановлено кореляційні зв'язки параметрів ТЕГ з показниками традиційних тестів дослідження гемостазу, які характеризують аналогічні процеси зсідання. Час реакції R, коагуляційний потенціал CI, час початкового утворення фібрину SP залежать від значень протромбінового часу ПЧ, активованого часткового тромбoplastинного часу АЧТЧ, антигену фактора зсідання VIII ФVIII:Ag та відображають процеси у коагуляційному гемостазі. Показники, які характеризують первинний гемостаз та пов'язані з силою згустку, максимальна амплітуда МА, час максимальної ампліту-

ди ТМА, кут дотичної до ТЕГ α -Angel залежать від вмісту антигену фактора Віллебранда vWF:Ag та кількості тромбоцитів.

2. Гемостатичний статус хворих на гемофілію А та фармакодинамічний ефект препаратів може інтерпретуватись за даними ТЕГ, що описують глобальну коагуляцію крові з оцінкою утворення тромбіну, функції тромбоцитів та якості згустку. У хворих на гемофілію А при оцінці кровоточивості, лабораторному контролю профілактичного лікування та виникнення інгібіторів показники ТЕГ можуть повною мірою доповнювати традиційні тести дослідження гемостазу.

References (список літератури)

1. Ahnström J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(6):689–97.
2. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006;32(1):32–8.
3. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85(6):958–65.
4. Lancé Marcus D. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb. J.* 2015;13:1 – 6.
5. Verma A. Thromboelastography as a novel viscoelastic method for hemostasis monitoring: Its methodology, applications, and constraints. *Glob. J. Transfus. Med. AATM.* 2017;2:8–18.
6. Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M, Srivastava A. Tests of global haemostasis and their applications in bleeding Disorders. *Haemophilia*. 2010;16(5):85–92.
7. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty A K, Rizili S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit. Care.* 2014;18:518.
8. Da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEGW): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013;21:29–36.
9. Chen GY, Ou Yang XL, Wu JH, Wang LH, Yang JH, Gu LN, Zhao XZ. Comparison of thromboelastography and routine coagulation tests for evaluation of blood coagulation function in patients. *Zhongguo Shi Yan Ye Xue Za Zhi.* 2015;23(2):546–51.
10. Lamoshi AY, Wilson AM. Thromboelastography parameters versus classical coagulation profile in trauma patients: Retrospective study. *Niger. J. Surg. Res.* 2016;17:33–7.
11. Al Hawaj M A, Martin E J, Venitz J, [et al.]. Monitoring rFVIII prophylaxis dosing using global haemostasis assays. *Haemophilia*. 2013;19:409–14.
12. Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(1): 103–6.
13. Ramiz S, Hartmann J, Young G, Escobar MA, Chitlur M. Clinical utility of viscoelastic testing (TEG and ROTEM analyzers) in the management of old and new therapies for hemophilia. *Am. J. Hematol.* 2018; 94(2): 249–56.
14. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Williams M, Hay CR, UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and

- treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th ed.). Br. J. Haematol. 2013;160(2):153–70.
15. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO). Br. J. Haematol. 2006;133:591–605.
 16. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Linas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A, Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia (2nd ed). Haemophilia. 2013;19(1):e1-e47.
 17. Kitchen S, McCraw A. Diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual. Montreal: World Federation of Hemophilia (WFH), 2000.108 p.
 18. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual (2nd ed). Montreal: World Federation of Hemophilia (WFH), 2010.144 p.
 19. Favaloro EJ, Verbruggen B, Miller CH. Laboratory testing for factor inhibitors. Haemophilia. 2014;20(4):94–8.
 20. Kasper C, Aledort L, Counts R, Edson JR, Fratantoni J, Green D, Hampton JW, et al. Measurement of factor VIII inhibitors. Thromb. Diath. Hemorrh. 1975; 34:869-72.
 21. Roeloffzen WWH, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJGM, Bosman L, de Wolf JThM. In Normal Controls, Both Age and Gender Affect Coagulability as Measured by Thromboelastography. Anesthesia & Analgesia. 2010;110(4):987–94.
 22. Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B, Tien H, Shek PN, Peng HT, Pinto R, Speers V, Reis M, Rizoli SB. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. Braz. J. Med. Biol. Res. 2009;42(12):1210–17.
 23. Rajwal S, Richards M, O’Meara M. The use of recalcified citrated whole blood – a pragmatic approach for thromboelastography in children. Pediatr. Anesth. 2004;14: 656–60.
 24. Wohlauer MV, Moore EE, Harr J, Gonzalez E, Fragoso M, Siliman CC. A Standardized Technique for Performing Thrombelastography in Rodents. Shock. 2011;36(5):5.

(received 24.07.2019, published online 29.09.2019)

(одержано 24.07.2019, опубліковано 29.09.2019)