

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О.
БОГОМОЛЬЦЯ МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ШКРЕБКО ВЛАДИСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК [616.151.514-06:616-009.7]-082

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З
УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ПРИ ГЕМОФІЛІЇ**

Спеціальність 222 «Медицина»
Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

ШКРЕБКО

Автор цифрового підпису
+02'00'
Дата: 2025.01.29 16:39:48

Науковий керівник: **БУР'ЯНОВ Олександр Анатолійович**, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Шкробко В.О. Оптимізація відновлювального лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба при гемофілії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Дисертація присвячена питанню підвищення ефективності відновного лікування пацієнтів хворих на гемофілію з ураженням колінного суглоба.

Специфічне ураження великих суглобів є характерною ознакою, що супроводжує класичну гемофілію і є основним чинником ранньої інвалідизації хворих (Rizzo AR, 2017, Gualtierotti R., 2021). Проблема ураження суглобів у хворих на гемофілію тісно пов'язана з неадекватністю замісної гемостатичної терапії на етапах розвитку геморагічних ускладнень, наявністю інгібіторних антитіл до ф.VIII(IX), специфікою порушень гомеостазу на фоні дефіциту прокоагулянтної активності ф.VIII (IX) (López-Jiménez JJ., 2019, Chang CY, 2019) На частоту розвитку гемартрозів впливає і ступінь важкості гемофілії. Частота ураження суглобів зростає пропорціонально зниженню прокоагулянтної активності ф. VIII (IX) (Авер'янов Є.В., 2021, Hmida J., 2022).

На сучасному етапі організації медичної допомоги лікування запальних та дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів у хворих на гемофілію включає консервативні та ортопедо-хірургічні методи (Frassanito L., 2019). Базисною терапією будь-яких геморагічних ускладнень у хворих на гемофілію є замісна гемостатична терапія (Горяїнова Н.В., 2020, Forren W., 2020). Лікування гострих гемартрозів проводиться симптоматично переважно за допомогою трансфузій препаратів, що містять фактори VIII (IX) (Стариков А.В., 2019, Di Minno MND, 2021, Barrett MC, 2021).

Незважаючи на високу ефективність замісної терапії, широке застосування антибіотиків і хірургічних технологій оперативні втручання у хворих на гемофілію продовжують зберігати високий ризик розвитку геморагічних та

гнійно-септичних ускладнень, супроводжуються пролонгованим больовим синдромом, потребують довготривалої реабілітації. Залишаються не визначеними терміни застосування лікувальних заходів на етапах прогресування гемофілічної артропатії і особливо в період початкових патологічних змін в суглобах. Вирішення зазначених питань обумовлює актуальність вивчення проблеми вад суглобів у хворих на гемофілію, як в теоретичному так і в практичному напрямку.

Мета дослідження: Покращити результати лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба при гемофілії шляхом оптимізації діагностики, обґрунтування корекції гемостазу, вибору тактики та удосконалення технології лікування і реабілітації.

Наукова новизна

1. Отримано нові дані у вивченні ультразвукових параметрів структур колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією. Визначено, що у даної категорії пацієнтів при ультрасонографічній товщині капсули колінного суглоба на рівні $5,3 \pm 0,5$ мм та товщині синовіальної оболонки на рівні $13,2 \pm 2,1$ м виникають незворотні зміни цих структур, що унеможлиблює їх відновлення та визначає необхідність реконструктивного хірургічного лікування. Також, виявлено відсутність кровотоку у синовільній оболонці при доплерографічному дослідженні у 68,5% пацієнтів, що обумовлено наявністю фіброзно-проліферативних змін у ній ($p \leq 0,05$).

2. Встановлено, що у пацієнтів з гемофілічною остеоартропатією 2-4 стадії мають місце типові МРТ зміни структур колінного суглоба, а саме: дегенеративні пошкодження менісків (55,8% - 91,2%); дегенеративні ураження зв'язок колінного суглоба (39,5% - 82,3%); проліферативний синовіт (93,0% - 100,0%); фіброзно-проліферативні зміни капсули суглоба (65,1% - 85,3%). Ці зміни обумовлюють прогнозовано гірші результати відновно-зберігаючого лікування та визначають перевагу ендопротезування у даної категорії пацієнтів.

3. Покращено знання про особливості розподілу дефіциту факторів згортання крові на різних етапах хірургічного лікування. У 100% пацієнтів у

передопераційному періоді рівень факторів VIII/IX становив 0-6 МО/мл, що є вкрай низьким показником та не дозволяє проводити оперативне втручання. Перед та під час операції рівень факторів VIII/IX підтримувався в межах 70-100 МО/мл у всіх пацієнтів, а у післяопераційному періоді на рівні не менше 50 МО/мл, що було досягнуто у 41,8% пацієнтів ($p \leq 0,05$). Дані показники рівня факторів VIII/IX у крові пацієнтів з гемофілічною артропатією забезпечили можливість провести оперативне втручання тотального ендопротезування колінного суглоба з подальшими реабілітаційними заходами у післяопераційному періоді.

4. Вперше розроблений алгоритм лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба при гемофілії, що включає визначення оптимальних термінів і методів оперативних втручань в залежності від характеру ураження колінного суглоба.

Це дозволило знизити кількість ускладнень як в основній групі (14,7%), де було виконано тотальне ендопротезування колінного суглоба, так і в групі порівняння, де було виконано синовектомію (7,0%), а також підвищити ефективність лікування у пацієнтів з гемофілічною артропатією.

5. Удосконалено та впроваджено хірургічну техніку ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією, що полягає у поетапному виконанні субтотальної синовектомії, пластики чотирьохголового м'яза стегна та остеотомії горбистості великогомілкової кістки з подальшою її рефіксацією та мобілізацією задньої частини капсули суглоба, а також аугментації кісткових дефектів аутоTRASплантатом. Враховуючи специфіку порушень гемостазу та наявність супутніх захворювань проводилось динамічне визначення рівнів факторів згортання крові на всіх етапах хірургічного лікування та динамічне спостереження гематолога, що дозволило знизити ризик геморагічних ускладнень та покращити функціональні результати лікування.

6. Вперше розроблена діагностично-лікувальна алгоритмізована схема лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба при гемофілії, впровадження якої дозволило досягти достовірно кращих результатів після ендопротезування порівняно з синовектомією, що засвідчено показниками

шкали Lysholm 79,4% проти 60,4%, шкали KSS – 82,3% проти 51,1%. Це визначає пріоритетність методу тотального ендопротезування при гемофілічній артропатії.

Практичне значення отриманих результатів

1. Вивчені ультразвукові параметри структур колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією, що впливають на визначення тактики подальшого лікування. Встановлено, що у даної категорії пацієнтів при ультрасонографічній товщині капсули колінного суглоба на рівні $5,3 \pm 0,5$ мм та товщині синовіальної оболонки на рівні $13,2 \pm 2,1$ мм виникають незворотні зміни цих структур, що унеможлиблює їх відновлення та визначає необхідність реконструктивного хірургічного лікування (ендопротезування).
2. Встановлено, що у пацієнтів з гемофілічною остеоартропатією 2-4 стадії мають місце типові МРТ зміни структур колінного суглоба, а саме: дегенеративні пошкодження менісків (55,8% - 91,2%); дегенеративні ураження зв'язок колінного суглоба (39,5% - 82,3%); проліферативний синовіт (93,0% - 100,0%); фіброзно-проліферативні зміни капсули суглоба (65,1% - 85,3%). Ці зміни обумовлюють прогнозовано гірші результати відновно-зберігаючого лікування та визначають перевагу ендопротезування у даної категорії пацієнтів.
3. Визначені показання до ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією: біль за шкалою ВАШ на рівні 6-10 балів (88,2% пацієнтів, $p \leq 0,05$); наявність контрактури колінного суглоба з обмеженням від 60 до 20 градусів (82,3% пацієнтів, $p \leq 0,05$); виражена функціональна недостатність колінного суглоба (78,9% пацієнтів, $p \leq 0,05$).
4. Удосконалена хірургічна техніка ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією дозволяє знизити ризик геморагічних ускладнень та покращити функціональні результати лікування.
5. Покращено знання про особливості розподілу дефіциту факторів згортання крові на різних етапах хірургічного лікування. У 100% пацієнтів у передопераційному періоді рівень факторів VIII/IX становив 0-6 МО/мл, що було вкрай низьким показником та не дозволяло проводити оперативне втручання.

Перед та під час операції рівень факторів VIII/IX досягався 70-100 МО/мл у всіх пацієнтів, а у післяопераційному періоді його рівень зменшувався до 50 МО/мл, що було виявлено у 41,8% пацієнтів ($p \leq 0,05$). Дані показники рівня факторів VIII/IX у крові пацієнтів з гемофілічною артропатією забезпечили можливість провести оперативне втручання тотального ендопротезування колінного суглоба з подальшими реабілітаційними заходами у післяопераційному періоді.

6. Розроблена діагностично-лікувальна алгоритмізована схема лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба при гемофілії дозволила досягти достовірно кращих результатів після ендопротезування порівняно з синовектомією, що засвідчено показниками шкали Lysholm 79,4% проти 60,4%, шкали KSS – 82,3% проти 51,1%. Це визначає пріоритетність методу тотального ендопротезування при гемофілічній артропатії.

Ключові слова: остеоартроз, ендопротезування колінного суглоба, гемофілічна артропатія, колінний суглоб, хірургічна синовектомія, тотальна артропластика, лікування, геморагічно-деструктивний остеоартроз, кісткові дефекти, ендопротезування суглоба, заміна суглоба, артроскопія, артрит колінного суглоба, дефекти великогомілкової кістки

SUMMARY

Shkrebko V.O. Optimization of restorative treatment of patients with knee joint damage in hemophilia. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". - National Medical University named after O.O. Bogomolets, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the issues of increasing the effectiveness of rehabilitation treatment of patients with hemophilia with knee joint damage

Specific damage to large joints is a characteristic feature that accompanies classical hemophilia and is the main factor in the early disability of patients (Rizzo AR, 2017, Gualtierotti R., 2021). The problem of joint damage in patients with hemophilia is closely related to the inadequacy of replacement hemostatic therapy at the stages of development of hemorrhagic complications, the presence of inhibitory antibodies to f.VIII(IX), the specificity of homeostasis disorders against the background of a deficiency of procoagulant activity of f.VIII(IX) (López-Jiménez JJ., 2019, Chang CY, 2019) The severity of hemophilia also affects the frequency of hemarthroses. The frequency of joint damage increases proportionally to the decrease in the procoagulant activity of f. VIII (IX) (Averyanov E.V., 2021, Hmida J., 2022).

As a rule, hemarthroses affect large joints that bear the greatest mechanical load and are more often injured in the process of the patient's life (Burnaeva S.V., 2019, Bansal Alok, 2023). In severe hemophilia, the onset of hemarthroses may be spontaneous, that is, one that cannot be associated with a previous mechanical injury. At the early stage of the formation of hemophilic arthropathies, inflammation plays a key role, the features of the course of which determine the dynamics of the subsequent pathological process in the joint affected by hemarthrosis (. Views on the nature of the inflammatory process in the joint affected by hemarthrosis remain not finally defined. In most cases, inflammation in the synovial membrane after the development of hemarthrosis is characterized from the standpoint of a nonspecific inflammatory

process (Huang ZY., 2019, Van Vulpen LFD, 2021). At the same time, the severity of inflammation, its factors, and tissue characteristics in the affected area determine the morphological variant of acute or chronic inflammation (Zhang N., 2021). Local hemorrhage is the initial stage of the development of hemophilic arthropathies and is accompanied by an inflammatory process of an exudative-hemorrhagic nature (Buryanov O.A., 2023, Yang J., 2021).

At the current stage of the organization of medical care, treatment inflammatory and degenerative-dystrophic joint lesions in patients with hemophilia includes conservative and orthopedic-surgical methods (Frassanito L., 2019). The basic therapy of any hemorrhagic complications in patients with hemophilia is replacement hemostatic therapy (Goryainova N.V., 2020, Foppen W., 2020). Treatment of acute hemarthroses is carried out symptomatically mainly with the help of transfusions of drugs containing factors VIII (IX) (Starikov A.V., 2019, Di Minno MND, 2021, Barrett MC, 2021).

The lack of effectiveness of conservative and minimally invasive methods of treating chronic synovitis necessitates the use of surgical interventions. At the stage of post-hemorrhagic osteoarthritis, hardware methods are used to eliminate contractures, correcting operations and joint replacement (Park YS., 2018). Orthopedic and surgical interventions at the stage of advanced osteoarthritis are mainly palliative in nature and aimed at increasing the functional activity of the patient. In case of irreversible changes in the joints, the method of total joint replacement is used (Atilla B., 2019, Pathak N., 2020). Despite the high effectiveness of replacement therapy, the widespread use of antibiotics and surgical technologies, surgical interventions in patients with hemophilia continue to maintain a high risk of developing hemorrhagic and purulent-septic complications, are accompanied by prolonged pain syndrome, and require long-term rehabilitation. The timing of the application of therapeutic measures at the stages of progression of hemophilic arthropathy and especially during the period of initial pathological changes in the joints remains undetermined. The resolution of these issues determines the relevance of studying the problem of joint defects in patients with hemophilia, both in theoretical and practical directions.

The purpose of the study is to improve the results of treatment of patients with lesions of the knee joint in hemophilia, by optimizing diagnostics, justifying hemostasis correction, choosing tactics and improving treatment and rehabilitation technology.

Scientific Novelty

1. The issue of ultrasound parameters of knee joint structures in patients with hemophilic arthropathy was further studied. It was determined that in this category of patients, with an ultrasonographic thickness of the knee joint capsule at $5.3 \pm 0,5$ mm and a synovial membrane thickness of 13.2 ± 2.1 mm, irreversible changes in these structures occur, which makes it impossible to restore them and determines the need for reconstructive surgical treatment. In addition, the absence of blood flow in the synovial membrane was detected in 68.5% of patients by Doppler examination, which is due to the presence of fibrotic and proliferative changes in it ($p \leq 0.05$).

2. It was found that in patients with hemophilic osteoarthropathy of stages 2-4, there are typical MRI changes in the structures of the knee joint, namely degenerative damage to the menisci (55.8% - 91.2%); degenerative damage to the ligaments of the knee joint (39.5% - 82.3%); proliferative synovitis (93.0% - 100.0%); fibrotic and proliferative changes in the joint capsule (65.1% - 85.3%). These changes lead to predictably worse results of restorative and preservative treatment and determine the advantage of endoprosthesis in this category of patients.

3. Improved knowledge of the peculiarities of the distribution of coagulation factor deficiency at different stages of surgical treatment. In 100% of patients in the preoperative period, the level of factor VIII/IX was 0-6 IU/ml, which was extremely low and did not allow for surgical intervention. Before and during the operation, the level of factor VIII/IX reached 70-100 IU/mL in all patients, and in the postoperative period its level decreased to 50 IU/mL, which was found in 41.8% of patients ($p \leq 0.05$). These indicators of factor VIII/IX levels in the blood of patients with hemophilic arthropathy made it possible to perform total knee arthroplasty surgery with further rehabilitation measures in the postoperative period.

4. For the first time, an algorithm for the treatment of patients with knee joint damage in hemophilia was developed, including the determination of optimal timing and methods of surgical interventions depending on the nature of the knee joint damage. This made it possible to reduce the number of complications both in the main group (14.7%), where total knee arthroplasty was performed, and in the comparison group, where synovectomy was performed (7.0%), as well as to increase the effectiveness of treatment in patients with hemophilic arthropathy.

5. The surgical technique of knee arthroplasty in patients with hemophilia was improved and implemented, consisting of a phased subtotal synovectomy, quadriceps femoris plastic surgery and tibial tuberosity osteotomy with subsequent refixation and mobilization of the posterior part of the joint capsule, as well as augmentation of bone defects with an autograft. Taking into account the specifics of hemostatic disorders and the presence of concomitant diseases, dynamic determination of blood coagulation factors at all stages of surgical treatment and dynamic monitoring by a hematologist was performed, which reduced the risk of hemorrhagic complications and improved functional outcomes.

6. For the first time, a diagnostic and therapeutic algorithmized treatment regimen for patients with knee joint lesions in hemophilia was developed, the implementation of which allowed to achieve significantly better results after endoprosthesis compared to synovectomy, as evidenced by the Lysholm scale of 79.4% vs. 60.4%, KSS scale - 82.3% vs. 51.1%. This determines the priority of the method of total arthroplasty in hemophilic arthropathy.

Practical Significance of the Results

1. The ultrasound parameters of knee joint structures in patients with hemophilic arthropathy, which affect the determination of further treatment tactics, were studied. It was found that in this category of patients with ultrasonographic thickness of the knee joint capsule at the level of 5.3 ± 0.5 mm and synovial membrane thickness at the level of 13.2 ± 2.1 mm, irreversible changes in these structures occur, which makes it impossible to restore them and determines the need for reconstructive surgical treatment (endoprosthesis).

2. It has been established that patients with hemophilic osteoarthropathy of stages 2-4 have typical MRI changes in the structures of the knee joint, namely degenerative damage to the menisci (55.8% - 91.2%); degenerative damage to the ligaments of the knee joint (39.5% - 82.3%); proliferative synovitis (93.0% - 100.0%); fibrotic and proliferative changes in the joint capsule (65.1% - 85.3%). These changes lead to predictably worse results of restorative treatment and determine the advantage of arthroplasty in this category of patients.

3. Indications for knee joint arthroplasty in patients with hemophilia were determined: pain on the VAS scale at the level of 6-10 points (88.2% of patients, $p \leq 0.05$); presence of knee joint contracture with a limitation of 60 to 20 degrees (82.3% of patients, $p \leq 0.05$); severe functional insufficiency of the knee joint (78.9% of patients, $p \leq 0.05$).

4. Improved surgical technique of knee arthroplasty in patients with hemophilia reduces the risk of hemorrhagic complications and improves functional outcomes.

5. Improved knowledge of the distribution of coagulation factor deficiency at different stages of surgical treatment. In 100% of patients in the preoperative period, the level of factor VIII/IX was 0-6 IU/ml, which was extremely low and did not allow for surgical intervention. Before and during the operation, the level of factor VIII/IX reached 70-100 IU/mL in all patients, and in the postoperative period its level decreased to 50 IU/mL, which was found in 41.8% of patients ($p \leq 0.05$). These indicators of factor VIII/IX levels in the blood of patients with hemophilic arthropathy made it possible to perform total knee arthroplasty surgery with further rehabilitation measures in the postoperative period.

6. The developed diagnostic and therapeutic algorithmized treatment regimen for patients with knee joint lesions in hemophilia allowed to achieve significantly better results after arthroplasty compared to synovectomy, as evidenced by the Lysholm scale of 79.4% vs. 60.4%, KSS scale - 82.3% vs. 51.1%. This determines the priority of the method of total arthroplasty in hemophilic arthropathy.

Keywords: osteoarthritis, knee joint replacement, hemophilic arthropathy, knee joint, surgical synovectomy, total arthroplasty, treatment, hemorrhagic-destructive

osteoarthritis, bone defects, joint arthroplasty, joint replacement, arthroscopy,
arthritis of the knee joint, defects of the tibia

Список публікацій здобувача

1. [5] Авер'янов, Є., & Шкрєбко, В. (2024). Особливості гемостазу в пацієнтів з гемофілічною артропатією колінного суглоба у періопераційному періоді. *ТРАВМА*, 25(4), 146–152. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.25.2024.988> (Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів. Здобувач брав участь у виконанні аналізу та статистичному опрацюванні результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)
2. [41] Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2023). Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглобу при гемофілії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*, 3(73). <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254462> (Здобувачем проведено аналіз та статистичну обробку даних результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)
3. [47] Бансал, А., & Шкрєбко, В. (2023). Особливості передопераційної підготовки при лікуванні колінного суглобу у пацієнтів з гемофілією. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(2), 6-13. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.2.bas> (Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментально-лабораторні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив підготовку пацієнтів до операції та їх післяопераційне спостереження, виконав аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, висновки сформував спільно з Бансалом А., підготував статтю до друку).
4. [179] Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2024). Особливості структурно-функціональних порушень колінного суглоба при різних стадіях гемофілічної артропатії. *Вісник морської медицини*, 4(105), 10-20. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14567376> (Здобувачем проведено аналіз та статистичну обробку даних результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)

5. [180] Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2024). Особливості тотального ендопротезування колінного суглоба в пацієнтів із гемофілічною артропатією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(4), 633-638 [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-09) (Здобувачем проведено аналіз та статистичну обробку даних результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ПРИ ГЕМОФІЛІЇ	26
1.1.Механізми розвитку та прогресування артропатії у хворих на гемофілію.....	26
1.2. Верифікація ураженням колінного суглоба у хворих на гемофілію.....	33
1.3. Тотальне ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією.....	40
1.3.1. Профілактичні стратегії при артопатіях у пацієнтів з гемофілією.....	40
1.3.2. Ендопротезування колінного суглоба у хворих з гемофілією.....	45
1.3.3. Післяопераційне відновлення після тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	58
2.1 Загальні принципи та методологія дисертаційного дослідження.....	58
2.2 Дизайн дослідження.....	59
2.3 Загальна характеристика явища.....	61
2.4 Визначення необхідного та достатнього обсягу матеріалу дослідження.....	62
2.5 Характеристика клінічної бази та формування вибірки дослідження..	64
2.6 Матеріал дослідження.....	65
2.6.1 Характеристика ретроспективного масиву дослідження.....	66
2.6.2 Характеристика проспективного масиву.....	67
2.7 Методи дослідження.....	68

2.7.1. Лабораторна діагностика.....	68
2.7.2 Інструментальні методи.....	70
2.8 Методологія аналізу.....	73
РОЗДІЛ 3. АЛГОРИТМ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ.....	77
3.1 Загальні положення.....	77
3.2 Клініко-інструментальна характеристика гемофілітичних артропатій колінного суглоба у хворих на гемофілію.....	78
3.3 Клініко-лабораторна характеристика гемофілітичних артропатій колінного суглоба у хворих на гемофілію.....	87
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЕМОФІЛІЧНОЮ АРТРОПАТІЄЮ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ.....	102
4.1 Загальні положення.....	102
4.2 Особливості хірургічного лікування гемофільної артропатії колінних суглобів.....	103
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ.....	129
ВИСНОВКИ.....	141
СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	143
Додаток А. Список публікацій здобувача та відомості про апробація результатів дисертації.....	171
Додаток Б. Акти впровадження (сканкопії).....	173
Додаток В. Таблиці, шкали.....	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗФ	Апарат зовнішньої фіксації
АР	Артропатія
ВАШ	Візуальна аналогова шкала
ГА	Гемофілія А
ГВ	Гемофілія В
КНП КМКЛ№9	Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня №9»
КП	Кріопреципітат
КТ	Комп'ютерна томографія
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
ОМС	Остеометалосинтез
ОА	Остеоартроз
ОФ	Остеофіт
РА	Ревматоїдний артрит
УЗД	Ультразвукова діагностика
ТАFI	Тромбін
TNF	Фактор некрозу пухлин
INF	Інтерферон
IKDC	International Knee Documentation Committee
IL	Інтерлейкін
AS	Артроскопічнаї синовектомія
BIJD	Blood induced joint disease
CRP	С-реактивний протеїн
DePuy Sigma PFC	Ендопротез колінного суглоба цементної версії
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
FVIII	Фактор VIII

FIX	Фактор IX
GOJS	Gilbert Orthopedic Joint Score,
HJHS	Hemophilia Joint Health Score, HJHS
KSS	Knee Society Scale
RICE	Rest, ice, compression, and elevation
ROM	Обмеження діапазону рухів
RS	Радіосиновектомія
TNA	Тотальне ендопротезування кульшового суглоба
TKA	Тотальне ендопротезування колінного суглоба
TXA	Транексамова кислота
WFH	Всесвітня федерація гемофілії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Специфічне ураження великих суглобів є характерною ознакою, що супроводжує класичну гемофілію і є основним чинником ранньої інвалідизації хворих (Rizzo AR, 2017, Gualtierotti R., 2021). Проблема ураження суглобів у хворих на гемофілію тісно пов'язана з неадекватністю замісної гемостатичної терапії на етапах розвитку геморагічних ускладнень, наявністю інгібіторних антитіл до ф.VIII(IX), специфікою порушень гомеостазу на фоні дефіциту прокоагулянтної активності ф.VIII (IX) (López-Jiménez JJ., 2019, Chang CY, 2019) На частоту розвитку гемартрозів впливає і ступінь важкості гемофілії. Частота ураження суглобів зростає пропорційно зниженню прокоагулянтної активності ф. VIII (IX) (Авер'янов Є.В., 2021, Hmida J., 2022).

Як правило гемартрозами уражаються великі суглоби, які несуть найбільше механічне навантаження і частіше травмуються в процесі життєдіяльності хворого (Бурнаєва С.В., 2019, Бансал Алок, 2023).

При важкій формі гемофілії початок розвитку гемартрозів може бути спонтанним, тобто таким, який не можна пов'язати з попередньою механічною травмою. На ранньому етапі формування гемофілічних артропатій ключову роль відіграє запалення, особливості перебігу якого визначають динаміку подальшого патологічного процесу в ураженому гемартрозом суглобі (. Погляди на характер запального процесу в суглобі ураженому гемартрозом залишаються остаточно не визначеними. У більшості випадків запалення в синовіальній оболонці після розвитку гемартрозу характеризується з позицій неспецифічного запального процесу (Huang ZY., 2019, Van Vulpen LFD, 2021). В той же час вираженість запалення, його чинники, особливості тканин в зоні ураження визначають морфологічний варіант гострого чи хронічного запалення (Zhang N., 2021) Локальний крововилив є початковим етапом розвитку гемофілічної артропатії та супроводжується запальним процесом ексудативно-геморагічного характеру (Бур'янов О.А., 2023, Yang J., 2021).

На сучасному етапі організації медичної допомоги лікування запальних та дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів у хворих на гемофілію включає консервативні та ортопедо-хірургічні методи (Frassanito L., 2019). Базисною терапією будь-яких геморагічних ускладнень у хворих на гемофілію є замісна гемостатична терапія (Горяїнова Н.В., 2020, Forren W., 2020). Лікування гострих гемартрозів проводиться симптоматично переважно за допомогою трансфузій препаратів, що містять фактори VIII (IX) (Стариков А.В., 2019, Di Minno MND, 2021, Barrett MC, 2021).

Недостатня ефективність консервативних та малоінвазивних методів лікування хронічного синовіту обумовлює необхідність застосування хірургічних втручань. На стадії післягеморагічного остеоартрозу застосовуються апаратні методи усунення контрактур, корегуючі операції та ендопротезування суглобів (Park YS., 2018) Проведення ортопедо-хірургічних втручань на стадії розвинутого остеоартрозу носить переважно паліативний характер і спрямоване на збільшення функціональної активності хворого. При незворотних змінах в суглобах застосовується метод тотального ендопротезування (Atilla B., 2019, Pathak N., 2020). Незважаючи на високу ефективність замісної терапії, широке застосування антибіотиків і оперативних технологій оперативні втручання у хворих на гемофілію продовжують зберігати високий ризик розвитку геморагічних та гнійно-септичних ускладнень, супроводжуються пролонгованим больовим синдромом, потребують довготривалої реабілітації. Залишаються не визначеними терміни застосування лікувальних заходів на етапах прогресування гемофілічної артропатії і особливо в період початкових патологічних змін в суглобах. Вирішення зазначених питань обумовлює актуальність вивчення проблеми вад суглобів у хворих на гемофілію, як в теоретичному так і в практичному напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця № державної реєстрації 0122U000490.

Мета дослідження. Покращити результати лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба при гемофілії, шляхом оптимізації діагностики, обґрунтування корекції гемостазу, вибору тактики та удосконалення технології лікування і реабілітації.

Завдання дослідження:

1. Дослідити структурно-функціональні зміни структур колінного суглоба при гемофілічній артропатії за даними інструментальних досліджень.
2. Визначити особливості зміни факторів гемостазу у пацієнтів з ураженням колінного суглоба на тлі гемофілії на етапах лікування.
3. Удосконалити техніку ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією, розробити та впровадити алгоритмізовану систему діагностики та лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба на тлі гемофілії.
4. Провести оцінку та аналіз результатів лікування пацієнтів в групах клінічного спостереження.

Об'єкт дослідження: структурно-функціональні порушення при ураженні колінного суглоба у хворих на гемофілію.

Предмет дослідження: інструментальні дослідження структурних змін колінного суглоба при гемофілічній артропатії, корекція системи гемостазу при гемофілічних ураженнях колінного суглоба, техніка синовектомії та ендопротезування колінного суглоба при гемофілічній артропатії, алгоритмізована система діагностики та лікування у обраної категрії пацієнтів.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні.
2. Лабораторні.
3. Інструментальні.
4. Рентгенологічні.
5. Статистичні.

Наукова новизна

1. Отримано нові дані у вивченні ультразвукових параметрів структур колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією. Визначено, що у даної категорії пацієнтів при ультрасонографічній товщині капсули колінного суглоба на рівні $5,3 \pm 0,5$ мм та товщині синовіальної оболонки на рівні $13,2 \pm 2,1$ мм виникають незворотні зміни цих структур, що унеможлиблює їх відновлення та визначає необхідність реконструктивного хірургічного лікування. Також, виявлено відсутність кровотоку у синовільній оболонці при доплерографічному дослідженні у 68,5% пацієнтів, що обумовлено наявністю фіброзно-проліферативних змін у ній ($p \leq 0,05$).

2. Встановлено, що у пацієнтів з гемофілічною остеоартропатією 2-4 стадії мають місце типові МРТ зміни структур колінного суглоба, а саме: дегенеративні пошкодження менісків (55,8% - 91,2%); дегенеративні ураження зв'язок колінного суглоба (39,5% - 82,3%); проліферативний синовіт (93,0% - 100,0%); фіброзно-проліферативні зміни капсули суглоба (65,1% - 85,3%). Ці зміни обумовлюють прогнозовано гірші результати відновно-зберігаючого лікування та визначають перевагу ендопротезування у даної категорії пацієнтів.

3. Покращено знання про особливості розподілу дефіциту факторів згортання крові на різних етапах хірургічного лікування. У 100% пацієнтів у передопераційному періоді рівень факторів VIII/IX становив 0-6 МО/мл, що було вкрай низьким показником та не дозволяло проводити оперативне втручання.

Перед та під час операції рівень факторів VIII/IX досягався 70-100 МО/мл у всіх пацієнтів, а у післяопераційному періоді його рівень зменшувався до 50 МО/мл, що було виявлено у 41,8% пацієнтів ($p \leq 0,05$). Дані показники рівня факторів VIII/IX у крові пацієнтів з гемофілічною артропатією забезпечили можливість провести оперативне втручання тотального ендопротезування колінного суглоба з подальшими реабілітаційними заходами у післяопераційному періоді.

4. Вперше розроблений алгоритм лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба при гемофілії, що включає визначення оптимальних термінів і методів оперативних втручань в залежності від характеру ураження колінного суглоба.

Це дозволило знизити кількість ускладнень як в основній групі (14,7%), де було виконано тотальне ендопротезування колінного суглоба, так і в групі порівняння, де було виконано синовектомію (7,0%), а також підвищити ефективність лікування у пацієнтів з гемофілічною артропатією.

5. Удосконалено та впроваджено хірургічну техніку ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією, що полягає у поетапному виконанні субтотальної синовектомії, пластики чотирьохголового м'яза стегна та остеотомії горбистості великогомілкової кістки з подальшою її рефіксацією та мобілізацією задньої частини капсули суглоба, а також аугментації кісткових дефектів аутоотрасплантатом. Враховуючи специфіку порушень гемостазу та наявність супутніх захворювань проводилось динамічне визначення рівнів факторів згортання крові на всіх етапах хірургічного лікування та динамічне спостереження гематолога, що дозволило знизити ризик геморагічних ускладнень та покращити функціональні результати лікування.

6. Вперше розроблена діагностично-лікувальна алгоритмізована схема лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба при гемофілії, впровадження якої дозволило досягти достовірно кращих результатів після ендопротезування порівняно з синовектомією, що засвідчено показниками шкали Lysholm 79,4% проти 60,4%, шкали KSS – 82,3% проти 51,1%. Це визначає пріоритетність методу тотального ендопротезування при гемофілічній артропатії.

Практичне значення отриманих результатів

1. Вивчені ультразвукові параметри структур колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією, що впливають на визначення тактики подальшого лікування. Встановлено, що у даній категорії пацієнтів при ультрасонографічній товщині капсули колінного суглоба на рівні $5,3 \pm 0,5$ мм та товщині синовіальної оболонки на рівні $13,2 \pm 2,1$ мм виникають незворотні зміни цих структур, що унеможлиблює їх відновлення та визначає необхідність реконструктивного хірургічного лікування (ендопротезування).

2. Встановлено, що у пацієнтів з гемофілічною остеоартропатією 2-4 стадії мають місце типові МРТ зміни структур колінного суглоба, а саме: дегенеративні пошкодження менісків (55,8% - 91,2%); дегенеративні ураження зв'язок колінного суглоба (39,5% - 82,3%); проліферативний синовіт (93,0% - 100,0%); фіброзно-проліферативні зміни капсули суглоба (65,1% - 85,3%). Ці зміни обумовлюють прогнозовано гірші результати відновно-зберігаючого лікування та визначають перевагу ендопротезування у даної категорії пацієнтів.
3. Визначені показання до ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією: біль за шкалою ВАШ на рівні 6-10 балів (88,2% пацієнтів, $p \leq 0,05$); наявність контрактури колінного суглоба з обмеженням від 60 до 20 градусів (82,3% пацієнтів, $p \leq 0,05$); виражена функціональна недостатність колінного суглоба (78,9% пацієнтів, $p \leq 0,05$).
4. Удосконалена хірургічна техніка ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією дозволяє знизити ризик геморагічних ускладнень та покращити функціональні результати лікування.
5. Покращено знання про особливості розподілу дефіциту факторів згортання крові на різних етапах хірургічного лікування. У 100% пацієнтів у передопераційному періоді рівень факторів VIII/IX становив 0-6 МО/мл, що було вкрай низьким показником та не дозволяло проводити оперативне втручання. Перед та під час операції рівень факторів VIII/IX досягався 70-100 МО/мл у всіх пацієнтів, а у післяопераційному періоді його рівень зменшувався до 50 МО/мл, що було виявлено у 41,8% пацієнтів ($p \leq 0,05$). Дані показники рівня фактора VIII/IX у крові пацієнтів з гемофілічною артропатією забезпечили можливість провести оперативне втручання тотального ендопротезування колінного суглоба з подальшими реабілітаційними заходами у післяопераційному періоді.
6. Розроблена діагностично-лікувальна алгоритмізована схема лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба при гемофілії дозволила досягти достовірно кращих результатів після ендопротезування порівняно з синовектомією, що засвідчено показниками шкали Lysholm 79,4% проти 60,4%,

шкали KSS – 82.3% проти 51,1%. Це визначає пріоритетність методу тотального ендопротезування при гемофілічній артропатії.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є особистою працею автора та виконана під керівництвом наукового керівника: завідувача кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Віце-президента Всеукраїнської громадської організації "Українська асоціація ортопедів-травматологів", Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Олександра Анатолійовича Бур'янова.

На основі проведеного автором аналітичного огляду літератури визначена актуальність проблеми. Спільно з науковим керівником сформульовані тема, мета роботи, завдання та основні напрямки досліджень. Дисертантом розроблений дизайн дослідження, критерії включення, невключення, виключення в дослідження, набір та розподіл пацієнтів на групи спостереження.

Здобувач брав безпосередню участь у клінічному обстеженні кожного пацієнта, оперативних втручаннях та післяопераційному лікуванні хворих. Автор самостійно виконав збір клінічних, інструментальних та лабораторних даних, провів їх статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів дослідження.

Дисертантом самостійно сформульовані висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи та оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дослідження

1. (Усна доповідь) Науково-практичні читання імені Є.Т. Скляренка “Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров’я”, Бансал Алок, Даниленко І.В., Авер’янов Є.В., Шкрєбко В.О. 17.12.2021 (Київ)
2. (Постерна доповідь) Особливості передопераційної підготовки при лікуванні колінного суглобу у пацієнтів з гемофілією. Бансал Алок, Авер’янов

Є.В., Даниленко І.В., Шкрєбко В.О. Міжнародний симпозіум“Сучасні технології медичного матеріалознавства в ортобіології”Київ, 20 жовтня 2023 р.

3. (Усна доповідь) Бансал Алок, Шкрєбко В.О. Ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією // Програма медичного форуму «Вибрані питання ортопедії». – 25 лютого 2023 р. – Київ, Україна. – С. 9.

4. (Постерна доповідь) Шкрєбко В., Бур'янов О.А., Бансал А., Даниленко І.В. Особливості передопераційної підготовки до тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією // Програма науково-практичної конференції «Інтегративна медицина: досягнення та перспективи», 27 травня 2023 р. Київ-Маріуполь: Видавничий дім «Заславський», 2023

Об'єм і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, висновків, переліку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 15 таблицями та 12 рисунками, містить 17 формул. Перелік використаних джерел включає 180 посилань, з яких – 13 кирилицею і 167 – латиницею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії НМУ імені О.О.Богомольця МОЗ України «Розробити систему відновного лікування пацієнтів з остеоартрозом та кардіоваскулярною патологією» на 2022-2024 рр. (№ державної реєстрації 0122U000490). Здобувач є співвиконавцем теми.

РОЗДІЛ 1

ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ПРИ ГЕМОФІЛІЇ

1.1. Механізми розвитку та прогресування артропатії у хворих на гемофілію

Сьогодні гемофілію вважають гематологічно-ортопедичним захворюванням, що розвивається внаслідок ураження різних анатомічних структур опорно-рухової системи, серед яких домінують синовіальні суглоби - так звані «суглоби-мішені», майже у всіх хворих на гемофілію. Зміни, які виникають у синовіальному суглобі, описують як спричинене кров'ю захворювання суглоба (Blood induced joint disease, BIJD) [1, 2]. Однак точні причини, що роблять суглоби передбачуваним місцем кровотечі у пацієнтів з гемофілією, остаточно не встановлені [1]. Гемофілія - це захворювання системи гемостазу, спричинене нестачею або дефіцитом факторів згортання крові VIII (FVIII, гемофілія А) і IX (FIX, гемофілія В). Тип мутації в генах, що кодують FVIII або FIX, визначає клінічні прояви і тяжкість перебігу геморагічного синдрому. Гемофілія А зустрічається частіше, ніж гемофілія В, з поширеністю 1 на 5 000 живонароджених чоловічої статі порівняно з 1 на 30 000, відповідно [3]. Недостатність факторів VIII або IX може бути вродженою (спадкова гемофілія) або набутою (у хворих з автоімунними захворюваннями при виробленні антитіл до цих факторів) [4].

Тяжкість гемофілії класифікується за рівнем активності FVIII або FIX у плазмі крові. Тяжка форма визначається як рівень факторів <1 % від норми, помірною – 1-5 %, а легка форма >5 - <40 % [5]. Arnold та Hilgartner класифікували клінічні прояви уражених суглобів за такою системою: I стадія - транзиторний синовіт, що має зникнути протягом 6 місяців терапії; II стадія - стійкий синовіт, що характеризується збільшенням товщини синовіальної оболонки, випотом у

суглобі, обмеженим діапазоном рухів (ROM) та атрофією навколосуглобових м'язів; III стадія - хронічна гемофільна артропатія, характеризується вираженою атрофією м'язів і контрактурами Кінцева IV (анкілоз) стадія захворювання проявляється фіброзною контрактурою, втратою суглобової щільності та значною дезорганізацією суглобових структур, а також болем внаслідок дегенеративного артриту [6]. Таким чином, внаслідок повторних кровотеч у суглоби, внутрішньосуглобового відкладення гемосидерину та впливу факторів запалення гемофілія завжди супроводжується гемофільною артропатією, яка характеризується деструкцією кісткової тканини, деформацією суглобів та остеопорозом [7]. Вираженість остеопорозу часто використовують для класифікації тяжкості гемофільної артропатії [8].

У пацієнтів з тяжкою гемофілією крововиливи в суглоби, м'язи або м'які тканини часто виникають спонтанно. У осіб з легкою та помірною FVIII або FIX недостатністю спонтанні крововиливи виникають не часто, а сильна кровотеча здебільшого пов'язана з травмою або у зв'язку з інвазивними процедурами. За сучасною концепцією, пацієнти з гемофілією B мають меншу тенденцію до кровотечі порівняно з пацієнтами з гемофілією A. Однак ці дані не є остаточно встановленими [7].

Структура крововиливів при гемофілії приблизно розподіляється наступним чином: 70-80 % – гемартрози (частіше страждають колінні, ліктьові, гомілковостопні суглоби); 10-20 % – гематоми м'яких тканин; гематурія – 14-20 %; шлунково-кишкові кровотечі – близько 8 %; церебральні крововиливи – менше 5 % [8]. У той час, як у пацієнтів з легкою гемофілією кровотеча виникає рідко, зазвичай лише після значної травми або операції, у пацієнтів з тяжкою гемофілією може спостерігатися кілька епізодів на місяць і це, як правило, спонтанна кровотеча в результаті мінімальної травми або повсякденної діяльності [9]. Водночас, останні дані доводять, що гемартроз може (хоча й рідше) виникати й у пацієнтів із помірною або легкою гемофілією [10].

Багато факторів сприяють розвитку та прогресуванню артропатії у хворих на гемофілію. Хоча кровотеча в суглоб є ключовою подією, що провокує процес,

механізми, за допомогою яких кровотеча в суглоб призводить до синовіального запалення (синовіт), руйнування хрящів і кісток (артропатія), та пояснюють гетерогенність клінічних фенотипів, незважаючи на схожі рівні активності FVIII або FIX, остаточно не встановлені [11]. Дослідження *ex vivo* свідчать, що навіть 4-денний вплив крові призводить до втрати хрящової матриці [12].

Основними факторами, що провокують рецидиви гемартрозу та артропатії, є травматизація та недостатній рівень FVIII та FIX у плазмі крові, які залежать від типу генних мутацій. Однак, оскільки пацієнти з однаковою мутацією часто мають різні фенотипи кровотечі, можуть бути залучені й інші генетичні фактори, наприклад, спадкова тромбофілія [13]. Генетична схильність до більш швидкого прогресування ураження суглобів також включає поліморфізм генів, пов'язаний із підвищеною експресією прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин (TNF)- α , інтерферон (IFN)- γ , інтерлейкін (IL)-1 β та IL-6 [14, 15].

Сприйнятливості до спонтанних кровотеч у суглобах залежить від васкуляризації синовіальних оболонок, механічного навантаження на суглоби, що сприймають вагу, і локальної регуляції гемостазу, яка відрізняється від інших тканин [16, 17]. Крім того, синовіальна рідина хворих на гемофілію з артропатією містить високі рівні тромбомодуліну, кофактору для утворення білка C, активованого антикоагулянтном [18]. Серед інших місцевих гемостатичних факторів – інгібітор фібринолізу, що активується тромбіном (TAFI), активація якого знижена через дефект утворення тромбіну під час кровотечі в суглобах, призводячи до високого рівня фібринолітичної активності та передчасного лізису згустку крові. Ці дані ідентифікують TAFI як важливий модифікатор гемофільної суглобової кровотечі [19, 20]. Також при гемартрозі збільшується кількість синовіальних клітин, що експресують урокіназний активатор плазміногену та інгібітор активатора плазміногену 1, що підвищує синовіальні рівні плазміну, ефекторної протеази фібринолітичної системи [21, 22]. Крім підвищення сприйнятливості до кровотечі, високі рівні урокіназного активатора плазміногену можуть мати інші шкідливі біологічні ефекти, такі як стимуляція

хемотаксису, ангіогенез, проліферація синовіальних клітин та пошкодження кісток і хрящів. [23,24].

Деякі фактори навколишнього середовища також можуть сприяти прискоренню прогресування гемофільної артропатії: профілактичне застосування замісної терапії факторами згортання крові, частота кровотеч в суглобах, схеми і частота лікування, спосіб життя та індекс маси тіла [25]. Так, за оцінками Wilding та співавт. (2018), поширеність надмірної ваги/ожиріння серед хворих на гемофілію в Європі та Північній Америці досягає 31 %. При цьому, надмірна вага у пацієнтів з гемофілією пов'язана зі зменшенням діапазону рухів у суглобах, прискореною втратою рухливості суглобів та посиленням хронічного болю. Крім того, кумулятивний тягар ожиріння і гемофілії впливає на необхідність операції на суглобах і появу періопераційних ускладнень [26]. Також, за твердженням Witkop та співавт. (2016), такий коморбідний стан, як ожиріння, впливає на дозування факторів згортання крові, може зменшувати ефективність замісної терапії та потребує додаткових терапевтичних заходів при веденні хворих на гемофільну артропатію [27].

Нарешті, також можуть бути залучені й інші фактори, які пов'язані з погіршенням стану суглобів при остеоартрозі (ОА), у тому числі змінена біомеханіка суглоба в результаті травм та нестабільності при прогресуванні гемофільної артропатії [28].

У більшості випадків перші гемартрози виникають у пацієнтів з гемофілією вже в дитинстві, значно підвищуючи ймовірність повторного крововиливу в той же суглоб і формування гемофілічної артропатії. Кровотеча переважно вражає великі суглоби, такі як колінні, ліктьові або гомілковостопні суглоби, при цьому опорні суглоби домінантної сторони часто уражаються, коли діти починають ходити [29]. Найбільш частою мішенню є колінний суглоб, імовірно через властиві великий розмір синовіальної оболонки та великі обертальні сили [30].

Сучасні погляди на механізм розвитку гемофільної артропатії наступний: внутрішньосуглобовий крововилив викликає запальну реакцію з боку синовії з її

гіперваскуляризацією. При рецидивних гемартрозах синовіальна оболонка починає виробляти ферменти, що викликають руйнування суглобного хряща. Відбувається фіброз та склероз капсули суглоба, суглобовий хрящ руйнується, стає шорстким. Хронічний синовіт зумовлює проліферацію остеокластів, активність яких призводить до локальної резорбції кісткової тканини з утворенням ерозій та розвитком остеопорозу епіфізів кісток, що формують уражений суглоб. Вторинний ОА з часом прогресує із виникненням контрактур та анкілозів [31]. Отже, повторювані епізоди гемартрозу призводять до ремоделювання суглоба і подальшої гемофільної артропатії, мішенню якої є діартродіальні (синовіальні) суглоби (тобто вільно рухомі суглоби, поверхні яких вкриті гіаліновим суглобовим хрящем, який сполучається з плівкою, що виділяється синовіальною оболонкою). Ця синовіальна рідина вистилає капсулу суглоба і складається з синовіоцитів, подібних до макрофагів і фібробластів, які зазвичай утворюють кілька шарів [32]. Srivastava A та співавт. (2020) підкреслюють, що навіть один епізод гемартрозу здатний запустити запальний процес, який призводить до потовщення синовіальної оболонки та незворотного ангіогенезу, що спричиняє повторну кровотечу [33]. Експериментальні дослідження продемонстрували, що після значного крововиливу порожнина суглоба заповнюється щільним запальним інфільтратом, а тканини стають коричневого кольору внаслідок відкладення гемосидерину після розпаду еритроцитів. Відкладення заліза в синовіальній оболонці викликає запальну реакцію, зумовлюючи не тільки активацію імунної системи, але й стимулюючи ангіогенез. Цей процес призводить до руйнування хрящів і кісток [34]. Відбувається судинна гіперплазія, що призводить до крихкості судин, утворюючи цикл кровотеча-судинна гіперплазія-кровотеча. Синовіальна оболонка стає гіпертрофованою з утворенням паннусу, а субхондральна кістка стає дисморфічною. Приблизно через місяць стають помітними ознаки ерозії хрящів і кісток [35]. Наявність продуктів розпаду еритроцитів в суглобовій щілині призводить до синовіальної гіпертрофії. Гіпертрофована тканина здатна індукувати пошкодження хряща через вплив протеолітичних ферментів і

створювати схильність до нових внутрішньосуглобових кровотеч. Це чітко свідчить, що синовіальна тканина відіграє центральну роль у патогенезі спричиненого кров'ю пошкодження суглобів, починаючи з синовіальної гіпертрофії та призводячи до прогресуючих і незворотних змін [36]. Отже, у пацієнтів з гемофілією гемартроз супроводжується накопиченням гемосидерину і гіперплазії синовіальної оболонки у поєднанні з неоваскулярною реакцією, надалі відбувається ерозія та руйнування хряща. Ранні стадії мають спільні риси з артритом, такими як ревматоїдний артрит (РА), пізні дегенеративні стадії мають певну схожість з ОА, хоча ступінь синовіальних фіброзних змін при гемофільній артропатії вищий, що вказує на специфічну для захворювання експресію профіброзних факторів [34,35].

Суглобова кровотеча розтягує суглобову капсулу і зв'язки, призводячи до нестабільності суглоба, яка погіршується, оскільки знижена від болю рухливість суглоба викликає атонію м'язів ураженої кінцівки. На більш запущених стадіях суглоб сильно пошкоджується втратою хряща та склерозом субхондральної кістки, що ще більше обмежує рухи та призводить до крепітації та деформації.

Набряк і випіт м'язових тканин виникають рідко, а контрактура суглоба виникає внаслідок втягування м'язів і анкілозу суглобів, особливо якщо м'язи слабкі. Рівень болю є різним і коливається, але може бути дуже сильним [37].

Регулярна факторна замісна терапія з раннього віку (первинна профілактика, детермінована віком), або незалежно від віку у хворих, які мають хоча б один суглобовий крововилив (первинна профілактика, детермінована першою кровотечею). вважається ключем до запобігання синовіту та гемофільної артропатії. Мета профілактики: перевести тяжку форму гемофілії у середньотяжку, досягаючи мінімального рівня дефіцитного фактору $>2\%$, а в деяких випадках і в легку ($>5\%$). Це дозволить попередити розвиток гемофільної артропатії, зменшити частоту загострень і ризик розвитку тяжких ускладнень [38].

Однак, незважаючи на первинну профілактику, деякі хворі на гемофілію страждають від кровотечі через недостатній режим дозування або його

недотримання, тоді як інші мають субклінічні суглобові кровотечі [33]. Субклінічні, нерозпізнані кровотечі спостерігаються у 20 % пацієнтів, зумовлюючи прогресування ушкодження суглобів, навіть якщо хворі отримують профілактику [13]. Вважається, що це пов'язане з мікрокровотечами в суглобах. Відповідна концепція була запропонована більше 10 років тому і зберігає свою актуальність [16].

Найбільш ураженим у пацієнтів з гемофілією є гомілковостопний (41 %), колінний (27 %) і ліктьовий (11 %) суглоби. Найпоширенішою причиною гемартрозу колінного суглоба є травма, за нею - кровотечі, ОА, післяопераційні ускладнення, нейропатична артропатія та судинні розлади [37]. Гемофільна артропатія колінних суглобів призводить до посилення больової чутливості, що Krüger S, та співавт. (2018) пов'язують з особливостями дегенеративних змін суглобів (остеофіти і товщина синовіальної тканини) у хворих на гемофілію [39]. Кровотеча найчастіше виявляється самим пацієнтом через появу синців та набряку або описується як аура тепла чи поколювання в суглобі, що передує клінічним ознакам, а активні та пасивні рухи болючі та дуже обмежені [40]. Авер'яновим Є.В. та спів. (2023) доведено, що у хворих з хронічним післягеморагічним синовітом колінного суглоба має місце активний та повільний типи перебігу запалення в суглобі, які розрізняються швидкістю деструкції елементів суглоба. При активному прогресуючому післягеморагічного синовіту клінічні ознаки стійкої функціональної недостатності визначаються через 1-1,5 роки після виникнення перших проявів ускладнення, а при повільному прогресуванні - через 5-7 років. Аналіз анамнестичних даних дозволив автору стверджувати, що механічний фактор є домінуючим пусковим чинником як первинного гемартрозу в колінному суглобі (у 89,3 % випадків), так і рецидивів гемартрозів (у 82,0 % випадків), які індукують післягеморагічний синовіт [41].

Пацієнти з гемофілією та важким артритом колінного суглоба часто мають деформацію колінного суглоба у формі дерева [42]. Типовою деформацією є згинання в сагітальній площині, з контрактурою і зовнішньою ротацією.

Деструкція суглобових поверхонь з бічної сторони призводить до вальгусної деформації та дорсального підвивиху великогомілкової кістки, що обмежує обсяг рухів та спричиняє фіброз навколишніх м'яких тканин. Ці деформації разом з наявністю періартикулярної остеопенії та кіст викликають післяопераційні згинальні контрактури при лікуванні [43, 44].

Таким чином, специфічною ознакою гемофілії є розвиток гемартрозів, які складають 70-80 % від загального числа геморагій. Їх типова локалізація - синовіальні суглоби, серед яких колінні суглоби залучаються до патологічного процесу найбільш часто. Профілактичне лікування дозволяє зменшити частоту проявів патології опорно-рухової системи у хворих на гемофілію. За його відсутності або низькій ефективності рецидивуючі гемартрози призводять до глибоких дегенеративних змін у суглобах, розвитку хронічного синовіту, артрофіброзу та вторинного остеоартрозу та ранньої інвалідизації пацієнтів [45]. Синовіальна тканина відповідає за видалення залишків крові з порожнини суглоба. Але компоненти крові, особливо залізо, призводять до низки змін у синовіальній тканині: запалення, проліферації та неоваскуляризації. Синовіальна оболонка стає вразливою для кровотеч і може розвинути порочне коло кровотеча-синовіт-кровотеча: синовіальна оболонка нездатна повторно поглинати внутрішньосуглобову кров і виникає синовіальна гіпертрофія. Пошкодження гіперваскуляризованих тканин синовіальної оболонки знову викликає кровотечу, що призводить до хронічного синовіту [46].

1.2. Верифікація ураженням колінного суглоба у хворих на гемофілію

З метою виявлення ранніх артропатичних змін та запобігання розвитку або прогресування гемофільної артропатії рекомендовано періодичний моніторинг стану суглобів у хворих на гемофілію [47]. Беручи до уваги, що чутливість і специфічність шкал оцінки фізикального обстеження (Gilbert Orthopedic Joint Score, OJS, і Hemophilia Joint Health Score, HJHS) залишаються низькими для виявлення ранніх, субклінічних аномалій суглобів у хворих на гемофілію, ураження суглобів може бути пропущеним, а тяжкість ураження недооціненою [48, 49].

Хоча синовіт визнаний маркером активності захворювання суглобів, його періодична оцінка не включена в рутинне клінічне спостереження за пацієнтами з гемофілією [50]. Для діагностики хронічного післягеморагічного синовіту колінного суглоба у хворих на гемофілію рекомендовано використовувати комплексну програму діагностики, яка включає збір анамнезу, клініко-інструментальні дослідження (оцінка функціональних параметрів колінного суглоба, ультрасонографія, рентгенографія, магнітно-резонансна томографія, діагностичний артроцентез), лабораторні тести, що відображують ступінь активності запалення та тяжкість коагулопатії [51].

Нещодавні дані підтверджують гіпотезу, що суглоби хворих на гемофілію з синовітом мають значно більшу частоту кровотеч протягом 5 років, отже, більш схильні до прогресуючого ураження суглобів. [52, 53]. Існує загальна згода фахівців щодо показань для пошуку синовіту у пацієнтів, які повідомляли про біль у суглобах, що ґрунтується на припущенні, що біль у суглобах є найпоширенішим симптомом у пацієнтів з гемофілією [54, 55]. Крім того, оцінка наявності/відсутності синовіту також дозволяє виключити епізоди гострої кровотечі та відрізнити механічний (артритний) біль від болю, пов'язаного з кровотечею (запального) [56]. Адекватний скринінг ранніх ознак захворювання суглобів, виявлення синовіальної гіпертрофії вважається одним з ключових параметрів діагностики та спостереження за станом суглобів у хворих на гемофілію [57]. Останні рекомендації Всесвітньої федерації гемофілії (2020) доводять, що після виявлення синовіту стан суглоба слід оцінювати під час усіх планових візитів [30].

Використання рентгенографії та магнітно-резонансної томографії (МРТ) рекомендовано як доповнення до клінічного обстеження і оцінки стану суглобів, спостереження за прогресуванням захворювання [58].

Стандартна рентгенографія не в змозі визначити ознаки гемофілічної артропатії на ранніх стадіях. За даними рентгенографії не завжди можливо оцінити серйозність пошкодження хряща. З іншого боку, рентген може бути

інформативним для оцінки пізніх змін суглобів, як правило, вираження прогресуючої та незворотної артропатії [59]

Рання стадія гемофільної артропатії рентгенологічно характеризується набряком м'яких тканин, а пізні стадії – присуглобовим остеопорозом, ураженням кісток із розростанням епіфізу та пошкодженням хряща, яке спочатку візуалізується як звуження суглобової щілини, а потім як повна втрата хрящового простору та пов'язане з цим утворення субхондральних кіст, ерозій кісток та нерівностей профілю суглобів. Найпоширенішою системою оцінки тяжкості ураження суглобів за допомогою звичайної рентгенографії залишається оцінка за Pettersson [60].

У той же час, якщо раніше пошкодження суглобів оцінювали виключно на основі рентгенологічних даних, сьогодні перевага надається МРТ, що дозволяє точніше виявити ураження суглобів у пацієнтів з гемофільною. Розробляються орієнтовні шкали гемофільної артропатії на основі результатів МРТ (шкала Denver, шкала Nuss) [61].

МРТ вважається більш чутливим методом дослідження, ніж звичайна рентгенографія, для оцінки та спостереження за захворюваннями суглобів у осіб з гемофільною, а також покращення стану після зміни лікування. МРТ вважають високочутливим для виявлення ознак активності захворювання та ефективним для проведення комплексної оцінки суглобових поверхонь, але МРТ не може оцінити більше одного суглоба під час одного дослідження, оскільки час обстеження становить не менше 25-30 хв на суглоб, щоб отримати точну інформацію про стан суглобових поверхонь, позиціонування суглоба при МРТ може бути складним при запущеному ОА і незручним для пацієнта [62]. Крім того, МР-зображення може вимагати седації у дітей, є вартісним методом, і, за відсутності суглобового випоту, потребує внутрішньосуглобового введення контрасту для відображення початкових остеохондральних змін. Незважаючи, що МРТ часто розглядається як метод візуалізації кістково-м'язової системи, методика не підходить для характеристик гемофільної артропатії і не може

використовуватися як метод скринінгу для багатосуглобової оцінки та повторних контрольних обстежень [63, 64].

Впровадження ультразвукової діагностики (УЗД) суглобів дозволило визначити ранні ознаки артропатії, а також наявність і місце кровотечі [36]. Доведено, що УЗД здатне виявляти та кількісно визначити найбільш релевантні біомаркери активності захворювання (наприклад, кількість суглобового випоту та ступінь синовіальної гіпертрофії) та дегенеративних ушкоджень (остеохондральні зміни). Деякі дослідження продемонстрували, що УЗД обстеження здатне виявити синовіт у суглобах з повністю негативним клінічним обстеженням, виконаним за OJS [72] або за HJHS [80]. Припускають, що УЗД є високочутливим (>92 %) для виявлення синовіальних аномалій з результатами, порівнянними з результатами, отриманими за допомогою МРТ [65, 66].

Синовіт зазвичай проявляється при УЗД у виді маси ізоехогенних/гіпоехогенних вегетацій, розташованих усередині суглобових западин [67]. Більшість протоколів проводять комплексну оцінку суглобів і кількості синовіальної тканини. [36, 62, 64] Таким чином, синовіальна гіпертрофія визначається як присутня або відсутня [63] або кількісно оцінюється підрахованими балами [36, 62, 64].

За останні роки запропоновано 6 систем балів, заснованих на УЗД, для кількісної оцінки аномалій суглобів у пацієнтів з гемофілією, які були розроблені з метою застосування УЗД як частини діагностичного процесу та моніторингу гемофільної артропатії. УЗД має цінність щодо ідентифікації субклінічних станів, а також покращення робочого процесу завдяки його доступності та портативності, обмежуючи кількість МРТ-обстежень лише за конкретними показаннями [68]. З 1987 р., коли Wilson та співавт. описали потенційну цінність УЗД для оцінки гострого гемартрозу у серії з 38 пацієнтів з гемофілією, було проведено багато досліджень, щоб визначити значення УЗД для діагностики гострих епізодів кровотечі в суглобах і м'язах, а також встановлення, як виявити кров в порожнині суглоба, виміряти її кількість та стежити за реабсорбцією до повного зникнення [69]. УЗД виявилася корисною для розрізнення запального

(серозного) випоту від гемартрозу та визначення того, чи пов'язані епізоди гострого болю у хворих на гемофілію з кровотечею чи з опосередкованими артритом станами [70]. При обстеженні 40 суглобів у 30 пацієнтів з епізодами гострого болю Mesleh Shayeb A та співавт. (2021) продемонстрували, що за допомогою УЗД вдалося переоглянути діагностичні висновки >70 % епізодів, які пацієнт/лікар сприймали як суглобову кровотечу [71]. Аналогічно, Kidder W. та співавт. (2015) повідомили про 37 випадків підозри на гемартроз. У 16 % випадків УЗД не виявило внутрішньосуглобової крові, що викликало відчуття болю, пов'язаного з артритом. У цих випадках замісне лікування було припинено зі значною економією коштів. З іншого боку, у пацієнтів з гострим гемартрозом замісну терапію продовжували до тих пір, поки УЗД не показало зникнення випоту [72]. Отримані дані свідчать, що використання УЗД може покращити як діагностику, так і лікування гострих епізодів кровотечі у хворих на гемофілію [73]. Хоча суглобовий випіт можна розглядати як показник гострого гемартрозу, ця ознака є тимчасовим флюктуаційним параметром і не може свідчити про статус суглоба [74].

За межами епізоду гострої кровотечі УЗД виявилася ефективним діагностичним інструментом для оцінки синовіальної гіпертрофії та остеохондральних змін у суглобах, які майже завжди протікають безсимптомно [75]. Виникнення синовіальної гіпертрофії відіграє ключову роль у патогенезі спричиненого кров'ю ураження суглобів, активуючи автокаталітичну систему [76]. З огляду, що синовіальна гіпертрофія є параметром, який можна враховувати для визначення активності захворювання гемофільних суглобів, кілька досліджень показали, що УЗД має дуже високу чутливість для виявлення синовіальної гіпертрофії, з отриманням результатів, які можна порівняти з МРТ-зображеннями [77]. З точки зору клінічної значущості, виявлення синовіальної гіпертрофії, незалежно від ступеня кровообігу, є ознакою неадекватності лікування, можливо пов'язаного зі схемою лікування або обмеженою прихильністю пацієнта [78, 79].

Деякі УЗ-шкали також включають оцінку синовіальної гіперемії [63-76], що визначається як внутрішньосиновіальне виявлення сигналів кровотоку при кольоровій [74,76] або енергетичній доплерівській (PD) візуалізації [75]. Результати УЗД корелювали при гемофілії з показниками HHS, балами Pettersson, високочутливим С-реактивним білком, активністю фактору von Willebrand та рівнем антигену [73]. При РА та інших хронічних запальних захворюваннях суглобів доплерівські методи виявилися цінними для виявлення гіперсудинних розладів, як ознак гострого запалення та активного захворювання [76]. Запозичуючи приклад РА, деякі автори запропонували доплерівську сонографію як засіб діагностики та моніторингу активності захворювання при гемофільній артропатії [77,78].

Калісь та Горак (2020) при . УЗ-обстеженні колінних суглобів у 50 пацієнтів з гемофілією отримані наступні результати. У 42 суглобах у порожнині заворотів визначався патологічний випіт, у 35 з них на фоні випоту мала місце проліферація синовіальної оболонки. Товщина синовії сягала 3-7 мм. Проліферація в більшості випадків була нерівномірною, найбільше проявлялась у наднаколінковому та латеральних заворотах суглобів. Типи проліферації – дифузне потовщення (12), формування гіпермобільних гіпертрофованих ворсинок (15), а також змішаний тип проліферації (8). При доплерографії васкуляризація синовії була виявлена у 28 випадках. Васкуляризація найчастіше визначалась у ділянках прикріплення капсули до кістки, переважно в дистальних відділах крилоподібних заворотів, а також у над- та рідше підменіскових заворотах. Більш чутливим для визначення васкуляризації синовії автори вважають PD сканування [80].

УЗД – чутливий метод для виявлення аномалій суглобового хряща та субхондральної кістки, навіть якщо артропатія є початковою і локалізованою. УЗД здатне виявити повний спектр аномалій, від незначних ехотекстурних змін або часткової втрати товщини до значного руйнування хряща у пацієнтів з гемофілією [81]. Так, Авер'яновим та співавт. (2024) 106 пацієнтів з гемофілією були розділені на групи: у групу I включені 42 пацієнти, яким за МРТ

діагностований активно прогресуючий, а в групу II - 64 пацієнти з повільно прогресуючим синовітом. Вимірювання товщини синовіальної оболонки колінного суглоба показало, що ступінь її проліферації у пацієнтів групи I в зоні супрапателлярного, медіального завороту, задніх відділів достовірно перевищує аналогічний показник у пацієнтів групи II - на 59,14, 48,42 і 46,46 %, відповідно. Товщина синовіальної оболонки в латеральному тібіофemorальному відділі також була більше у пацієнтів I групи - на 29,3 %. Виявлену закономірність зміни товщини синовіальної оболонки автори вважають не лише показником запалення синовіальної оболонки, але і маркером його активності в суглобі [82].

Що стосується субхондральної кістки, то вогнищеві та дифузні нерівності поверхні, ерозії, остеофіти та інші пошкодження кістки розглядають як патогномонічні УЗ-ознаки важкої артропатії. Крім того, спостерігалася кореляція між УЗД та МРТ при оцінці ерозій кісток та аномалій хрящів у хворих на гемофілію [83].

Сучасною світовою тенденцією є використання УЗД у місці надання медичної допомоги, що виконується та інтерпретується клініцистами для розробки правильної стратегії прийняття рішень, у тому числі стосовно виявлення ознак активності захворювання та субклінічних кровотеч. Лікування гемофілії може бути переструктуроване на основі інформації про раннє ураження суглобів, наданої УЗД, шляхом орієнтування відповідних рішень щодо режиму персоналізованої профілактики. Потреба у фізіотерапії та/або конкретних рекомендаціях щодо фізичної активності може бути адаптована до об'єктивної оцінки стану суглобів, що забезпечується цією методикою [84].

Комп'ютерна томографія (КТ) має мінімальне значення при оцінці хронічного синовіту у пацієнтів з гемофілією, за винятком окремих пацієнтів, для яких УЗД або МРТ недоступні або протипоказані. Це головним чином пов'язано з обмеженою чутливістю КТ до змін м'яких тканин, включаючи синовіт і теносиновіт [85].

Комплекс інструментальних методів дослідження, який включає рентгенографію, ультрасонографію, МРТ, артроцентез, дозволяє на основі

об'єктивних критеріїв (наявність крові в синовіальній порожнині, гіпертрофії синовіальної оболонки, деструкції хрящів, патологічних змін прилеглої до суглоба кісткової тканини, гемосидерозу синовіальної оболонки) оцінити анатомічну структуру кульшового суглоба та визначити ступінь вираження запально-деструктивних процесів, індукованих внутрішньосуглобовим екстравазатом крові [86].

Таким чином, останніми роками в рамках комплексного підходу до ведення пацієнтів з гемофілією все більше уваги приділяється періодичній оцінці стану суглобів з метою виявлення ранніх артропатичних змін та запобігання розвитку клінічно вираженої артропатії [87, 88]. Крім клінічного обстеження, в даний час для оцінки стану суглобів і моніторингу прогресування захворювання при гемофільії використовуються рентгенівська та МРТ [89]. Розроблені клінічні класифікації, МРТ- та рентгенологічні класифікації стадій гемофільної артропатії, проте жодна з них не дає однозначної відповіді щодо патологічних змін синовіальної оболонки та ефективності лікування. УЗД в останні роки набуває все більшої значущості в оцінці стану суглобів у пацієнтів [90, 91]. Так, УЗД визнано ключовим інструментом для оцінки стану суглобів, виявлення ранніх артропатичних змін та корекції стратегії лікування хворих на гемофілію. Використання УЗД як частини рутинного клінічного обстеження дозволяє оптимізувати діагностичний і лікувальний процеси у пацієнтів з гемофільною артропатією [92].

1.3. Тотальне ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією

1.3.1. Профілактичні стратегії при артропатіях у пацієнтів з гемофілією.

Гематологічна профілактика, модифікація способу життя, фізична та медична терапія вважаються корисними для профілактики артропатії у пацієнтів з гемофілією. На ранніх стадіях артропатії фізіотерапія, медикаментозна терапія та лікування внутрішньосуглобовими ін'єкціями (віскосуплементация та синовіортез рифампіцином) зазвичай є успішними [93]. Хоча фізично активні

пацієнти мають більш високий ризик розвитку артропатії [94], регулярна фізіотерапія та фізична активність зменшують рецидиви суглобової кровотечі, сприяючи стабільності суглобів. Після усунення гострого епізоду гемартрозу рекомендується рання реабілітація [95].

Сучасні досягнення призвели до зміни мети лікування гемофілії – від збільшення тривалості життя пацієнтів до запобігання пошкодження суглобів і захисту від гемофільної артропатії [96]. Водночас, профілактичні заходи зменшують частоту кровотеч у будь-якому віці, але рух в суглобі можна зберегти, лише якщо їх розпочати до 3-річного віку, тобто починати якомога швидше та продовжувати протягом усього життя [97].

Prasetyo M та співавт. (2021) стверджують, що кожне підвищення рівня FVIII та FIX в плазмі крові на 1 % асоціюється зі зниженням частоти суглобової кровотечі на 18 % [98]. Останні рекомендації Європейського консенсусу щодо лікування гемофілії та Всесвітньої федерації гемофілії (WFH) пропонують мінімальний цільовий рівень FVIII та FIX від 3 до 5 % для збереження функції суглобів [99]. Однак регулярна гематологічна профілактика (внутрішньовенні ін'єкції дефіцитних FVIII та FIX) для 25-30 % пацієнтів, хворих на гемофілію, не є доступною через її вартість. Більше того, первинна профілактика не дає 100 % ефективності, і ускладнення з боку опорно-рухового апарату все одно виникають [100]. Крім того, у багатьох пацієнтів спостерігається зниження комплаєнсу при регулярних ін'єкціях та через необхідність венозного доступу, і тому у багатьох з них розвивається артропатія [101, 102]. Введення вищих доз FVIII та FIX відразу після епізоду кровотечі є більш частим методом запобігання подальшому пошкодженню (вторинна профілактика за вимогою). Оскільки гіперваскуляризація та крихкість синовіальної оболонки тривають приблизно 6 тижнів після кровотечі, рекомендована подібна тривалість вторинної профілактики після кожного епізоду гемартрозу [103, 104]. Приблизно 15-20 % пацієнтів з гемофілією виробляють антитіла-інгібітори до FVIII чи FIX, які запобігають утворенню тромбів і зупинці кровотечі. Це визнано найскладнішим ускладненням, яке затягує реабілітацію. Повідомляється, що його частота

становить приблизно 25-30 % у пацієнтів з важкою формою гемофілії А та 3-5 % - у пацієнтів з гемофілією В, які проходять профілактичне лікування [105].

На думку Горяїнової та спів. (2019), при проведенні хірургічних втручань у хворих на гемофілію А доцільно виділяти пацієнтів, які не мають суттєвих впливів коморбідних факторів на систему гемостазу і хворих, лікування яких потребує корекції гемостазу у зв'язку з наявністю коморбідності [106]. Зміни реакцій системи гемостазу у пацієнтів без виражених коморбідних чинників, які можуть впливати на процеси фібриноутворення, можна коригувати лише стандартною замісною терапією з урахуванням даних типової фармакокінетики препарату FVIII у дозі, що буде застосовуватися перед хірургічним втручанням. Оптимальним є підняття активності FVIII до 100 МО/дл. У пацієнтів без коморбідності це досягається шляхом введення препарату FVIII у дозі 50 МО/кг маси тіла. Водночас, навіть за відсутності коморбідності, необхідно враховувати ризики виникнення додаткових, невстановлених у передопераційному періоді факторів, які можуть посилювати кровотечу, наприклад, артеріальної гіпертензії [107].

Навіть нечастий або нетривалий контакт крові з хрящем спричинює апоптоз хондроцитів, що згодом може призвести до артропатії. Тобто, гемартроз необхідно активно лікувати, щоб запобігти апоптозу хондроцитів і прогресуванню до синовіту, повторних суглобових кровотеч і, розвитку кінцевої стадії ОА [108]. Крім того, кровотечі в нижні кінцівки вимагають принаймні одного дня постільного режиму та захищеного тримання ваги на ураженій стороні протягом наступних 5-7 днів. Під час сидіння кінцівки повинні бути підняті, а при ходьбі необхідно використовувати милиці. При гемартрозі колінного суглоба цінним є накладення давяючої пов'язки [109].

Лікування болю є ключовим при гемофільній артропатії, щоб відновити функцію та забезпечити реабілітацію суглоба. Лікування болю базується на анальгетиках, таких як парацетамол, який є препаратом першого вибору для лікування гострого та хронічного болю [110]. Нестероїдні протизапальні засоби пригнічують функцію тромбоцитів, тому в даний час переважно застосовують

короткі курси інгібіторів циклооксигенази 2 [111]. Місцеве лікування за допомогою внутрішньосуглобових ін'єкцій кортикостероїдів є варіантом для рефрактерних випадків, а фізіотерапія відіграє важливу роль для тривалому лікуванню хронічного болю, повернення нормальних рухів суглобів, відновлення м'язової сили, досягнення оптимального функціонального статусу та покращення якості життя пацієнтів [112, 113].

Коли лікувально-профілактичні стратегії не є ефективними і виникає тяжка артропатія, необхідна ортопедична операція. Існує кілька хірургічних підходів залежно від віку пацієнта та ступеня ураження суглоба [114]. Хронічний синовіт потребує синовектомії: радіосиновектомії (RS) або артроскопічної синовектомії (AS) [115]. Синовектомія – це специфічний метод лікування гемофілічних артропатій, який полягає у склерозуванні (хімічному, радіоізотопному) чи хірургічному видаленні (відкрита чи артроскопічна) патологічно зміненої синовіальної оболонки [116]. Синовектомію рекомендують пацієнтам з гемофілією, щоб зупинити повторювані цикли внутрішньосуглобових кровотеч і/або хронічного синовіту. Однак сама синовектомія не вирішує атрофію м'язів, ROM, нестабільність і поганий пропріоцепс, які часто розвиваються протягом багатьох років [117].

RS була відзначена як терапія першої лінії, а AS – терапія другої лінії після невдачі трьох послідовних RS [118]. Це відносно малоінвазивна процедури, що призводить до зменшення болю та кровотечі в суглобах. RS визнана більш ефективною, ніж хімічна синовектомія великих суглобів. Використання AS відстоюється для зменшення епізодів кровотечі з меншим ураженням позасуглобових тканин і збереженням рухливості суглоба. Використання апарату безперервного пасивного руху і рання мобілізація можуть зменшити післяопераційну скутість і сприяти ранньому відновленню. Однак AS не може запобігти дегенерації суглобів [119]. У середньому RS має 75-80 % задовільного результату в довгостроковій перспективі. Однак для решти 25 % потрібна повторні ін'єкції для остаточного успіху. Після 30 років використання RS в

у цьому світі не було повідомлено про жодну системну побічну реакцію на радіоактивні матеріали [120, 121].

Le Doré S та співавт. (2021) оцінені ефективності RS щодо покращення 5 параметрів (кількість гемартрозів, суглобовий біль, ступінь клінічного синовіту, клінічний та рентгенологічний бали WFH) [122]. За період 1976-2018 рр. проведено 500 RS у 443 суглобах у 345 хворих на гемофілію з діагнозом хронічний синовіт. Середня тривалість спостереження становила 18,5 років. RS проводили або з ітрієм-90, або з ренієм-186. Зробили від 1 до 3 ін'єкцій з інтервалом між ними 6 місяців. RS призвела до значного покращення всіх досліджуваних параметрів, за винятком рентгенологічної оцінки WFH, яка не показала покращення. Кількість гемартрозів зменшилась на 64,1 %, а суглобовий біль зменшився на 69,4 %. Ступінь синовіту зменшилась на 31,3 %. Клінічний бал WFH показав покращення на 19 %. Було чотири ускладнення RS (0,9 %). Двадцять вісім (6,3 %) суглобів зрештою довелося піддати AS або тотальній заміні колінного суглоба. Протягом 38-річного періоду онкологічних захворювань у цієї групи пацієнтів не спостерігалось. За висновками авторів, RS

в довгостроковій перспективі є ефективною, безпечною, малоінвазивною, добре переносимою процедурою для лікування хронічного гемофільного синовіту. До того ж RS дуже проста у виконанні. Коліно потребує більше ін'єкцій, ніж лікоть або кульшовий суглоб, а більш тяжкий синовіт вимагає більшої кількості процедур RS [122]. Lobet S та співавт. (2014) оцінювали результати двопортальної AS колінного суглоба (9 суглобів) з точки зору рецидиву кровотечі, функції суглоба, якості життя та рентгенологічних змін у 8 пацієнтів з гемофілією та рецидивуючим гемартрозом колінного суглоба. Середній показник рецидивів кровотечі значно зменшився протягом 5-річного періоду спостереження. Результати анкетування показали значні покращення за шкалою

International Knee Documentation Committee (IKDC), тоді як ROM не зазнав істотного впливу. Артропатія прогресувала від рентгенографічної стадії III до стадії IV за системою оцінки Arnold-Hilgartner. Автори стверджують, що двопортальна AS колінного суглоба є ефективною для зменшення рецидиву

кровотечі та покращення функції коліна та якості життя у пацієнтів з гемофілією, але не переривала прогресування рентгенографічних змін у суглобі [123].

Інші хірургічні процедури, які виконуються при патології колінного суглоба у хворих на гемофілію включають вивільнення підколінного сухожилля, артроскопічну санацію, остеотомію вирівнювання та тотальне ендопротезування колінного суглоба (ТКА) [124].

1.3.2. Ендопротезування колінного суглоба у хворих з гемофілією.

Для пацієнтів з прогресуючою формою гемофільної артропатії ендопротезування вважається найкращим варіантом лікування [125]. Тотальне ендопротезування кульшового та колінного суглобів (ТНА та ТКА) залишається методом першого вибору для полегшення болю, відновлення функціонального статусу та подальшого зменшення епізодів кровотеч після неефективності консервативного лікування пацієнтів з гемофільною артропатією [38]. Через особливості гемофілії, такі як схильність до кровотеч, тривала деформація кісток, контрактура м'яких тканин і атрофія м'язів, хірургічне втручання при артрозі колінного суглоба вважається складнішим, ніж ТКА [125].

Перші повідомлення про ТКА у хворих на гемофілію датуються серединою 1970-х років. З того часу країнах Європи та США ТКА застосовують у дорослих хворих на гемофілію при термінальній стадії артропатії колінного суглоба, коли спостерігаються симптоми запущеного симптоматичного артрозу [126].

Результати досліджень свідчать про різну частоту ускладнень, таких як кровотеча, інфекція та асептичне розхитування, згинальна контрактура, а також довгострокова протезна виживаність після ТКА у пацієнтів з гемофілією, які зустрічаються набагато частіше, ніж у пацієнтів з ОА [127, 128]. Лі та співавт. (2020) порівняли розвиток ускладнень 2083 ТКА серед пацієнтів з ОА, РА або гемофілією (n=1515). Загальна частота ускладнень у пацієнтів з гемофілією становила 21,79 %, що було значно вище, ніж у пацієнтів з ОА або РА (7,08 та 8,70 %, відповідно). Домінуючими ускладненнями були асептичне розхитування протезів та розходження рани. У пацієнтів з гемофілією порівнянні з ОА

більшість ускладнень виникло через 1 рік після ТКА (33,33 vs 11,43 %). Серед потенційних факторів ризику післяопераційних ускладнень при гемофілії А та В – неадекватна замісна терапія. За висновками авторів, у порівнянні з ОА або РА, пацієнти з гемофілією мають більш високу частоту ускладнень та більш пізній час виникнення [129].

У мета-аналізі 20 досліджень, за висновками Moore та співавт. (2016), загальна частота ускладнень після 336 ТКА у 254 пацієнтів з гемофільною артропатією, із середнім періодом спостереження 6,3 роки, становить 31,5 %. Незважаючи на неминуче високу частоту ускладнень, автори дійшли висновку, що ТКА є ефективною процедурою. Були виявлені значуще покращення ROM із покращенням згинальної контрактури на $9,72^\circ$ та збільшенням згинання в середньому на $15,69^\circ$ [130].

Успіх ТКА порівняно з когортою пацієнтів з ОА може бути не таким добрим, і певні передопераційні характеристики коліна можуть вплинути на функціональні результати. Пацієнти з гемофілією та прогресуючим артритом колінного суглоба часто мають комплексні деформації коліна. Найбільш частою деформацією є згинальна контрактура; зазвичай це пов'язано із зовнішньою ротацією та заднім підвивихом гомілки на стегнової кістки в латеральний бік із вальгусною деформацією. Співіснування обмеженого ROM і контрактур м'яких тканин через фіброз створює технічні труднощі під час ТКА [131]. Огляд літератури показує поширену практику резекції задньої хрестоподібної зв'язки та імплантації заднього хрестоподібного тотального протеза колінного суглоба для кращої корекції деформації [132,133,134]. Спостереження Voettner F та спів. (2020) показує, що $27,5^\circ$ передопераційної згинальної контрактури є порогом для уникнення післяопераційної згинальної контрактури колінного суглоба в 98,8 % випадків (специфічність 85,7 %, чутливість 100 %) [135].

Асептичне розхитування протеза у пацієнтів з гемофілією вважається основним ускладненням. Частота асептичного розхитування після первинного ТКА становить 1-23 % у людей без гемофілії [136]. За даними Angerame MR та спів. (2021), у 13 з 30 пацієнтів з гемофілією (43 колінних суглобів) ревізійна

операція була необхідна через інфекцію або асептичне розхитування протеза (19 %), серед них 8 (19 %) – через асептичне та 5 (12 %) – через гематогенну інфекцію [104].

За даними Song SJ та спів. (2018), після 556 ТКА у 455 пацієнтів з гемофілією загальний рівень інфікування становив 7,9 %. Пацієнти, у яких підтримувався високий рівень заміщення фактору згортання крові протягом двох тижнів після операції, мали рівень інфікування 2,15 %, значно нижчий, ніж у випадках із використанням режиму, рекомендованого WFH. (9,22 %). Автори вважають, що отримані результати підтримують використання високого рівня режиму заміщення факторів згортання крові протягом більш тривалого періоду, ніж наразі рекомендовано WFH [138].

Спосіб введення дефіцитного фактору в післяопераційний період ТКА також є предметом дискусії. При цьому Carulli C та співавт. (2023) виявили, що використання новітніх методів безперервної інфузії фактору згортання крові значно допомагає знизити частоту ускладнень і досягти результатів ТКА, які збігаються з результатами ТКА у негемофільної популяції [139]. Так, Zygoiannis K та співавт. (2024) у 31 пацієнта з тяжкою формою гемофілії А було проведено 42 ТКА. Післяопераційне падіння гемоглобіну було значущо меншим у пацієнтів, яким проводили безперервну інфузію FVIII, ніж загальні болюсні ін'єкції. Безперервна інфузія FVIII також забезпечувала меншу потребу і об'єм дренованої крові протягом 24 години після операції і більш стабільний рівень FVIII. За висновками авторів, хоча адекватний контроль гемостазу може бути досягнутий за допомогою будь-якого методу протягом періопераційного періоду ТКА, безперервна інфузія FVIII краще переноситься пацієнтами і є більш ефективною, ніж болюсні ін'єкції для забезпечення періопераційного контролю крові під час ТКА у пацієнтів з гемофілією [140]. Під час ортопедичних процедур передопераційний рівень факторів згортання крові повинен підтримуватися на рівні 80-100 %. У післяопераційному періоді їх рівень має бути більше 50 % протягом двох тижнів і 30 % пізніше, принаймні до загоєння рани (видалення

скобок) [141]. Безперервна інфузія дефіцитного фактору вважається кращою, ніж болюсна [142].

Загальновідомо, що періопераційна крововтрата є одним з основних ускладнень після ендопротезування суглобів. Періопераційна крововтрата при первинному тотальному ендопротезуванні суглобів включає явну крововтрату, що складається з інтраопераційної крововтрати та післяопераційного дренажу, і приховану крововтрату, що може становити 50 % загальної крововтрати [143, 144, 145]. У хворих на гемофілію післяопераційна втрата крові є більшою через розлади згортання крові. Те, що недостатня активність FVIII/FIX є незалежним фактором ризику післяопераційної крововтрати та переливання крові, продемонстровано в кількох дослідженнях [146, 147]. За даними Zi Jie SS, та спів. (2021), частота післяопераційного переливання становила 15,06 % для хворих на гемофілію, порівняно з 9,84 % для когорти порівняння [148]. Rizzo AR та спів. (2017) оцінено 24 пацієнтів з гемофілією А, які перенесли ТКА, протягом 68 місяців. Для ТКА, використовували стандартний медіальний парapatеллярний доступ і вимірювану техніку резекції, протез представляв собою цементовану тотальну колінну систему (DePuy Sigma PFC). Залежно від використання транексамової кислоти (ТХА), пацієнти були розділені на групу ТХА (12 колін) або групу без ТХА (12 колін). Пацієнти в групі ТХА отримували внутрішньовенно ТХА за 5-10 хвилин до розрізу шкіри (20 мг/кг) і через 3, 6, 12 і 24 години (10 мг/кг) разом з 1 г місцевої ТХА в 50 мл фізіологічного розчину. Пацієнти групи ТХА мали більший рівень FVIII, меншу періопераційну крововтрату (236 ± 91 vs 354 ± 119 мл), меншу приховану крововтрату (435 ± 277 vs 713 ± 74 мл), 3 пацієнти у групі ТХА і 11 – у групі без ТХА отримали переливання крові, нижчий коефіцієнт післяопераційного набряку коліна, менше відчуття післяопераційного болю в суглобах, нижчі рівні біомаркерів запалення та кращу функцію суглобів [148]. Ці висновки були зроблені й іншими авторами дослідження яких були присвячені вивченню застосування ТХА як додаткової терапії до щоденного лікування хворих на гемофілію [149,150,151]. Можливий механізм полягає в тому, що ТХА може стабілізувати згусток крові, покращуючи

гемостатичний ефект у пацієнтів з гемофілією. ТХА була використана із задовільними результатами для контролю кровотечі та зниження частоти гемотрансфузій після ТКА. Використовується внутрішньосуглобова ін'єкція 35 мл комбінації ТХА (25 мл) і хлориду натрію (10 мл). Крім того, місцева інфільтраційна аналгезія також рекомендована під час ТКА у пацієнтів з важкою гемофілією [152]

У порівнянні з пацієнтами без гемофілії, пацієнти з гемофільною артропатією колінного суглоба, як правило, мають гірший післяопераційний функціональний результат [153]. Одним з найважливіших параметрів оцінки результатів хірургічного втручання з тісною кореляцією з якістю життя є ROM. Зокрема, для рухливості пацієнта важливе значення має розгинання коліна, тобто рівень післяопераційної згинальної контрактури, що впливає на функцію прооперованого суглоба, а також порушує ходу та повсякденну діяльність. Крім того, згинальна контрактура колінного суглоба, особливо її швидке прогресування, є одним із важливих критеріїв показання до ТКА [154]. Mortazavi SJ, та спів. (2020) у 21 пацієнта з гемофілією виконано 25 ТКА. Середній час спостереження становив 6,2 роки. Середня оцінка коліна перед операцією зростає з 18,6 до 82,8 балів. Середній показник передопераційної функції колінного суглоба збільшився з 41,4 до 75,8 балів. Середній об'єм рухів перед операцією становив $73,4^{\circ}$ із середньою згинальною контрактурою $22,6^{\circ}$, тоді як післяопераційний об'єм рухів збільшився до $92,2^{\circ}$ із середньою згинальною контрактурою $5,6^{\circ}$. Медіана призначення фактору згортання крові знизилася з 4837 ОД/місяць до операції до 1500 ОД/місяць через 1 рік після операції [155]. Авер'янов Є.В. та спів. (2021) повідомили про середню згинальну контрактуру 18° до імплантації та 6° після ТКА. Клінічний і функціональний показник Knee Society (KSS, [108]) значно покращився з 36 і 62 балів, відповідно; перед операцією до післяопераційних 73 і 78 балів [156].

Rodriguez-Merchan EC та спів. (2021) оцінений функціональний результат ТКА у пацієнтів з гемофілією (n=21) з особливою увагою до кінцевої ROM та залишкової згинальної контрактури суглоба. Середній період спостереженням

становив 5,7 роки. У 16 суглобах об'єм рухів збільшився, у 3 – залишився незмінним, а в 2 – зменшився. Доопераційна середня ROM становила 37,6° і покращилася до 57,1° після операції. Середній показник оцінки коліна зріс з 27,85 балів перед операцією до 79,42 балів при останньому спостереженні. Виявлено, що ступінь передопераційної згинальної контрактури є предиктором залишкової згинальної контрактури (специфічність 85,7 %, чутливість 100 %, межа 27,5°). Оскільки передопераційна згинальна контрактура 27,5° є важливим порогом, призводячи до післяопераційної згинальної контрактури 15°, операцію у хворих на гемофілію не слід відкладати, щоб отримати максимальну користь з мінімальними відхиленнями в ході [157].

Пацієнти з гемофілією після ТКА очікують на покращення пересування, оскільки операція покращує їх здатність розгинати суглоб [101]. Song та співавт. (2018) повідомили про покращення згинання у середньому на 4,9° після операції. У 17 колінних суглобах (13,0 %) після ТКА виникли ускладнення: гемартроз (n=7), пошкодження медіальної колатеральної зв'язки (n=1), ригідність (n=2), глибока перипротезна інфекція (n=3) і перелом протеза (n=4) [158].

Zhu W та співавт. (2018) надали інформацію про передопераційні та післяопераційні параметри, які можуть окреслити функціональні результати 72 ТКА (36 двосторонні ТКА) у хворих на гемофілію А та В (n=45) протягом 8,9±4,3 роки [159]. Стандартна імплантація включала середній розріз і медіальний парapatеллярний доступ. Недоліком цієї стратегії є збільшення крововтрати як на початковому етапі, так і в цілому, а також погіршення видимості операційного поля, але дає менший ризик післяопераційної кровотечі. Використовувалися всі види імплантатів з цементуванням, залежно від типу ураження колінного суглоба. Передопераційна згинальна контрактура становила 17±11 і 7±12° після операції. Середнє згинання коліна становило 73±30° перед операцією і 80±19° під час останнього спостереження. Передопераційна згинальна контрактура <22° призвела до післяопераційної контрактури <15°, а передопераційна контрактура <12° призвела до післяопераційної контрактури <5, що спостерігали у 72 і 50 % хворих, відповідно. Середній показник ROM становив 56±34° перед операцією і

73±24° під час останнього спостереження. Клінічна частина KSS показала покращення в середньому на 44 бали. Обмежене згинання було збалансовано покращенням згинальної контрактури. Середнє покращення функціональності склало 33 бали. Глибоке і поверхнєве інфікування та розхитування імплантатів зафіксовано у 9 випадках (12,5 %). Не зареєстровано жодного випадку паралічу нерва, кровотечі, пошкодження судин або інших ускладнень, пов'язаних з ТКА [106]. Ускладнення оцінювали ретроспективно відповідно до стандартизованого списку KSS [161]

Таким чином, тотальне ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією може значно зменшити біль у суглобах, виправити деформацію суглоба та покращити його функцію. Водночас, операція з приводу ТКА у хворого на гемофілію є складною процедурою, результати якої залежить від багатьох факторів. Хоча головною метою ТКА є зменшення болю, відновлення функціонального діапазону рухів також є важливо для отримання позитивних результатів ТКА. Операція зазвичай не змінює згинання коліна, але зменшує згинальні контрактури і, отже, покращує діапазон рухів. Результати проаналізованих досліджень свідчать, що діапазон рухів після ТКА у пацієнтів з гемофілією залишається більш обмеженим порівняно з пацієнтами без гемофілії, що потребує оптимізації ведення даної когорти хворих.

1.3.3. Післяопераційне відновлення після тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією.

Через повторну кровотечу в суглобах, післяопераційний біль, деформацію та атрофію м'язів та втрату функції суглоба у пацієнтів з гемофілії артритом колінного суглоба, післяопераційна реабілітація після ТКА є важкою. Так, у разі згинальної контрактури після ТКА існує багато методів корекції цієї деформації; наприклад, маніпуляції під анестезією, динамічне шинування для щоденного розтягування з низьким навантаженням або ревізійна ТКА [162].

Покращене післяопераційне відновлення (ERAS) передбачає застосування методів, які сприяють зменшенню реакції на хірургічний стрес і покращенню хірургічної безпеки та підвищенню задоволеності пацієнтів, тим самим

прискорюючи відновлення [163]. Протоколи ERAS широко використовується у пацієнтів, яким проводять операції на суглобах, маючи на меті розробити періопераційні мультидисциплінарні програми для скорочення тривалості перебування в стаціонарі (LOS) та зменшення післяопераційних ускладнень, повторної госпіталізації та витрат пацієнтів, які перенесли ортопедичну операцію, однак для пацієнтів з гемофілією, які проходять ТКА, відсутні рекомендації чи консенсус експертів щодо періопераційної реабілітації, а про розробку та застосування моделей продовження лікування захворювання повідомляють рідко [164]. Як стверджують Wang, та співавт. (2016), для періопераційного лікування у пацієнтів з гемофілією А, які перенесли ортопедичну операцію, рівень FVIII повинен підтримуватися на рівні 80-100 % у день операції, 80 % через 1-3 дні після операції, 60 % на 4-7 день, 40 % на 8-14 і 20 % на 15-30 день після операції [165]. Тактика гемостатичної терапії під час операції, так і на етапі раннього післяопераційного періоду залежать від травматичності хірургічного втручання, методів анестезіологічного та інфузійного забезпечення, ад'ювантної гемостатичної терапії (у разі її проведення), а також виникнення ургентних ситуацій [166]. З врахуванням цих характеристик ТКА відносять до I категорії ризику. Для нейтралізації дії фібринолітичних компонентів гемостазу, зменшення проникливості капілярів та

з десенсибілізуючою метою застосовують кортикостероїди, а також інгібітори калікреїнкінінової системи. Для попередження післяопераційних гнійних ускладнень застосовують антибіотики широкого спектру дії [167]. Lefèvre CR, та спів. (2021) провели ТКА обох колінних суглобів в одного пацієнта з гемофілією В через 18 місяців. Замісна трансфузійна терапія проводилася препаратом концентрату плазмового FIX в загальній дозі 36 000 МО, свіжозамороженою плазмою в курсовій дозі 15 000 мл. Загальна операційна крововтрата становила 300 мл. Хворий отримував преднізолон в дозі 1 мг/кг, памбу, антибіотики протягом 7 діб. Рівень FIX під час операції становив 100–83 %, у катаболічній фазі (1-5 доба) – 40-50 %, в анаболічній (6-18 доба) – 35-20 %. Замісна терапія в підтримуючих дозах 15-20 МО/кг двічі на тиждень проводилася протягом 6

місяців у профілактичному режимі. Механічну пасивну розробку суглоба розпочато через 18 год після закінчення операції. В результаті проведеної операції амплітуда рухів у правому коліні через 6 місяців збільшилася з 20 до 70°, повністю зник больовий синдром. Але після відновлення функції правої кінцівки хворий не зміг повноцінно пересуватися через обмежену рухомість лівого коліна, тому через 18 місяців після першої операції проведено ТКА лівого колінного суглоба [168].

Успіх ТКА полягає в тому, щоб скористатися відносно безпечним періодом без кровотечі, щоб вирішити проблеми, що виникають після операції. Хоча передопераційний ROM є найважливішою змінною, що впливає на післяопераційний ROM після ТКА, є кілька ключових моментів, які слід враховувати для покращення результату. Так, застосування безперервного заміщення фактору згортання крові дозволяє провести більш ранню та інтенсивну реабілітацію в післяопераційному періоді. Автори дійшли до висновку, що фізіотерапія має велике значення під час будь-якої інвазивної чи ортопедичної процедури [157,169].

Відповідно до консенсусу китайських експертів щодо покращеного відновлення після ТКА, використання мультимодальної комбінованої аналгезії та забезпечення гарного сну може значно полегшити відчуття нічного болю та сприяють ранньому початку функціональних вправ та діяльності, тим самим покращуючи фізичне відновлення, комфорт та задоволеність пацієнтів, прискорюючи повне одужання. У групі ERAS під час операції використовували коктейльну ін'єкцію, що включає місцеві анестетики, протизапальні та судинозвужувальні засоби. Після операції була індукована мультимодальна аналгезія. Порівняно з групою звичайного догляду, група ERAS мала значно нижчий показник болю [170].

Важливе місце в досягненні позитивного результату ТКА займають ранні реабілітаційні заходи, зокрема, рання мобілізація суглоба, що проводяться під прикриттям замісної трансфузійної терапії [139]. Крім того, важливо забезпечити належний баланс між відпочинком, ранньою мобілізацією та навантаженням,

щоб запобігти негативним наслідкам іммобілізації та звести до мінімуму ризик повторної кровотечі [171].

Протокол реабілітації, за Rodriguez-Merchan EC та спів (2016), включав пасивну та активну мобілізацію колінного суглоба, вправи для квадрицепсу, а також пропріоцептивну, ходову та функціональну перепідготовку (ходьба та повсякденна діяльність). Пацієнти, які перенесли ТКА, на ранній стадії виконували пасивні рухові вправи. Вправи для пасивної та активної мобілізації колінного та квадрицепсового м'язів рекомендували через 1 годину після інфузії факторів згортання крові (рівень факторів підтримувався на рівні 40–60 %) і припиняли через 2 години. Під час реабілітації велике значення мав контроль концентрації факторів згортання крові та кровоточивості суглобів. Якщо виникала кровотеча з суглоба, реабілітацію негайно припиняли та застосовували метод RICE (rest, ice, compression, and elevation; відпочинок, лід, компресія і підвищення) [172].

Якщо фізичні вправи не можна виконувати одразу після ТКА, велика кількість колагенових волокон швидко відкладається навколо суглобів, що, у свою чергу, спричиняє адгезію суглобів та обмежує його ROM. Нові колагенові тканини формуються на другий день після операції і досягають піку через 5-7 днів. Таким чином, рекомендуються ранні функціональні вправи, тобто відразу після пробудження пацієнта від анестезії. Крім того, активні функціональні вправи корисні для раннього відновлення функції суглобів, ROM і можуть зменшити пов'язані з цим ускладнення [173].

Порівняно з групою звичайного догляду, функція суглобів на 3 та 7 добу після операції є значно кращою в групі ERAS. Такі позитивні результати, пов'язані з раннім фізичним тренуванням, спостерігалися у пацієнтів з ОА у дослідженнях багатьох авторів. Wu та співавт. (2020) мали на меті визначити вплив концепцій ERAS на результати у пацієнтів з гемофілією А, які перенесли ТКА (n=32): 20 пацієнтів перенесли двостороннє ТКА і були розподілені на 2 групи (по 10 у кожній): ERAS та групу звичайного догляду; 12 пацієнтам було проведено одностороннє ТКА, які також були розподілені в дві групи (по 6 у

кожній). Для зупинки післяопераційної кровотечі на розріз накладали компресійну пов'язку, дренажну трубку не вставляли. На розріз, щоб зменшити суглобову кровотечу, періодично накладали холодні компреси. Пацієнтам піднімали обидві нижні кінцівки, щоб зменшити набряк ураженої. Після закриття капсули суглоба для зменшення кровотечі в порожнину суглоба вводили ТХА (1 г у 60 мл 0,9 % NaCl). Пацієнти були госпіталізовані за 3-4 дні до операції, щоб навчитися післяопераційним вправам для тренування сили м'язів, а також використанню реабілітаційного обладнання, такого як пасивний тренажер для відновлення функції суглобів, бандаж для розгинання колін і засіб для ходьби. Післяопераційні функціональні вправи виконували наступним чином: в день операції вправи в основному виконували в ліжку, що включало ізотонічне скорочення чотириголового та підколінного сухожилля під захистом наколінника, а в першу добу після операції додавали вправи для накачування та пасивне натискання коліна. На 2 день після операції хворі почали вставати з ліжка з допомогою. З 2 дня до 2 тижня після операції пацієнти мали зосередитися на ROM колінного суглоба, включаючи активне та допоміжне тренування з пасивним тренажером для відновлення функції суглобів нижніх кінцівок. Порівняно з групою звичайного догляду, група ERAS показала коротший післяопераційний період перебування в стаціонарі (14,2 vs 16,6 днів), менші обсяги переливання крові (924 vs 1263 мл) і факторів згортання, нижчі показники болю на 3-7 дні (3,3 vs 4,3 бали) і вищу задоволеність втручанням. Гематома суглоба виникла у 1 та 3 пацієнтів у групі ERAS та рутинного догляду, відповідно. Незагоєний розріз був відзначений у 2 і 5 пацієнтів у групах ERAS та рутинного догляду, відповідно. В обох групах не спостерігалось випадків пошкодження зв'язок, перипротезної інфекції, пошкодження нерва, тромбозу глибоких вен [174]. Необхідність фармакологічної профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з гемофілією є предметом дискусії. Європейські рекомендації щодо профілактики періопераційної венозної тромбоемболії (2018) не рекомендують рутинне післяопераційне застосування фармакологічної тромбопрофілактики для пацієнтів з гемофілією А та В [138].

За даними Chowdary P. та спів. (2022) задовільний стан харчування підвищує толерантність пацієнта до операції, тоді як періопераційне недоїдання може призвести до затримки загоєння рани, збільшення ризику інфікування рани та подовження перебування в стаціонарі. Більше того, високе споживання білка до та після операції підвищує толерантність пацієнта не лише до операції, але й до післяопераційних функціональних вправ, скорочує терміни госпіталізації [175]. Результати, отримані Hermans C, та спів. (2020) показали, що скорочення часу передопераційного голодування корисно для зменшення відчуття голоду, спраги, дратівливості, нервозності та інших побічних реакцій пацієнтів перед операцією і навіть для скорочення терміну госпіталізації. У цьому дослідженні пацієнти групи ERAS голодували протягом 4 годин і не пили 2 години до операції. У післяопераційному періоді, коли пацієнт не спав і функція ковтання оцінюється як добра, поступово дозволяється споживання води та їжі. Згодом пропонують звичайну дієту, в першу чергу м'яку їжу. Пацієнтів заохочують вживати високоякісні білки (яйця, молоко, соєві продукти, рибу та м'ясо) [176].

Лікування гемофілії має здійснювати добре скоординована мультидисциплінарна команда, що включає гематологів, ортопедів, лікарів фізичної медицини та реабілітації, фізіотерапевтів і медсестер. Якщо це досягнуто, ортопедичні хірургічні процедури у пацієнтів з гемофілією зазвичай є безпечними навіть для пацієнтів з інгібіторами (набутими антитілами проти дефіцитного фактору згортання крові), вірусом імунодефіциту людини і вірусом гепатиту С [132].

Таким чином, концепції ERAS та швидкої реабілітації широко використовується у пацієнтів, які проходять ТКА. Проте даних щодо застосування ERAS для ТКА у пацієнтів з гемофілією обмаль. Пацієнти з гемофільним артрозом колінного суглоба мають погану передопераційну функцію суглоба, отже, ортопедичні хірургічні процедури у них є складними, а післяопераційна реабілітація ускладнена. Результати огляду літератури свідчать, що протокол ERAS у пацієнтів з гемофілією, які проходять ТКА, може скоротити

перебування в стаціонарі, сприяти відновленню функції суглобів та покращити задоволеність і якість життя пацієнтів [177].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Загальні принципи та методологія дисертаційного дослідження.

Виконання сучасного медико-біологічного дослідження неможливе без формування загальної концепції, теоретичних та методологічних умов його виконання. Саме цим факторам і слугує програмно-методологічне забезпечення дослідження. Правильний та достатній вибір програми та дизайну дослідження дозволяє адекватно та достатньо зібрати масив інформації для формування бази даних. У цьому розділі наукового дослідження проводиться формування гіпотези, визначення мети та завдань дослідження, методика статистичної обробки отриманих даних. Обрана математична модель, що буде використана у дослідженні дасть змогу при виконанні роботи отримати вірогідні та достовірні висновки. Ці висновки і заключення відносяться до твердження про загальні вірогідні характеристики даного процесу.

Правильний вибір засад програмно-методологічного забезпечення дослідження є важливою складовою для отримання достовірних з наукової точки зору даних, що в свою чергу дозволяє їх адекватну обробку. Основною ціллю програмно-методологічного забезпечення нашого дослідження було формування бази даних, що відповідає вимогам медицини, що базується на доказах (evidence based medicine). Серед основних вимог концепції медицини заснованої на доказах є обрання способу збору та групування статистичних даних, що будуть отримані в результаті дослідження та розробка методики аналізу статистичних даних в залежності від цілей дослідження.

Особливості клінічного матеріалу нашого дослідження, особливості мети і завдань, мають певну специфічність. Це і невелика кількість спостережень, через рідкість гемофілії, особливості статевої структури цього захворювання та інші. Однак ми мали за мету досягнення високої вірогідності отриманих результатів та висновків, що дало змогу сформуванню науково обґрунтованих висновків. Виходячи зі сказаних концептуальних положень, а також мети та

завдань даного дисертаційного дослідження, нами було обрано формування бази даних на підставі виконання закону великих чисел, а методологію аналізу обрано відповідно до законів медичної статистики та формальної логіки. Обробку отриманих даних було проведено за допомогою комп'ютерних технологій.

2.2 Дизайн дослідження

Дизайн нашого дослідження був розділений на декілька етапів, що дозволило виконувати цілі та завдання заплановані для його виконання.

I етап – включав у себе визначення наукової проблеми ураження колінного суглоба при гемофілії, теми дослідження, об'єкту та предмету дослідження, мети, завдань, наукової новизни у розробленій концепції відновного лікування у пацієнтів з гемофілією з переважним ураженням колінного суглоба, практичної значимості дисертаційного дослідження.

II етап – включав у себе формування аналітичного огляду джерел наукової інформації переважно за останні 5- років з метою визначення наукового пошуку у проблемі ураження колінного суглоба при гемофілії. причин, структури, частоти ушкоджень та результатів лікування.

III етап – включав у себе ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів, що лікувались у Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня №9» (КНП КМКЛІ№9) з січня 2008 року по січень 2003 року з метою визначення питомої ваги пацієнтів з ураженням колінного суглоба на тлі гемофілії, структури пошкоджень різних анатомічних утворень колінного суглоба при гемофілії, анатоμο-функціонального стану колінних суглобів при різних стадіях ураження. На цьому етапі аналізувався вибір методу лікування, що застосовувався при лікуванні пацієнтів з ураженням колінного суглоба при гемофілії. Визначались покази до консервативного та оперативного лікування пацієнтів з ураженням колінних суглобів на тлі гемофілії. На цьому етапі було визначено ускладнення, що виникли після оперативного лікування пацієнтів з гемофіліїчними артропатіями колінного суглоба, а також призначене цим хворим відновне лікування. На цьому етапі

виконання оперативних втручань не передбачалось, тому пацієнти не підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення в ретроспективне дослідження на третьому етапі:

- Пацієнти, що перебували на лікуванні у КНП «КМКЛ №9» з діагнозом гемофілія;
- Вік пацієнта ≥ 18 років;
- Наявність у хворого з гемофілією будь-якого ураження колінних суглобів;

IV етап – після аналізу ретроспективного дослідження виявлені помилки та недоліки у лікуванні ураження колінних суглобів при гемофілії та розроблено алгоритм відновного лікування пацієнтів цієї категорії;

V етап – виконання розробленого проспективного контрольованого клінічного дослідження по застосуванню запропонованого алгоритму відновного лікування у пацієнтів з ураженням колінних суглобів на тлі гемофілії у дослідній проспективній групі.

Критерії включення в дослідну групу на п'ятому етапі:

- Пацієнти, що перебували на лікуванні у КНП «КМКЛ №9» з діагнозом гемофілія з переважним ураженням колінних суглобів;
- Вік пацієнта ≥ 18 років;
- Добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні з підписанням поінформованої згоди;
- Відсутність декомпенсованої соматичної патології;
- Пацієнти, які лікувались згідно з запропонованим алгоритмом лікування.

Критерії невключення в дослідну групу на п'ятому етапі дослідження:

- Відсутність згоди пацієнта для участі в дослідженні;

- Відомі на момент госпіталізації онкологічні захворювання.
- Наявність у пацієнта декомпенсованої соматичної патології
- вік пацієнта ≤ 18 років;

VI етап – включав у себе проспективне контрольоване клінічне дослідження впливу оперативного лікування на відновлення функції колінного суглоба у пацієнтів з гемофілітичними артропатіями.

VII етап – включав в себе аналіз отриманих результатів дослідження на попередніх етапах, формування висновків та практичних рекомендацій по відновному лікуванню пацієнтів з гемофілією та переважним ураженням колінних суглобів

2.3 Загальна характеристика явища

Гемофілія - це захворювання системи гемостазу, спричинене нестачею або дефіцитом факторів згортання крові VIII (FVIII, гемофілія А) і IX (FIX, гемофілія В). Тип мутації в генах, що кодують FVIII або FIX, визначає клінічні прояви і тяжкість перебігу геморагічного синдрому. На сьогоднішній день у світі зареєстровано 1,1 мільйона людей з гемофілією, з яких 418 тисяч це хворі на тяжку форму гемофілії А та В. Поширеність гемофілії як у світі так і в Україні є приблизно однаковою і становить 24,5 випадки гемофілії А на 100 тис. новонароджених хлопчиків та 5,2 випадки гемофілії В на той же масив. В Україні на обліку перебувають понад 2 тис. пацієнтів з гемофілією (більшість із них мають тяжку форму хвороби). В нашій країні гемофілія А зустрічається частіше, ніж гемофілія В, з поширеністю 1 на 5 000 живонароджених чоловічої статі порівняно з 1 на 30 000, відповідно. Найчастішим ускладненням гемофілії є гемартроз, що розвивається у 70-80% пацієнтів і у 10-20% кровотечі локалізуються у параартикулярних м'яких тканинах. З цього можна зробити висновок, що гемартроз при гемофілії зустрічається у 1500 пацієнтів, що зареєстровані в Україні з діагнозом гемофілія . Ураження колінного суглоба при гемофілії зустрічається у 45% пацієнтів, то можна стверджувати, що кількість пацієнтів з переважним ураженням колінних суглобів при гемофілії становить

900 – 1000 чоловік. На нашу думку, масив вивчення є занадто великим та є майже неможливим для адекватного вивчення. Безумовно, дані підрахунки є приблизними і орієнтовними, однак у загальному можуть характеризувати досліджуване явище.

При плануванні нашого дослідження нами було обрано методика відбору пацієнтів, що відповідає концепції медицини заснованої на доказах. У дослідженні приймали участь пацієнти, що хворіли на гемофілію з переважним ураженням колінних суглобів, що фактично лікувались у Київському міському НПЦ діагностики та лікування хворих з патологією гемостазу на базі КНП «КМКЛ №9» у період 2008-2023 роки. Це дозволяє вважати масив дослідження за такий, що є рандомізований за безповоротною методикою. Враховуючи вищенаведене, ми вважали за доцільне обмежити збір фактичного матеріалу відповідно до достатнього та необхідного обсягу досліджень.

2.4 Визначення необхідного та достатнього обсягу матеріалу дослідження

При проведенні наукового дослідження важливо визначити необхідний та достатній об'єм матеріалу дослідження. Це потрібно, щоб кількісно визначити очікувану ступінь довіри до майбутніх отриманих даних на основі ймовірності вибірки. В основі даного розрахунку лежить закон великих чисел. Для його виконання потрібно виконання двох умов. Перша умова – це те, що вибірковий масив повинен складатись з випадків що мають типові характеристики які притаманні генеральній сукупності. Відбір пацієнтів, що входили до нашого дослідження відбувався за методикою випадкових чисел. Вищеперераховані критерії включення пацієнтів у дослідження виконувались безумовно, що дало нам змогу констатувати, що перша вимога закону великих чисел нами виконана.

Друга вимога закону великих чисел передбачає проведення розрахунку необхідного та достатнього обсягу масиву вивчення. Для визначення необхідного та достатнього масиву дослідження ми скористались методикою, що запропонована О.М. Мерковим 1963., Л.Є. Поляковим 1971., та апробованою в

медичних дослідженнях Г.Ф. Лакіним 1990. Для визначення мінімально необхідного об'єму вибірки потрібно визначити необхідну точність спостереження (розподіл між середнім арифметичним вибірки та середнім арифметичним генеральної сукупності); ступінь надійності (рівень значимості) та ступінь однорідності об'єктів дослідження (оцінюється по середньому квадратичному відхиленню). Що стосується розрахунку необхідного та достатнього, то нами була використана формула

$$n = \frac{t^2 \cdot \Delta^2}{\Delta^2} \quad 2.1$$

де:

t – довірчий коефіцієнт Ст'юдента;

- дисперсія теоретичного ряду розподілу;

Δ – максимальна припустима помилка, що задається дослідженням.

Враховуючи те, що має альтернативно варіюючий характер, що всвою чергу обумовлює закон диз'юнкції та визначає максимальну можливу дисперсію розподілу контингенту = 0,5. Для визначення максимально допустимої помилки була застосована формула (Мерков О.М. 1963р.), за якою дана помилка є похідною довірчого коефіцієнту на середню помилку інтенсивного показника, тобто:

$$\Delta = tm$$

При застосуванні вказаної формули, розрахункова формула має такий вигляд:

$$n = \frac{t^2 \cdot 0,25 t^2}{\Delta^2} = \frac{0,25 t^2}{t^2 m^2} = \frac{0,25}{m^2} \quad 2.2$$

Для клініко-організаційних досліджень загальноприйнятним є визначення величини довірчого коефіцієнта Ст'юдента рівної 2, що відповідає рівню довірчої вірогідності $P = 0,9554$.

Враховуючи характер дослідження та аналіз даних джерел наукової інформації, було визнано за доцільне прийняття довірчого коефіцієнту $t = 2$, що дозволяє встановити граничне значення максимально допустимої помилки 5%, тобто мінімальне значення обсягу необхідного та достатнього становить 100 випадків

$$n = \frac{0,25}{0,0025} = 100. \quad 2.3$$

Виходячи з вищевикладеного, мінімальний, необхідний і достатній об'єм вибірки може бути визначений у 100 випадків. Враховуючи той факт, що об'єм вибірки нашого дослідження становить 123 спостереження, що у 1,2 рази перевищує необхідний і достатній об'єм вибірки, ми вважали, що другу умову закону великих чисел виконано.

2.5 Характеристика клінічної бази та формування вибірки дослідження.

Наше дослідження виконувалось на кафедрі травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Клінічною базою де збирався матеріал дослідження обрано Київський міський науково-практичний центр діагностики та лікування пацієнтів з патологією гемостазу, що базується у КНП «КМКЛ №9». У центрі отримує амбулаторну допомогу біля 1500 пацієнтів з патологією гемостазу, що проживають по всій території України. Щорічно у центрі отримує стаціонарну допомогу біля 200 пацієнтів з патологією гемостазу. У Київському міському НПЦ діагностики та лікування пацієнтів з патологією гемостазу застосований сучасний мультидисциплінарний принцип ведення хворих з коагулопатіями. Серед основних функцій центру є

лікування дорослих пацієнтів з гемофілією та хворобою Віллебранда, що базується на замісній терапії, лікування інгібіторних та рідких форм гемофілії. Під час обстеження хворих здійснюється контроль за протіканням коагулопатій та їх ускладнень. Лікування ортопедичних ускладнень проводиться на базі хірургічного відділення.

Для набору клінічного матеріалу дослідження ми використали архівні дані пацієнтів, що проходили стаціонарне лікування у Київському міському НПЦ діагностики та лікування пацієнтів з патологією гемостазу у період 2008-2023 рок та відповідали критеріям відбору до нашого дослідження. Уся ретроспективна інформація вводилась до розробленої нами експертної карти. Формування бази даних проводилося методом збору інформації з медичних карт стаціонарного хворого (Ф.003/0) статистичних карт хворих, які вибули зі стаціонару (Ф.066/0) журналу приймального відділення, журналу руху стаціонарних хворих, журнал обліку операцій. Фіксування фактичних даних проводилося на спеціально розроблених картах, та накопичувалося на електронних носіях інформації. Відбір випадків відбувався відповідно до закону випадкових чисел. З комп'ютерної бази даних проводилося отримання інформації для аналізу

В загальному вигляді вищевикладене наведено у таблиці 2.1. (Додаток А)

З метою об'єктивізації дослідження було визнано за доцільне створення результативних груп за індикативною ознакою результату надання медичної допомоги (зважаючи на характер патології – консервативне чи оперативне лікування пацієнтів з гемофілією та ураженням колінного суглоба). Отримані дані заносились у спеціально розроблені карти та накопичувались у комп'ютері з подальшим загальним аналізом та внесенням у розрахункові таблиці.

2.6 Матеріал дослідження.

Для виконання цілі та завдань нашого дослідження нами був проведений аналіз лікування 123 пацієнтів з гемофілією та ураженням колінного суглоба, що

підпадали під критерії участі у дослідженні. Отримані дані були внесені у спеціально розроблені карти та у електронну систему EXEL. Дана інформація дозволяла аналізувати загальний стан хворого, соматичний й та гематологічний статус, функціональну та морфологічну складову пошкодження колінного суглоба, наявність та порушення функції суглобів, методики лікування та реабілітацію цієї когорти пацієнтів. Для виконання запланованих етапів дослідження нами було прийнято рішення про розподіл масиву дослідження на два періоди. Перший період до впровадження алгоритму відновного лікування пацієнтів з гемофілією та ураженням колінного суглоба, який тривав у період 2008 по 2018 роки, та другий період – після впровадження алгоритму відновного лікування пацієнтів з гемофілією та ураженням колінного суглоба, який тривав з 2019 по 2023 роки. Відповідно до цього пацієнти з гемофілією та ураженням колінного суглоба, що лікувались у перший період мали ретроспективний характер, а пацієнти, що лікувались у другому періоді – мали проспективний характер. Пацієнти, що лікувались у першому періоді були віднесені до ретроспективного масиву, а пацієнти, що лікувались у другому періоді -- до проспективного масиву.

2.6.1 Характеристика ретроспективного масиву дослідження

Для виконання цілей та задач III та IV етапів нашого дослідження ми сформували ретроспективний масив. До ретроспективного масиву дослідження були віднесені 46 випадки гемофілії з ураженням колінного суглоба. З метою якісного аналізу клінічного матеріалу проспективний масив був поділений на дві групи за методом лікування уражень колінного суглоба. До першої групи увійшли 13 (28,3%) пацієнтів, яким виконана синовектомія колінного суглоба. До другої групи були віднесені 33 пацієнта (71,7%), яким застосовано тотальне ендопротезування колінного суглоба при гемофілії. Вікова структура ретроспективного масиву наведена у таблиці 2.2.

Вікова структура ретроспективного масиву

Вікові групи	Кількість постраждалих								
	Перша група			Друга група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
16-30	2	15,4	3	7	21,2	2	9	19,6	2
31-45	8	61,5	1	18	54,5	1	26	56,5	1
46-60	3	23,1	2	5	15,2	3	8	17,4	3
61-75	-	-	-	3	9,1	4	3	6,5	4
76-90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Загалом	13	100	-	33	100,0	-	46	100,0	-

Серед пацієнтів дослідних груп найчастіше зустрічалась вікова категорія 31-45 років. У першій групі їх було 61,5% а в другій групі – 54,5%. Відмічалось збільшення пацієнтів вікової категорії 16-30 років, яким було проведено оперативне лікування, Всі 100,0% пацієнтів першої групи були працездатного віку, а у другій групі – 90,9% пацієнтів. Середній вік у ретроспективному масиві становив $35,3 \pm 4,1$ років.

2.6.2 Характеристика проспективного масиву

Для виконання цілей та завдань V та VI етапу дослідження нами було сформовано проспективний масив. До проспективного масиву були віднесені 77 пацієнтів з гемофілічною артропатією, які отримали лікування згідно розробленого алгоритму, що становило 62,6% загального масиву. З метою якісного аналізу клінічного матеріалу проспективний масив був поділений на дві групи за методом лікування уражень колінного суглоба. До основної групи були віднесені 43 пацієнтів (55,8%), яким застосовано хірургічне лікування уражень колінного суглоба при гемофілії у вигляді тотального ендопротезування колінного суглоба. До групи порівняння увійшли 34 пацієнтів (44,2%), які

отримували хірургічне лікування у вигляді синовектомії колінного суглоба..

Вікова структура проспективного масиву наведена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Вікова структура проспективного масиву

Вікові групи	Кількість постраждалих								
	Група порівняння			Основна група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
16-30	5	14,7	3	8	18,6	3	13	16,9	3
31-45	18	52,9	1	18	41,9	1	36	46,7	1
46-60	10	29,4	2	10	23,3	2	20	26,0	2
61-75	1	3,6	4	6	13,9	4	7	9,1	4
76-90	-	-	-	1	2,3	5	1	1,3	5
Загалом	34	100,0	-	43	100,0	-	77	100	-

Аналіз даних таблиці 2.3 вказав, що в обох групах спостереження превалювали пацієнти вікової категорії 31-45 років, які в загальному масиві виявлялись у 46,7% випадків. Ранговий розподіл в обох групах є ідентичним. Пацієнти працездатного віку становлять 83,8% основної групи та 96,4% групи порівняння. Середній вік пацієнтів становив $37,6 \pm 4,7$ років.

2.7 Методи дослідження

2.7.1. Лабораторна діагностика

Для адекватного плану лікування нами формувалася та проводився план лабораторного обстеження хворого з гемофілією. Пацієнтам порівнюваних груп у рамках лікувально-діагностичного процесу, з метою комплексної оцінки стану системи гомеостазу застосовували лабораторні методи дослідження. Моніторинг результатів системи згортання крові, загальноклінічного, біохімічного аналізів здійснювався в динаміці, починаючи з моменту госпіталізації до виписки пацієнта. При поступленні ми використовували скринінг-тести для визначення потенціальних причин кровотечі. До них віднесені загальний аналіз крові (ЗАК), підрахунок тромбоцитів, тривалість кровотечі (ТК), протромбінів час (ПЧ), активованого часткового тромбoplastичного часу АЧТЧ). Після скринінгу

проводилось підтвердження діагнозу аналізом на вміст у крові факторів згортання. Проби крові повинні відбиратись у лимоннокислі ампули (допустимим антикоагулянтом являються 3,2% дигидрат водного тринатрійцитрата або 3,8% пентагидрат водного тринатрійцитрата), при цьому потрібно підтримувати співвідношення крові до цитрату 9 до 1. Для виконання даних аналізів використовувався аналізатор LabAnalyt 600 - 2х-канальний коагулометр.

Моніторинг показників загальноклінічного аналізу крові виконувався невідкладно після госпіталізації пацієнта та включав визначення кількості еритроцитів у крові, рівня гемоглобіну, колірного показника, гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, кількості тромбоцитів, лейкоцитів у крові та лейкоцитарної формули. Серед показників біохімічного аналізу крові ми оцінювали концентрацію загального білка в сироватці крові, рівня білірубіну, креатиніну, глюкози та визначення вмісту електролітів у крові: натрію (Na), калію (K).

Обов'язковим був моніторинг згортуючої системи крові, що включав у себе визначення активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ), тромбінового часу, протромбінового індексу, рівня фібриногену. Основним лабораторним аналізом у цієї когорти пацієнтів було визначення рівня активності факторів VIII та IX та наявність інгібіторів VIII та IX факторів. Після отримання результатів активності факторів VIII та IX в залежності від їх вмісту у крові ми класифікували тяжкість захворювання:

- Тяжка – менше 1%;
- Середня – 1-5%;
- Легка – більше 5%.

Серед пацієнтів масиву спостереження у групі порівняння легка гемофілія спостерігалась у 23,3% пацієнтів, середня у 60,5% пацієнтів, а тяжка – у 16,2% пацієнтів. У основній групі легка форма у 14,7% пацієнтів, середня у 55,9% пацієнтів і тяжка – у 29,4% пацієнтів. Геморагічні ускладнення класифікувались згідно шкали тяжкості геморагічного синдрому у таблиці 2.4.

Шкала тяжкості геморагічного синдрому при крововиливах у колінний суглоб

Ознака	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Кровотеча у суглоб	Не було	Були після травми, лікування не потребували	Були спонтанні, лікування не потребували	Були спонтанні чи після травми, потребували застосування десмопресину або замісної терапії	Були спонтанні чи після травми, потребували застосування хірургічного втручання чи трансфузії
Підшкірні чи внутрішньом'язеві крововиливи	Не було	Були після травми, лікування не потребували	Були спонтанні, лікування не потребували	Були спонтанні чи після травми, потребували застосування десмопресину або замісної терапії	Були спонтанні чи після травми, потребували застосування хірургічного втручання чи трансфузії

Серед пацієнтів масиву дослідження у групі порівняння середній бал за шкалою тяжкості геморагічного синдрому становив $5,8 \pm 0,4$ бали, а у основній групі – $6,8 \pm 0,7$ бали.

2.7.2 Інструментальні методи

Всім пацієнтам, що приймали участь у нашому дослідженні була проведена рентгенографія. Проводилась рентгенографія органів грудної клітки, кульшових та колінних суглобів у двох перпендикулярних проекціях. При поступленні у стаціонар нами використано стаціонарний рентгенапарат «SHIMADZU» модель RADspeed. В умовах операційної та палат перебування

використовувався мобільний рентгенапарат GMM MAC та електронно-оптичний перетворювач GMM Symbol.

У нашому дослідженні ми дотримувалися класифікації Е.З. Новікової, яка на підставі клініко-рентгенологічних даних виділяє чотири стадії суглобового процесу:

I стадія - рентгенологічно іноді змін виявити не вдається або виявляється гіпертрофічний остеопороз епіфізів. У м'яких тканинах можуть визначатися ущільнення як результат відкладення гемосидерину;

I стадія - відповідає ексудативно-геморрагічному остеоартрозу і характеризується рівномірним звуженням суглобової щілини, дрібною узурацією субхондрального шару епіфізів кісток, появою невеликих крайових кісткових розростань суглобових поверхонь;

III стадія - відповідає остеоартрозу III-IV стадії за Kellgren-Lowrence з вираженим звуженням суглобової щілини, грубою узурацією субхондрального шару, субхондральним склерозом зі зміною форми та розмірів кісток;

IV стадія - характеризується вираженим остеопорозом кісток, остеолізом, грубою узурацією замикальних пластинок кісток, повною відсутністю суглобової щілини, а також грубими змінами форми і співвідношення кісток.

Розподіл пацієнтів групи порівняння клінічного спостереження за стадією гемофілічної остеоартропатії (згідно класифікації Новікової Е.З., 1982): I ст. артропатії колінного суглоба була виявлена у 7 (16,3%) пацієнтів, II ст. – у 10 (23,3%) пацієнтів, III ст. – у 21 (48,8%) пацієнтів, IV ст. – у 5 (11,6%) пацієнтів. У основній групі: I ст. – 4 (11,8%) пацієнтів, II ст. – 5(14,7%), III ст. – 18 (52,9%) пацієнтів і IV ст. – 7(20,6%) пацієнтів. [178]

У разі потреби пацієнтам з гемофілічною артропатією колінних суглобів виконувалась комп'ютерна томографія (КТ). У плановому порядку ми використовували комп'ютерний томограф SIEMENS Somatom Emotion. З метою візуалізації патологічних змін у колінних суглобах цей метод виконаний у 82,1% пацієнтів. У пацієнтів проспективного масиву проводилась трьох площинна

об'ємна реконструкція колінних суглобів, для деталізації патологічних змін і підготовки до оперативного втручання.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) виконувалась для уточнення ушкоджень м'яких тканин і розповсюдження гемартрозу. Це дослідження проводилось на апараті Siemens Magniton Concerta з напруженістю магнітного поля 0,35 Тл. Комплекс МРТ-ознак гемофілічної артропатії колінних суглобів включав деструкцію суглобового хряща, дегенерацію менісків та зв'язок суглобів, ділянки проліферативного синовіту та локального фіброзу в області заворотів і жирових просторів суглобів, скупчення крові та продуктів її розпаду в порожнині суглоба. Усім пацієнтам з гемофілією проводилося ультразвукове дослідження колінних суглобів для оцінки стану сухожильно-зв'язкового апарату. Оцінювалася наявність випоту, крововиливу в порожнині суглоба, визначалася товщина стінок суглобової сумки, наявність хондромних тіл (суглобові миші) суглобів, ступінь дистрофічних змін менісків, стан згинальних контрактур колінних суглобів. Для виконання даного дослідження використовувався УЗД-апарат GE Voluson E6.

Ультразвукову денситометрію проводили пацієнтам проспективного масиву дослідження, що готувались до операції ендопротезування великих суглобів на апараті OsteoSys Sonost 3000. Досліджувалися права та ліва п'яткові кістки, потім у динаміці через 1 міс після операції.

Для оцінки функціональних результатів лікування нами використана класична шкала Knee Society Score (KSS) (Додаток А). Ця шкала відома з 1989 року і була запропонована J. Insall. Особливістю цієї шкали є можливість як клінічної оцінки колінного суглоба, так і оцінка можливостей пацієнта.

Ще одним дієвим механізмом, що дозволяє об'єктивно оцінити функціональний стан колінного суглоба є шкала Lysholm. Перша версія шкали Lysholm була опублікована в 1982 році в Американському журналі спортивної медицини і складалася 8 питань, які зосереджувалися на категоріях кульгання, опори, блокування, нестабільності, болю, набряку, підйому сходами та присідання. Переглянуту версію Lysholm було введено в 1985 році та додало

один 1 пункт щодо блокування коліна, при цьому видаливши інші пункти, пов'язані з болем/набряком під час відступу, об'єктивне вимірювання атрофії стегна та посилення на ходьбу, біг і стрибки. Після цих модифікацій оціночна шкала Lysholm досягла стандарту, необхідного для того, щоб стати об'єктивним оцінювачем результатів лікування колінного суглоба. Шкала Lysholm (Додаток А) складається з восьми пунктів, кожній відповіді на запитання присвоюється довільна оцінка за шкалою, що зростає .

Загальний бал є сумою кожної відповіді на вісім запитань і може коливатися від 0 до 100, де вищі бали вказують на кращий результат із меншою кількістю симптомів або інвалідності. Оцінки також класифікуються як відмінні (95-100), хороші (84-94), задовільні (65-83) і погані (<65).

2.8 Методологія аналізу

З метою вивчення вірогідності впливу тих чи інших факторів на виникнення та перебіг травматичного процесу, а також визначення взаємовпливу різних факторів нами був проведений кореляційний аналіз за методом визначення поліхоричного показника зв'язку C та показника взаємного сполучення за методикою запропонованою К.Пірсоном відповідно до формули:

$$C = \sqrt{\frac{\sum f_{xy}^2}{\sum f_x^2 + \sum f_y^2 - N}} = \sqrt{\frac{\sum f_{xy}^2}{\sum f_x^2 + \sum f_y^2 - N}} \quad 2.4$$

Де: $I = \frac{\sum f_{xy}^2}{\sum f_x^2 + \sum f_y^2 - N} - 1$ є величина, в якої:
 f_{xy} - частоти у кореляційній таблиці;
 $\sum f_x$ та $\sum f_y$ - сума частот по рядках та стовпцях тієї ж таблиці;

$N = \sum f_x + \sum f_y$ - загальна сума частот, або об'єм вибірки.

Вірогідність показників визначалась відповідно до вимог нульової гіпотези (H_0) у порівнянні розрахункового показника χ^2_{ϕ} з критичним значенням χ^2_{st} за таблицями при $k=1$ ($\chi^2_{\phi} > \chi^2_{st}$). Розрахункове значення χ^2_{ϕ} визначалося за формулою

$$\chi^2_{\phi} = N \cdot \phi^2 \quad 2.5$$

Враховуючи результати досліджень з теорії статистики, що були проведені Yol D., Candell M., в 1959 році, можливе таке визначення результатів вказаних розрахункових показників зв'язку:

- показник взаємного сполучення ϕ^2 означає спростування “нуль-гіпотези” за умови, що його значення більше за 0 та дозволяє встановити наявність позитивного зв'язку між ознаками, які були піддані аналізу;
- поліхоричний коефіцієнт зв'язку C може визначати інтенсивність прояву сполучення, або силу зв'язку між ознаками, притому визначальними є такі межі значень: 0,1000 – слабкий, 0,1000 – 0,2900 – помірний, 0,3000 – 0,4900 – виражений, 0,5000 та більше – сильний зв'язок.

Щільність зв'язку між якісними ознаками, ми також вимірювали за допомогою коефіцієнта асоціації (тетракоричного показнику зв'язку), який обчислювався за наступною формулою:

$$r_A = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}}, \quad 2.6$$

де a, b, c та d є численність варіант чотирьохпольної кореляційної таблиці.

Коефіцієнт асоціації (r_A), як всі аналогічні показники, має пряме відношення до критерію вірогідності Пірсона (χ^2), на якому він заснований. У даному випадку, він має наступні відношення:

$$r_A = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}} \quad 2.7$$

Вірогідність показників визначалась відповідно до вимог нульової

гіпотези (H_0) у порівнянні розрахункового показника χ^2_{ϕ} з критичним значенням χ^2_{st} за таблицями при $k=1$ ($\chi^2_{\phi, st}$). Розрахункове значення χ^2_{ϕ} визначалося за формулою $\chi^2_{\phi} = N^2$.

При наявності рівномірних дисперсійних комплексів ранговий аналіз проводили з допомогою критерію Фрідмана за формулою:

$$\chi^2_R = \frac{12 \sum (\sum R_i)^2}{n \cdot a \cdot (n+1)} \quad 2.8$$

Де $\sum R_i$ – сума рангів в кожній градації,

n – чисельність варіант в кожній градації.

Отримане значення χ^2_R порівнювали з критичним значенням цього критерію по таблицям, для прийнятого рівня значимості α і числа ступеня свободи $R=a-1$. H_0 -гіпотеза, або пропозиція про те, що сума рангів в градаціях рівні, а їх різниця випадкова, заперечується, якщо $\chi^2_R \geq \chi^2_{st}$. Сила та інтенсивність прояву показників зв'язку оцінювались відповідно до законів кореляційного аналізу та значень у таблицях з використанням диз'юнкції, що обумовлено ступінь волі $K=1$. Вище наведене підтверджує, що усі положення дисертації та висвітлені закономірності, що висвітлені у процесі проведення дослідження знаходяться в межах вірогідності.

Характеристику середньої швидкості, з якою змінюється величина в залежності перемінної за визначені періоди часу використовували показник середньої геометричної X_g , що підраховується наступним чином:

$$\lg X_g = \frac{\lg x_n - \lg x_0}{n-1} \quad 2.9$$

Первинна електронна база за досліджуваним масивом створена в Excel з можливістю індексації за ключовими параметрами групування даних. Статистичний аналіз проведено на основі ліцензійної програми статистичного

аналізу STATA 12. У дослідженні граничний рівень статистичної похибки прийнято на рівні не більше 5 % ($p < 0,05$).

Таким чином, виходячи з вищевикладеного, є підстава стверджувати, що програма дослідження, методика збору та накопичення інформації, методологія аналізу фактичного матеріалу адекватні меті дослідження та дозволяють виконати завдання дисертаційної роботи [22].

РОЗДІЛ 3

АЛГОРИТМ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ

3.1 Загальні положення

Основною причиною ураження великих суглобів при гемофілії є неадекватність замісної терапії на етапах розвитку геморагічних ускладнень. Саме з цією причиною пов'язано специфічне ураження великих суглобів у пацієнтів з гемофілією. У розвитку гемофілітичних артропатій велику роль відіграє запалення, особливості якого лежать в основі подальшого патологічного процесу в ураженому суглобі. Крововилив у суглоб є початковим етапом ексудативно-геморагічного запалення, що в свою чергу призводить до хронізації процесу та має постійно ремітуючий характер. Розробка адекватного алгоритму відновного лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію дозволить не тільки ефективно лікувати пацієнтів цієї категорії, а і дозволить безпечно проводити складні та тривалі оперативні втручання. При плануванні оперативних втручань у хворих на гемофілію актуальним є не тільки забезпечення актуального рівня факторів згортання, а і комплексна оцінка гемостатичної терапії для профілактики виникнення та лікування кровотеч. Важливим розділом алгоритму лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію є профілактика виникнення важких ускладнень, що можуть виникнути у інтраопераційному та післяопераційному періоді. Наявність у післяопераційному періоді порушень судинно-тромбоцитарної ланки, підвищення фібринолітичної активності та поява імунологічних інгібіторів змусила нас ввести у розроблений алгоритм крім заміщення дефіцитних факторів згортання крові ще і ад'ювантні гемостатичні лікарські засоби з ціллю корекції коморбідних порушень гемостазу.

3.2 Клініко-інструментальна характеристика гемофілітичних артропатій колінного суглоба у хворих на гемофілію

На початковому етапі ми проаналізували клінічну картину суглобового синдрому у пацієнтів з гемофілією. Для характеристики суглобового синдрому нами було використано такі показники як суглобовий біль, обмеження об'єму активних та пасивних рухів, обмеження загальної рухливості хворого. Для оцінки інтенсивності больового синдрому нами використовувалась візуальна аналогова шкала (ВАШ), а результати наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ у пацієнтів масиву дослідження

Характеристика	Гр.	гр.	Ранг	Основна	Основна	Ранг
	порівняння	порівняння		гр.	гр.	
	Абс.	%		Абс.	%	
Немає болю (0-1)	3	7,0	4	-	-	-
Слабкий біль (2-4)	17	39,5	1	6	17,7	3
Помірний біль (4-6)	14	32,5	2	11	32,3	2
Сильний біль (6-8)	8	18,6	3	13	38,2	1
Нестерпний біль (8-10)	1	2,3	5	4	11,8	4
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Незважаючи на суб'єктивний характер показника ВАШ, ми вважали його за досить наглядний інструмент у комплексній клінічній картині гемофілітичної артропатії колінного суглоба. Так, серед пацієнтів, яким планувалась хірургічна синовектомія у більшості визначався слабкий біль у суглобі. Це було виявлено у 39,5% пацієнтів, що відповідало першому ранговому місцю у групі. Серед пацієнтів з ендопротезуванням колінного суглоба найчастіше визначався

помірний біль у суглобі, що було виявлено у 38,2% пацієнтів групи. Саме ці пацієнти у обох групах спостереження займали друге рангове місце.

Відсутність больового синдрому було виявлено у 7,0% пацієнтів групи порівняння. У основній групі таких пацієнтів не реєструвалось. Нестерпний біль спостерігався у 2,3% пацієнтів групи порівняння. Ранговий розподіл визначив для них останнє п'яте рангове місце у групі. Пацієнтів з нестерпним болем у основній групі було більш ніж у п'ять разів більше, що розмістило їх на четвертому останньому місці у розподілі. Середні значення ВАШ (М+m) у першій групі становив $42,6 \pm 1,9$ балів, а у другій групі – $75,5 \pm 2,7$ балів ($p \leq 0,05$). Як вказали наші дослідження показники ВАШ у основній групі достовірно вищі ніж серед пацієнтів групи порівняння, що пов'язано з тим, що у пацієнтів основної групи крім явищ гемартроза виявлялись ознаки деформуючого остеоартрозу і не були характерні для пацієнтів групи порівняння.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,2692, поліхоричний показник зв'язку C 0,4605, критерій вірогідності Пірсона χ^2 20,7284. Вказані показники свідчать, що аналіз ВАШ у хворих з ураженням колінного суглоба при гемофілії знаходиться у межах поля вірогідності χ^2 $20,7284 \geq \chi^2_{st 9,50}$, ($p \leq 0,05$), що дає змогу використання у клінічному алгоритмі лікування уражень колінного суглоба у хворих на гемофілію.

Таким чином проведений аналіз інтенсивності больового синдрому за ВАШ у пацієнтів масиву дослідження вказав на такі особливості розподілу:

1. Інтенсивність больового синдрому за шкалою ВАШ значно вища у пацієнтів з ендопротезуванням колінного суглоба;
2. Сильний та нестерпний біль за ВАШ зустрічався у 50,0% пацієнтів основної групи і лише у 20,9% пацієнтів групи порівняння.

Важливим фактором клінічного обстеження хворих є зовнішнє обмірювання колінних суглобів. Так, середнє значення обхвату колінного суглоба серед пацієнтів групи порівняння становив $39,1 \pm 1,7$ см. Серед пацієнтів

основної групи середнє значення обхвату колінного суглоба становив $40,7 \pm 1,9$ см. Ми не виявили достатньо достовірної різниці між пацієнтами обох груп. Незважаючи на те, що у пацієнтів групи порівняння причиною збільшення обхвату колінного суглоба зазвичай визначався при розростанні синовіальної оболонки, а у пацієнтів основної групи за рахунок деформації та розростання кісткових фрагментів суглоба виявити достовірну різницю серед пацієнтів обох груп виявлено не було. Таким чином, вимірювання обхвату колінного суглоба не може бути внесено до алгоритму лікування ураження колінного суглоба у хворих на гемофілію.

Гоніометрію рухів у колінному суглобі ми оцінювали за амплітудою активних рухів у колінному суглобі. Аналіз амплітуди активних рухів у колінному суглобів серед пацієнтів груп дослідження наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Оцінка амплітуди активних рухів у пацієнтів масиву дослідження

Характеристика	Гр.	гр.	Ранг	Основна	Основна	Ранг
	порівняння	порівняння		гр.	гр.	
	Абс.	%		Абс.	%	
Немає 120° -- 140°	5	11,6	4	-	-	-
Зменшення без контрактури (90°-120°)	17	39,5	1	4	11,8	4
Легка контрактура (60°-90°)	7	16,3	3	14	41,2	1
Середня контрактура (40°-60°)	8	18,6	2	8	23,5	2
Тяжка контрактура (20°-40°)	4	9,3	5	5	14,7	3
Фіброзний анкілоз (0-20°)	2	4,7	6	3	8,8	5
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Аналіз розподілу амплітуди активних рухів серед пацієнтів груп дослідження дав такі результати. Так, серед пацієнтів групи порівняння найчастіше спостерігалось зменшення амплітуди рухів у колінному суглобі без наявної контрактури. Такий вид обмеження рухів у колінному суглобі виявлено у 39,5% пацієнтів і у ранговому розподілі вони займали перше рангове місце. Серед пацієнтів основної групи таких пацієнтів було у 3,5 рази менше і вони знаходились на четвертому ранговому місці основної групи. У основної групи найчастіше виявлялись пацієнти з легкою контрактурою та зменшенням

амплітуди рухів до 60°-90°. У ранговому розподілі основної групи вони займали перше місце. Серед пацієнтів групи порівняння легка контрактура виявлялась у 16,3% випадків. Ранговий розподіл визначив для них третє рангове місце.

Друге рангове місце в обох групах дослідження займали пацієнти з обмеженням амплітуди рухів до 40°-60°, що відповідало контрактурі середнього ступеню важкості, однак серед пацієнтів основної групи цей стан реєструвався на 4,9% частіше. У 11,6% пацієнтів групи порівняння не було виявлено обмежень амплітуди рухів і вони займали четверте рангове місце у розподілі. У основної групи подібних пацієнтів не було взагалі. Пацієнти з контрактурою тяжкого ступеню виявлялись у 9,3% випадків групи порівняння і займали п'яте рангове місце. У основної групи подібних пацієнтів було дещо більше і вони займали третє рангове місце. Найрідше в обох групах спостереження виявлялись пацієнти з фіброзним анкілозом, однак у другій групі їх було майже удвічі більше.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,2404, поліхоричний показник зв'язку C 0,4402, критерій вірогідності Пірсона χ^2 18,5012. Вказані показники свідчать, що аналіз амплітуди активних рухів у хворих з ураженням колінного суглоба при гемофілії знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 11,9735 \geq χ^2_{st} 11,070), ($p \leq 0,05$), що дає змогу використання у клінічному алгоритмі лікування уражень колінного суглоба у хворих на гемофілію.

Аналіз даних амплітуди активних рухів у пацієнтів масиву дослідження вказав на такі особливості розподілу:

1. Відсутність порушень активних рухів або їх функціональне зменшення було виявлено у 51,1% пацієнтів групи порівняння, в той час як у основної групи таких пацієнтів було лише 11,8%.

2. У 44,2% пацієнтів групи порівняння виявлялись різні види контрактур, а серед пацієнтів основної групи вони виявлялись у 79,4% випадків,

що свідчить про збільшення функціональної недостатності серед пацієнтів основної групи. Фіброзний анкілоз зустрічався майже удвічі частіше серед

пацієнтів основної групи. Для точної діагностики ушкоджень колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією ми використовували стандартизований підхід до рентгенографії. Так, усім хворим, що приймали участь у нашому дослідженні виконувалась рентгенографія обох колінних суглобів у двох взаємно перпендикулярних площинах. З метою покращення візуалізації рентгенологічних змін а також для більшої точності рентгенометрії у своєму дослідженні під час рентгенологічного обстеження ми накладали на досліджувані суглоби променепроникну мітку, що являла собою металеву смужку довжиною в 1 см. Це проводилось для того, щоб з допомогою тіні від металеві смужки мати можливість стандартизувати вимірювання рентгенанатомічних цілей, проводити топіку локальних патологічних змін та покращувати проведення інвазивних маніпуляцій під час лікування. Серед пацієнтів групи порівняння рентгенологічне дослідження виявило збільшення розмірів тіні периартикулярних тканин у 76,7% випадків, а у 30,2% - розширення суглобової щілини. Варто зауважити, що у 27,9% пацієнтів групи порівняння достовірних ознак деструктивних проявів рентгенологічно виявлено не було. В той же час у 48,8% пацієнтів на фоні гострого вторинного гемартрозу було виявлено нерівномірне звуження суглобової щілини та помірного розширення між виросткової ямки стегнової кістки. У 23,3% пацієнтів групи порівняння при рентгенологічному дослідженні визначалося нерівномірне звуження суглобової щілини, яке у 2-3 рази перевищувало норму, прояви субхондрального склерозу, формування крайових остеофітів, зменшення трабекулярної щільності епіфізів стегнової та великогомілкової кісток у вигляді плямистого або дифузного остеопорозу.

Усім пацієнтам з ураженням колінного суглоба на тлі гемофілії у передопераційному періоді проводили МРТ дослідження. Серед пацієнтів групи порівняння у 61,4% пацієнтів була виявлена виражена деструкція суглобового хряща колінного суглоба. Серед пацієнтів основної групи виражена деструкція суглобового хряща була виявлена у 76,5% пацієнтів групи. У 55,8% пацієнтів групи порівняння спостерігались МРТ- ознаки дегенеративні зміни у менісках

колінного суглоба, а у 39,5% пацієнтів дегенеративні зміни як у менісках, так і зв'язках колінного суглоба. У основної групи МРТ- ознаки дегенеративних змін у менісках були виявлені у 91,2% пацієнтів, а дегенеративні зміни у менісках і зв'язках у 82,3% пацієнтів. Однією з основних МРТ ознак у пацієнтів з гемофілічною артропатією колінних суглобів був наявний проліферативний синовіт. У пацієнтів групи порівняння дана МРТ – ознака спостерігалась у 93,0% випадків, а серед пацієнтів основної групи– у 100,0% випадків. Ще однією МРТ – ознакою був локальний фіброз в ділянках заворотів та жирових тіл. У групи порівняння дана ознака виявлялась у 65,1% пацієнтів, а у основної групи - 85,3% пацієнтів.

У всіх пацієнтів груп дослідження була проведена ультразвукова денситометрія. У першій групі в рівень SOS становив $1488,5 \pm 15,6$, BQI $60,3 \pm 11,1$, Т-критерій дорівнював $-2,7 \pm 0,55$ SD ($p \leq 0,05$). У основної групи середні показники приблизно відповідали показникам групи порівняння: SOS становив $1515,3 \pm 16,0$, BQI $58,8 \pm 11,0$, Т-критерій дорівнював $-2,88 \pm 0,66$ SD ($p \leq 0,05$). Дані ультразвукової денситометрії вказують на присутність остеопоротичних змін у кістках при гемофілітичній артропатії колінних суглобів у пацієнтів обох груп спостереження.

Стандартизація методики ультразвукового дослідження суглобів включала наступні пункти:

1. Використання лінійних датчиків з частотою від 5 МГц до 7,5 МГц;
2. Обов'язкове вивчення ехоструктури синовіальної оболонки та синовіальної капсули, як основних анатомічних елементів що видозмінюються під впливом процесів локального запалення;
3. Дослідження всіх анатомічних заворотів колінного суглоба .

Проведений аналіз ультразвукового дослідження колінних суглобів серед пацієнтів масиву дослідження вказав на такі особливості розподілу. Так серед пацієнтів групи порівняння основними сонографічними ознаками ураження колінного суглоба було ступінь потовщення капсули суглоба, ступінь і характер

проліферації синовії та ехографічні характеристики випоту. У 93,0% пацієнтів групи порівняння було виявлено значне накопичення анехогенної рідини, яка визначалась у верхньому та бокових заворотах колінного суглоба. Ще у 7,0% наявність цієї рідини виявлялась у всіх заворотах суглоба, включаючи задній. У всіх пацієнтів характер рідини мав однорідну структуру. У 41,9% пацієнтів групи порівняння капсула колінного суглоба була незміненою. У 46,5% пацієнтів визначалось потовщення капсули суглоба до 2,5 мм, а у 11,6% пацієнтів - визначалось її потовщення до 3,0 мм. У всіх пацієнтів була дифузно потовщена синовіальна оболонка. У середньому товщина синовіальної оболонки серед пацієнтів групи порівняння становила $10,5 \pm 1,1$ мм. Варто зауважити, що вогнищеві проліферативні зміни з боку синовіальної оболонки були відсутні у 16,3% пацієнтів. На відміну від них, у 58,1% пацієнтів відмічалась виражена вогнищева проліферація синовіальної оболонки. На УЗД вона виглядала у вигляді дрібних вузлів розмірами до 2 мм, що розміщувались переважно у верхньому та бокових заворотах колінного суглоба. Їх ехогенність була досить високою, структура однорідна, контури чіткі. Ознаки проліферації синовіальної оболонки виявлялись в основному у пацієнтів молодого віку. У 37,2% пацієнтів групи порівняння визначався набряк підшкірно-жирового прошарку у ділянці ураженого колінного суглоба. У решти пацієнтів групи порівняння цього сонографічного симптому виявлено не було, а у 11,6% пацієнтів навпаки було виявлено зменшення товщини підшкірної клітковини. За допомогою методу доплерографії визначався кровоток у синовіальній оболонці. Так, у 32,6% пацієнтів групи порівняння виявлено підвищення кровотоку у синовіальній оболонці. Ще у 39,5% кровоток у синовіальній оболонці змінений не був, а у 27,9% визначити синовіальний кровоток не вдалось через значне напруження периартикулярних тканин внаслідок наявного гемартрозу. Під час проведення лікувально-діагностичної пункції у 88,3% пацієнтів групи порівняння було отримано густу, високої в'язкості, темного кольору кров, а у 11,7% - в'язку синовіальну рідину, помірно забарвлену кров'ю.

Серед пацієнтів основної групи кількість випоту у колінному суглобі було меншим і виявлялось лише у бокових та верхньому заворотах. Такий стан виявлявся у 50,0% пацієнтів основної групи. Діаметр верхнього завороту серед пацієнтів основної групи становив $21,4 \pm 4,1$ мм. У той же час відмічено значне потовщення капсули суглоба до $5,3 \pm 0,5$ мм і значну її гіперехогенність. Верхній заворот суглоба у більшості хворих на даній стадії захворювання визначався розділенням на численні камери, що мало УЗ-картину гіперехогенних перетинок, які сполучають зовнішню та внутрішню стінки синовіальної порожнини. У синовіальній оболонці визначалося накопичення рідини – верхньому та бокових заворотах у вигляді обмежених гіпертрофічних розростань високої ехогенності та чіткими контурами. Товщина синовіальної оболонки у місцях її визначення становила $13,2 \pm 2,1$ мм. Методом доплерографії кровоток у синовіальній оболонці частково реєструвався лише у 14,7%, що можливо пояснити вираженим склеротичним процесом в суглобі. Серед клінічних ознак у пацієнтів основної групи спостерігалось виражена деформація суглоба, обмеження активних і пасивних рухів, виражена крепітація у суглобі, наявність клацання при згинально-розгинальних рухах. Дефігурація суглоба була виявлена у 88,2% пацієнтів основної групи. У всіх хворих відмічалось зменшення амплітуди активних рухів або будь-який з видів контрактур колінного суглоба. При рентгенологічному дослідженні виявлено значну деформацію суглобової щілини, її звуження до $0,9 \pm 0,1$ мм, грубе порушення конгруентності суглобових поверхонь, виражений субхондральний склероз, кістоподібну перебудову епіфізів стегнової та великогомілкової кісток, дифузний остеопороз [179].

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,1330, поліхоричний показник зв'язку C 0,3426, критерій вірогідності Пірсона χ^2 10,2411. Вказані показники свідчать, що аналіз клініко-інструментальних даних у хворих з ураженням колінного суглоба при гемофілії знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 10,2411 \geq χ^2_{st} 9,4880), ($p \leq 0,05$), що дає змогу

використання у клінічному алгоритмі лікування уражень колінного суглоба у хворих на гемофілію.

3.3 Клініко-лабораторна характеристика гемофілітичних артропатій колінного суглоба у хворих на гемофілію

На сьогодні основним і найбільш ефективним методом профілактики та лікування кровотеч при неускладненій імунним інгібітором формі гемофілії є замісна гемостатична терапія лікарськими препаратами концентрату факторів згортання крові людини. Замісна гемостатична терапія є одним із найсуттєвіших чинників впливу на перебіг гемостатичних реакцій у хворих на гемофілію. Вважається, що під впливом екзогенних факторів VIII/IX відбувається часткове, або повне (в залежності від дози) відновлення гемостатичної функції. Адекватне заміщення дефіциту фактора VIII/IX відкриває можливість ефективно лікувати не тільки кровотечі або крововиливи у хворих на гемофілію але й проводити їм складні оперативні втручання. Для отримання адекватної картини розподілу замісної гемостатичної терапії фактором згортання VIII ми провели аналіз його вмісту у крові пацієнтів масиву дослідження у доопераційному періоді, під час операції та після 24 годин у післяопераційному періоді.

Аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію у передопераційному періоді наведено у таблиці 3.3

Таблиця 3.3

Аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів масиву дослідження у передопераційному періоді

Вміст ФVIII (МО/мл)	Гр. порівняння Абс.	Гр. Порівняння %	Ранг	Основна гр. Абс.	Основна гр.%	Ранг
0–1,0	7	16,3	3	5	14,7	3
1,1 – 2,0	20	46,5	1	16	47,0	1
2,1 – 3,0	12	27,9	2	8	23,5	2
3,1 – 4,0	1	2,3	5	3	8,8	4
4,1 – 5,0	2	4,6	4	2	5,9	5
5,1 – 6,0	1	2,3	5	-	-	-
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Серед пацієнтів груп дослідження у передопераційному періоді були виявлені деякі особливості розподілу вмісту фактору згортання VIII. Так, найчастіше рівень фактору VIII становив 1,1-2,0 МО/мл. Саме цей рівень фактору VIII виявлявся у 46,5% пацієнтів групи порівняння та 47,0% основної групи і вони займали перше рангове місце у своїх групах. На другому ранговому місці пацієнти з рівнем до 3,0 МО/мл. У першій групі пацієнтів з таким рівнем фактору VIII було дещо більше. Подібна тенденція спостерігалась і у пацієнтів з критично низьким рівнем фактору VIII, що становив 0-1,0 МО/мл. В обох групах спостереження такі пацієнти займали третє рангове місце. Рівень фактору VIII

вище 3,0 МО/мл зустрічався значно рідше і лише у основній групі відмічалось збільшення рівня до 4,0 МО/мл у 8,8% пацієнтів.

Середній рівень фактору згортання VIII у пацієнтів групи порівняння становив $1,66 \pm 0,15$ МО/мл, а у основної групи – $1,83 \pm 0,15$ МО/мл. Встановлено, що достовірно вираженої різниці рівня фактору згортання VIII серед пацієнтів дослідних груп виявлено не було. Як у пацієнтів групи порівняння, так і серед пацієнтів основної групи рівень фактору згортання VIII був майже у 100 разів меншим ніж у здорових людей. В ході виконання нашого дослідження нами запропоновано методологію проведення замісної гемостатичної терапії у пацієнтів масиву дослідження. За основу нами було взято дані протоколу лікування гемофілії, де вказується перед будь-яким оперативним втручанням рекомендована активність дефіцитного фактору VIII повинна становити 100 МО/мл для відновлення сталого гемостатичного потенціалу крові пацієнта.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,2801, поліхоричний показник зв'язку C 0,4677, критерій вірогідності Пірсона χ^2 21,5677. Вказані показники свідчать, що аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів масиву дослідження у передопераційному періоді знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 21,5677 \geq χ^2_{st} 20,5150), ($p \leq 0,001$), що дає змогу використання у клінічному алгоритмі лікування уражень колінного суглоба у хворих на гемофілію.

У передопераційному періоді ми вимірювали масу тіла хворого та розраховували необхідну дозу рекомбінантного фактору VIII, яка повинна забезпечити активність дефіцитного фактору на рівні 100 МО/мл. Обов'язковим є визначення параметрів кардіограми. До введення препарату рекомбінантного фактору VIII проводять забір крові для загального аналізу крові, біохімічного дослідження, визначення параметрів коагулограми, серед яких в першу чергу брали до уваги показники протромбінового часу, активованого парціального тромбoplastинового часу та кількість фібрину. Перед забором крові у всіх

пацієнтів визначалась температура тіла, пульс, артеріальний тиск та частота дихання. Такі ж дослідження проводились під час оперативного втручання і через 24 години після оперативного лікування.

Перед початком дослідження ми розраховували дозу для досягнення очікуваної активності фактору VIII за формулою:

$$D = m * OA * 0.5 \quad 3.1$$

Де:

D – необхідна доза фактору VIII;

OA -- очікувана активність у відповідності із даною корисною моделлю

$$OA = 100 \text{ МО/дл}$$

m – маса тіла пацієнта;

0,5 -- спеціальний перерахунковий коефіцієнт для фактору VIII

У випадку, коли виявлена активність була більшою ніж очікувана активність нами використовувалась така формула:

$$D = m * ((OA - (C_{\max} - OA)) * 0,5); \quad 3.2$$

Якщо C_{\max} (активність фактору VIII) менша, ніж очікувана активність, то доза фактору перед оперативним втручанням розраховується за формулою:

$$D = m * ((OA + (OA - C_{\max})); \quad 3.3$$

Тим пацієнтам яким було потрібно призначення додаткових введень препарату фактору VIII ми співвідносили з характеристиками рівня крововтрати у певний часовий проміжок від введення препарату та із об'ємом введення інфузійних середовищ під час операції. У відповідності з Наказом МОЗ України від 30.07.2010 р. № 647 «КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ на ГЕМОФІЛІЮ МКБ-10: D66, D67, D68.1» активність фVIII повинна доводитись до 50 МО/дл навіть при неускладнених гемофілічних гемартрозах, для чого необхідно ввести препарат фVIII в дозі близько 25 МО/мл

Для пацієнта з вагою 70 кг це становить близько 1750 МО. При афVIII в кріопреципітаті 70 МО/40 мл разовий об'єм трансфузії бути близько 1000 мл. В той час, згідно рекомендацій ВООЗ по гемофілії (2020) рівень дефіцитного фактору згортання при малих операціях на суглобах інтраопераційно повинен становити 60-80 МО/мл, а для великих оперативних втручань – 80-100 МО/мл.

Аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію під час операції наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів масиву дослідження під час операції

Вміст ФVIII (МО/мл)	Гр. порівняння		Ранг	Основна гр.		Ранг
	Абс.	%		Абс.	%	
50–60	4	9,3	4	-	-	-
61–70	4	9,3	4	-	-	-
71–80	11	25,6	2	5	14,7	3
81–90	14	32,5	1	7	20,6	2
91 – 100	10	23,3	3	19	55,9	1
101 – 110	-	-	-	3	8,8	4
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Як вказав аналіз, серед пацієнтів групи порівняння найчастіше виявлявся рівень ФЗ VIII 81-90 МО/мл. Майже у третини пацієнтів групи порівняння був виявлений такий рівень фактору VIII під час оперативного втручання. У ранговому розподілі ці пацієнти займали перше місце. У основної групи подібних пацієнтів було у 1,6 рази менше і у результаті вони займали друге рангове місце. Друге рангове місце у групи порівняння займали пацієнти з рівнем фактору згортання VIII 71-80 МО/мл. У основної групи пацієнтів з таким значенням

фактору згортання VIII було лише 14,7% , що більш ніж 1,7 рази менше ніж серед пацієнтів групи порівняння. Ранговий розподіл визначив для них третє рангове місце. У 23,3% пацієнтів групи порівняння було виявлено найвищий рівень фактору згортання VIII, що знаходився в межах 91-100 МО/мл. Цей високий показник фактору згортання VIII був виявлений у 55,9% пацієнтів основної групи, де вони займали перше рангове місце. Найрідше у першій групі спостерігались пацієнти з інтраопераційним рівнем фактору згортання VIII 50-60 та 60-70 МО/мл. Серед пацієнтів групи порівняння ці рівні фактору згортання VIII зустрічались з однаковою частотою і займали останнє четверте рангове місце. У основної групи пацієнтів з подібним рівнем дефіцитного фактора згортання VIII виявлено не було.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,1489, поліхоричний показник зв'язку C 0,3600, критерій вірогідності Пірсона χ^2 10,6953. Вказані показники свідчать, що аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів масиву дослідження під час операції знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 11,4653 \geq χ^2_{st} 11,0700), ($p \leq 0,05$), що дає змогу використання у клінічному алгоритмі лікування уражень колінного суглоба у хворих на гемофілію.

Таким чином, варто зауважити, що серед пацієнтів групи порівняння у 90,7% пацієнтів вдалось досягти рекомендованого рівня фактору згортання VIII і лише 9,3% пацієнтів мали інтраопераційно допустимий рівень цього дефіцитного фактору. Серед пацієнтів основної групи рекомендований рівень фактору згортання VIII вдалось досягти у 85,3% пацієнтів, а у 14,7% пацієнтів цього досягти не вдалось і рівень фактору VIII знаходився на зниженому, однак достатньому рівні для виконання оперативного втручання тотального ендопротезування колінного суглоба.

Аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію у післяопераційному періоді наведено у таблиці 3.5.

Через 24 години у післяопераційному періоді рівень фактору згортання VIII у пацієнтів дослідних груп отримав тенденцію до значного зниження. Так, серед пацієнтів групи порівняння у 30,2% пацієнтів спостерігався рівень фактора згортання VIII 50-60 МО/мл. У ранговому розподілі вони займали перше рангове місце у групі.

Таблиця 3.5

Аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів масиву дослідження у післяопераційному періоді

Вміст ФVIII (МО/мл)	Гр. порівняння		Ранг	Основна гр.		Ранг
	Абс.	%		Абс.	%	
50 -- 60	13	30,2	1	14	41,2	1
61–70	6	13,9	4	8	23,5	2
71–80	7	16,4	3	6	17,6	3
81–90	9	20,9	2	5	14,7	4
91 – 100	5	11,6	5	1	2,3	5
101– 110	3	7,0	6	-	-	-
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

У основної групи пацієнтів з таким рівнем фактора згортання VIII було дещо більше і вони також займали перше рангове місце. Варто зауважити, що у в обох групах спостереження незважаючи на крововтрату під час оперативного втручання рівень фактору згортання VIII у післяопераційному періоді не

опускався до показників доопераційного періоду. Друге рангове місце у групі порівняння займали пацієнти з рівнем фактору згортання VIII 80-90 МО/мл. Таких пацієнтів у групі порівняння було 20,9%, а в основній групі – 14,7%. У основній групі пацієнти з рівнем фактора згортання VIII 80-90 МО/мл були на четвертому ранговому місці. В обох групах спостереження майже з однаковою частотою зустрічались пацієнти з рівнем фактора згортання VIII 71-80 МО/мл. У ранговому розподілі обох груп ці пацієнти займали третє місце.

Серед пацієнтів групи порівняння у 13,9% випадків виявлявся рівень фактора згортання VIII 61-70 МО/мл. У ранговому розподілі ці пацієнти займали четверте рангове місце у групі. В той час серед пацієнтів основної групи такий рівень зустрічався у 23,5% випадків, що у 1,7 рази частіше. Саме ці пацієнти займали у основній групі друге рангове місце. В обох групах спостереження на п'ятому ранговому місці пацієнти з рівнем фактору згортання VIII 91-100 МО/мл. Однак, якщо у групі порівняння таких пацієнтів було 11,6%, то у основній групі лише 2,3%, що у 5 разів менше. Найрідше у групі порівняння зустрічались пацієнти з рівнем фактору згортання VIII 100-110 МО/мл. Такі пацієнти зустрічались у 7,0% випадків. У основній групі пацієнтів з таким рівнем фактору згортання VIII виявлено не було.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,2525, поліхоричний показник зв'язку C 0,4489, критерій вірогідності Пірсона χ^2 19,4425. Вказані показники свідчать, що аналіз вмісту фактору згортання VIII серед пацієнтів масиву дослідження у післяопераційному періоді знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 19,4425 \geq χ^2_{st} 11,0700), ($p \leq 0,05$), що дає змогу використання у клінічному алгоритмі лікування уражень колінного суглоба у хворих на гемофілію.

Як вказав аналіз рівня фактору згортання VIII у післяопераційному періоді в обох групах спостереження виявлена тенденція до зниження його вмісту у периферичній крові. Так, до межового рівня вмісту фактору згортання VIII 50-

60 МО/мл його падіння було виявлено у 30,2% пацієнтів групи порівняння і 41,2% пацієнтів основної групи. Рівень фактору згортання крові VIII до 70 МО/дл був визначений у 44,1% пацієнтів групи порівняння та 64,7% пацієнтів основної групи. Саме цим пацієнтам проводилась додаткова корекція у післяопераційному періоді. Середні рівні фактору згортання крові VIII до 90 МО/дл спостерігались приблизно з подібною частотою в обох групах спостереження. Високі рівні фактору згортання VIII 90-110 МО/дл, що є достатнім у післяопераційному періоді у групах спостереження виявлялись по різному. Так, серед пацієнтів групи порівняння такі показники фактору згортання VIII виявлялись у 18,6% випадків, а у основної групи таких пацієнтів було лише 2,3%.

У нашому дослідженні у пацієнтів дослідних груп рівень фактору згортання крові у передопераційному періоді становив $1,66 \pm 0,15$ МО/мл у групи порівняння, а у основної групи – $1,83 \pm 0,15$ МО/дл. ДО операції усім пацієнтам вводився препарат фактору згортання VIII у дозі 50 МО/кг маси тіла. У результаті під час оперативного втручання рівень фактору згортання крові становив у групи порівняння $92,6 \pm 2,0$ МО/дл, а у основної групи – $98,5 \pm 2,2$ МО/дл. Дані середні показники рівня дефіцитного фактору згортання VIII є типовою прогнозованою відповіддю на введення рекомбінантного концентрату дефіцитного фактора. Такі рівні фактору згортання VIII відповідали нормальному рівню фактору згортання VIII під час операції і не потребували інтраопераційної корекції. У післяопераційному періоді відбувалось достовірне зниження рівня фактору згортання VIII до $69,3 \pm 1,4$ МО/дл у пацієнтів групи порівняння та $75,3 \pm 1,5$ МО/дл у основної групи. Таке падіння у післяопераційному періоді є природнім, зважаючи на типову фармакокінетику препаратів фактору згортання VIII у пацієнтів з гемофілією. Приймавши до уваги отримані показники фактору згортання VIII, а також особливості фармакокінетики його рекомбінантного препарату у післяопераційному періоді пацієнтам обох груп спостереження вводилась підтримуюча доза 25 МО/кг.

У вигляді скрінінгового дослідження ми використовували рівень АПТЧ і на його рівень орієнтувались як на опосередкований маркер успішності проведеної замісної терапії. Так, у доопераційному періоді у пацієнтів групи порівняння середній рівень АПТЧ становив $77,8 \pm 3,7$ с, а серед пацієнтів основної групи - $76,2 \pm 3,3$ с. Після введення рекомбінантного фактору згортання VIII під час операції рівень АПТЧ у пацієнтів групи порівняння становив $26,5 \pm 0,9$ с, а серед пацієнтів основної групи - $27,9 \pm 1,1$ с, що відповідало нормативним показникам. У пацієнтів масиву спостереження відбулось достовірне зменшення скорочення часу утворення згустку в тесті АПТЧ на $51,3$ с у групи порівняння і $48,3$ с у основної групи. У післяопераційному періоді спостерігалось збільшення показника АПТЧ поряд зі зменшенням функції фактора згортання VIII.

Для загального сприйняття ефективності гемостазу у нашому дослідженні використовувався метод визначення протромбінового часу. До оперативного втручання у пацієнтів групи порівняння середній рівень протромбінового часу становив $15,6 \pm 0,2$ с, а серед пацієнтів основної групи - $15,8 \pm 0,2$ с. Варто зауважити, що до операції цей показник відповідав референсним значенням в обох групах спостереження. Під час оперативного втручання рівень протромбінового часу серед пацієнтів групи порівняння становив $11,9 \pm 0,1$ с, а основної групи - $12,5 \pm 0,1$ с. У післяопераційному періоді показники протромбінового часу були незмінними у порівнянні зі значеннями під час операції. Як вказало наше дослідження під час оперативного втручання і після нього відбувалось статистично значуще ($p \leq 0,05$) скорочення показнику протромбінового часу у пацієнтів груп дослідження.

Ще одним показником, що використовувався для скрінінгу ефективності гемостазу був показник кількості фібриногену. У групи порівняння середній рівень кількості фібриногену у передопераційному періоді становив $2,0 \pm 0,03$ г/л, у основної групи - $2,2 \pm 0,04$ г/л. Під час операції спостерігалось достовірне збільшення середніх показників кількості фібриногену серед пацієнтів груп дослідження. Так, у групи порівняння під час операції середній рівень кількості

фібриногену становив $4,1 \pm 0,07$ г/л, а у основної групи - $4,4 \pm 0,04$ г/л. У

післяопераційному періоді даний показник у пацієнтів груп дослідження зберігався на рівні, виявленому під час операції.

Для досягнення безпечного гемостазу у передопераційному періоді використовувались препарати плазматичної групи. Для цієї цілі у нашому дослідженні використовувалась свіжозаморожена плазма і кріопреципітат. Розрахунок дози кріопреципітату визначався за формулою Американського банку крові. За допомогою нижченаведеної формули визначалась кількість пакетів кріопреципітату.

$$\frac{\text{бажана активність фактора (МО/мл)*об'єм плазми пацієнта}}{\text{АФVIII в пакеті КЗ (МО)}} = \text{кількість пакетів}$$

3.4

У комплексному алгоритмі лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба хворих на гемофілію використовувались і неплазматичні препарати. До них віднесені десмопресин, транексамова кислота та епсілон амінокапронова кислота. Десмопресин, що є синтетичним аналогом вазопресину підвищує рівень фактору згортання VIII в плазмі. Цей препарат використовувався у пацієнтів з легкою та середньої важкості гемофілією як доповнення до передопераційної підготовки пацієнтів груп спостереження. Ми використовували цей препарат у дозі 0,3 мкг/кг у 100 мл фіз. розчину внутрішньовенно одноразово у передопераційному періоді, виключно пацієнтам основної групи з діагностованою гемофілією А.

Транексамова кислота використовувалась у пацієнтів масиву дослідження як антифібринолітичний засіб, що конкурентно інгібує процес активації плазміногена в плазмі. Даний препарат використовувався для стабільності згустка та входив у нефакторну терапію пацієнтів з хірургічним лікуванням уражень колінного суглоба при гемофілії. У нашому дослідженні використовувалась транексамова кислота у дозування 10 мг/кг/ доза 2 рази на добу лише пацієнтам основної групи після операції ендопротезування колінного суглоба.

У пацієнтів групи порівняння замість транексамової кислоти ми використовували епсилон-амінокапронову кислоту. Цей препарат по дії схожий на транексамову кислоту, однак має більш короткий період напіввиведення, дещо нижчу активність тому використовувалась при більш легких хірургічних втручаннях у хворих на гемофілію.

На рис 3.1 наведено розроблений нами алгоритм лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію.

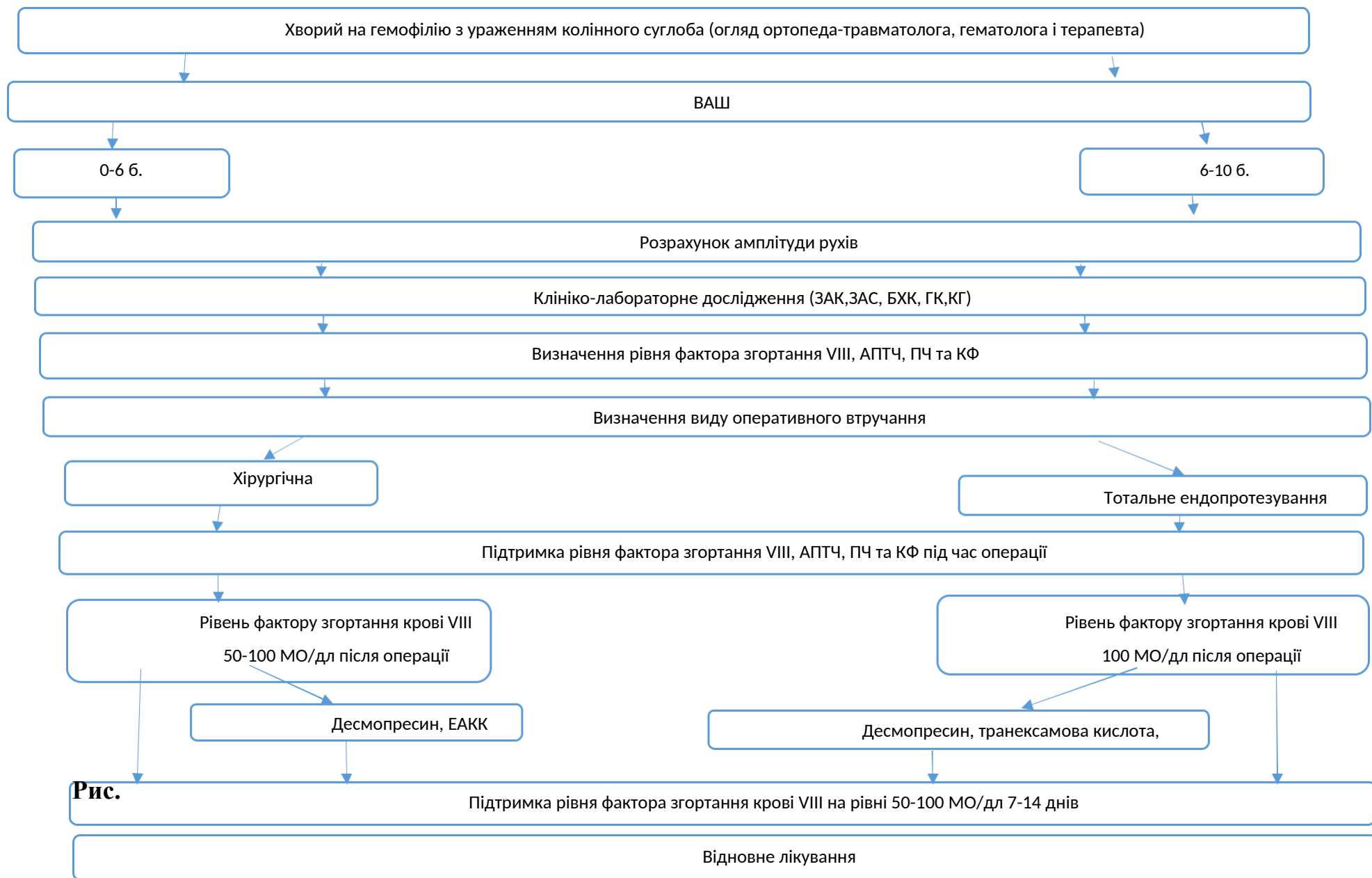


Рис.

Рис 3.1 Алгоритм лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілії

Таким чином, послідовність дій у лікуванні пацієнтів з ураженнями колінного суглоба у вигляді наведеної уніфікованої блок схеми. При поступленні пацієнти з ураженнями колінного суглоба при гемофілії оглядались мультидисциплінарною командою спеціалістів у складі ортопеда-травматолога, гематолога і терапевта. Всі спеціалісти мали різні завдання при обстеженні хворого на гемофілію. Лікар гематолог визначав вид, захворювання згортання крові, стадію процесу, наявні та можливі ускладнення у пацієнтів з гемофілією. Завданням лікаря ортопеда-травматолога було визначення функціонального стану ураженого колінного суглоба та його шанси на відновлення функції після проведеного лікування. У лікаря терапевта стояла мета визначення коморбідного стану пацієнта. Після огляду спеціалістів визначався подальший напрямок лікування пацієнта. Ортопедичне обстеження починалось з визначення наявності больового синдрому, який визначався з допомогою ВАШ. Після того визначалась амплітуда активних рухів у ураженому суглобі, для визначення функціональної недостатності у колінному суглобі. У передопераційній підготовці велике значення приділялось результатам клініко-лабораторного дослідження, яке включало в себе загальний аналіз крові, сечі, коагулограму, біохімію крові, групу крові, аналіз крові на глюкозу та інші загально-клінічні аналізи, що дозволяли діагностувати коморбідний стан пацієнта. На особливому рахунку у пацієнтів з гемофілією було визначення дефіцитного фактору згортання крові VIII, протромбінового часу, АПТЧ та кількості фібриногену. Після отримання даних клінічного обстеження, коморбідного стану пацієнта а також вихідного рівня дефіцитного фактору згортання крові VIII нами проводився консилиум мультидисциплінарної команди, до якої залучався лікар анестезіолог. Хворому визначався оптимальний вид оперативного лікування. Після визначення виду оперативного втручання визначався план його виконання. Проводилось формування належного рівня фактору згортання крові VIII, на рівні 50-100 МО/дл для пацієнтів з синовектомією та не менше 100 МО/дл у пацієнтів з плановою операцією тотального ендопротезування колінного суглоба. Під час оперативного втручання у хворих підтримувалась визначена концентрація

дефіцитного фактору, що дозволяло виконувати оперативне втручання згідно технології. Рівень крововтрати у пацієнтів групи порівняння становив $55,0 \pm 12,0$ мл, а серед пацієнтів основної групи – $390,5 \pm 44,5$ мл. У післяопераційному періоді нами підтримувалась задана концентрація фактору згортання крові VIII на рівні запланованого. Враховуючи особливості фармакокінетики препаратів рекомбінантного фактору згортання крові VIII, у випадку, коли рівень фактору був нижче ніж заплановано у пацієнтів групи порівняння вводився десмопресин та епсилон амінокапронова кислота, у пацієнтів основної групи – десмопресин, транексамова кислота, кріопреципітат та свіжозаморожена плазма. Ціллю введення комплексної гемостатичної терапії було підтримання рівня фактору згортання крові VIII на стандартному значенні, що дозволяло реабілітувати пацієнтів з ураженнями колінного суглоба хворих на гемофілію у післяопераційному періоді.

Таким чином розроблена діагностично-лікувальна алгоритмізована схема лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба хворих на гемофілію дозволяє виконувати оперативні втручання різної складності та прогнозованої крововтрати та реабілітувати пацієнтів цієї категорії.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЕМОФІЛІЧНОЮ АРТРОПАТІЄЮ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

4.1 Загальні положення

Існує велика різноманітність клінічних проявів гемофілії, але одним з найбільш частих є спонтанні внутрішньосуглобові кровотечі. На його частку припадає понад 90% серйозних кровотеч у пацієнтів із важкою формою гемофілії. Гемофілітична артропатія – це ураження суглобів, викликане повторними внутрішньосуглобовими кровотечами, що призводить до відкладення гемосидерину в синовіальних тканинах, викликаючи гіпертрофію, неоваскуляризацію та фіброз останніх. Синовіальне запалення та пов'язана з ним запальна реакція є причиною пошкодження хряща та ранньої дегенерації суглоба. У важких випадках гемартроз може виникати 20–30 разів на рік. На сучасному етапі розвитку гематології та трансфузіології основним методом лікування гемофілії залишається замісна терапія препаратами факторів згортання крові. Своєчасна замісна гемостатична терапія уповільнює чи навіть виключає розвиток гемофілітичної артропатії, що скорочує частоту госпіталізацій з приводу гострих кровотеч, покращує соціальну адаптацію. Однак практично всі пацієнти з тяжкою формою гемофілії мають ураження великих суглобів у вигляді гемофілічної артропатії, до 90% таких хворих потребують ортопедичної допомоги у вигляді тотального ендопротезування суглобів. Даний вид оперативного втручання значно відрізняють особливості хірургічного підходу, ведення пацієнтів у післяопераційному періоді. Єдиним ефективним методом лікування по стадії артропатії, що супроводжується больовим синдромом і обмеженням у рухах, в даний час є тотальне ендопротезування. Вперше поодинокі випадки ендопротезування колінного суглоба у хворих на гемофілію були описані в другій половині 1970-х років. У цьому розділі представлено досвід проведення тотального ендопротезування суглобів у пацієнтів з гемофілією, їх реабілітації та гемостатичного забезпечення етапів лікування.

4.2 Особливості хірургічного лікування гемофільної артропатії колінних суглобів

Гемофільна артропатія зазвичай спостерігається в колінному суглобі внаслідок повторного гемартрозу. На ранній стадії артропатія колінного суглоба лікується консервативними методами, включаючи фізіотерапію та знеболюючі препарати. Однак у міру прогресування дегенеративних змін біль і інвалідність посилюються, а консервативне лікування перестає бути ефективним. Залежно від тяжкості захворювання можуть бути показані різні планові процедури, такі як артроскопічна або відкрита синовектомія, артродез. Пацієнти з гемофільною артропатією мають запалену, гіпертрофічну та гіперваскуляризовану синовію, що призводить до внутрішньосуглобової кровотечі та болю. Таким чином, метою виконання синовектомії є видалення запаленої та гіпертрофованої синовіальної тканини, що, як наслідок, зменшує кровотечу та біль. Цього можна досягти шляхом хірургічного втручання, хімічної внутрішньосуглобової ін'єкції фіброзної речовини (наприклад, рифампіцину чи окситетрацикліну) або радіоактивної ін'єкції радіофармацевтичного бета-випромінюючого радіонукліда. Хірургічна синовектомія показана пацієнтам з підгострим або хронічним синовітом із помірною рентгенологічною оцінкою та відсутністю відповіді на медикаментозне лікування протягом більше 6 місяців. Дане оперативне втручання виконується двома способами: відкрито та артроскопічно.

У нашому дослідженні серед пацієнтів групи порівняння у 24 (70,6%) пацієнтів була виконана артроскопічна синовектомія і у 10 (29,4%) відкрита синовектомія.

Розрахунок дози РФЗК VIII у пацієнтів з гемофілією А та артроскопічною синовектомією становив 25-40 МО/кг. У пацієнтів з гемофілією В при виконанні даної операції доза РФЗК IX при цій операції була дещо більшою 50-80 МО/кг. Дана доза вводилась за 2 години до операції. У післяопераційному періоді у перші 3 доби пацієнтам з гемофілією А вводилась доза 15-30 МО/кг кожні 12 годин. Для пацієнтів з гемофілією В у ранньому післяопераційному періоді доза РФЗК становила 30-60 МО/кг через 12 годин. З 4 по 6 день для пацієнтів з

гемофілією А доза РФЗК становила до 15 МО/кг. У пацієнтів з гемофілією В з 4 по 6 день післяопераційного періоду доза РФЗК становила до 30 МО/кг.

При наявному больовому синдромі у колінному суглобі ми використовували нестероїдні протизапальні засоби з вираженим анальгезуючим ефектом. Найчастіше були використані препарати з групи селективних інгібіторів циклооксигенази, з низьким гепатотоксичним ефектом.

Хірургічну синовектомію можна проводити відкрито або артроскопічно. Відкрита хірургічна синовектомія в основному виконується з використанням подвійного розрізу: передньомедіального та задньобокowego. За нашими даними, він ефективний у зниженні кількості епізодів кровотечі більш ніж на 80%. Однак післяопераційна втрата рухливості є небажаним наслідком цієї операції, крім того, вона не зупиняє прогресування кінцевої стадії артриту колінного суглоба.

Тотальне ендопротезування колінного суглоба вважається золотим стандартом лікування пацієнтів із термінальною стадією гемофілічної артропатії. Тотальне ендопротезування колінного суглоба що значно покращує функцію коліна, зменшує біль і забезпечує високий рівень задоволеності пацієнтів. Проте пацієнти з первинним гемолітичним остеоартритом колінного суглоба відрізняються від пацієнтів із первинним остеоартритом колінного суглоба, оскільки вони несуть додатковий ризик ускладнень, тому необхідна особлива увага та планування під час передопераційного, інтраопераційного та післяопераційного періодів.

На нашу думку, усі планові хірургічні втручання при лікуванні гемолітичних артропатій повинні проводитися в експертних лікувальних центрах. Мультидисциплінарний підхід із ефективним спілкуванням і координацією між хірургом-ортопедом, гематологом, фармацевтом, анестезіологом і фізіотерапевтом має важливе значення для забезпечення успіху хірургічної процедури.

Оптимізація рівня фактора згортання крові у пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, є ключовим елементом терапевтичного лікування гемофілічних артропатій. На сьогоднішній день в Україні використовують

декілька схем передопераційної підготовки пацієнтів з гемофілічною артропатією. Всесвітня федерація гемофілії рекомендує бажаний передопераційний рівень фактора 80–100% для великих операцій, таких як ендопротезування колінного суглоба при гемофілії А та 60–80% для гемофілії В, з поступовим зниженням післяопераційних рівнів приблизно до 50%, доки рана не загоїться. Інші рекомендують рівень 120% (що відповідає 60 МО/кг і 120–140 ОД/кг відповідно для дефіциту факторів VIII та IX) під час індукції анестезії та 60–80% протягом 72 годин після операції (досягається або безперервна інфузія або болус). Рівні факторів слід поступово знижувати протягом наступних 3–4 тижнів після операції (зазвичай на 50% протягом 2 тижнів, а потім на 20–40% протягом наступних двох тижнів), утримуючи фактори на рівні 40% перед кожним сеансом фізіотерапії до 6 тижнів. Підтримання належного рівня факторів згортання є важливим для зниження частоти ускладнень і забезпечення хороших результатів.

У нашому дослідженні замісна терапія проводилась таким чином. Перед оперативним втручанням об'єм замісної терапії становив 60-70 МО/кг/ доба препарату коагуляційного VIII фактору згортання крові при гемофілії А і 120-140 МО/кг/ доба препарату коагуляційного IX фактору при гемофілії В. Для розрахунку дози та кратності введення препарату фактора VIII при гемофілії А застосовували формули:

$$\text{- при тяжкій формі гемофілії: } X = M \times L \times 0,5 \quad 4.1$$

$$\text{- при середньотяжкій та легкій формах гемофілії: } X = M \times (L-P) \times 0,5 \quad 4.2$$

Для розрахунку дози та кратності введення препарату фактора IX при гемофілії В використовувалися такі схеми:

$$\text{- при тяжкій формі гемофілії: } X = M \times L \quad 4.3$$

$$\text{- при середньотяжкій та легкій формі: } X = M \times (L-P) \quad 4.4$$

де: X – розрахункова доза фактора згортання для одноразового введення (МЕ); M – вага пацієнта (кг), L – бажаний рівень фактора згортання (%), P –

вихідний рівень фактора згортання крові до введення препарату. Концентрати факторів VIII при гемофілії А ми вводили за 30 хвилин до хірургічної операції. Концентрат фактора IX при гемофілії вводили за 1,5- 2 години до операції.

Незважаючи на те, що операцію тотального ендопротезування колінного суглоба рекомендується проводити під спинномозковою аналгезією, у нашому дослідженні всі пацієнти отримували загальний наркоз. Це пов'язано із запобіганням післяопераційних ускладнень в першу чергу неврологічних та інфекційних, що можуть виникнути в результаті спонтанної кровотечі у пацієнтів з гемофілією. У літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про відсутність різниці щодо ускладнень при використанні спинномозкової та загальної анестезії, однак ми притримувались загальноприйнятої тактики у цьому питанні.

Підготовка до тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів масиву дослідження проводилась у три етапи мультидисциплінарною командою у складі ортопеда-травматолога, гематолога, терапевта і анестезіолога-реаніматолога. Весь процес підготовки пацієнта проходив в умовах спеціалізованого стаціонару. Цей процес ми розділяли на три етапи. Перший етап мав назву діагностичний пошук. На цьому етапі спочатку оцінювався гематологічний статус пацієнта. Для досліджень системи гемостазу використовували наступні методи: визначення активності фактора VIII/IX (аФ VIII/IX); активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ); протромбіновий час (ПЧ); кількість фібриногену (КФ). Фібринолітичну активність визначали за допомогою хагеман-залежного фібринолізу (Х-ЗФ). Сукупність цих досліджень системи гемостазу давали можливість встановити базовий рівень гемостазу перед операцією. Операція тотального ендопротезування проводилась пацієнтам у яких прокоагулянтна активність піднімалась до рівня 100 МО/дл, з урахуванням можливого коливання на рівні 10% від даного показника. Базовою умовою проведення оперативного втручання було проведення гемостатичної терапії препаратами концентратів факторів згортання крові з постійним моніторингом рівня дефіцитних факторів у крові.

Ортопедичне дослідження включало в себе аналіз функціонального та анатомічного дефіциту у пацієнта: оцінку інтенсивності больового синдрому за ВАШ, оцінку амплітуди активних рухів у суглобі, стандартну методику ультразвукового дослідження суглобів і КТ нижніх кінцівок, що включало в себе крім колінних ще й і кульшові та гомілковоступневі суглоби. Останнє проводилось для визначення деформацій у всіх сегментах нижньої кінцівки. Крок зрізу становив 1мм, а кількість зрізів коливалась від 440 до 1300. Лікар терапевт оцінював соматичний статус і надавав інформацію по алергологічному статусу пацієнтів. У деяких випадках в мультидисциплінарну команду включався лікар інфекціоніст. Ця консультація була потрібна пацієнтам з супутньою інфекцією гепатиту В і С, які були виявлені у 16,3% пацієнтів групи порівняння і 14,7% пацієнтів основної групи. Пацієнтів з супутньою ВІЛ інфекцією у масиві дослідження виявлено не було. Лікар анестезіолог опираючись на проведені дослідження суміжних спеціалістів визначав операційний ризик проведення наркозу а також визначав його вид.

На другому етапі ортопедична група виконувала передопераційне планування та підготовку до поетапного проведення тотального ендопротезування колінного суглоба. Після проведення КТ дані його завантажувались у комп'ютерний планувальник «STL» у програмі RadiAnt DICOM Viewer Version 2021.2 та імпортована в програму FreeformPlus. Дана програма дозволяє виконувати покроковий аналіз зображень, що в свою чергу дозволяє провести сегментацію аксіальних зрізів стегнової та великогомілкової кістки. У цьому процесі важливим є виявлення кісткових розростань (остеофітів), що є характерним для пацієнтів з гемофілією, а також важливим у правильному розміщенні компонентів ендопротезу. Комп'ютерна програма дозволяє сформувати із різних зрізів 3D модель колінного суглоба пацієнта. Крім того пацієнтам проводилось анатомічне орієнтування, побудова правильної осі кінцівки після проведеного оперативного втручання, підбір оптимальної моделі та розміру компонентів ендопротезу, положення імплантату у моделі післяопераційного існування. У пацієнтів з гемофілічною артропатією це було

необхідним етапом, так як зміни у колінному суглобі при гемофілії значно відрізняються від змін у пацієнтів без неї. Після проведення передопераційного планування план оперативного втручання затверджувався командою оперуючих ортопедів-травматологів. У передопераційному періоді з метою інтраопераційної інфекційної профілактики ми вводили одноразово 2,0 цефтріаксона внутрішньовенно з послідуочим переходом на 1,0 внутрішньовенно кожні 8 годин протягом перших 3 діб.

Після обробки операційного поля по Пирогову кінцівка, що буде оперуватись закріплюється у спеціальному тримачі та фіксується у положенні 90-100° згинання. У нашому дослідженні ми не використовували джгут, що пояснювалось потребою у ретельному гемостазі під час операції, а також небезпекою виникнення кровотеч у післяопераційному періоді в результаті мікросудинних пошкоджень. Ми виконували передньомедіальний доступ до колінного суглоба. Варто зауважити, що у деяких пацієнтів на колінному суглобі проводились інші оперативні втручання і тому проведення доступу коригувалось в залежності від пошкоджень шкіри у анамнезі. В цьому випадку нами використовувався найбільш боковий розріз для максимального збереження кровопостачання шкіри. У 1 (2,9%) пацієнта був виявлений великий поперечний післяопераційний рубець після травми перенесеною у дитинстві. У даного хворого ми використали максимально боковий розріз для того, щоб обійти попередній рубець. Ще у одного хворого ми відмічали неможливість провести передньомедіальний доступ через рубець після синовектомії на колінному суглобі. У цьому випадку ми використали стандартний серединний розріз з подальшим переходом у парapatеллярний доступ.

Серед пацієнтів масиву спостереження у 55,9% випадків визначався фіброз синовіальної оболонки колінного суглоба. У 85,3% пацієнтів під час доступу відмічалось рубцеві зміни у медіальній і латеральній поверхні надколінка, що призвело до зниження пателофеморальної рухливості. У 17,6% пацієнтів під час доступу були виявлені складки синовіальної оболонки, які були повернуті у порожнину суглоба, що призводило до блокад при активних рухах. Всім

пацієнтам під час доступу до суглоба була проведена субтотальна синовектомія. Це було зроблено не тільки для полегшення доступу до кісткових структур колінного суглоба, а і для профілактики майбутніх кровотеч. Серед пацієнтів основної групи у 3 пацієнтів (8,8%) для адекватного оголення кісткових тканин у суглобі була виконана пластика чотириголового м'яза. У 1 пацієнта (2,9%) у подібній ситуації з ускладненим доступом нами було проведено розсічення чотириголового м'яза та остеотомія горбистості великогомілкової кістки. Проведені розгинальні процедури дозволили покращити експозицію у колінному суглобі.

Резекція проводилась циліндричною фрезою 8 мм зі швидкістю обертання 8000 обертів за хвилину з постійною іригацією фізіологічним розчином як фрези, так і кістки, що обробляється. В подальшому після виконання опилу кісток ми використовували принцип обмеженого кінематичного вирівнювання. Це значно зменшує потребу у мобілізації м'яких тканин, що в свою чергу зменшує небезпеку кровотечі у післяопераційному періоді.

Серед пацієнтів масиву дослідження у 79,4% випадків під час операції виявлено аномальну форму дистального відділу стегнової кістки. У 11 з них (40,7%) було виявлено широкий медіально-латеральний діаметр, а у 8 (29,6%) виявлено вузький передньо-задній відділ. У 13 (48,1%) пацієнтів виявлено широка стегнова виїмка і у 15 (55,6%) – наявність остеофітів. У даної когорти пацієнтів було виявлено наявність фіксованої згинальної контрактури у передопераційному періоді, що часто ставало на заваді до отримання повного розгинання. У нашому дослідженні для цієї категорії хворих нами було запропоновано оригінальне вирішення цієї проблеми. Ми збільшували об'єм дистальної резекції а також додатково мобілізували та звільнювали м'які тканини задньої капсули. Варто зауважити, що проведення даних операційних маніпуляцій повинно проводитись з особливою обережністю та хірургом, що володіє даною технікою. Це пов'язано з тим, що під час задньої мобілізації є велика небезпека пошкодження магістральних судин, що є вкрай небезпечним, особливо у пацієнтів з гемофілією.

У 88,2% пацієнтів основної групи після підвивиха надколінка відмічалось досягнення розгинання у повному об'ємі. Однак у 4 (11,8%) пацієнтів після виконання підвивиху надколінка досягти повного розгинання не вдалось. Це пояснювалось наявним фіброзом чотириголового м'яза після багаторазових крововиливів у цю ділянку. У нашому дослідженні ми не проводили пластику сухожилка чотириголового м'яза для його мобілізації. На нашу думку це може призвести до небезпеки кровотеч у післяопераційному періоді а також призвести до нестабільності системи ендопротезу. Враховуючи той факт, що у природі цієї контрактури лежить фіброз ми залишали вплив на неї у післяопераційний період.

Метою цього оперативного втручання є отримання збалансованого ендопротеза колінного суглоба з найменшими функціональними обмеженнями. Ми розраховували контактні навантаження у суглобі таким чином, щоб вони відповідали меншим контактним навантаженням на межі імпланта. На нашу думку, підвищення рівня обмежень призводить до збільшення контактних навантажень на межі імплантів, що в свою чергу призводить до передчасного ослаблення системи ендопротезу. Саме тому ми вважаємо, що досягнення протезної стабільності у пацієнтів з гемофілічною артропатією ускладненою м'язевою атрофією чи кутовими деформаціями (варусною чи вальгусною) у колінному суглобі є складним завданням і потребує на нашу думку, розробки особливого типу ендопротезів колінного суглоба.

За результатами клініко-інструментальної та клініко-лабораторної характеристики визначено покази до ендопротезування колінного суглоба при гемофілічній артропатії :

1. Сильний або нестерпний біль 6-10 балів за шкалою ВАШ, що виявлено у 88,2% пацієнтів ($p \leq 0,05$);
2. Наявність контрактури колінного суглоба з обмеженням від 60 до 20 градусів, наявність фіброзного анкілозу від 20 до 0 градусів з попереднім досягненням амплітуди в колінному суглобі більше 20 градусів з ціллю відновлення тонуусу м'язів та капсульно-зв'язкового апарата, що виявлено у 82,3% пацієнтів ($p \leq 0,05$);

3. Виражена функціональна недостатність колінного суглоба, що виявлено у 78,9% пацієнтів ($p \leq 0,05$);
4. За результатами УЗД діаметр капсули колінного суглоба $5,3 \pm 4,1$ мм, товщина синовіальної оболонки $13,2 \pm 2,1$ мм, відсутність кровотоку у синовіальній оболонці при доплерографічному дослідженні, що виявлено у 68,5% пацієнтів ($p \leq 0,05$);
5. Наявність рентгенологічних змін, що характеризуються II, III та IV ступенем за клініко-рентгенологічною класифікацією по Новіковій (1982), що виявлено ($p \leq 0,05$);

Абсолютні медичні протипоказання для тотального ендопротезування колінного суглоба:

1. Запальний процес в ділянці оперативного втручання;
2. Не сановані осередки хронічної інфекції;
3. Важкі хронічні захворювання серцево-судинної системи: Декомпенсовані вади серця, серцева недостатність 3 ступеня, складні порушення серцевого ритму, порушення провідності – атріовентрикулярна блокада 3 ступеня, трьохпучкова блокада; патологія апарата зовнішнього дихання з хронічною недостатністю дихання;
4. Захворювання сечовивідної системи з порушенням азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв), печінкова недостатність.[180]

При виборі імплантів для пацієнтів масиву дослідження нами використовувались стандартні цементні ендопротези колінного суглоба з медіальним конгруентним поліетиленом, дотримуючись принципів rKa. Однак, серед пацієнтів масиву дослідження у багатьох випадках спостерігалось наявність контрактури колінного суглоба, важкий анкілоз та кутова деформація. Ці причини не дозволяли у повному обсязі дотримуватись принципів rKa, що змушувало нас або збільшувати об'єм резекції кістки або ж мобілізувати та звільняти м'які тканини. Під час операції ми визначали тип механічного вирівнювання: у пацієнтів з

невеликими змінами у кутових зміщеннях ми використовували протези з короткими ніжками. Це проводилось у випадку коли виправити було потрібно кутові деформації на рівні діапазону варус/вальгус 5° . У пацієнтів зі збільшеними кутовими деформаціями, а також зі значно зміненою анатомією кістки нами використовувались ендопротези зі стандартною ніжкою та механічна філософія вирівнювання. Для цього використовувалось програмне забезпечення Slicer 3D, 3Ds Max, відхилення $\sim 8,5$ градусів на тібії, з первинним протезом брак площі контакту більше 30 відсотків. У нашій роботі використано протез smith and nephew ревізійний 6й розмір, подовжувач 50мм, об'єм дефекту 2,6 см³, всі підрізання виконано стандартною навігацією для встановлення ревізійного протезу відповідної моделі розмір лайнера визначається під час операції відносно другої ноги, об'єм спилів: тібія - 18см³, стегно - 9см³, відхилення $\sim 8,5$ градусів на тібії, з первинним протезом брак площі контакту більше 30 відсотків, використано протез smith and nephew ревізійний 6й розмір, подовжувач 50мм, об'єм дефекту 2,6 см³, всі підрізання виконано стандартною навігацією для встановлення ревізійного протезу відповідної моделі, розмір лайнера визначається під час операції відносно другої ноги, об'єм спилів: тібія - 18см³, стегно - 9см³.

На рисунку 4.1-4.5 наведено процес планування оперативного втручання у пацієнтів з гемофілічною артропатією, що приймали участь у нашому дослідженні.

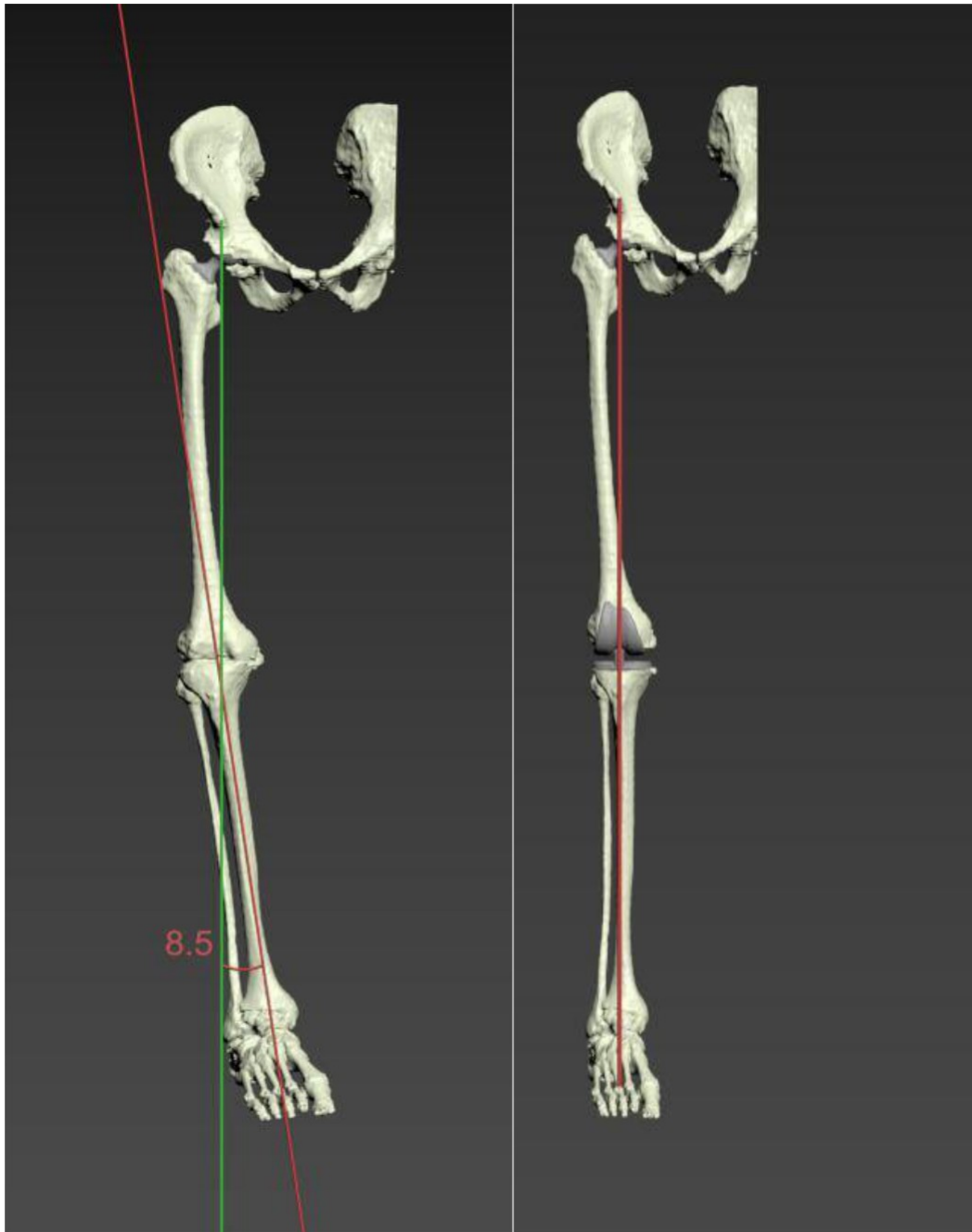


Рис. 4.1 Проекція осі нижньої кінцівки до операції та після оперативного втручання тотального ендопротезування колінного суглоба

На рисунках 4.2 та 4.3 наведено визначення кутів спилу у великогомілковій та стегновій кістках у пацієнта для адекватної імплантації ендопротезу колінного суглоба

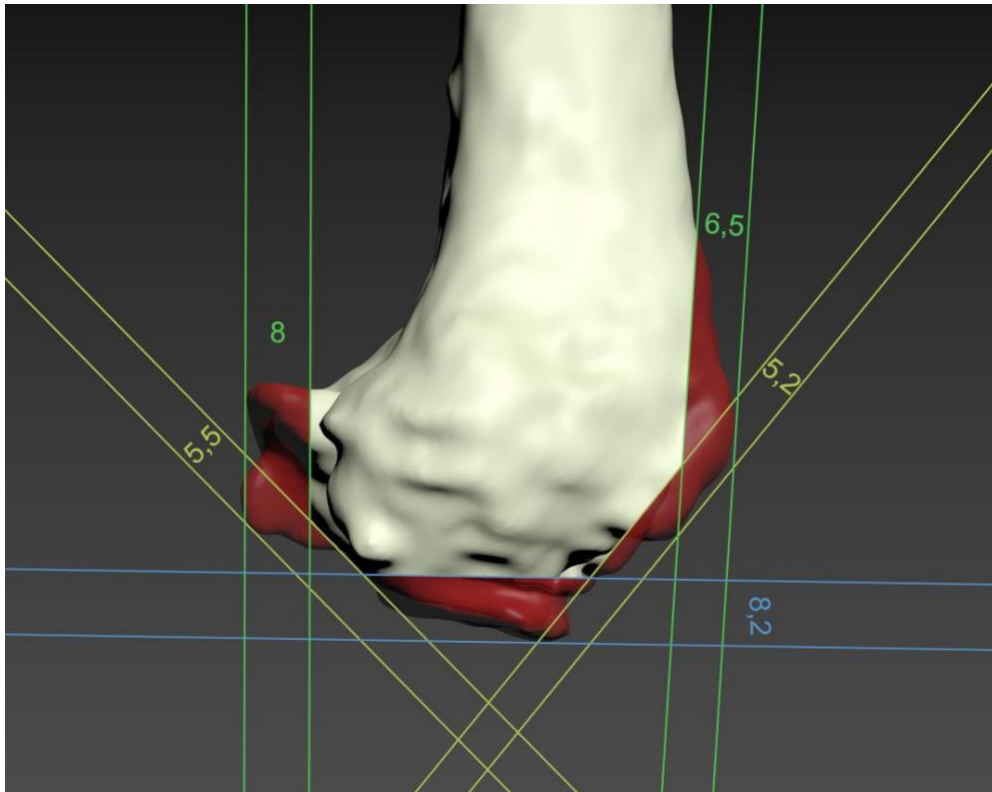


Рис. 4.2 Розміри та кути спилів у стегновій кістці на етапі планування ендопротезування колінного суглоба

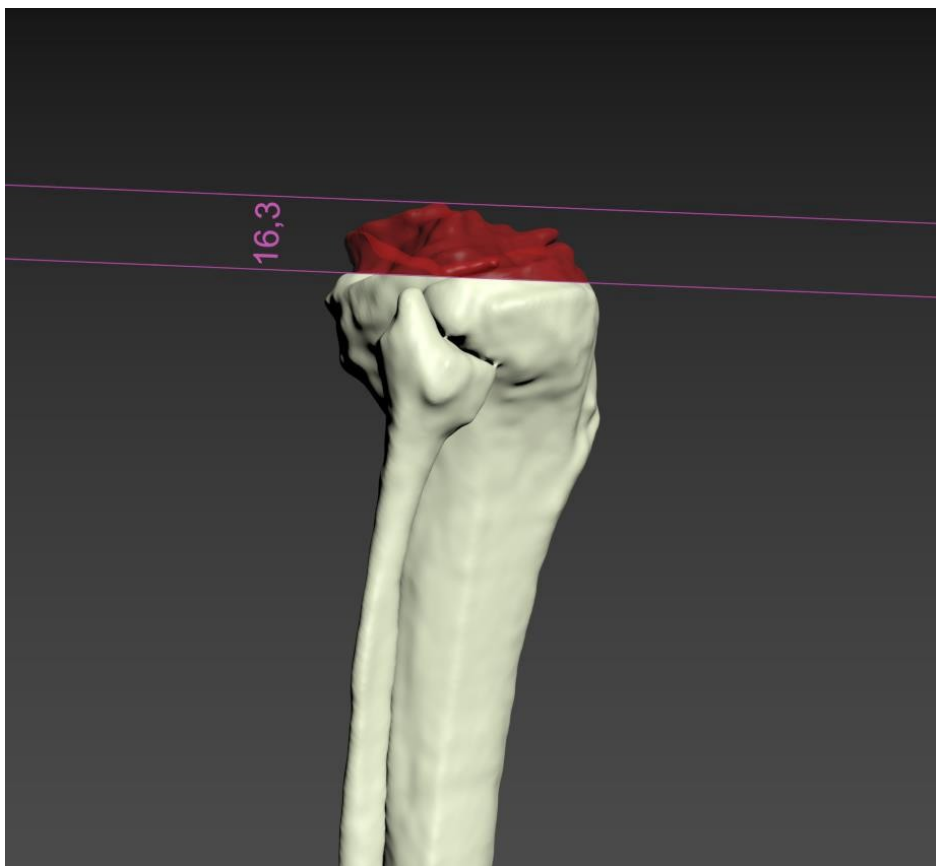


Рис. 4.3 Розміри та кути спилів у великоомілковій кістці кістці на етапі планування ендопротезування колінного суглоба

Після завершення визначення кутів імплантації суглобових поверхонь комп'ютерна програма моделює розміщення ендопротезу після імплантації. На рисунку 4.4 наведено модель імплантованого суглоба, що передувало оперативному втручанню.

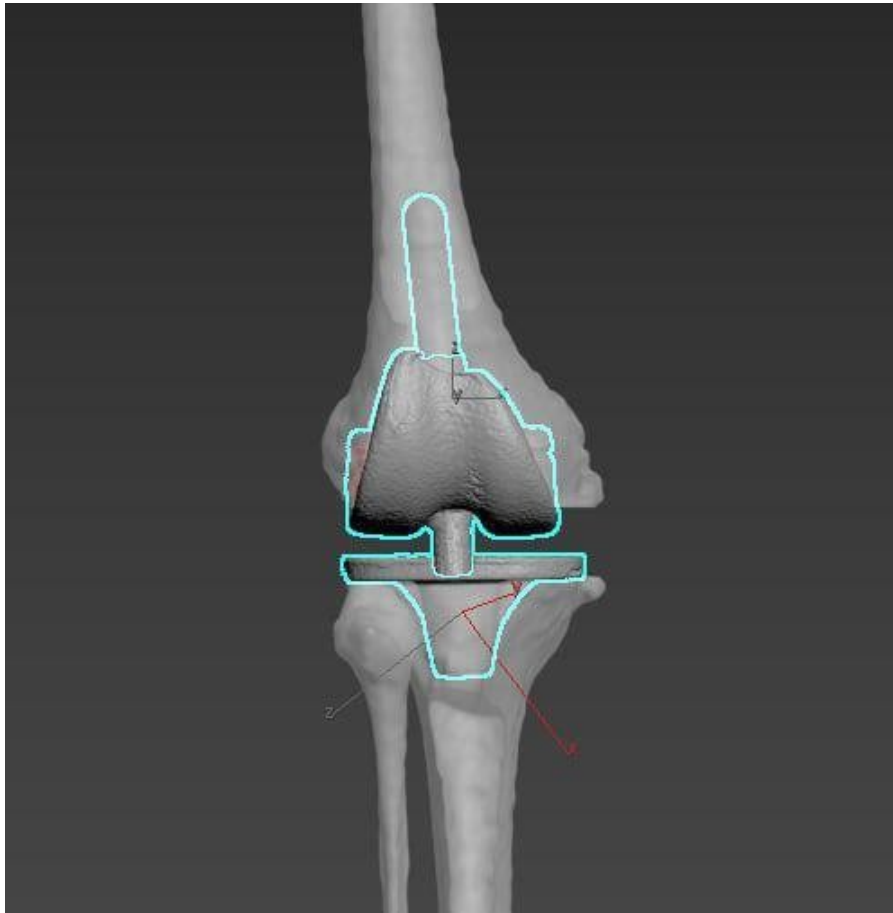


Рис. 4.4 Модель встановлення ендопротезу на етапі планування ендопротезування колінного суглоба

На рисунку 4.5 наведено натурну модель імплантів після завершення планування моделі ендопротезу колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією колінного суглоба

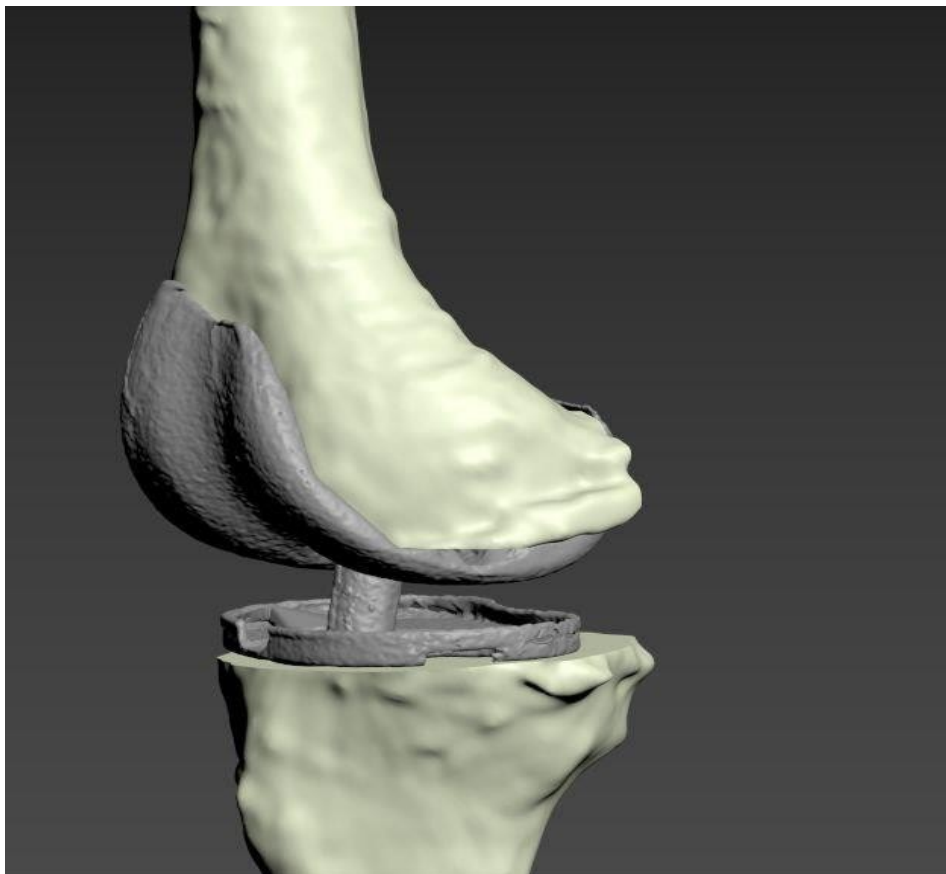


Рис. 4.5 Натурна модель встановленого ендопротезу після планування

У 73,5% пацієнтів основної групи під час операції ендопротезування колінного суглоба нами було проведено шліфування надколінка. У решти 26,5% випадків під час операції було вирішено шліфування надколінка не проводити. Причиною відмови було зменшення товщини надколінка, що могло призвести до його спонтанного перелому а також явна небезпека кровотечі у післяопераційному періоді.

Всім 34 пацієнтам (100,0%) масиву дослідження при проведенні тотального ендопротезування колінного суглоба нами використовувався цементний варіант імплантів. У зв'язку з тим, що пацієнти з гемофільними артропатіями мають схильність до інфекційних ускладнень нами був використаний цемент з антибіотиком у всіх операціях. Розрахувавши співвідношення ризик/користь ми прийшли до висновку, що користь значно перевищує ризик використання даного виду цементу, як у попередженні

перипротезної інфекції, так і для зменшення небезпеки крововиливу у післяопераційному періоді.

Традиційними цілями тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією є отримання нейтрального вирівнювання, за якого компоненти імплантуються під кутом 90° до механічної осі великогомілкової та стегнової кісток (механічне вирівнювання: МВ) з однаковими медіальними та латеральними проміжками при розгинанні та згинанні, що досягається шляхом звільнення зв'язок. Однак, це є не завжди можливим, що змусило нас використовувати кінематичне вирівнювання. Ціллю його було відновлення анатомічної будови суглоба з мінімальним звільненням та мобілізацією м'яких тканин. Для кожного нашого пацієнта було розроблені персоналізовані плани кінематичного вирівнювання, що дало змогу максимально зберегти анатомію суглоба шляхом підтримки специфічного для пацієнта природного натягу м'яких тканин у діапазоні допустимих меж вирівнювання на основі принципів обмеженого кінематичного вирівнювання (rKA). У нашому дослідженні у 35,3% пацієнтів під час комп'ютерної томографії колінного суглоба було виявлено потрапляння межі rKA ($mDFA$ та $mPTA \leq 5^\circ$ та $aHKA \pm 3^\circ$ нейтрального) і потребували лише відновлення поверхонь суглобів стегнової та великогомілкової кісток. У 26,5% пацієнтів $mDFA$ перевищував 5° , а у 14,7% пацієнтів – $mPTA$ був більший 5° . Серед пацієнтів основної групи у 23,5% випадків були збільшені обидва кути як $mDFA$ так і $mPTA$ більше 5° . Варто зауважити, що у 64,7% пацієнтів було виявлено що діапазон допустимих меж вирівнювання на основі принципів обмеженого кінематичного вирівнювання (rKA) перевищував 5° . Ще однією особливістю пацієнтів з гемофілічною артропатією було те, що з 22 пацієнтів з обмеженнями у діапазоні кінематичного вирівнювання (rKA) лише у 3 (13,6%) випадках вдалось коригувати (rKA) без мобілізації м'яких тканин. У інших випадках для досягнення оптимального результату нами було використано мобілізацію м'яких тканин, що повернуло їх у діапазон кінематичного вирівнювання (rKA).

Порядок резекції кісткових фрагментів був таким: спочатку дистальний відділ стегнової кістки, проксимальний відділ великогомілкової кістки і в кінці задній відділ стегнової кістки. Під час маніпуляцій на дистальному відділі стегнової кістки обов'язковою умовою був захист ретракторами Хомана заднього відділу колінного суглоба для профілактики поранень магістральних судин колінного суглоба. Потім ревізію розрізу в реальному часі ми використовували для перевірки рівнів медіальної та латеральної резекції порівняно із запланованими рівнями та позиціонування ріжучого блоку. Коли ріжучий блок знаходився в прийнятному положенні, ми встановлювали два штифти, щоб закріпити його на місці. На цьому етапі важливо було уникнути будь-яких рухів ноги пацієнта або будь-яких змін у ретракції. Більшість розрізів проводились трохи нижче рівня остеофітів і видаляли їх під час резекції, однак будь-які залишкові остеофіти можна було легко видалити після резекції.

Слідуючим етапом була оцінка м'яких тканин і імплантація. Спочатку ми оцінювали натяг зв'язок і підбирали пробні компоненти. Перед остаточною імплантацією ми перевірили діапазон рухів (ROM), бічну та медіальну стабільність при розгинанні та згинанні, а також відстеження положення надколінка. Втрата повного розгинання вказувала на надто велику герметичність суглоба і вимагала або зменшення товщини поліетилену, заднього вивільнення, або повторного розрізання дистального відділу стегнової кістки. Підйом плато великогомілкової кістки при згинанні також свідчив про надмірну напругу при згинанні та може вимагати або звільнення передньої хрестоподібної зв'язки, збільшення нахилу великогомілкової кістки або зменшення розміру стегнового компонента.

Техніка персоналізованого вирівнювання зводить до мінімуму потребу у мобілізації м'яких тканин при гемофілічній артропатії колінного суглоба. Однак, оскільки патологічна анатомія у гемофілічно зміненому суглобі не завжди можна відтворити, у деяких випадках може знадобитися мінімальне коригування, особливо в 64,7% випадків, коли потрібна була значна корекція. Розблокування, що виконується під час персоналізованого вирівнювання, зазвичай є

мінімальним у порівнянні зі ступенем розблокування, необхідним для механічного вирівнювання, яке використовується у пацієнтів без гемофілії. Слід зазначити, що незважаючи на те, що дані, отримані під час оцінювання м'яких тканин, можна використовувати як орієнтир для випусків, слід також враховувати високу міжіндивідуальну варіабельність сили та техніки при проведенні даного оперативного втручання.

Як вказало наше дослідження у пацієнтів з гемофілічною артропатією колінного суглоба при виконанні операції ендопротезування використовувати механічне вирівнювання не є можливим. Незважаючи на те, що механічне вирівнювання створює стандартне, але неанатомічне положення, воно може вимагати безлічі корекцій під час операції, в першу чергу пов'язаних з мобілізацією м'яких тканин, а досягнення нейтрального механічного вирівнювання ($180 \pm 1^\circ$) не пов'язане з кращими функціональними результатами, ROM або довговічністю протеза. Наші дані свідчать про те, що персоналізоване вирівнювання в поєднанні з імплантатом може призвести до швидшого відновлення функції та покращення клінічних результатів. Щоб виконати техніку персоналізованого вирівнювання, потрібні точні інструменти, щоб надійно відтворити анатомію пацієнта та гарантувати, що компоненти не імплантуються в положення, яке може поставити під загрозу довгострокові результати.

Післяопераційна кровотеча є поширеним ускладненням ендопротезування колінного суглоба у хворих на гемофілію. Призначення факторів згортання крові та транексамової кислоти є ефективним засобом для зменшення крововтрати, тому ми їх призначали у післяопераційному періоді. Крім того, під час ушивання ми використовували транексамову кислоту місцево. Інтраопераційно кровотеча, як правило, не сильно відрізнялася від кровотечі у пацієнтів без гемофілії, оскільки пацієнти мали близький до нормального рівень факторів під час операції. Однак у післяопераційному періоді кровотечі зазвичай посилились. Наприкінці процедури слід перевірити ретельний гемостаз і за потреби можна використати додаткові засоби для гемостазу. Закриття рани виконувалось герметичним способом, і у наших хворих з високим ризиком кровотечі ми

використовували давлучу пов'язку. Ми вважали за краще використовувати закриту інцизійну терапію ран негативним тиском для зменшення підшкірної гематоми, сероми та покращення перфузії підшкірної тканини.

Для періопераційного лікування гемофілії у пацієнтів, які перенесли ендопротезування колінного суглоба, рівні FVIII повинні підтримуватися на рівні 80–100 % у день операції та 80 % через 1–3 дні після операції. після операції, 60% через 4–7 днів після операції, 40% через 8–14 днів після операції та 20% через 15–30 днів після операції. Було розраховано шляхом інфузії препарату FVIII 1 Од на кілограм маси тіла для підвищення рівня FVIII:C приблизно на 2%. Необхідну дозу (U) розраховували наступним чином: маса тіла (кг) × (необхідний рівень FVIII — фактично вимірний рівень FVIII)/2. Період напіврозпаду FVIII становить 8–12 годин; таким чином, FVIII вводили кожні 12 годин. На нашу думку пацієнти з ендопротезуванням колінного суглоба вимагають інтенсивної факторної замісної терапії для запобігання кровотечі та травми тканин для стимуляції імунної відповіді. На 7-й день після операції або коли гемостаз був поганим, інгібітори факторів згортання крові досліджували за методом Bethesda.

У пацієнтів з гемофілією та пізніми стадіями захворювання тотальне ендопротезування колінного суглоба виявилось найуспішнішим втручанням, покращує фізичні функції та зменшує біль у колінному суглобі. Пацієнти з гемофілією несуть додатковий ризик ускладнень і потребують спеціальних перед/післяопераційних міркувань. Щоб покращити результат лікування пацієнта, слід використовувати техніку персоналізованого вирівнювання у колінному суглобі. Пацієнти з гемофілією стикаються зі значними хірургічними проблемами, такими як руйнування суглобів, втрата кісткової маси, важкий анкілоз та олігоартикулярне ураження. Хірург, який виконує ендопротезування, повинен мати досвід, щоб впоратися з такими проблемами.

Реабілітація після операції, по суті, є ключовою складовою успіху пацієнта. Включення суворої та відповідної фізіотерапії для пацієнтів з гемофілією, яким проведено тотальне ендопротезування колінного суглоба є важливим для успіху та досягнення їх амплітуди активних рухів. Однак

застосування реабілітаційної терапії є одним із найбільш ризикованих аспектів періопераційного ведення пацієнтів з гемофілічною артропатією після тотального ендопротезування колінного суглоба. Одним з основних питань, що постало у нашому дослідженні – це строки та терміни проведення післяопераційної реабілітації пацієнтів масиву дослідження.

Адекватна та інтенсивна реабілітація є важливою умовою успішного ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією. Основним напрямком ранньої реабілітації є пересування та відновлення діапазону рухів у коліні. Оскільки обмеження діапазону рухів у колінному суглобі впливає на функціональну діяльність, цей показник функціонального стану колінного суглоба вважається одним із основних показників успішного ендопротезування колінного суглоба. Швидке повернення згинання колінного суглоба, що супроводжується більш раннім поверненням до функціональної активності повсякденного життя, є одним із потенційних ефектів втручання.

Післяопераційну діяльність і функціональні вправи виконували наступним чином: діяльність була переважно в ліжку в день операції, яка включала ізотонічне скорочення чотириголового та підколінного м'язів під захистом колінного бандажа та в перший день після операції, коли до вправ було надано навантаження на гомілковостопний суглоб додано пампінг і пасивний жим колін. На другий день після операції хворі почали вставати з ліжка з допомогою. З другого дня до другого тижня після операції пацієнти повинні були зосередитися на діапазоні рухів колінного суглоба, включаючи активне тренування та допоміжне тренування з пасивним тренажером для функції суглобів нижніх кінцівок (OptiFlex-X3, DJO, LLC). Післяопераційна фізіотерапія має важливе значення після операції ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілічною артропатією, оскільки вона зосереджена на відновленні об'єму рухів у суглобі, зміцненні стереотипу ходи та допомозі пацієнту відновити адекватну амплітуду рухів у нижній кінцівці. Ми рекомендували необмежену мобілізацію коліна за допомогою фізіотерапевта протягом 7 днів, поки рівень факторів згортання крові становив близько 100%. Через підвищений ризик

кровотечі, коли введення фактора згортання зменшується, мобілізація також тимчасово знижується. У перші шість післяопераційних тижнів рекомендується, щоб пацієнти отримували щонайменше 40% корекцію фактора перед кожним сеансом фізіотерапії, щоб мінімізувати ризик кровотечі через рухи у колінному суглобі.

Післяопераційні заходи ми розпочинали як найшвидше. Після операції оцінювали силу м'язів пацієнтів. Коли сила м'язів оперованої кінцівки була нижче I ступеня, пацієнтам заохочували рухатися в ліжку. Коли сила м'язів прооперованої кінцівки досягла ступеня \geq III та/або сила м'язів здорової кінцівки досягла ступеня \geq IV, пацієнт починав вставати з ліжка з допомогою. Функціональні вправи після ендопротезування колінного суглоба спрямовані на зміцнення м'язів і покращення рухливості суглобів. Усі тренування проводили через 0,5–4 години після інфузії препарату FVIII. З дня операції до 1 дня після операції вправи були в основному ізометричними вправами чотиригодового м'яза та м'язів підколінного сухожилля, які виконувалися на ліжку в основному шляхом тренування з розгинання колін. На 1–4 добу після операції вправи зосереджувалися на ізометричних та ізотонічних вправах чотиригодового та підколінного м'язів. Таким чином, основні методи тренування включали тренування розгинання колін, тренування піднімання прямих ніг і тренування згинання колін на ліжку, біля ліжка та лавах. Пацієнтам з вираженою деформацією воскотерапію додавали на п'ятий день після операції, а після воскотерапії використовували пасивний тренажер для функції суглобів нижніх кінцівок «Артромат». Початковий ступінь вказував на реальний діапазон рухів у колінному суглобі пацієнта після операції. Потім кут збільшували на 10° залежно від відчуттів пацієнтів. Тренажер використовувався двічі на день (30 хв кожне заняття).

Для ілюстрації наших досліджень у ендопротезуванні пацієнтів з гемофілічною артропатією колінних суглобів ми наводимо клінічний приклад. Хворий Л. 1980 року народження звернувся у клініку 25.11. 2021 року зі скаргами на сильні болі у правому колінному суглобі, порушення функції ходи та

опори, різке зменшення амплітуди рухів у правому колінному суглобі. Подібні скарги хворий висловлював і по лівому колінному суглобі, однак у меншій інтенсивності. З анамнезу хвороби відомо, що гемофілію виявили у 1 рік коли вперше буда діагностована зовнішня кровотеча. У віці 4-х років був перший гемартроз правого колінного суглоба, утворилась контрактура. У віці 5 років було виконано редресацію правого колінного суглоба. До 15 років частота гемартрозів 1 раз на місяць. У проміжку 15-18 років - гемартрозів не було. У 18 років повторна травма правого колінного суглоба. Перший гемартроз лівого колінного суглоба у 13 років. Останні 2 роки частота гемартрозів 3-5 разів на місяць. У віці 38 років почали обмежуватись рухи.

Анамнез життя: Інфекційні захворювання, COVID-19, ВІЛ та гепатити В і С заперечує, на що були підтверджуючі аналізи. Маса тіла при надходженні 60 кг. Фізичне обстеження виявило двосторонню функціональну недостатність колін з обмеженим діапазоном рухів особливо згинання, яке становило лише 65 градусів. Шкіра та м'які тканини навколо обох колінних суглобів при пальпації напружені та нееластичні. Також був симетричний і переважний пульс на обох тильних артеріях стопи після пальпації. Біль за ВАШ справа 7 балів, зліва – 4 бали.

УЗД виявило явного високу ступінь потовщення капсули суглоба, ступінь і характер проліферації синовії та ехографічні характеристики випоту у вигляді анехогенної рідини, яка визначалась у верхньому та бокових заворотах колінного суглоба. На рисунку 4.6 наведено фото колінних суглобів хворого Л.



Рис.4.6 Вигляд колінних суглобів пацієнта Л. перед операцією

На представлених рентгенограмах у правому колінному суглобі спостерігались зміни, що характеризують III-IV ступінь деформуючого артрозу за Новіковою: проліферативно-деструктивний остеоартроз з вираженим звуженням суглобової щілини до 1-1,5 мм, груба узурація субхондрального шару, субхондральний склероз з наявними ділянками кісткової перебудови, розростання остеофітів у медіальному виростку правої стегнової кістки. Проведена спіральна КТ виявила крім вказаних змін ознаки вираженого остеопорозу кісток та грубу узурацію замикальних пластинок. Хворому проведено денситометрію, результат якої вказав на наявність системного остеопорозу кісток на тлі гемофілії А.

Лабораторно рівень фактору VIII становив 1,5 МО/мл, був відсутній інгібітор фактора VIII, негативний аналіз на гепатит В, С і вірус імунодефіциту людини. Інші показники крові відповідали нормі.

В результаті обстеження був виставлений діагноз: Гемофілія А, тяжкий перебіг. Гемофілічна артропатія обох колінних суглобів справа III-IV ступеня, зліва III ступеню з порушенням функції ходи та опори.

Мультидисциплінарна команда у складі гематолога, ортопеда-травматолога, терапевта та анестезіолога після ретельного обстеження провела повну оцінку опорно-рухового апарату, що необхідно для оцінки людини з гемофілією, яка є кандидатом на заміну операцію. Було проведено спостереження за ходою та поставою пацієнта, здатністю виконувати повсякденні дії з супутніми деформаціями стегна, стопи та щиколотки в ураженій та протилежній нижній кінцівці. Ураження обох колінних суглобів у даного пацієнта було, тому це вплинуло на правильне планування хірургічного втручання на правому колінному суглобі. Для цього використовувалось програмне забезпечення Slicer 3D, 3Ds Max, відхилення ~8,5 градусів на тібії, з первинним протезом брак площі контакту більше 30 відсотків. У нашій роботі використано протез smith and nephew ревізійний 6й розмір, подовжувач 50мм, об'єм дефекту 2,6 см³, всі підрізання виконано стандартною навігацією для встановлення ревізійного протезу відповідної моделі, розмір лайнера

визначається під час операції відносно другої ноги, об'єм спилів: тibia - 18см³, стегно - 9см³. На рисунку 4.2 наведено моделювання осі колінного суглоба з використанням програмного забезпечення Slicer 3D, 3Ds Max перед операцією

Оперативне втручання проводилось під ендотрахеальним наркозом. Рівень фактору VIII у момент розрізу становив 105 МО/мл. Доступ до колінного суглоба був стандартним. Порядок резекції кісткових фрагментів був таким: спочатку дистальний відділ стегнової кістки, проксимальний відділ великогомілкової кістки і в кінці задній відділ стегнової кістки.

На рисунку 4.7 наведено вигляд колінного суглоба після етапів резекції дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки.

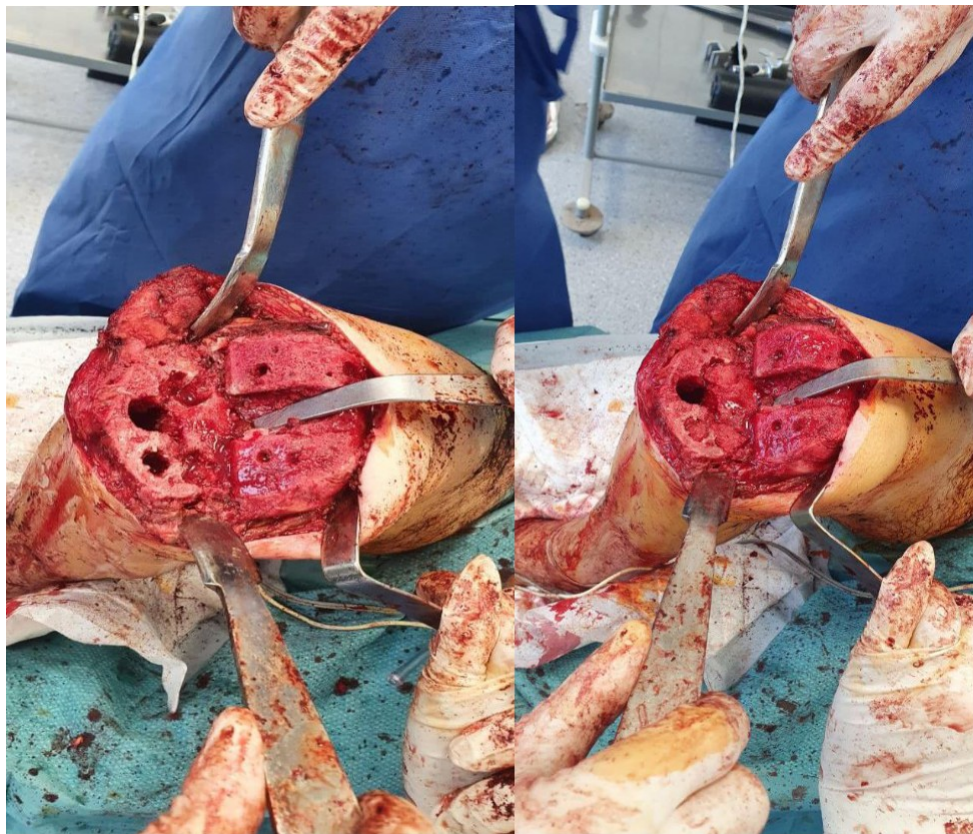


Рис. 4.7 Вигляд колінного суглоба після етапів резекції дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки.

Як вказано на рисунку 4.7 під час етапу резекції виявлено значна кісткоподібна перебудова у дистальному відділі стегна та у проксимальному

відділі великогомілкової кістки. Кісткові дефекти аугментовано аутотрансплантатом, який взято з залишків кісткових фрагментів після резекції великогомілкової та стегнової кісток, попередньо оброблених від хрящової тканини та склерозованої частини кістки. Після остаточної імплантації суглоб зрошують і встановлюють дренаж, який залишається на місці протягом 24–48 годин після операції. Капсулу і розгинальний механізм закривають швами при зігнутому коліні. Щоб перевірити шов і перевірити, чи розгинальний механізм функціонує, виконується повний пасивний діапазон рухів коліна. Металевими скобами ми зшивали шкіру.

У перші 24–48 годин після операції ми використовували компресійну пов'язку та шину для підтримки розгинання коліна. Згодом починали згинання під наглядом досвідченого фізіотерапевта, який працює саме з цією категорією пацієнтів. Він використовував відповідну дозовану кількість сили в пасивному та активному діапазоні рухів. Ми використовували апарат безперервного пасивного руху «Артромат» з другого дня післяопераційного періоду. Даному пацієнту необхідний був тривалий реабілітаційний період, який включав фізіотерапію та реабілітацію двічі на день і п'ять днів на тиждень протягом перших 3–4 тижнів після операції. Рівень фактора згортання крові 30% перед кожним сеансом зазвичай був достатній для безпечного виконання програми реабілітації. На рисунку 4.8 наведено рентгенографії правого колінного суглоба після ендопротезування.

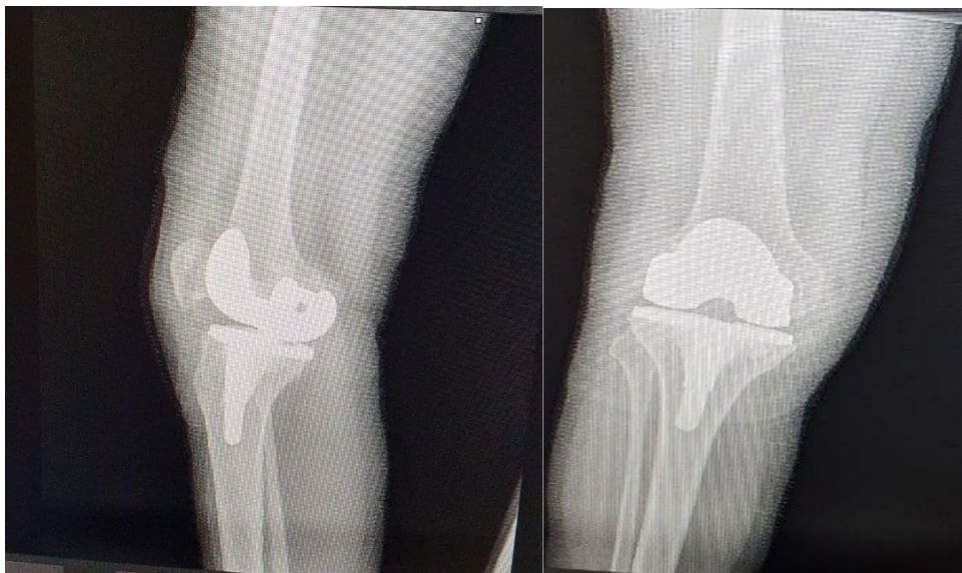


Рис. 4.8 Рентгенографії правого колінного суглоба після ендопротезування

На рисунку 4.9 наведено фото колінного суглоба хворого після оперативного втручання на 30 день



Рис. 4.9 Фото колінного суглоба хворого після оперативного втручання на 30 день

Таким чином ендопротезування колінного суглоба є ефективною процедурою для покращення амплітуди рухів та зменшення функціонального дефіциту внаслідок гемофільної артропатії. У нашого пацієнта операція

ендопротезування колінного суглоба забезпечила значне зменшення болю та покращення функції суглоба із кінцевою стадією гемофільної артропатії колінного суглоба. Пери- та післяопераційний догляд був більш складним. У нашого пацієнта передопераційна підготовка включала доповнення факторів згортання крові, план коригування додавання, підготовку протеза та репетицію хірургічного процесу. Після операції ми запобігли можливим ускладненням, таким як крововилив, інфекція та венозна тромбоемболія. У нашого хворого не було внутрішньосуглобовий крововиливів після операції. У період 0-30 днів за суворого післяопераційного лікування та додавання факторів згортання крові післяопераційної інфекції та подальшої кровотечі не було. Після ретельної післяопераційної реабілітації пацієнт досяг задовільного одужання.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБА ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ

Аналіз результатів лікування у групах спостереження за шкалою Lysholm через 3 місяці наведені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл результатів хірургічного лікування у пацієнтів дослідних груп через 3 місяці за шкалою Lysholm.

Результат лікування	Гр. порівняння		Ранг	Основна гр.		Ранг
	Абс.	%		Абс.	%	
Відмінно (95-100)	9	20,9	3	11	32,3	2
Добре (85-94)	17	39,5	1	16	47,1	1
Задовільно (65-83)	10	23,2	2	6	17,6	3
Незадовільно ≤ 64	7	16,3	4	1	2,9	4
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з гемофілітичною артропатією вказав на такі результати. Так, як у пацієнтів з синовектомією так і у пацієнтів з тотальною артропластиком колінних суглобів найчастіше реєструвався хороший результат лікування. В обох групах спостереження цей результат був на першому ранговому місці у розподілі. Варто зауважити, що кількість добрих результатів у основної групи був дещо вищим.

Задовільний результат лікування серед пацієнтів групи порівняння реєструвався у 23,2% пацієнтів. Саме ця когорта займала друге рангове місце у розподілі. Такий результат лікування відмічався і у основної групи, однак таких пацієнтів тут було дещо менше і вони займали третє рангове місце у розподілі.

Відмінні результати лікування у групи порівняння були виявлені у 20,9% випадків. У цій групі пацієнти з відмінним результатом лікування займали третє рангове місце. Серед пацієнтів основної групи цей клінічний результат виявлявся частіше, у 32,3% випадків і займав друге рангове місце.

Найрідше у пацієнтів групи порівняння виявлявся незадовільний результат лікування. При виконанні синовектомії незадовільні результати були виявлені у 16,3% пацієнтів. Серед пацієнтів з тотальною артропластиком колінних суглобів також був виявлений негативний результат лікування. Це було зафіксовано лише в одному випадку, що становило 2,9% масиву групи. Варто зауважити, що серед пацієнтів з тотальним ендопротезуванням колінних суглобів незадовільний результат виявлявся у 5,6 разів рідше ніж після синовектомії колінних суглобів. В обох групах пацієнти з незадовільним результатом лікування займали четверте рангове місце.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,2202, поліхоричний показник зв'язку C 0,4246, критерій вірогідності Пірсона χ^2 16,5444. Вказані показники свідчать, що аналіз результатів хірургічного лікування колінного суглоба у хворих з гемофілією за шкалою Lysholm знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 16,54 \geq χ^2_{st} 7,85), ($p \leq 0,05$).

Через 6 місяців оцінка результатів лікування у пацієнтів груп спостереження дещо відрізнялась від її після 3 місяців лікування. Результати аналізу наведені у таблиці 5.2

Таблиця 5.2

Розподіл результатів хірургічного лікування у пацієнтів дослідних груп через 6 місяці за шкалою Lysholm.

Результат лікування	Гр. порівняння	Гр. порівняння	Ранг	Основна гр.	Основна гр.	Ранг
	Абс.	%		Абс.	%	
Відмінно (95-100)	7	16,3	3	13	38,2	2
Добре (85-94)	14	32,5	2	18	52,9	1
Задовільно (65-83)	19	44,2	1	2	5,9	3
Незадовільно ≤64	3	7,0	4	1	2,9	4
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Через 6 місяців результати лікування в групах спостереження були такими: у групи порівняння найчастіше зустрічались пацієнти із задовільним результатом лікування. Такий результат лікування виявлявся у 44,25% пацієнтів. У ранговому розподілі вони займали перше рангове місце. У основної групи подібних пацієнтів було значно менше, що було виявлено у 5,9% випадків. У ранговому розподілі дані пацієнти займали третє рангове місце. Через 6 місяців після оперативного лікування про добрий результат заявляли 32,5% пацієнтів групи порівняння. В той же час у основної групи пацієнтів з добрими результатами лікування було у 1,5 рази більше – 52,9%, що розмістило їх на перше рангове місце у групі.

Відмінний результат спостерігався у 16,3% пацієнтів групи порівняння. У ранговому розподілі вони займали третє рангове місце. Серед пацієнтів основної групи про такий результат заявляли 38,2% пацієнтів, що більш ніж у двічі частіше ніж у групи порівняння. Саме ці пацієнти у основної групи займали друге рангове місце. Найрідше у групи порівняння спостерігалось пацієнтів з незадовільним результатом лікування, що було виявлено у 7,0% випадків. У

основної групи пацієнти з подібним результатом лікування зустрічались також, однак більш ніж у двічі рідше. В обох групах спостереження дані пацієнти займали останнє четверте рангове місце.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,1429, поліхоричний показник зв'язку C 0,3535, критерій вірогідності Пірсона χ^2 11,0033. Вказані показники свідчать, що аналіз результатів хірургічного лікування колінного суглоба у хворих з гемофілією за шкалою Lysholm на 6 місяць знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 11,00 \geq χ^2_{st} 7,85), ($p \leq 0,05$).

Іншим інструментом в оцінюванні результатів хірургічного лікування була шкала KSS. Особливістю цієї шкали є можливість як клінічної оцінки колінного суглоба, так і оцінка можливостей пацієнта. Ця шкала оцінює функцію колінного суглоба за бальною оцінкою таких ознак, як наявність болю, дефіцит активного розгинання, наявність згинальної контрактури, ось кінцівки, стабільність у суглобі, амплітуда рухів та інші

Аналіз результатів лікування у групах спостереження за шкалою KSS наведені через 3 місяці наведені у таблиці 5.3. Як вказав аналіз таблиці 5.3 найбільше пацієнтів в обох групах спостереження отримали добрий результат хірургічного лікування гемофілічної артропатії колінних суглобів. Однак у основної групи таких пацієнтів було в 1,6 рази більше. В обох групах такі пацієнти займали перше рангове місце. Задовільні результати у групі порівняння виявлялись у 25,6% пацієнтів.

Таблиця 5.3

Розподіл результатів хірургічного лікування у пацієнтів дослідних груп за шкалою KSS через 3 місяці лікування.

Результат лікування	Основна гр Абс.	Основна гр. %	Ранг	гр. порівняння Абс.	Група порівняння %	Ранг
Відмінно (85-100)	8	18.6	4	10	29.4	2
Добре (70-84)	14	32.5	1	18	52.9	1
Задовільно (60-69)	11	25.6	2	5	14.7	3
Незадовільно ≤ 60	10	23.2	3	1	2.9	4
Загалом	43	100.0	-	34	100.0	-

Саме вони займали друге рангове місце у цій групі. Серед пацієнтів основної групи задовільний результат зустрічався у 14,7% випадків, що у 1,7 рази рідше ніж у групи порівняння. Ранговий розподіл розмістив цих пацієнтів на третє місце. Незадовільні результати серед пацієнтів групи порівняння спостерігались у 23,2% випадків. Ці пацієнти займали третє рангове місце у розподілі. На відміну від основної групи, де незадовільні результати лікування спостерігались у 2,9% випадків. Різниця більш ніж у 8 разів вказує на пріоритетність використання методу тотальної артропластики колінних суглобів у пацієнтів з гемофілією.

Найрідше серед пацієнтів групи порівняння спостерігався відмінний результат лікування. Серед пацієнтів з синовектомію такий результат хірургічного лікування відмічався у 18,6% пацієнтів. Ранговий розподіл розмістив їх на останнє четверте рангове місце. Серед пацієнтів основної групи відмінний результат спостерігався у 29,4% випадків, що у 1,6 рази частіше ніж у першій групі. Саме ці пацієнти займали друге рангове місце у розподілі.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,3435, поліхоричний показник зв'язку C 0,5056, критерій вірогідності Пірсона

χ^2 11,6971. Вказані показники свідчать, що аналіз результатів хірургічного лікування колінного суглоба у хворих з гемофілією за шкалою KSS через 3 місяці знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 11.70 \geq χ^2_{st} 7,85), ($p \leq 0,05$).

Розподіл результатів хірургічного лікування у пацієнтів дослідних груп за шкалою KSS через 6 місяці лікування наведено у таблиці 5.4

Таблиця 5.4

Розподіл результатів хірургічного лікування у пацієнтів дослідних груп за шкалою KSS через 6 місяці лікування.

Результат лікування	Гр. порівняння	Гр. порівняння	Ранг	Основна гр.	Основна гр.	Ранг
	Абс.	%		Абс.	%	
Відмінно (85-100)	3	7,0	4	12	35,3	2
Добре (70-84)	13	30,2	2	18	52,9	1
Задовільно (60-69)	17	39,5	1	2	5,9	3
Незадовільно ≤ 60	10	23,3	3	1	2,9	4
Загалом	43	100,0	-	34	100,0	-

Через 6 місяців після хірургічного лікування гемофілітичної артропатії результати дещо відрізнялись. Так, у пацієнтів після хірургічної синовектомії найчастіше спостерігався задовільний результат лікування, що було виявлено у 39,5% випадків. Саме ці пацієнти лідирували у ранговому розподілі. У пацієнтів після тотальної артропластики задовільний результат спостерігався у більш ніж 6 разів рідше і займав третє рангове місце. Добрий результат у першій групі спостерігався у 30,2% пацієнтів. У ранговому розподілі вони займали друге рангове місце. Серед пацієнтів основної групи хороший результат лікування

зустрічався у 52,9% пацієнтів, що у 1,5 рази частіше і у ранговому розподілі займали перше місце.

Незадовільні результати серед пацієнтів групи порівняння були виявленні у 23,3% випадків. Пацієнти з таким результатом лікування займали третє рангове місце. Для порівняння у основної групи пацієнти з незадовільним результатом лікування виявлялись значно рідше, у 2,9% випадків і розміщались на останньому четвертому ранговому місці. Відмінний результат спостерігався у 7,0% пацієнтів групи порівняння. Саме вони у ранговому розподілі займали останнє четверте рангове місце. У пацієнтів з тотальною артропластикою подібний результат зустрічався у 35,3% випадків, що у 5 разів частіше ніж після хірургічної синовектомії. Ранговий розподіл визначив для них друге місце.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,1158, поліхоричний показник зв'язку C 0,3221, критерій вірогідності Пірсона χ^2 8,9166. Вказані показники свідчать, що між показниками існує прямий позитивний, помірної сили зв'язок і вони знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 8,9166 \geq χ^2_{st} 7,85), ($p \leq 0,05$).

На рис. 5.1 наведена порівняльна характеристика результатів лікування у групах спостереження за шкалою Lysholm через 3 та 6 місяців.

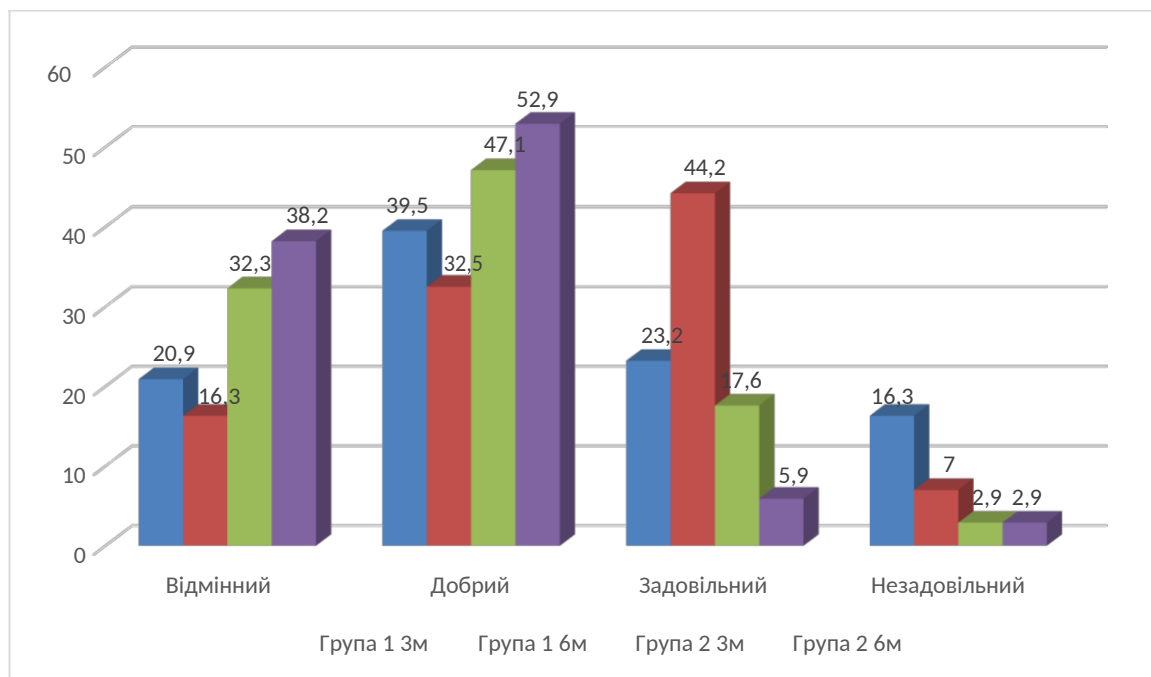


Рис. 5.1 Порівняльна характеристика результатів лікування у групах спостереження за шкалою Lysholm через 3 та 6 місяців

Порівняльний аналіз результатів лікування за шкалою Lysholm у пацієнтів з гемофілічною артропатією вказав, що це є процес динамічний. Так серед пацієнтів групи порівняння кількість пацієнтів з відмінним результатом зменшилась на 4,5 %. В той же час у основної групи кількість пацієнтів з відмінним результатом зросла. Аналогічна тенденція спостерігалась і серед пацієнтів з добрим результатом, де за 3 місяці кількість впала з 39,5% до 32,5%, а у основній групі їх кількість зросла з 47,1% до 52,9%. Як вказав аналіз у першій групі через 6 місяців після хірургічної синовектомії кількість відмінних та добрих результатів за шкалою Lysholm дещо зменшилась, а після тотальної артропластики тенденція була позитивною і кількість пацієнтів з відмінним та добрим результатом лікування лише збільшувалась.

Різкий ріст показали пацієнти з задовільним результатом лікування у групи порівняння. Так, через 3 місяці серед пацієнтів групи порівняння через 3 місяці задовільний результат реєструвався у 23,2% випадків, в той час як через 6 місяців таких пацієнтів було майже удвічі більше 44,2%. Спостерігається негативна тенденція, коли серед пацієнтів групи порівняння через 6 місяців відмічалась зменшення позитивних результатів лікування. Дещо іншою була

тенденція серед пацієнтів основної групи. Тут за 6 місяці лікування спостерігалось зменшення задовільних результатів лікування.

Варто відмітити зменшення негативних результатів лікування серед пацієнтів групи порівняння. Кількість пацієнтів з незадовільними результатами лікування зменшилась майже вдвоє. В той час як серед пацієнтів основної групи кількість пацієнтів з незадовільними результатами лікування була незмінною.

На рис. 5.2 наведена порівняльна характеристика результатів лікування у групах спостереження за шкалою KSS через 3 та 6 місяців.

На рис. 5.2 наведена порівняльна характеристика результатів лікування у групах спостереження за шкалою KSS через 3 та 6 місяців.

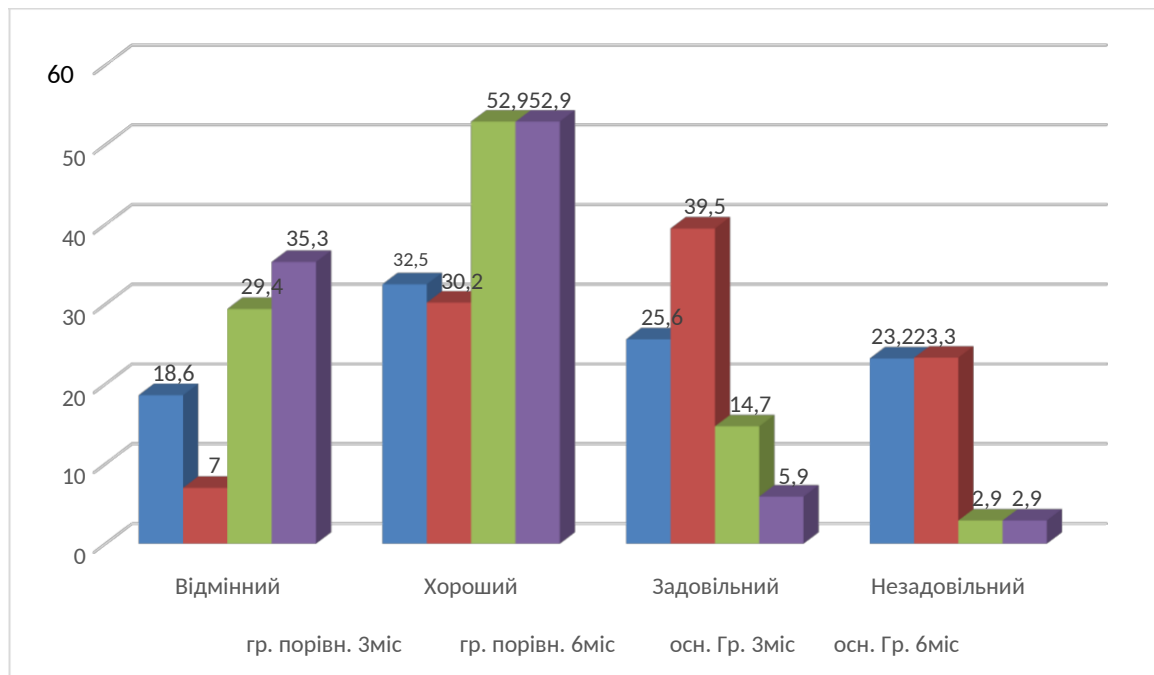


Рис. 5.2 Порівняльна характеристика результатів лікування у групах спостереження за шкалою KSS через 3 та 6 місяців

Як показав аналіз результатів лікування пацієнтів з гемофілітичною артропатією за шкалою KSS через 6 місяців у групах дослідження спостерігались подібні тенденції як і при шкалі Lysholm. Однак, вважаючи, що шкала KSS є більш об'єктивною ми вважали за доцільне провести порівняльний аналіз і за цією шкалою. Так, серед пацієнтів групи порівняння рівень відмінного

результату зменшився у 2,5 рази. В той же час у пацієнтів основної групи такий результат через 6 місяців збільшився. Кількість хороших результатів було стабільно в обох групах спостереження і майже не змінювалось протягом 6 місяців спостереження.

У групи порівняння за 3 місяці відбувалось збільшення задовільних результатів у 1,5 рази. В той же час у основної групи через 6 місяців лікування було виявлено зменшення пацієнтів із задовільним результатом лікування більш ніж удвічі. Кількість незадовільних результатів в обох групах була стабільною, однак, якщо у групи порівняння їх було 23,3%, то в основної групи лише 2,9%.

У порівнянні з пацієнтами з хірургічною синовектомією, пацієнти після тотальної артропластики колінного суглоба, як правило, мають кращий післяопераційний функціональний результат. Одним з найважливіших параметрів оцінки результатів хірургічного втручання з тісною кореляцією з якістю життя є ROM. Зокрема, для рухливості пацієнта важливе значення має розгинання коліна, тобто рівень післяопераційної згинальної контрактури, що впливає на функцію прооперованого суглоба, а також порушує ходу та повсякденну діяльність. Крім того, згинальна контрактура колінного суглоба, особливо її швидке прогресування, є одним із важливих критеріїв показання до тотального ендопротезування колінного суглоба при гемофілії. Середній показник передопераційної функції колінного суглоба у першій групі був з 41,4 а у другій групі 35,8 балів. Середній об'єм рухів після операції синовектомії становив $73,4^{\circ}$ із середньою згинальною контрактурою $22,6^{\circ}$, тоді як після тотальної артропластики об'єм рухів становив у середньому $93,5^{\circ}$ із середньою згинальною контракту $6,1^{\circ}$. Подібні результати повідомляє Ernstbrunner та співавт. (2017) коли вказують, що після тотальної артропластики вдалось досягти середню згинальну контрактуру у 6° . Клінічний і функціональний показник KSS у пацієнтів після синовектомії та тотального ендопротезування колінного суглоба значно покращився з 36 і 30 балів, відповідно; перед операцією до післяопераційних 73 і 78 балів [3].

Пацієнти з гемофілією після тотальної артропластики колінного суглоба очікують на покращення пересування, оскільки операція покращує їх здатність розгинати суглоб. Серед пацієнтів групи порівняння відмічалось покращення згинання у середньому на $4,9^\circ$ після операції. У той же час серед пацієнтів основної групи цей показник склав $6,1^\circ$. У 8 колінних суглобах (10,4%) в загальному масиві виникли післяопераційні ускладнення. У групі порівняння 7,0% пацієнтів мали ускладнення після оперативного втручання. У 66,6% з них був діагностований гемартроз (n=2), пошкодження медіальної колатеральної зв'язки у 33,4% пацієнтів (n=1). У основної групи ускладнення виникли у 5 (14,7%). Серед них у 40,0% виникла ригідність (n=2), у 60,0% - глибока перипротезна інфекція (n=3).

Таким чином, як хірургічна синовектомія так і тотальне ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією може значно зменшити біль у суглобах, виправити деформацію суглоба та покращити його функцію. Водночас, операція з приводу тотальної артропластики колінного суглоба у хворого на гемофілію є складною процедурою, результати якої залежить від багатьох факторів. Хоча головною метою тотальної артропластики колінного суглоба є зменшення болю, відновлення функціонального діапазону рухів також є важливо для отримання позитивних результатів цього оперативного втручання. Операція зазвичай не змінює згинання коліна, але зменшує згинальні контрактури і, отже, покращує діапазон рухів. Результати проаналізованих досліджень свідчать, що діапазон рухів після хірургічної синовектомії у пацієнтів з гемофілією залишається більш обмеженим порівняно з пацієнтами після тотального ендопротезування колінного суглоба, що потребує оптимізації ведення даної когорти хворих. Як після хірургічної синовектомії, так і після тотальної артропластики колінних суглобів через 3 місяці після операції відмічаються добрі результати як за допомогою опитувальної шкали Lysholm так і об'єктивної шкали KSS. Після тотальної артропластики відмінних та добрих результатів значно більше ніж після хірургічної синовектомії (Шкала Lysholm 79,4% проти 60,4%, шкала KSS – 82,3% проти 51,1%). Рівень післяопераційних

ускладнень удвічі нижчий серед пацієнтів з хірургічною синовектомією 7,0% проти 14,2%, однак функціональні результати кращі серед пацієнтів з тотальною артропластикою колінних суглобів.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ураженням колінного суглоба на тлі гемофілії, при ультрасонографічній товщині капсули колінного суглоба на рівні $5,3 \pm 0,5$ мм та товщині синовіальної оболонки на рівні $13,2 \pm 2,1$ мм виникають незворотні зміни цих структур, що унеможлиблює їх відновлення та визначає необхідність реконструктивного хірургічного лікування. При доплерографічному дослідженні, відсутність кровотоку у синовіальній оболонці визначається у 68,5% пацієнтів, що обумовлено наявністю фіброзно-проліферативних змін у ній ($p \leq 0,05$). У пацієнтів з гемофілічною остеоартропатією 2-4 стадії мають місце типові МРТ зміни структур колінного суглоба, а саме: дегенеративні пошкодження менісків (55,8% - 91,2%); дегенеративні ураження зв'язок колінного суглоба (39,5% - 82,3%); проліферативний синовіт (93,0% - 100,0%); фіброзно-проліферативні зміни капсули суглоба (65,1% - 85,3%). Ці зміни обумовлюють прогнозовано гірші результати відновно-зберігаючого лікування та визначають перевагу ендопротезування у даної категорії пацієнтів.

2. У 100% пацієнтів з гемофілічним ураженням колінного суглоба у передопераційному періоді рівень факторів згортання крові VIII/IX становив 0-6 МО/мл, що є вкрай низьким показником та не дозволяє проводити оперативне втручання. Для забезпечення оптимальних результатів хірургічного лікування при ураженнях колінного суглоба при гемофілії, перед та під час операції рівень факторів згортання крові VIII/IX має перебувати на рівні 70-100 МО/мл, а у післяопераційному періоді його рівень не повинен знижуватися менше 50 МО/мл. Підтримка встановлених діапазонів вказаних показників забезпечила можливість провести оперативне втручання у пацієнтів в обох групах клінічного спостереження та уникнути ускладнень пов'язаних з порушеннями в системі гемостазу у 100% пацієнтів.

3. Удосконалена хірургічна техніка ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією полягає у поетапному виконанні субтотальної

синовектомії, пластики чотирьохголового м'яза стегна та остеотомії горбистості великогомілкової кістки з подальшою її рефіксацією та мобілізацією задньої частини капсули суглоба, а також аугментації кісткових дефектів аутоотрсплантатом. Враховуючи специфіку порушень гемостазу та наявність супутніх захворювань обґрунтована необхідність моніторингу рівнів факторів згортання крові на всіх етапах хірургічного лікування, що дозволило знизити ризик геморагічних ускладнень та покращити функціональні результати лікування.

4. Розроблена алгоритмізована система діагностики та лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба при гемофілії включає визначення оптимальних методів оперативних втручань в залежності від характеру та ступеню ураження колінного суглоба. Впровадження алгоритмізованої системи дозволило знизити кількість ускладнень як в основній групі (14,7%), де було виконано тотальне ендопротезування колінного суглоба, так і в групі порівняння, де було виконано синовектомію (7,0%), а також підвищити ефективність лікування у пацієнтів з гемофілічною артропатією.

5. Порівняльний аналіз результатів лікування в групах клінічного спостереження показав, що у пацієнтів з 2-4 стадіями гемофілічної артропатії колінного суглоба ендопротезування забезпечує достовірно кращі функціональні результати порівняно з синовектомією, що засвідчено показниками шкали Lysholm 79,4% проти 60,4% та шкали KSS – 82,3% проти 51,1%. Це визначає пріоритетність методу тотального ендопротезування при гемофілічній артропатії у пацієнтів даної категорії.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Badulescu OV, Filip N, Sirbu PD, Bararu-Bojan I, Vladeanu M, Bojan A, Ciocoiu M. Current practices in haemophilic patients undergoing orthopedic surgery - a systematic review. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):207. doi: 10.3892/etm.2020.9337. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33123236; PMCID: PMC7588779.. 1
2. Badulescu OV, Scripcariu DV, Badescu MC, Ciocoiu M, Vladeanu MC, Plesoianu CE, Bojan A, Iliescu-Halitchi D, Tudor R, Huzum B, Frasinariu OE, Bararu-Bojan I. Biomarkers Involved in the Pathogenesis of Hemophilic Arthropathy. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 13;25(18):9897. doi: 10.3390/ijms25189897. PMID: 39337384; PMCID: PMC11432147.
3. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Kotela A, Skoda M, Pyzlak M, Stangret A, Kotela I, Szukiewicz D. Comparative Analysis of the Occurrence and Role of CX3CL1 (Fractalkine) and Its Receptor CX3CR1 in Hemophilic Arthropathy and Osteoarthritis. *J Immunol Res.* 2020 Aug 20;2020:2932696. doi: 10.1155/2020/2932696. Erratum in: *J Immunol Res.* 2020 Nov 14;2020:7179283. doi: 10.1155/2020/7179283. PMID: 32884948; PMCID: PMC7455839.
4. Всесвітня федерація гемофілії. Рекомендації WFH щодо лікування гемофілії. Доступно за адресою: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>
5. Авер'янов, Є., Шкрєбко, В. Особливості гемостазу в пацієнтів з гемофілічною артропатією колінного суглоба у періопераційному періоді. *ТРАВМА*, 2024. 25(4), 146–152. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.25.2024.988>
6. Atilla B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Rev.* 2019 Jun 3;4(6):230-9. doi: 10.1302/2058-5241.4.180068.
7. Chiou SS, Lin CY, Weng TF, Wang JD, Chou SC, Peng CT, Lin PC, Liao YM, Lai L, Shen MC; Taiwan Society of Thrombosis, Hemostasis (TSTH) Study Group. Evaluating the Effectiveness of Prophylactic Strategies for Hemophilia A

Management: A Real-World, Longitudinal Observational Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2024 Dec;11(4):711-723. doi: 10.1007/s40801-024-00452-z. Epub 2024 Nov 20. PMID: 39565566; PMCID: PMC11589035.

8. Марушко ЄЮ, Чередниченко НМ. Діагностика змін опорно-рухового апарату у дітей, хворих на гемофілію, за допомогою ультразвукового дослідження. *Соврем. педиатрия*. 2014;(1):54-8. 8

9. Tardy-Poncet B, Play B, Montmartin A, Damien P, Ollier E, Presles E, et al. PHILEOS (haemoPHILia and ostEoporOSis) Study: protocol of a multicentre prospective case-control study. *BMJ Open*. 2021 Jan 13;11(1):e042283. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042283

10. Romanová G, Smejkal P, Ovesná P, Drbohlavová E, Dulíček P, Hajšmanová Z, Hluší A, Hrdličková R, Ullrychová J, Vonke I, Blatný J, Čermáková Z, Zápotocká E, Penka M. Bleeding pattern and consumption of factor VIII concentrate in adult patients with haemophilia A without inhibitors in the Czech Republic between 2013 and 2021 (Czech National Haemophilia Programme registry data). *Ann Hematol*. 2023 Nov;102(11):3261-3270. doi: 10.1007/s00277-023-05453-6. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37740066; PMCID: PMC10567882.

11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308. PMID: 32744769.

12. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2112-21. doi: 10.1111/jth.15444. 12

13. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens RE, Lafeber FP, Van Vulpen LF. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol Res.* 2017 Jan;115:192-9. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.032. 13
14. López-Jiménez JJ, Ortega-Cervantes R, Luna-Záizar H, Fletes-Rayas AL, Beltrán-Miranda CP, Troyo-Sanromán R, et al. Genetic biomarkers related to hemarthrosis, inflammation, and cartilage structure in pediatric patients with hemophilic arthropathy. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Nov;7(11):e979. doi: 10.1002/mgg3.979.
15. Ay C, Perschy L, Rejtö J, Kaider A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Ann Hematol.* 2020 Dec;99(12):2763-2771. doi: 10.1007/s00277-020-04250-9. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32918114; PMCID: PMC7683481.
16. Puetz J. Nano-evidence for joint microbleeds in hemophilia patients. *J Thromb Haemost.* 2018 Oct;16(10):1914-7. doi: 10.1111/jth.14242. 16
17. Ljung R, de Kovel M, van den Berg HM; PedNet study group. Primary prophylaxis in children with severe haemophilia A and B-Implementation over the last 20 years as illustrated in real-world data in the PedNet cohorts. *Haemophilia.* 2023 Mar;29(2):498-504. doi: 10.1111/hae.14729. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36571801.
18. Jeanpierre E, Pouplard C, Lasne D, Le Cam Duchez V, Eschwege V, Flaujac C, Galinat H, Harzallah I, Proulle V, Smahi M, Sobas F, Stepina N, Toulon P, Voisin S, Ternisien C, Nougier C; French Study Group on the Biology of Hemorrhagic Diseases (the BIMHO group). Factor VIII and IX assays for post-infusion monitoring in hemophilia patients: Guidelines from the French BIMHO group (GFHT). *Eur J Haematol.* 2020 Aug;105(2):103-115. doi: 10.1111/ejh.13423. Epub 2020 May 27. PMID: 32277501.
19. Pouplard C, Jeanpierre E, Lasne D, Le Cam Duchez V, Eschwege V, Flaujac C, Galinat H, Harzallah I, Proulle V, Smahi M, Sobas F, Ternisien C, Toulon P, Voisin S, Nougier C; groupe d'études de la biologie des maladies hémorragiques du Groupe

français d'études de l'hémostase et la thrombose. Dosage de l'activité du facteur IX chez les patients hémophiles B substitués [Factor IX assays in treated hemophilia B patients]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Feb 1;77(1):41-52. French. doi: 10.1684/abc.2019.1414. PMID: 30799297.

20. Lasne D, Pouplard C, Nougier C, Eschwege V, Le Cam Duchez V, Proulle V, Smahi M, Harzallah I, Voisin S, Toulon P, Sobas F, Galinat H, Flaujac C, Ternisien C, Jeanpierre E; groupe d'études de la biologie des maladies hémorragiques du Groupe français d'études de l'hémostase et la thrombose. Dosage de l'activité du facteur VIII chez les patients hémophiles A substitués [Factor VIII assays in treated hemophilia A patients]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Feb 1;77(1):53-65. French. doi: 10.1684/abc.2019.1413. PMID: 30799298.

21. Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Shimpo H, Sakano Y, Nishii H, Tamaki S, Suzuki K, Tawara I, Yamashita Y, Shimaoka M. Evaluating Factor VIII Concentrates Using Clot Waveform Analysis. *J Clin Med*. 2024 Jun 30;13(13):3857. doi: 10.3390/jcm13133857. PMID: 38999423; PMCID: PMC11242304.

22. Mannucci PM. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. *J Thromb Haemost*. 2023 Mar;21(3):403-412. doi: 10.1016/j.jtha.2022.12.029. PMID: 36858789.

23. Wyseure T, Cooke EJ, Declerck PJ, Behrendt N, Meijers JCM, Von Drygalski A, et al. Defective TAFI activation in hemophilia A mice is a major contributor to joint bleeding. *Blood*. 2018 Oct 11;132(15):1593-603. doi: 10.1182/blood-2018-01-828434.

23

24. Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. *Expert Rev Hematol*. 2020 Jul;13(7):731-743. doi: 10.1080/17474086.2020.1775576. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32573295.

25. Mihaila RG. From a bispecific monoclonal antibody to gene therapy: A new era in the treatment of hemophilia A. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech*

Repub. 2023 Mar;167(1):1-8. doi: 10.5507/bp.2022.046. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36413008.

26. Wilding J, Zourikian N, Di Minno M, Khair K, Marquardt N, Benson G, et al. Obesity in the global haemophilia population: prevalence, implications and expert opinions for weight management. *Obes Rev.* 2018 Nov;19(11):1569-1584. doi: 10.1111/obr.12746. 26

27. Witkop ML, Peerlinck K, Luxon BA. Medical co-morbidities of patients with haemophilia: pain, obesity and hepatitis C. *Haemophilia.* 2016 Jul;22 Suppl 5:47-53. doi: 10.1111/hae.12996.

28. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Cheng CN, Wang HJ, et al. Obesity and overweight in patients with hemophilia: Prevalence by age, clinical correlates, and impact on joint bleeding. *J Chin Med Assoc.* 2019 Apr;82(4):289-94. doi: 10.1097/JCMA.000000000000047. 27

29. Pacheco Zavala E, Vargas Oliva C, Santibañez Bedolla KE, Murillo Ortiz BO, Martínez Villegas O, Amador Medina LF. Adult People with Hemophilia A Have Low Annualized Bleeding Rate, However the Arthropathy Remains a Burden: A Retrospective Cohort Study. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024 Jul;40(3):487-493. doi: 10.1007/s12288-023-01730-6. Epub 2024 Jan 15. PMID: 39011249; PMCID: PMC11246366.

30. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica.* 2020 Aug;105(8):2038-43. doi: 10.3324/haematol.2019.242735.

31. Terashima A, Ono K, Omata Y, Tanaka S, Saito T. Inflammatory diseases causing joint and bone destruction: rheumatoid arthritis and hemophilic arthropathy. *J Bone Miner Metab.* 2024 Jul;42(4):455-462. doi: 10.1007/s00774-024-01520-8. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38856919; PMCID: PMC11415468.

32. Valentino LA. The imperative to prevent joint bleeding in everyone living with hemophilia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Mar 15;8(2):102383. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102383. PMID: 38590364; PMCID: PMC11000100.
33. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.
34. Maffet M, Roton J Jr. Hemophilia in sports: A case report and prophylactic protocol. *J Athl Train.* 2017 Jan;52(1):65-70. doi: 10.4085/1062-6050-51.11.14. 31
35. Boccalandro E, Mancuso ME, Riva S, Pisaniello DM, Ronchetti F, Santagostino E, et al. Ageing successfully with haemophilia: A multidisciplinary programme. *Haemophilia.* 2018 Jan;24(1):57-62. doi: 10.1111/hae.13308. 32
36. Rejtő J, Kraemmer D, Grilz E, Königsbrügge O, Gabler C, Schuster G, Feistritzer C, Sunder-Plaßmann R, Quehenberger P, Ay C, Pabinger I, Gebhart J. Bleeding phenotype in nonsevere hemophilia by International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding assessment tool, bleeding frequency, and the joint status. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Jan 13;7(2):100047. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100047. PMID: 36908769; PMCID: PMC9999231.
37. Blobel CP, Haxaire C, Kallioliadis GD, DiCarlo E, Salmon J, Srivastava A. Blood-induced arthropathy in hemophilia: mechanisms and heterogeneity. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Nov;41(8):832-7. doi: 10.1055/s-0035-1564445.
38. Wang R, Wang Z, Gu Y, Zhang J, Wang P, Tong P, et al. Total knee arthroplasty in patients with haemophilic arthropathy is effective and safe according to the outcomes at a mid-term follow-up. *J Orthop Traumatol.* 2022 Jul 11;23(1):31. doi: 10.1186/s10195-022-00648-5
39. Krüger S, Hoffmeister M, Hilberg T. Pain and structural alterations in knee joints in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2018 Jul;24(4):657-66. doi: 10.1111/hae.13472.

40. Jiang J, Leong NL, Khalique U, Phan TM, Lyons KM, Luck JV. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in haemophilic arthropathy and arthrofibrosis: a histological analysis. *Haemophilia*. 2016 Nov;22(6):e527-e536. doi: 10.1111/hae.13049. 35
41. Авер'янов Є.В., Шкрєбко В.О. Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглобу при гемофілії. *Актуальні проблеми транспортної медицини* 2023 №3(73) DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254462>
42. Hmida J, Hilberg T, Ransmann P, Tomschi F, Klein C, Koob S, et al. Most subjectively affected joints in patients with haemophilia - what has changed after 20 years in Germany? *Haemophilia*. 2022 Apr 14. doi: 10.1111/hae.14564. 37
43. Kloosterman FR, Zwagemaker AF, Bagot CN, Beckers EAM, Castaman G, Cnossen MH, Collins PW, Hay C, Hof M, Laros-van Gorkom B, Leebeek FWG, Male C, Meijer K, Pabinger I, Shapiro S, Coppens M, Fijnvandraat K, Gouw SC. The bleeding phenotype in people with nonsevere hemophilia. *Blood Adv*. 2022 Jul 26;6(14):4256-4265. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007620. PMID: 35533261; PMCID: PMC9327532.
44. Agosti P, Siboni SM, Scardo S, Torri A, Gualtierotti R, Peyvandi F. Minimum factor VIII levels to prevent joint bleeding in mild hemophilia A. *Blood Adv*. 2023 Dec 12;7(23):7209-7215. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011366. PMID: 37871302; PMCID: PMC10698262.
45. Kapadia BH, Boylan MR, Elmallah RK, Krebs VE, Paulino CB, Mont MA. Does hemophilia increase the risk of postoperative blood transfusion after lower extremity Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016 Jul;31(7):1578-82. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.012.
46. Chowdary P, Fischer K, Collins PW, Cotterill A, Konkle BA, Blanchette V, Pipe SW, Berntorp E, Wolfsegger M, Engl W, Spotts G. Modeling to Predict Factor VIII Levels Associated with Zero Bleeds in Patients with Severe Hemophilia A Initiated on

Tertiary Prophylaxis. *Thromb Haemost.* 2020 May;120(5):728-736. doi: 10.1055/s-0040-1709519. Epub 2020 May 5. PMID: 32369844.

47. Бансал, А., Шкрєбко, В. Особливості передопераційної підготовки при лікуванні колінного суглобу у пацієнтів з гемофілією. *Експериментальна і клінічна медицина*, 2023. 92(2), 6-13. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.2.bas>

48. Wang SH, Chung CH, Chen YC, Cooper AM, Chien WC, Pan RY. Does hemophilia increase risk of adverse outcomes following total hip and knee arthroplasty? A propensity score-matched analysis of a nationwide, population-based study. *J Arthroplasty.* 2019 Oct;34(10):2329-36. doi: 10.1016/j.arth.2019.05.062. 42

49. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, Ma J, Shen B, Zhou ZK, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Sep 4;20(1):402. doi: 10.1186/s12891-019-2767-x.

50. Liawrungrueang W, Tangtrakulwanich B, Yuenyongviwat V. Soft tissue releasing and serial casting for management of flexion contracture after primary total knee arthroplasty in a patient with hemophilia. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Jun;83:105995. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105995. Epub 2021 May 21. PMID: 34049178; PMCID: PMC8170162.

51. Горяїнова НВ, Авер'янов ЄВ, Семеняка ВІ, Старіков ВА. Модуляції активності фактора зсідання крові VIII та скринінгової коагулограми у хворих на гемофілію А при проведенні ендопротезування колінного суглоба. *Гематологія і переливання крові.* 2019;(40):60-8.

52. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia.* 2017 Jul;23(4):511-20. doi: 10.1111/hae.13201.

53. Foppen W, Van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali WPTM, Fischer K. MRI predicts 5-year joint bleeding and development of arthropathy on radiographs in hemophilia. *Blood Adv.* 2020 Jan 14;4(1):113-21. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001238.

54. Li Z, Feng B, Du Y, Wang Y, Bian Y, Weng X. Complications of total knee arthroplasty in patients with haemophilia compared with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A 20-year single-surgeon cohort. *Haemophilia*. 2020 Sep;26(5):861-6. doi: 10.1111/hae.14115.
55. Tagliaferri A, Franchini M, Rivolta GF, Farace S, Quintavalle G, Coppola A. Pain assessment and management in haemophilia: A survey among Italian patients and specialist physicians. *Haemophilia*. 2018 Sep;24(5):766-73. doi: 10.1111/hae.13600.
- 119
56. Di Minno MND, Santoro C, Corcione A, Di Minno G, Martinelli M, Mancuso ME, et al. Pain assessment and management in Italian Haemophilia Centres. *Blood Transfus*. 2021 Jul;19(4):335-42. doi: 10.2450/2020.0085-20.
57. Liu Y, Liu YF, Meng HZ, Sun T, Gao P, Li ZZ, Zhang WQ. Total knee arthroplasty exhibits satisfactory long-term clinical efficacy in the treatment of hemophilia patients with stiff knees. *Front Surg*. 2023 Jan 6;9:1014844. doi: 10.3389/fsurg.2022.1014844. PMID: 36684259; PMCID: PMC9852766.
58. Rodriguez-Merchan EC. Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. *Blood Rev*. 2016 Sep;30(5):401-9. doi: 10.1016/j.blre.2016.04.008.
59. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res*. 2014 Nov;134(5):985-90. doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.023.
60. van Leeuwen FHP, Foppen W, de Jong PA, van Dijk WEM, Blokzijl J, Fischer K, Timmer MA. Ultrasound in addition to clinical assessment of acute musculoskeletal complaints in bleeding disorders: impact on patient management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Mar 15;8(2):102372. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102372. PMID: 38590365; PMCID: PMC10999475.

61. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x. PMID: 34168126.
62. Tolend M, Majeed H, Soliman M, Daruge P, Bordalo-Rodrigues M, Dertkigil SSJ, Gibikote S, Keshava SN, Stimec J, Dunn A, Li YJ, Blanchette V, Lundin B, Doria AS. Critical appraisal of the International Prophylaxis Study Group magnetic resonance image scale for evaluating haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2020 Jul;26(4):565-574. doi: 10.1111/hae.14032. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32497355.
63. Brakel BA, Sussman MS, Majeed H, Teitel J, Man C, Rayner T, Weiss R, Moineddin R, Blanchette V, Doria AS. T2 mapping magnetic resonance imaging of cartilage in hemophilia. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Aug 23;7(6):102182. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102182. PMID: 37767061; PMCID: PMC10520564.
64. Kloosterman FR, Zwagemaker AF, Bay-Jensen AC, Cnossen MH, Kruij MJHA, Leebeek FWG, Hemke R, Maas M, Fijnvandraat K, Gouw SC, Coppens M. Poor correlation between biomarkers and MRI-detected joint damage in a cross-sectional study of persons with nonsevere hemophilia A (DYNAMO study). *J Thromb Haemost*. 2023 Jul;21(7):1813-1823. doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.030. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37019364.
65. Bakeer N, Shapiro AD. Merging into the mainstream: the evolution of the role of point-of-care musculoskeletal ultrasound in hemophilia. *F1000Res*. 2019 Jul 9;8:F1000 Faculty Rev-1029. doi: 10.12688/f1000research.16039.1. PMID: 31431824; PMCID: PMC6619375.
66. Bakeer N, Dover S, Babyn P, Feldman BM, von Drygalski A, Doria AS, Ignas DM, Abad A, Bailey C, Beggs I, Chang EY, Dunn A, Funk S, Gibikote S, Goddard N, Hilliard P, Keshava SN, Kruse-Jarres R, Li Y, Lobet S, Manco-Johnson M, Martinoli C, O'Donnell JS, Papakonstantinou O, Pergantou H, Poonnoose P, Querol F, Srivastava A, Steiner B, Strike K, Timmer M, Tyrrell PN, Vidarsson L, Blanchette VS. Musculoskeletal ultrasound in hemophilia: Results and recommendations from a global

survey and consensus meeting. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 Jul 10;5(5):e12531. doi: 10.1002/rth2.12531. PMID: 34268464; PMCID: PMC8271584.

67. Ozülker T, Ozülker F, Derin E, Altun M, Aydoğan G, Türkkan E, et al. The efficacy of magnetic resonance imaging and x-ray in the evaluation of response to radiosynovectomy in patients with hemophilic arthropathy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011 Aug;20(2):38-44. doi: 10.4274/MIRT.25.

68. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F; Ultrasound in hemophilic arthropathy study group. Ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy: a proposal of definitions in a changing landscape. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Jan 3;8(1):102314. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102314. PMID: 38322151; PMCID: PMC10844857.

69. Keshava SN, Gibikote S, Doria AS. Imaging evaluation of hemophilia: musculoskeletal approach. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Nov;41(8):880-93. doi: 10.1055/s-0035-1564798.

70. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, Kruse-Jarres R, Steiner B, Quon DV, Bailey C, Hughes TH, Moore RE, Chang EY, von Drygalski A. Development and Reliability of the Joint Tissue Activity and Damage Examination for Quantitation of Structural Abnormalities by Musculoskeletal Ultrasound in Hemophilic Joints. *J Ultrasound Med.* 2019 Jun;38(6):1569-1581. doi: 10.1002/jum.14846. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30371941.

71. Mesleh Shayeb A, Barnes RFW, Hanacek C, Aguero P, Steiner B, Bailey C, Quon D, Kruse-Jarres R, von Drygalski A. Quantitative measurements of haemophilic joint tissues by point-of-care musculoskeletal ultrasound: Associations with clinical and functional joint outcome parameters. *Haemophilia.* 2021 Sep;27(5):866-875. doi: 10.1111/hae.14368. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34171150; PMCID: PMC9292691.

72. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, Von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses,

- inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015 Jul;21(4):530-7. doi: 10.1111/hae.12637. 63
73. Barnes RFW, Agüero P, Hanacek C, Flores A, Steiner B, Bailey C, Quon DV, Kruse-Jarres R, von Drygalski A. Consistency of serial ultrasonographic joint tissue measurements by the Joint tissue Activity and Damage Exam (JADE) protocol in relation to hemophilic joint health parameters. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Apr 15;24(1):299. doi: 10.1186/s12891-023-06419-5. PMID: 37061676; PMCID: PMC10105411.
74. Gallastegui N, Steiner B, Agüero P, Bailey C, Kruse-Jarres R, Quon DV, Hanacek C, Volland LM, Barnes R, von Drygalski A. The role of point-of-Care Musculoskeletal Ultrasound for Routine Joint evaluation and management in the Hemophilia Clinic - A Real World Experience. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec 21;23(1):1111. doi: 10.1186/s12891-022-06042-w. PMID: 36539778; PMCID: PMC9768915.
75. Muça-Perja M, Riva S, Grochowska B, Mangiafico L, Mago D, Gringeri A. Ultrasonography of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):364-8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02672.x. 66
76. Nagao A, Orita S, Fukutake K, Takedani H. Integrating musculoskeletal ultrasound as a shared decision-making tool in hemophilia care: observations from a 3-year study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Jul 14;8(5):102511. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102511. PMID: 39192870; PMCID: PMC11347854.
77. Soliman M, Daruge P, Dertkigil SSJ, De Avila Fernandes E, Negrao JR, de Aguiar Vilela Mitraud S, Sakuma ETI, Fernandes ARC, Zhang N, Huo A, Li YJ, Zhou F, Rodrigues BM, Mohanta A, Blanchette VS, Doria AS. Imaging of haemophilic arthropathy in growing joints: pitfalls in ultrasound and MRI. *Haemophilia*. 2017 Sep;23(5):660-672. doi: 10.1111/hae.13249. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28574216.
78. Di Minno MN, Ambrosino P, Quintavalle G, Coppola A, Tagliaferri A, Martinoli C, et al. Assessment of hemophilic arthropathy by ultrasound: where do we

- stand? *Semin Thromb Hemost.* 2016 Jul;42(5):541-9. doi: 10.1055/s-0036-1579640.
- 79 Zhang N, Yang S, Zwagemaker AF, Huo A, Li YJ, Zhou F, et al. A semiquantitative color Doppler ultrasound scoring system for evaluation of synovitis in joints of patients with blood-induced arthropathy. *Insights Imaging.* 2021 Sep 25;12(1):132. doi: 10.1186/s13244-021-01043-0.
80. Кались А.С., Горак А.Р. Значення ультрасонографії у діагностиці гемофілічних артропатій. *health-ua.com.* 2020. №5. Режим доступу: <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/gematologiiia/62972-znachennya-ultrasonograf-udagnostitc-gemoflchnih-artropatj>
81. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2017 Mar;23(2):e141-e143. doi: 10.1111/hae.13147
82. Авер'янов, Є., Шкрєбко, В. Особливості гемостазу в пацієнтів з гемофілічною артропатією колінного суглоба у періопераційному періоді. *ТРАВМА,* 2024. 25(4), 146–152. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.25.2024.988>
83. Kessi EMCJ, Maslouhi K, Guelzim Y, Belkouchi L, Allali N, Chat L, El Haddad S. Severe Hemophilic Arthropathy of the Knee: MRI Has Its Place. *Glob Pediatr Health.* 2024 Oct 3;11:2333794X241280116. doi: 10.1177/2333794X241280116. PMID: 39381790; PMCID: PMC11459556.
84. Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Ucerro-Lozano R, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. *J Blood Med.* 2022 Oct 17;13:589-601. doi: 10.2147/JBM.S343924. PMID: 36277171; PMCID: PMC9586168.
85. Doria AS, Keshava SN, Mohanta A, Jarrin J, Blanchette V, Srivastava A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Mar;204(3):W336-47. doi: 10.2214/AJR.14.12501. 74

86. Donoso-Úbeda E, Pérez-Llanes R, Meroño-Gallut J, Ucerro-Lozano R, Cuesta-Barriuso R. Foam roller-based self-induced myofascial therapy in patients with hemophilic knee arthropathy: a multicenter, single-blind, randomized clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023 Dec;59(6):763-771. doi: 10.23736/S1973-9087.23.07944-3. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37869759; PMCID: PMC10795767.
87. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2112-2121. doi: 10.1111/jth.15444. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34197690; PMCID: PMC8456897.
88. De la Corte-Rodríguez H, Bystrická L, Ball N, Olsen S, Golden K, Hakimi Z, Kragh N. Assessment of joint health in patients receiving prophylaxis for haemophilia A: a cross-sectional survey in five European countries. *BMJ Open*. 2024 Sep 10;14(9):e082204. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082204. PMID: 39260833; PMCID: PMC11409238.
89. Solimeno LP, Pasta G. Knee and ankle arthroplasty in hemophilia. *J Clin Med*. 2017 Nov 22;6(11):107. doi: 10.3390/jcm6110107
90. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, Wilkinson L. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 May 2;16(1):84. doi: 10.1186/s12955-018-0908-9. PMID: 29720192; PMCID: PMC5932770.
91. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):e141-e143. doi: 10.1111/hae.13147.
92. Stromer W, Pabinger I, Ay C, Crevenna R, Donnerer J, Feistritzer C, Hemberger S, Likar R, Sevelde F, Thom K, Wagner B, Streif W. Pain management in hemophilia: expert recommendations. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Oct;133(19-20):1042-1056. doi: 10.1007/s00508-020-01798-4. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33661391; PMCID: PMC8500904.

93. Visweshwar N, Zhang Y, Joseph H, Jaglal M, Ayala I. Chronic pain in patients with hemophilia: is it preventable? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020 Sep;31(6):346-352. doi: 10.1097/MBC.0000000000000939. PMID: 32815911.
94. Feldberg G, Ricciardi JBS, Zorzi AR, Yamaguti-Hayakawa GG, Ozelo MC. Promoting pain coping skills in haemophilia: A remote intervention integrating exercise and pain education. *Haemophilia*. 2024 May;30(3):800-808. doi: 10.1111/hae.14991. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38523258.
95. Moreno-Segura N, Pérez-Alenda S, García-Dasí M, Carrasco JJ, Marqués-Sulé E, Querol F, Bonand S, Aguilar-Rodríguez M. Effectiveness of therapeutic exercise and cognitive-behavioural therapy combined protocol on functionality, pain and joint health in people with haemophilia: Secondary analysis of a controlled trial. *Haemophilia*. 2023 Mar;29(2):629-639. doi: 10.1111/hae.14735. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36571803.
96. Rodriguez-Merchan EC. Hemophilic arthropathy: how to diagnose subclinical bleeding early and how to orthopedically treat a damaged joint. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jul-Dec;16(9):651-658. doi: 10.1080/17474086.2023.2232547. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37392151.
97. Mahagna AA, Annunziata S, Torriani C, Jannelli E, Mascia B, Montagna A, Mosconi M, Mattia C, Pasta G. Perioperative Pain Management in Hemophilic Patient Undergoing Orthopedic Surgery: A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2024 Oct 8;12(19):2007. doi: 10.3390/healthcare12192007. PMID: 39408188; PMCID: PMC11475796.
98. Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with hemophilic arthropathy. *PLoS One*. 2021 Apr 7;16(4):e0248952. doi: 10.1371/journal.pone.0248952. PMID: 33826621; PMCID: PMC8026024.

99. Nomura S. Current Status and Challenges in Delivering Comprehensive Care for Patients with Hemophilia. *J Blood Med.* 2023 Dec 15;14:629-637. doi: 10.2147/JBM.S446204. PMID: 38125786; PMCID: PMC10730945.
100. St-Louis J, Chowdary P, Dolan G, Goodyear D, Strike K, Pollard D, Teitel J. Multidisciplinary Team Care of Patients with Hemophilic Arthropathy: A Qualitative Assessment of Contemporary Practice in the UK and Canada : Canada/UK: MDT Practices for Hemophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022 Jan-Dec;28:10760296211070002. doi: 10.1177/10760296211070002. PMID: 35060765; PMCID: PMC8796082.
101. Arcudi S, Gualtierotti R, Scalabrino E, Clerici M, Hassan S, Begnozzi V, Boccalandro EA, Novembrino C, Valsecchi C, Palla R, Peyvandi F. Predictive parameters for spontaneous joint bleeding during emicizumab prophylaxis. *Blood Adv.* 2024 Jun 11;8(11):2901-2907. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012285. PMID: 38531053; PMCID: PMC11176939.
102. Cheng K, Li XP, Yu JL. Related studies of rehabilitation therapy after the total knee arthroplasty. *Chin J Rehab Theory Pract.* 2006;2006:875-6. 91
103. Rodriguez-Merchan EC. Hemophilic arthropathy: a teaching approach devoted to hemophilia treaters in under-development countries. *Expert Rev Hematol.* 2021 Oct;14(10):887-896. doi: 10.1080/17474086.2021.1977118. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34482789.
104. Battafarano G, Lancellotti S, Sacco M, Rossi M, Terreri S, Di Gregorio J, Di Giuseppe L, D'Agostini M, Porzio O, Di Gennaro L, Tardugno M, Pelle S, Minisola S, Toniolo RM, Luciani M, Del Fattore A, De Cristofaro R. Effects of coagulation factors on bone cells and consequences of their absence in haemophilia a patients. *Sci Rep.* 2024 Oct 23;14(1):25001. doi: 10.1038/s41598-024-75747-w. PMID: 39443571; PMCID: PMC11499919.
105. Vendittoli PA, Pellei K, Desmeules F, Massé V, Loubert C, Lavigne M, et al. Enhanced recovery short-stay hip and knee joint replacement program improves

patients outcomes while reducing hospital costs. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019 Nov;105(7):1237-43. doi: 10.1016/j.otsr.2019.08.013.

106. Горяїнова НВ, Авер'янов ЄВ, Семеняка ВІ, Старіков ВА. Модуляції активності фактора зсідання крові VIII та скринінгової коагулограми у хворих на гемофілію А при проведенні ендопротезування колінного суглоба. *Гематологія і переливання крові.* 2019;(40):60-8.

107. Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, Mancuso ME, Klamroth R, O'Hara J, Santagostino E, Matsushita T, Kessler C. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev.* 2019 May;35:43-50. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.002. Epub 2019 Mar 3. PMID: 30922616.

108. Yin DL, Lin JM, Li YH, Chen P, Zeng MD. Short-term outcome of total knee replacement in a patient with hemophilia: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2023 Apr 26;11(12):2788-2795. doi: 10.12998/wjcc.v11.i12.2788. PMID: 37214564; PMCID: PMC10198112.

109. Ivanova HA, Grudeva-Popova Z, Deneva T, Tsvetkova S, Mateva N. A single-center study of bone mineral density in adult patients with severe hemophilia A in correlation with markers of bone metabolism. *Folia Med (Plovdiv).* 2023 Feb 28;65(1):87-92. doi: 10.3897/folmed.65.e75414. PMID: 36855979.

110. Gualtierotti R, Tafuri F, Arcudi S, Solimeno PL, Acquati J, Landi L, et al. Current and emerging approaches for pain management in hemophilic arthropathy. *Pain Ther.* 2022 Mar;11(1):1-15. doi: 10.1007/s40122-021-00345-x.

111. Rodriguez-Merchan EC. The role of intraarticular injections of hyaluronic acid in joint pain relief in hemophilic arthropathy. *Expert Rev Hematol.* 2023 Jul-Dec;16(11):811-817. doi: 10.1080/17474086.2023.2271660. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37837349.

112. Carcao M, Hilliard P, Escobar MA, Solimeno L, Mahlangu J, Santagostino E. Optimising musculoskeletal care for patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2015 Dec;95 Suppl 81:11-21. doi: 10.1111/ejh.12581.
113. Gao ZZ, Yang H, Liu WB, Xu C, Xiang SC, Wang LC, Mao YJ. Physical therapy for end-stage hemophilic arthropathy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Nov 27;24(1):916. doi: 10.1186/s12891-023-07056-8. PMID: 38012586; PMCID: PMC10680260.
114. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021 Feb;27 Suppl 3(Suppl 3):96-102. doi: 10.1111/hae.14025. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32490595; PMCID: PMC7984224.
115. Caviglia H, Landro ME, Oneto P, Cambiaggi G, Galatro G, Berni M, Caliozna L, Carrera Silva EA, Pasta G. Treatment of Chronic Haemophilic Synovitis with PRP: Clinical and In Vitro Studies. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 23;25(17):9140. doi: 10.3390/ijms25179140. PMID: 39273089; PMCID: PMC11395128.
116. Di Minno MND, Napolitano M, Giuffrida AC, Baldacci E, Carulli C, Boccalandro E, Bruno C, Forneris E, Ricca I, Passeri W, Martinelli M, Rivolta GF, Solimeno LP, Martinoli C, Rocino A, Pasta G; Italian Association of Haemophilia Centres Musculoskeletal Working Group. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(4):871-883. doi: 10.1111/bjh.17919. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34923621; PMCID: PMC9299781.
117. McGuinn C. A roadmap for better management for synovitis in haemophilia. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(4):812-813. doi: 10.1111/bjh.17967. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34923629.
118. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, Briggs PJ, Frostick S, Giangrande P, Wilde J, Thachil J, Chowdary P; Musculoskeletal Working Party of the UKHCDO. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'

- Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):511-520. doi: 10.1111/hae.13201. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28370924.
119. Querol-Giner M, Pérez-Alenda S, Aguilar-Rodríguez M, Carrasco JJ, Bonanad S, Querol F. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2017 Nov;23(6):e497-e503. doi: 10.1111/hae.13326. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28891593.
120. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Alvarez-Roman MT, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy for the Treatment of Chronic Hemophilic Synovitis: An Old Technique, but Still Very Effective. *J Clin Med*. 2022 Dec 16;11(24):7475. doi: 10.3390/jcm11247475. PMID: 36556091; PMCID: PMC9788214.
121. Rodriguez-Merchan EC. Synovitis in hemophilia: preventing, detecting, and treating joint bleeds. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jul-Dec;16(7):525-534. doi: 10.1080/17474086.2023.2209717. Epub 2023 May 3. PMID: 37119182.
122. le Doré S, Grinda N, Ferré E, Roussel-Robert V, Frotscher B, Chamouni P, Meunier S, Bayart S, Dolimier E, Truong-Berthoz F, de Raucourt E. The Hemarthrosis-Simulating Knee Model: A Useful Tool for Individualized Education in Patients with Hemophilia (GEFACET Study). *J Blood Med*. 2021 Mar 9;12:133-138. doi: 10.2147/JBM.S280032. PMID: 33727876; PMCID: PMC7955736.
123. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014 Oct 17;5:207-18. doi: 10.2147/JBM.S50644. PMID: 25378964; PMCID: PMC4207585.
124. Ernstbrunner L, Hingsammer A, Catanzaro S, Sutter R, Brand B, Wieser K, et al. Long-term results of total knee arthroplasty in haemophilic patients: an 18-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Nov;25(11):3431-3438. doi: 10.1007/s00167-016-4340-6.
125. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: A review of

consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018 Mar;24(2):299-306. doi: 10.1111/hae.13383.

126. Kubeš R, Salaj P, Hromádka R, Včelák J, Kuběna AA, Frydrychová M, et al. Range of motion after total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 May 22;19(1):162. doi: 10.1186/s12891-018-2080-0.

127. Rodriguez-Merchan EC. Primary Total Knee Arthroplasty in Hemophilia and Allied Disorders: Revision Rates and Their Causes. *Arch Bone Jt Surg*. 2024;12(6):428-432. doi: 10.22038/ABJS.2024.76697.3544. PMID: 38919738; PMCID: PMC11195035.

128. Авер'янов Є.В., Шкрєбко В.О. Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглобу при гемофілії. Актуальні проблеми транспортної медицини 2023 №3(73) DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254462>

129. Li Z, Feng B, Du Y, Wang Y, Bian Y, Weng X. Complications of total knee arthroplasty in patients with haemophilia compared with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A 20-year single-surgeon cohort. *Haemophilia*. 2020 Sep;26(5):861-866. doi: 10.1111/hae.14115. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32720447

130. Moore MF, Tobase P, Allen DD. Meta-analysis: outcomes of total knee arthroplasty in the haemophilia population. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e275-85. doi: 10.1111/hae.12885.

131. Beckers G, Massé V, Vendittoli PA, Morcos MW. Primary total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *EFORT Open Rev*. 2023 Nov 1;8(11):830-840. doi: 10.1530/EOR-23-0101. PMID: 37909693; PMCID: PMC10646519.

132. Feng B, Wang Y, Dong X, Li Z, Lin J, Weng X. Long-term clinical outcomes following total knee arthroplasty in patients with hemophilic arthropathy: a single-surgeon cohort after a 10- to 17-year follow-up. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jun 20;136(12):1478-1484. doi: 10.1097/CM9.0000000000002677. Epub 2023 May 5. PMID: 37154057; PMCID: PMC10278706.

133. Rodriguez-Merchan EC, Mosconi M, De la Corte-Rodriguez H, Jannelli E, Pasta G. Total Knee Arthroplasty in People with Hemophilia: Higher Incidence of Periprosthetic Joint Infection and 1-Year Revision/Re-Operation than the General Population and Lower Prosthetic Survival When Early Postoperative Bleeding Complications Occurred: Current Literature Review. *J Clin Med*. 2024 Apr 22;13(8):2447. doi: 10.3390/jcm13082447. PMID: 38673720; PMCID: PMC11051197.
134. Goker B, Caglar O, Kinikli GI, Aksu S, Tokgozoglu AM, Atilla B. Postoperative bleeding adversely affects total knee arthroplasty outcomes in hemophilia. *Knee*. 2022 Dec;39:261-268. doi: 10.1016/j.knee.2022.10.001. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36283284.
135. Boettner F, Sculco P, Faschingbauer M, Rueckl K, Windhager R, Kasperek MF. Clinical outcome of posterior-stabilized total knee arthroplasty using an increased flexion gap in patients with preoperative stiffness. *Bone Joint J*. 2020 Apr;102-B(4):426-433. doi: 10.1302/0301-620X.102B4.BJJ-2018-1404.R3. PMID: 32228087.
136. Magan AA, Dunseath O, Armonis P, Fontalis A, Kayani B, Haddad FS. Tourniquet use in total knee arthroplasty and the risk of infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Exp Orthop*. 2022 Jul 1;9(1):62. doi: 10.1186/s40634-022-00485-9. PMID: 35776268; PMCID: PMC9249956.
137. Angerame MR, Eschen CL, Johnson RM, Jennings JM, Dennis DA. Ten-Year Follow-Up of High-Flexion Versus Conventional Total Knee Arthroplasty: A Matched-Control Study. *J Arthroplasty*. 2021 Aug;36(8):2795-2800. doi: 10.1016/j.arth.2021.03.017. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33810919.
138. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: A review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018 Mar;24(2):299-306. doi: 10.1111/hae.13383. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29193440.

139. Carulli C, Innocenti M, Tambasco R, Perrone A, Civinini R. Total Knee Arthroplasty in Haemophilia: Long-Term Results and Survival Rate of a Modern Knee Implant with an Oxidized Zirconium Femoral Component. *J Clin Med*. 2023 Jun 28;12(13):4356. doi: 10.3390/jcm12134356. PMID: 37445391; PMCID: PMC10342735.
140. Zygogiannis K, Kouramba A, Kalatzis D, Christidi SD, Katsarou O, Varaklioti A, Thivaos GC. Outcome measures analysis following total knee arthroplasty in patients with severe haemophilic arthropathy of the knee. *Biomed Rep*. 2024 Apr 29;20(6):98. doi: 10.3892/br.2024.1786. PMID: 38765856; PMCID: PMC11099587.
141. Kim KI, Kim DK, Juh HS, Khurana S, Rhyu KH. Robot-assisted total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2016 May;22(3):446-52. doi: 10.1111/hae.12875. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26856395
142. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR. Hemophilic Arthropathy. *Orthopedics*. 2017 Nov 1;40(6):e940-6. doi: 10.3928/01477447-20170619-05.
143. Barrett MC, Wilkinson FO, Blom AW, Whitehouse MR, Kunutsor SK. Incidence, temporal trends and potential risk factors for aseptic loosening following primary unicompartmental knee arthroplasty: A meta-analysis of 96,294 knees. *Knee*. 2021 Aug;31:28-38. doi: 10.1016/j.knee.2021.04.005. 126
144. Yang J, Heckmann ND, Nahhas CR, Salzano MB, Ruzich GP, Jacobs JJ, et al. Early outcomes of a modern cemented total knee arthroplasty : is tibial loosening a concern? *Bone Joint J*. 2021 Jun;103-B(6 Supple A):51-8. doi: 10.1302/0301-620X.103B6.BJJ-2020-1972.R1.
145. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31869071.
146. Pathak N, Munger AM, Charifa A, Laskin WB, Bisson E, Kupfer GM, Rubin LE. Total knee arthroplasty in hemophilia A. *Arthroplast Today*. 2020 Mar 6;6(1):52-58.e1. doi: 10.1016/j.artd.2019.12.008. PMID: 32211475; PMCID: PMC7083729.

147. Park YS, Shin WJ, Kim KI. Comparison of continuous infusion versus bolus injection of factor concentrates for blood management after total knee arthroplasty in patients with hemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Aug 22;18(1):356. doi: 10.1186/s12891-017-1720-0.
148. Zi Jie SS, Lau Cheng Kiang A, Lee Yee Han D. Recurrent Hemarthrosis After Total Knee Arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2021 Jun 1;9:101-105. doi: 10.1016/j.artd.2021.04.010. PMID: 34141845; PMCID: PMC8184407.
149. Rizzo AR, Zago M, Carulli C, Innocenti M. Orthopaedic procedures in haemophilia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017 May-Aug;14(2):197-199. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.197. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29263733; PMCID: PMC5726209.
150. Liddle AD, Rodriguez-Merchan EC. Evidence-Based Management of the Knee in Hemophilia. *JBJS Rev*. 2017 Aug;5(8):e12. doi: 10.2106/JBJS.RVW.16.00100. 133
151. Rodriguez-Merchan EC, Romero-Garrido JA, Gomez-Cardero P. Multimodal blood loss prevention approach including intra-articular tranexamic acid in primary total knee arthroplasty for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e318-20. doi: 10.1111/hae.12942. 134
152. Gillinov SM, Burroughs PJ, Moore HG, Rubin LE, Frumberg DB, Grauer JN. Total Hip Arthroplasty in Patients With Classic Hemophilia: A Matched Comparison of 90-Day Outcomes and 5-Year Implant Survival. *J Arthroplasty*. 2022 Jul;37(7):1333-1337. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.107. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257821; PMCID: PMC9177736.
153. Wang R, Wang Z, Gu Y, Zhang J, Wang P, Tong P, et al. Total knee arthroplasty in patients with haemophilic arthropathy is effective and safe according to the outcomes at a mid-term follow-up. *J Orthop Traumatol*. 2022 Jul 11;23(1):31. doi: 10.1186/s10195-022-00648-5
154. Migliorini F, Feierabend M, Hofmann UK. Fostering Excellence in Knee Arthroplasty: Developing Optimal Patient Care Pathways and Inspiring Knowledge

Transfer of Advanced Surgical Techniques. *J Healthc Leadersh.* 2023 Nov 21;15:327-338. doi: 10.2147/JHL.S383916. PMID: 38020721; PMCID: PMC10676205.

155. Mortazavi SJ, Bagheri N, Farhoud A, Hadi Kalantar S, Ghadimi E. Total Knee Arthroplasty in Patients with Hemophilia: What Do We Know? *Arch Bone Jt Surg.* 2020 Jul;8(4):470-478. doi: 10.22038/abjs.2019.42247.2149. PMID: 32884968; PMCID: PMC7443072.

156. Аверьянов ЕВ, Семеняка ВИ, Асса АВ. Диагностическое значение ультразвукографии коленных суставов у пациентов с гемофилией. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2021;7(2):191-6.

157. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Alvarez-Roman T, Gomez-Cardero P, Encinas-Ullan CA, Jimenez-Yuste V. Complications and Implant Survival of Total Knee Arthroplasty in People with Hemophilia. *J Clin Med.* 2022 Oct 23;11(21):6244. doi: 10.3390/jcm11216244. PMID: 36362472; PMCID: PMC9658035.

158. Challoumas D, Munn D, Stockdale H, Ng N, McCormick M, Altell T, Joiya S, Horton J, Jones B. Outcomes of total hip and knee arthroplasty in special populations: a synopsis and critical appraisal of systematic reviews. *Arthroplasty.* 2023 Jul 6;5(1):34. doi: 10.1186/s42836-023-00190-7. PMID: 37408050; PMCID: PMC10324116.

159. Zhu W, He X, Xia Z, Zhai J, Weng X. Hemophilic arthropathy in a patient with multi-joint replacement: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(29):e11163. doi: 10.1097/MD.00000000000011163. PMID: 30024499; PMCID: PMC6086521.

160. Carulli C, Daniele G, Linari S, Pieri L, Littera M, Mazzetti M, Tamburini C, Prisco D, Castaman G. Major Orthopaedic Surgery in Persons with Haemophilia A with and without Inhibitors Treated by Emicizumab: A Mid-Term, Large, and Successful Series at a Single Center. *J Clin Med.* 2024 Apr 30;13(9):2646. doi: 10.3390/jcm13092646. PMID: 38731175; PMCID: PMC11084841.

161. Evans MS, Davis C, Eyster ME. Total knee replacement with and without emicizumab: a unique comparison of perioperative management. *Blood Adv*. 2020 Mar 10;4(5):855-857. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001060. PMID: 32126140; PMCID: PMC7065482.
162. Okamoto S, Suzuki N, Suzuki A, Suzuki S, Tamura S, Suzuki M, Takahashi N, Kojima T, Kanematsu T, Kojima T, Kiyoi H, Ishiguro N, Matsushita T. Successful Perioperative Combination of High-Dose FVIII Therapy Followed by Emicizumab in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors. *TH Open*. 2019 Dec 5;3(4):e364-e366. doi: 10.1055/s-0039-3401001. PMID: 31815248; PMCID: PMC6894946.
163. Witkop ML, Peerlinck K, Luxon BA. Medical co-morbidities of patients with haemophilia: pain, obesity and hepatitis C. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 5:47-53. doi: 10.1111/hae.12996
164. Видиборець СВ, Дерпак ЮЮ, Попович ЮЮ. Гемофілія. *Семейная медицина*. 2018;(6):61-6
165. Wang R, Wang Z, Gu Y, Zhang J, Wang P, Tong P, et al. Total knee arthroplasty in patients with haemophilic arthropathy is effective and safe according to the outcomes at a mid-term follow-up. *J Orthop Traumatol*. 2022 Jul 11;23(1):31. doi: 10.1186/s10195-022-00648-5.
166. Shimonishi N, Sasai K, Ogiwara K, Furukawa S, Nakajima Y, Mizumachi K, Yada K, Takeyama M, Shima M, Mizuno N, Nogami K. Longitudinal dynamic changes in factor VIII inhibitor titers in patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol*. 2023 Dec;118(6):690-698. doi: 10.1007/s12185-023-03667-y. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37803190.
167. Shen MC, Chou SC, Chiou SS, Lin PC, Chen YC, Lin HY, Lee YC, Huang CE, Weng TF, Huang TH, Chung CY, Chen JS, Chen SH, Cheng SN, Hsiao CC, Huang YM, Chen SH, Yu YB, Lin SC, Lin CY, Peng CT, Wang JD; Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis study group. Efficacy, safety and cost of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: A nationwide observational

study in Taiwan. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1499-1508. doi: 10.1111/hae.14880. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37819166.

168. Lefèvre CR, Jaffré A, Pontis A, Nedelec-Gac F, Guéret P, Gouin-Thibault I, Fraisse B, Bayart S, Guillet B. Management of a High-Risk Surgery with Emicizumab and Factor VIII in a Child with a Severe Hemophilia A and Inhibitor. *TH Open*. 2021 May 12;5(2):e163-e165. doi: 10.1055/s-0041-1728667. PMID: 34007955; PMCID: PMC8116169., Jaffré A, Pontis A, Nedelec-Gac F, Guéret P, Gouin-Thibault I, Fraisse B, Bayart S, Guillet B. Management of a High-Risk Surgery with Emicizumab and Factor VIII in a Child with a Severe Hemophilia A and Inhibitor. *TH Open*. 2021 May 12;5(2):e163-e165. doi: 10.1055/s-0041-1728667. PMID: 34007955; PMCID: PMC8116169.

169. Carulli C, Innocenti M, Linari S, Morfini M, Castaman G, Innocenti M. Joint replacement for the management of haemophilic arthropathy in patients with inhibitors: A long-term experience at a single Haemophilia centre. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):e93-e101. doi: 10.1111/hae.14169. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997896.

170. Poston JN, Kruse-Jarres R. Perioperative hemostasis for patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):586-593. doi: 10.1182/hematology.2022000387. PMID: 36485165; PMCID: PMC9820308.

171. Tanevski A, Ciuntu BM, Badulescu OV, Buescu DO, Zuzu MM, Lutenco V, Mihailov R, Cirdeiu C, Vintila D, Lozneau LG, Andronic D, Georgescu SO. Surgical Emergencies in Patients with Hemophilia A-What to Expect. *Healthcare (Basel)*. 2024 Mar 7;12(6):610. doi: 10.3390/healthcare12060610. PMID: 38540574; PMCID: PMC10970402.

172. Rodriguez-Merchan EC. Patient dissatisfaction after total knee arthroplasty for hemophilic arthropathy and osteoarthritis (non-hemophilia patients). *Expert Rev Hematol*. 2016 Jan;9(1):59-68. doi: 10.1586/17474086.2016.1112263. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561009.

173. Kalkışım M, Okutan AE, Saraç Ü, Kerimoğlu S. The mid-term clinical outcomes of total knee arthroplasty in the management of end-stage hemophilic arthropathy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2022 Mar;56(2):94-99. doi: 10.5152/j.aott.2022.21131. PMID: 35416159; PMCID: PMC9612652.
174. Wu Y, Xue H, Zhang W, Wu Y, Yang Y, Ji H. Application of enhanced recovery after surgery in total knee arthroplasty in patients with haemophilia A: A pilot study. *Nurs Open.* 2020 Aug 28;8(1):80-86. doi: 10.1002/nop2.605. PMID: 33318814; PMCID: PMC7729805.
175. Chowdary P, Holmström M, Mahlangu JN, Ozelo MC, Pabinger I, Pasi KJ, Ragni MV, Shapiro A, Barnowski C, Lethagen S. Managing surgery in hemophilia with recombinant factor VIII Fc and factor IX Fc: Data on safety and effectiveness from phase 3 pivotal studies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Jul 26;6(5):e12760. doi: 10.1002/rth2.12760. PMID: 35910942; PMCID: PMC9326287.
176. Hermans C, Apte S, Santagostino E. Invasive procedures in patients with haemophilia: Review of low-dose protocols and experience with extended half-life FVIII and FIX concentrates and non-replacement therapies. *Haemophilia.* 2021 Feb;27 Suppl 3:46-52. doi: 10.1111/hae.13978. Epub 2020 May 29. PMID: 32469134.
177. Frassanito L, Vergari A, Nestorini R, Cerulli G, Placella G, Pace V, Rossi M. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in hip and knee replacement surgery: description of a multidisciplinary program to improve management of the patients undergoing major orthopedic surgery. *Musculoskelet Surg.* 2020 Apr;104(1):87-92. doi: 10.1007/s12306-019-00603-4. Epub 2019 May 3. PMID: 31054080.
178. Abdrakhmanova ZhS, Rakhimzhanova RI, Zhunusov ET, Pivovarova IA, Sultangereev AB, Zagurskaia EA, Kaldybaev MM, Zhansagimova ZS. [Radiodiagnosis and knee joint replacement in hemophilic arthropathies in Kazakhstan residents]. *Ter Arkh.* 2014;86(5):83-7. PMID: 25026807.
179. Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2024). Особливості структурно-функціональних порушень колінного суглоба при різних стадіях гемофілічної

артропатії. *Вісник морської медицини*, 4(105), 10-20.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14567376>

180. Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2024). Особливості тотального ендопротезування колінного суглоба в пацієнтів із гемофілічною артропатією.

Вісник Вінницького національного медичного університету, 28(4), 633-638

[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-09)

Список публікацій здобувача

1. [5] Авер'янов, Є., & Шкрєбко, В. (2024). Особливості гемостазу в пацієнтів з гемофілічною артропатією колінного суглоба у періопераційному періоді. *ТРАВМА*, 25(4), 146–152. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.25.2024.988> (Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів. Здобувач брав участь у виконанні аналізу та статистичному опрацюванні результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)
2. [41] Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2023). Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з ураженнями колінного суглобу при гемофілії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*, 3(73). <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254462> (Здобувачем проведено аналіз та статистичну обробку даних результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)
3. [47] Бансал, А., & Шкрєбко, В. (2023). Особливості передопераційної підготовки при лікуванні колінного суглобу у пацієнтів з гемофілією. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(2), 6-13. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.2.bas> (Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментально-лабораторні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив підготовку пацієнтів до операції та їх післяопераційне спостереження, виконав аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, висновки сформував спільно з Бансалом А., підготував статтю до друку).
4. [179] Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2024). Особливості структурно-функціональних порушень колінного суглоба при різних стадіях гемофілічної артропатії. *Вісник морської медицини*, 4(105), 10-20. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14567376> (Здобувачем проведено аналіз та

статистичну обробку даних результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)

5. [180] Авер'янов, Є. В., & Шкрєбко, В. О. (2024). Особливості тотального ендопротезування колінного суглоба в пацієнтів із гемофілічною артропатією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(4), 633-638 [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-09) *(Здобувачем проведено аналіз та статистичну обробку даних результатів, висновки сформував спільно з Авер'яновим Є.В., написав та підготував статтю до друку)*

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практичні читання імені Є.Т. Скляренка “Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров’я”, Бансал Алок, Даниленко І.В., Авер'янов Є.В., Шкрєбко В.О. 17.12.2021 (Київ) (Усна доповідь)
2. Особливості передопераційної підготовки при лікуванні колінного суглобу у пацієнтів з гемофілією. Бансал Алок, Авер'янов Є.В., Даниленко І.В., Шкрєбко В.О. Міжнародний симпозіум “Сучасні технології медичного матеріалознавства в ортобіології” Київ, 20 жовтня 2023 р. (Постерна доповідь)
3. Бансал Алок, Шкрєбко В.О. Ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією // Програма медичного форуму «Вибрані питання ортопедії». – 25 лютого 2023 р. – Київ, Україна. – С. 9. (Усна доповідь)
4. Шкрєбко В., Бур'янов О.А., Бансал А., Даниленко І.В. Особливості передопераційної підготовки до тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гемофілією // Програма науково-практичної конференції «Інтегративна медицина: досягнення та перспективи», 27 травня 2023 р. Київ-Маріуполь: Видавничий дім «Заславський», 2023 (Постерна доповідь)

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ (сканкопії)

Затверджую
 Директор
 КНП «БРОВАРСЬКА БАГАТОПРОФІЛЬНА
 КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»
 Валентин БАГНЮК
 « 30 » Грудня 2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: Оптимізація хірургічного лікування колінного суглоба при гемофілії
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (01601, м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13).
3. Автори: Авер'янов С.В., Бансал А., Шкрєбко В.О.
4. Джерело інформації: Статті:
 1. Бансал, А., & Шкрєбко, В. (2023). Особливості передопераційної підготовки при лікуванні колінного суглобу у пацієнтів з гемофілією. *Експериментальна і клінічна медицина*, 92(2), 6-13. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.2.bas>
 2. Averyanov E. V., Shkrebko V. O. Analysis of the results of surgical treatment of the knee joint in hemophilia Actual problems of transport medicine / 2023;3(73):125-131. ISSN 1818-9385

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254528>
5. Де і коли впроваджено: відділення травматології та ортопедії
6. Строки впровадження: вересень 2021 – вересень 2024
7. Загальна кількість спостережень: 7
8. Ефективність впровадження: покращення результатів лікування пацієнтів з ураженням колінного суглоба при гемофілії
9. Зауваження, пропозиції: рекомендувати для подальшого впровадження в практику охорони здоров'я.

Відповідальна за впровадження особа:
 завідувач відділення
 травматології та ортопедії



Бородін Д.В.

Інформаційна схема про накопичення матеріалів дослідження.

<p>Найменування джерел інформації, що вивчались</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Медична карта стаціонарного хворого Ф.003/У 2. Статистична карта хворого, який вибув із стаціонару (Ф.066/У) 3. Журнали стаціонарних хворих 5. Журнали приймального відділення 6. Журнали обліку операцій 7. Довідки, інформаційні листи
<p>Об'єм і період дослідження</p>	<p>123 пацієнти з гемофілією та переважним ураженням колінного суглоба за період 2008-2023 р.</p>
<p>Спосіб накопичення матеріалу</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заповнення карток обліку 2. Уведення в пам'ять комп'ютерної системи 3. Загальний аналіз, внесення в розрахункові таблиці
<p>Одиниця спостереження</p>	<p>1. Пацієнт з гемофілією та ураженням колінного суглоба</p>
<p>Методи дослідження</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Клінічний 2. Клініко-гематологічний 3. Експертної оцінки 4. Інструментальний 5. Лабораторний 6. Статистичний

Шкала KSS

Колінні бали

Біль	Бали	Дефіцит активного розгинання	Бали
Немає	50	0°	0
Легка періодична	45	Менше 10°	-10
Легка при використанні сходів	40	10-20°	-15
Легка при ході та використанні сходів	30	Більше 20°	-20
Помірна/ Періодична	20	Згинальна контрактура	Бали
Помірна, що продовжується	10	Менше 5°	0
Сильна	0	5-10°	-2
Амплітуда рухів	Бали	10-15°	-5
0-5°	1	15-20°	-10
6-10°	2	Більше 20°	-15
11-15°	3	Вісь (варус-вальгус)	Бали
16-20°	4	0°	-15
21-25°	5	1°	-12
26-30°	6	2°	-9
31-35°	7	3°	-6
36-40°	8	4°	-3
41-45°	9	5-10°	0
46-50°	10	11°	-3
51-55°	11	12°	-6
56-60°	12	13°	-9

61-65°	13	14°	-12
66-70°	14	15°	-15
71-75°	15	Більше 15°	-20
76-80°	16	Стабільність	Бали
81-85°	17	Переднє-заднє	
86-90°	18	Менше 5 мм	0
91-95°	19	5-10 мм	-5
96-100°	20	Більше 10 мм	-10
101-105°	21	Середньо- бокова	
106-110°	22	Менше 5°	0
111-115°	23	6-9°	-5
116-120°	24	10-14°	-10
121-125°	25	Більше 15°	-15

Шкала KSS

Функціональні бали

Хо́да	Бали	Сходи	Бали
Без обмежень	50	Звичайний підйом і спуск	50
Менше 10 кварталів	40	Звичайний підйом і спуск з перилами	35
5-10 кварталів	30	Підйом і спуск з перилами	20
Менше 5 кварталів	20	Підйом з перилами/неможливість спуска	10
Тільки дома	10	Неможливість використання сходів	0
Неможливо	0		
Додаткова опора	Бали	Результат	Бали

Не використовує	0	Відмінний	85-100
Паличка/Милиця	-5	Хороший	70-84
Дві палиці/милиці	-10	Задовільний	60-69
Пересувна опора	-15	Незадовільний	менше 60

Інтерпретація результатів дослідження

85-100 балів – результат відмінний;

70-84 балів – результат хороший;

60-69 балів – результат задовільний;

Менше 60 балів -- результат незадовільний

Шкала Lysholm

№	Функція	Характеристика	Кількість балів
1	Кульгання	Немає	5
		Періодичне	3
		Постійне	0
2	Підтримка	Немає	5
		Паличка або милиця	2
		Немає можливості	0
3	Блок суглоба	Немає	15
		Переймоподібні болі	10
		Випадковий блок	6
		Частий блок	2
		Блок суглоба під час обстеження	0
4	Нестабільність	Немає під час руху	25
		Рідко, під час виконання атлетичних процедур	20
		Часто, під час виконання атлетичних процедур	15
		Рідко, під час виконання щоденних вправ	10
		Часто під час виконання щоденних вправ	5
		При кожному кроці	2
5	Біль	Немає	25
		Переміжна та легка під час рухів	20
		Відмічається під час швидких рухів	15
		Відмічається під час прогулянки більше 2 км	10
		Відмічається під час прогулянки менше 2 км	5
		Постійна	0
6	Припухлість	Немає	10
		Після енергійних рухів	6
		Після одиничних рухів	2
		Постійна	0
7	Сходи	Немає ускладнень	10
		Легка ступінь ускладнень	6
		При кожному кроці	2
		Неможливість	0
8	Присідання	Без ускладнень	5

		Легка ступінь ускладнень	4
		згинання коліна на половину до 90	2
		Неможливість	0