МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Атанас Митков Банчев

ВЛИЯНИЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ РЕЖИМИ ВЪРХУ СТАВНИЯ СТАТУС ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХЕМОФИЛИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН "ДОКТОР"

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт"
Научна област: „Медицина"
Научна специалност "Педиатрия", шифър 03.01.50

Научни ръководители:

Проф. д-р Добрин Николов Константинов, дм
Доц. др. мед. Анна Кръстева Павлова, дм

София, 2019

Дисертационният труд съдържа 129 страници, 18 фигури и 27 таблици. Библиографската справка включва 195 източника, от които 14 на български и 181 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по педиатрия при МФ на Медицински университет – София, проведен на 28.02.2019 год.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 03 юни 2019. от 14:00. часа в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев – ЕАД, бул. „Акад. Иван Гешов“ 11, гр. София, съгласно заповед на ректора № РК36-474/28.03.19 г.

Научно жури в състав:

1) *Проф. д-р Добрин Николов Констатинов, дм – вътрешен член за МУ-София*
2) *Проф. д-р Стефан Недев Стефанов, дм – вътрешен член за МУ-София*
3) *Проф. д-р Драган Георгиев Бобев, дмн – външен член за МУ-София*
4) *Проф. д-р Петранка Илиева Чакърова, дм – външен член за МУ-София*
5) *Доц. д-р Валерия Игнатова Калева, дм – външен член на МУ-София*

Резервни членове:

1) *Доц. д-р Боряна Емануилова Аврамова, дм – вътрешен член за МУ-София*
2) *Доц. д-р Веселина Стефанова Горанова-Маринова, дм – външен член за МУ-София*

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински факултет на Медицински университет – София, както и на интернет страницата на Медицински университет – София.

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание

Въведение……....1
Цел и задачи.……..2
Клиничен контингент и методи……..4
Резултати……..9
Обсъждане……..28
Изводи……..37
Препоръки……...38
Приноси……...39
Публикации и участия в научни форуми……...41
Думи на признателност……42

Списък със съкращения

Съкращения на кирилица:

СЕ – ставна ехография

СПИН – Синдром на придобитата имунна недостатъчност

ТПН – терапия при нужда

Ф – фактор

ХА – Хемофилия А

ХВ – Хемофилия В

ХсХ – Хора с Хемофилия

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

Съкращения на латиница:

ABR - Annualized Bleeding Rate

aPTT – activated Partial Trombomodulin Time

aPCC – activated Protrombin Complex Concentrate

BU – Bethesda Unit

GS – Gilbert score

HEAD-US – Haemophilia early arthropathy detection by ultrasound

HJHS – Haemophilia Joint Health Score

HS - Haemophilia early arthropathy detection by ultrasound score

HLA – Human Leukocyte Antigen

IL - Interleukin

IgG – Immunoglobulin G

ISTH – International Society of Thrombosis and Haemostasis

jABR – joint Annualized Bleeding Rate

PT – Prothrombin Time

ROS – Reactive oxygen species

Rö – стандартна рентгенография

TNF – Tumor Necrosis Factor

TFPI – Tissue Factor Pathway Inhibitor

WFH – Word Federation of Hemophilia

ВЪВЕДЕНИЕ

Хемофилия А и В представляват вродени нарушения на кръвосъсирването, чиито главни клинични изяви включват кръвоизливи в големите стави в организма на човека. Глезенните, коленните и лакътните стави се засягат най-често от кръвоизливи в рамките на естествения ход на заболяването. С времето повтарящите се кръвоизливни епизоди в ставите причиняват развитие на хемофилна артропатия – основен фактор, определящ незадоволително качество на живот и болестност на пациентите с тежка и средно тежка форма на Хемофилия. Лечението на пациентите с Хемофилия варира от продължително профилактично лечение, целящо предотвратяване настъпването на нови ставни кръвоизливи, както и лечение на всеки отделен, новонастъпил кръвоизлив – „при нужда“.

Профилактичното лечение е приемано за основа на съвременната хемофилна терапия и се свързва с високи разходи. При деца, лекувани в държави с висок жизнен стандарт, ранното започване на профилактична терапия се превръща в „златен стандарт“, тъй като по този начин се осигурява задоволително ставно здраве. Макар високо ефективни, понастоящем използваните профилактични терапевтични схеми не предотвратяват напълно появата на артропатични изменения в дългосрочен аспект. Отчитаният брой ставни кръвоизливи, наред с данните от физикалния ставен статус и различните образни изследвания могат да служат като показател за оценка ефективността на провежданата терапия. Оптимални дългосрочни резултати могат да бъдат очаквани при индивидуализиране на терапевтичния подход въз основа на кръвоизливния профил на пациента, състоянието на опорно-двигателния апарат, нивото на физическата активност на индивида и фармакокинетичните характеристики на използвания за лечение коагулационен факторен концентрат.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Да се анализира и сравни влиянието на прилаганите конвенционални терапевтични режими (фактор VIII/фактор IX концентрат), върху ставния статус при пациенти с тежка и средно тежка Хемофилия в кохорти от две националности (немска и българска).

Задачи

1. Да се анализира и сравни годишният разход на фактор VIII/фактор IX при лечение на пациенти с Хемофилия A/B в кохорти от две националности според възрастови групи.

2. Да се анализира и сравни приложението на различни терапевтични схеми (при нужда и профилактични) в кохорти от две националности според възрастови групи.

3. Да се анализира и сравни средният брой хемартрози (кръвоизливни епизоди) за тригодишен период на проследяване в кохорти от две националности според индексни стави и възрастови групи.

4. Да се оцени и сравни клиничният ставен статус по скалата на Gilbert в кохорти от две националности според възрастови групи, степен на ставно увреждане (GS), вид и брой на индексни стави.

5. Да се анализира взаимовръзката между средния брой на настъпили хемартрози за тригодишен период на проследяване и находките от клиничния ставен статус (оценка според скалата на Gilbert) в кохорти от две националности.

6. Да се анализират и сравнят находките от изследване на ставите чрез ехографския метод HEAD-US при пациенти от две кохорти според възрастови групи, степен на ставно увреждане, категория ехографски маркери (S,C,B), вид и брой индексни стави.

7. Да се оцени диагностичната стойност на ехографския метод HEAD-US чрез сравнение с контролна група от здрави индивиди.

8. Да се оцени корелацията между регистрираните ставни кръвоизливи за три годишен период и резултатите от оценката от ехографския метод HEAD-US, както и тази между оценката от клиничния ставен статус (скала на Gilbert) и метода HEAD-US в кохорти от две националности.

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

1.1 Дизайн на проучването

Проучването е проведено като многоцентрово, проспективно изследване, в Центъра по Хемофилия към „Института по експериментална хематология и трансфузионна медицина“, Бон, Германия, Клиника по детска клинична хематология и онкология УМБАЛ “Царица Йоанна – ИСУЛ”, София, Експертен център за коагулопатии и редки анемии УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, Клиника по педиатрия и Клиника по клинична хематология УМБАЛ “Г. Странски” – Плевен.

1.2 Пациентски кохорти

В изследването са включени пациенти с лабораторно и генетично доказана ХА или ХВ на възраст между 6-40 години. Изследването обхваща болни със среднотежка и тежка форма на заболяването, класифицирани съобразно критериите на *ISTH*, като тежката форма на Хемофилия включва всички пациенти с ниво на фактор VIII/IX под 1%, а средно тежката – 1-5%.

Пациенти с ниво на фактор VIII/IX над 5 % (лека форма на заболяването) са изключени от изследването. Пациенти с непълни данни, пациенти, проследявани за период по-малък от три години, както и пациенти с инхибиторна Хемофилия са изключени от по-нататъшно проучване.

Допълнително от изследването е изключена оценката на стави на пациенти, при които са регистрирани кръвоизливи в последните 2 седмици, както и стави, при които е извършена оперативна интервенция.

Всички пациенти са подписали информирано съгласие съгласно Хелзинкската конвенция.

1.3 Контролна група

С цел валидация на ехографския метод на изследване е извършена съпоставка на резултатите от СЕ-оценка на ставите при пациенти с Хемофилия с СЕ-находки при лица от мъжки пол (6-40 год.) в състояние на клинично здраве. От изследването са изключени индивиди с анамнеза за ревматологични заболявания, заболявания с познат артритогенен

ефект, както и стави, понесли травми или подложени на хирургични интервенции в миналото.

2. МЕТОДИ

2.1 Анкетен метод

Анкетен метод е приложен при регистриране на изследваните пациенти за анализиране на търсените данни при спазване правилата за защита на личната информация.

Получените данни са архивирани в индивидуален пациентски фиш, съдържащ 17 показателя за немските пациенти и 15 за българските: код на пациента, възраст, пол, ръст, т. тегло, BMI, диагноза, тежест на болестта, генетична мутация (при немските пациенти), остатъчно ниво на фактор, годишен разход на концентрат, трафово ниво (при немските пациенти), честота на ставно кървене, наличие или отсъствие на инхибитори, титър на инхибитори, вид на използван фактор, режим на терапия.

Информацията по отношение на годишната ставна честота на кървене и разход на концентрат при кохортата на пациентите от Германия е снемана от електронната система за отчитане на лечението и кръвоизливните епизоди – Haemoassist, разработена специално за нуждите на Центъра по Хемофилия в Бон, Германия.

При пациентите от България същата информация е събирана от медицинската документация (т.ч. епикризи, протоколи за отпускане на факторен концентрат към НЗОК, конвенционален пациентски дневник).

2.2. Лабораторни методи

2.2.1 Измерване на ниво на активност на фактор VIII/IX:C

- ФVIII/ФIX:C (активност) едностъпален тест

- Хромогенен тест за ФVIII/IX:C

2.3 Методи за оценка на ставния статус

2.3.1. Клинична оценка на ставния статус - скала на Gilbert (Gilbert score)

Физикалният ставен статус е снеман съгласно предложената от “Световната хемофилна федерация” адитивна скала, при която степента

на промяна в ставите се определя от точки с максимален сбор от 0 до 12. Сбор от 0 точки описва става без патологични находки. Максималният сбор от 12 точки се регистрира при силно увредени стави, характерни за хемофилната артропатия. При оценката на клиничния ставен статус допълнително е използван и субективният критерий "хронична ставна болка", който се стратифицира от 0 до 3 точки в зависимост от изразеността на симптоматиката, при което максималния сбор от точки нараства до 15 (Таблица 1). Ставният статус е снеман от изследователя еднократно в деня на пациентската визита.

Параметър	Точки
Хронична ставна болка	0 - 3
Отклонение от основната ос / аксиална деформация	0 - 2
Флексионна контрактура (само за коляно и глезен)	0 - 2
Подвижност	0 - 2
Нестабилност на ставата	0 - 2
Хроничен оток / уплътняване на капсулата	0 - 2
Мускулна атрофия	0 - 1
Крепитации	0 - 1

Таблица 1. Gilbert Score

2.3.2. Ехографска оценка на ставния статус.

Ехографската оценка на ставния статус при пациентите е извършвана с ехографски апарат MyLab25 Gold; Esaote, Genova, Italy, оборудван с 5–13 MHz трансдюсер. Физикалният и ехографският преглед на всеки пациент са осъществявани в един ден от един и същи изследовател.

За оценка на промените в опорно-двигателния апарат е използвана ехографска скала за ранно откриване на хемофилна артропатия и приложена съобразно протокола HEAD-US *(Haemophilia early arthropathy detection by ultrasound).* Протоколът включва 13 точки на сканиране при оценката на 6-те стави (двете глезенни, двете коленни, двете лакътни). Максималният възможен сбор от 8 за всяка оценена става отразява крайна степен на увреда на ставата в рамките на метода. В таблица 2 са обобщени критериите за точкуване по скалата HEAD-US.

Активност на заболяването (синовит)	Точки
Хипертрофичен синовиум	
0. Липсващ/минимален	0
1. Леко/средно изразен	1
2. Изразен	2
Промени от болестта (ставни повърхности) **Хрущял**	
0. Нормален	0
1. Аномалии в ехогенността, фокална парциална/пълна загуба на ставния хрущял, обхващаща <25% от изследваната ставна повърхност	1
2. Парциална/пълна загуба на ставния хрущял, обхващаща ≤50% от изследваната ставна повърхност	2
3. Парциална/пълна загуба на ставния хрущял, обхващаща >50% от изследваната ставна повърхност	3
4. Пълна деструкция или липсваща визуализация на ставния хрущял	4
Кост	
0. Нормална	0
1. Леки неравности по субхондралната костна повърхност с/без начални остеофити около ставата	1
2. Реаранжировка на субхондралната костна повърхност с/без ерозии и наличие на проминиращи остеофити около ставата.	2

Таблица 2. Компоненти за оценка според HEAD-US score.

2.4 Дефиниция на събираните показатели

- Разход на фактор

Данните, отразяващи годишния разход на концентрат за последните три години преди проучването са ретроспективно събрани и изчислени в килограм телесно тегло (кг/т.т.). За нуждите на настоящия анализ е използвана медианната стойност от трите периода.

- Фармакокинетично определено трафово ниво на ФVIII/IX:C

Трафовото ниво ФVIII/IX:C е рутинно определяно при всяка пациентска визита за пациентите от кохортата от Германия. Интервалът от последната профилактична инфузия до момента на измерване на нивото възлиза на 12 - 48 часа при ХА и 48 - 72 часа при ХВ. В дисертационния труд са използвани средните стойности (медиана) на трафовото ниво от три последователни пациентски визити.

- Ставна годишна честота на кървене

Хемартроза в настоящия анализ е дефинирана като всяка локализирана в ставата болка, придружена или не с оток и скованост, която се повлиява от заместителна терапия. Всяка отчетена и регистрирана от пациента хемартроза през последните 3 години преди включването на пациента в проучването е валидирана от

изследователския екип и приета за фактическа, ако е регистриран съответстващ по време запис за апликация на фактор.

2.5 Статистически методи

За обработката на резултатите е използван статистически пакет SPSS v. 21.0 за Mac (SPSS Inc, Chicago USA). Резултатите са представени като средна аритметична стойност ± стандартно отклонение (mean ± SD), освен ако не е упоменато друго. На някои места са докладвани и максимална и минимална стойност, с цел да се добие представа за дисперсията на данните.

Проверката на нормалното разпределение е извършена с непараметричен тест на Колмогоров–Смирнов. При сравняване на две средни са използвани непараметричен анализ Mann-Whitney U тест, Kruskal-Wallis тест, както и Wilcoxon signed-rank тест. Сравняване на относителни дялове е осъществено с анализ Chi-квадрат *(χ2)*.

Разликите са приемани за статистически значими при ниво на значимост $p<0.05$.

За откриване на корелации е използван непараметричен анализ на Spearman (r). Силата на корелационния коефициент е категоризирана, както следва: коефициент <0,1 показва несъществена корелация; 0,1–0,3 слаба; 0,3–0,5 умерена; 0,5–0,69 силна; а >0,7 много силна взаимовръзка.

РЕЗУЛТАТИ

Пациенти

Пациентите от целевите групи са характеризирани според следните показателите: възраст, пол, BMI, форма на болестта, тежест, инхибиторен статус, мутационен статус (само при групата пациенти от Германия).

Кохорта от Германия:

В периода февруари - август 2017 проучването обхвана 94 пациенти с тежка и средно тежка форма на ХА и ХВ, на възраст 6-39 години (медиана 18 год.), редовно проследявани и лекувани в Хемофилния център в Бон, Германия. Възрастово обусловените анатомични различия в комбинация с вариабилността на терапевтичния подход, дължаща се на различията в начина на живот в различните възрасти, налага групиране на пациентите в следните групи: Група на възраст между 6-12 години, група на възраст между 13-18 години, група на пациентите между 19 и 39 години (Таблица 3).

Характериски на кохортата	Величина	Немска кохорта	Българска кохорта	Контролна група
Пациенти	**N**	**94**	**55**	**30**
Възраст при оценката	Медиана	18 (6-39)	16 (6-39)	17 (6-36)
6-12 години	N	20	21	10
13-18 години	N	28	15	10
19-39 години	N	46	19	10
Тегло при оценката	Сред. (SD)	66.6 (24.6)	57 (31)	61.5 (28.3)
BMI при оценката	Сред. (SD)	22.9 (6.3)	19.3 (7.3)	23.4 (5.5)
Характеристики на болестта				
Хемофилия А	N (%)	80 (85%)	52 (95%)	-
Тежка форма	N (%)	70 (87%)	37 (72%)	-
Среднотежка фора	N (%)	10 (13%)	15 (28%)	-
Хемофилия В тежка форма	N (%)	14 (15%)	3 (5%)	-

Таблица 3. Демографски характеристики на пациентите от двете кохорти и контролната група.

В лечебния протокол са прилагани, както плазмени (21% от пациентите), така и рекомбинантни (79% от пациентите) факторни препарати.

Кохорта от България:

Българската кохорта обхваща 55 пациенти с тежка и средно тежка форма на ХА и ХВ, на възраст 6-39 год. (Таблица 3). редовно проследявани и лекувани в Клиника по детска клинична хематология и онкология УМБАЛ “Царица Йоанна – ИСУЛ”, София, Експертен център за коагулопатии и редки анемии УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, Клиника по

педиатрия и Клиника по клинична хематология УМБАЛ “Г. Странски” – Плевен. Проучването на кохортата обхваща период от ноември 2017 до февруари 2018.

Терапевтичният режим включва три различни схеми на лечение - “при нужда”, приложена при 26% от пациентите, първична профилактика при 8%, вторична профилактика при 66%. Както и при немската кохорта, по-голямата част от пациентите са лекувани с рекомбинантен факторен концентрат (72%). При 28% от пациентите терапия е проведена с плазмен факторен концентрат.

Лица от контролната кохорта:

В периода октомври 2017 – ноември 2017 за контролната група бяха подбрани и включени по 30 индивида от мъжки пол, по 10 от всяка възрастова група 6-12, 13-18 и 19-39 години.

Оценени чрез ехографски метод са 60 глезенни, 60 коленни и 60 лакътни стави. В нито една от ставите на лицата от контролната група не са установени данни за травми и не са провеждани хирургични интервенции. Контролите не показват анамнеза за ревматологично или друго заболяване, характеризиращо се с артритопатичен ефект. Към момента на оценката всички индивиди в контролната група са окачествени като клинично здрави (Таблица 3).

Годишен разход на концентрат и терапевтични режими

Кохорта от Германия:

Средният годишен разход на концентрат за трите наблюдавани години при немските пациенти показва стойности, възлизащи на 7082 U/kg/год (± 10308). Съпоставен в трите възрастови групи, най-висок разход на концентрат е наблюдаван в групата пациенти от 6 до 12 год - 6500 U/kg/год (± 10308). В следващите две възрастови групи 13-18 год. и 19-39 год. се отчита приблизително еднакъв годишен разход - 4750 U/kg/год (± 5030) и 4680 U/kg/год (± 2030), респективно. Данните от сравняване на средния годишен разход на трите групи показва най-висока статистически значима разлика ($p<0.0001$) между годишния разход на концентрат при пациентите от групата на възраст 6-12 год. и другите две възрастови групи. Не се отчита статистически значима разлика в годишния разход на концентрат при групата от пациенти на възраст 13-18 и 19-39 год ($p=0.83$) (Таблица 4 и 5).

	Немска кохорта			**Българска кохорта**		
Дозов режим	N	Средна U/kg (±)	Среден годишен U/kg/год (±)	N	Средна U/kg (±)	Среден годишен U/kg/год (±)
Веднъж дневно	9	22.1 (10.7)	6671 (3155)	-	-	-
4 пъти седмично	1	14.2	2571	-	-	-
Всеки втори ден	12	24.5 (11.3)	5635 (5344)	8	46.1 (22.7)	8213 (4386)
3 пъти седмично	36	33 (13.8)	5784 (3327)	11	30 (12.9)	4373 (2237)
2 пъти седмично	7	48.5 (31.7)	4605 (1304)	16	31.8 (14.9)	3204 (1595)
1-2 пъти седмично	-	-	-	2	21.5 (2.3)	1083 (589)
1 път седмично	2	24.5 (13.4)	1974 (2084)	3	23.3 (3.5)	1265 (296)
При нужда тежка форма	3	-	2938 (1064)	6	-	2075 (1727)
При нужда средно тежка форма	10	-	426 (641)	6	-	2433 (247)

Таблица 4. Хемофилия А - средни дози на приложение на фактор и годишен разход на концентрат.

Кохорта от България:

Средният разход на концентрат за трите анализирани години при българската кохорта отчита средна стойност от 2791 U/kg/год (± 3149). Анализът на разхода на концентрат по възрастови групи, показва, че във възрастта 6-12 год. разходът възлиза на 3024 U/kg/год (± 2365), във възрастта 13-18 год. на 3984 U/kg/год (± 4003), а между 19 и 39 год. на 3746 U/kg/год (± 1587). Проведеният статистически анализ (Mann-Whitney U тест) не демонстрира значима разлика в количеството, използван фактор при пациентите от трите възрастови групи (p=0.661) (Таблица 4 и 5).

	Немска кохорта			**Българска кохорта**		
Дозов режим	N	Средна U/kg (±)	Среден годишен U/kg/год (±)	N	Средна U/kg (±)	Среден годишен U/kg/год (±)
Веднъж дневно	1	20	9285	-	-	-
Всеки втори ден	1	23	4741	1	25	4550
3 пъти седмично	1	31	5128	-	-	-
2 пъти седмично	6	23 (6.4)	2635 (975)	1	33	3200
1 път седмично	3	63 (35.3)	3130 (617)	-	-	-
При нужда тежка форма	2	-	1462 (838)	1	-	1068

Таблица 5. Хемофилия В - средни дози на приложение на фактор и годишен разход на концентрат.

Сравнение между двете кохорти:

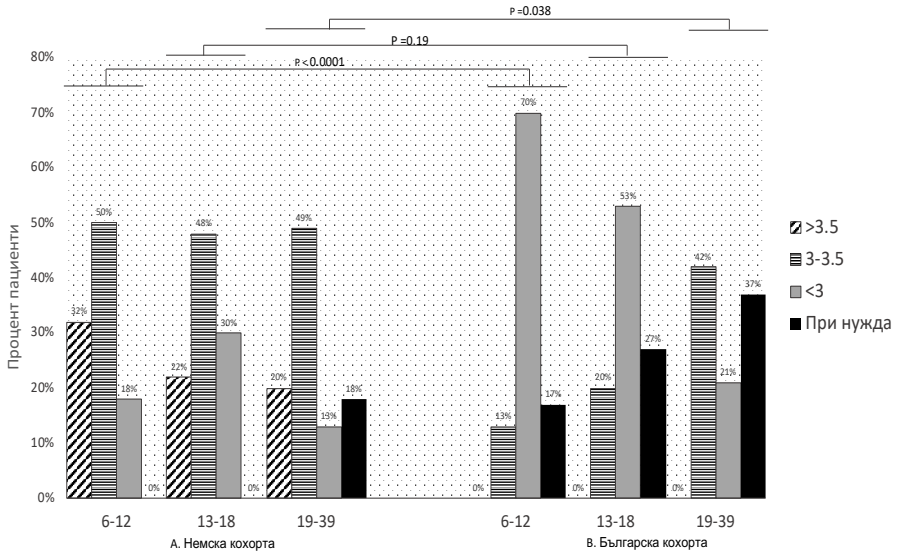
Средният годишен разход на концентрат в немската кохорта, съпоставен с този в българската сочи 2.5 пъти по-високи стойности (p=0.002). Интересно, представено и сравнено по възрастови групи значимата разлика между използваното количество факторен концентрат на кг/т.т. за година се запазва само във възрастовата група 6-12 години (p<0.0001). В останалите две възрастови групи – 13-18 год. и 19-39 години не се регистрира значима разлика (p=0.761, p=0.961, респективно).

И при двете обследвани кохорти се наблюдават двата главни терапевтични схеми – лечение “при нужда” и профилактично лечение (Таблица 6).

Схема на лечение	Немска кохорта	Българска кохорта	χ^2
„При нужда“	15%	26%	p=0.22
Първична профилактика	76%	8%	p<0.0001
Вторична профилактика	5%	66%	p<0.0001
Третична профилактика	4%	-	p<0.0001

Таблица 6. Съпоставка на използваните режими на терапия между двете кохорти.

Съпоставка на седмичните схемите на приложение на факторния концентрат разкрива значими различия между всяка от трите сравнявани възрастови групи в немската и българската кохорта (Фигура 1). В немската кохорта преобладават профилактичните схеми със седмично приложение на факторния концентрат три и повече от три пъти седмично при пациенти от всички възрастови групи (Фигура 1А). Логично на отчетения по-нисък годишен разход на концентрат в българската кохорта в сравнение с немската, при българските пациенти във възрастта от 6-12 години превалират профилактични схеми с апликация на факторен концентрат по-малко от 3 пъти седмично (Фигура 1В). Същата тенденция се задържа и при българските пациенти на възраст 13-18 години. Единствено във възрастта 19-39 години се оформя пик на пациентите, прилагащи коагулационен факторен концентрат три и повече от три пъти седмично.



Фигура 1. Разпределение на различните седмични режими терапия според изследваните възрастови групи пациенти от А. немска кохорта и В. българска кохорта.

Докато в немската кохорта ефективността на терапията на пациентите се мониторира и регулира съобразно трафовите нива на фактор 8 и 9 в плазмата, този подход не е възприет в България.

Терапевтичната схема “при нужда” е използвана само при пациентите на възраст 19-39 години в немската кохорта, докато прилагането й се наблюдава във всички възрастови групи пациенти от България. Макар броят пациенти, лекувани “при нужда” от немската и българската кохорта да са сравними по големина, разликата в разпределението им по възрасти се оказва статистически значимо (p=0.003).

Среден брой хемартрози за три годишен период

Кохорта от Германия:

От наблюдаваните 94 пациенти, 53 пациенти не съобщават за кръвоизлив в нито една от индексните стави за периода от трите години на наблюдение. При останалите 41 пациенти (44%) е регистриран поне един епизод на ставен кръвоизлив за същия период от време. Средният брой хемартрози в индексните стави за пациент показва стойности от 1.5 (±4.4), вариращи от 1 до 8 кръвоизливи за става.

Кохорта от България:

От наблюдаваните 55 пациенти от българската кохорта, 41 от съобщават за поне един ставен кръвоизлив през анализирания период, като средният брой хемартрозите за пациент възлиза на 19.6 (±20). Разгледани по възрастови групи, се наблюдава правопропорционална зависимост между общия брой настъпващи кръвоизливи на ниво пациент и възрастта на пациентите

Сравнение между двете кохорти:

Съпоставката на средния брой хемартрози в рамките на три годишен период за пациент от двете кохорти, разкрива значима разлика ($p<0.001$) при 1.5 хемартрози за пациент от Германия срещу 19.6 на пациент от България.

В таблица 7 е представена значителната разлика между средния брой хемартрози за всеки вид от индексните стави в двете кохорти ($p<0.05$). В сравнение с немските пациенти, пациентите от България съобщават 9 пъти повече хемартрози в глезенните стави, 33 пъти повече в коленните и 38 пъти повече кръвоизливи в лакътните стави.

	Немска кохорта			Българска кохорта			Mann-Whitney U test
Стави	Оценени стави (n)	Стави с регистрирани кръвоизливи n (%)	Хемартрози в става Сред. (±)	Оценени стави (n)	Стави с регистрирани кръвоизливи (n)	Хемартрози в става Сред. (±)	p
Глезени	187	36 (19%)	0.39 (1.04)	110	47 (43%)	3.5 (6.6)	<0.001
Колена	185	36 (19%)	0.13 (0.67)	110	41 (38%)	4.4 (8.1)	<0.001
Лакти	186	13 (7%)	0.05 (0.34)	110	19 (18%)	1.9 (5.8)	0.002

Таблица 7. Регистрирани среден брой хемартрози за 3 годишен период в индексните стави. Съпоставка между кохортите.

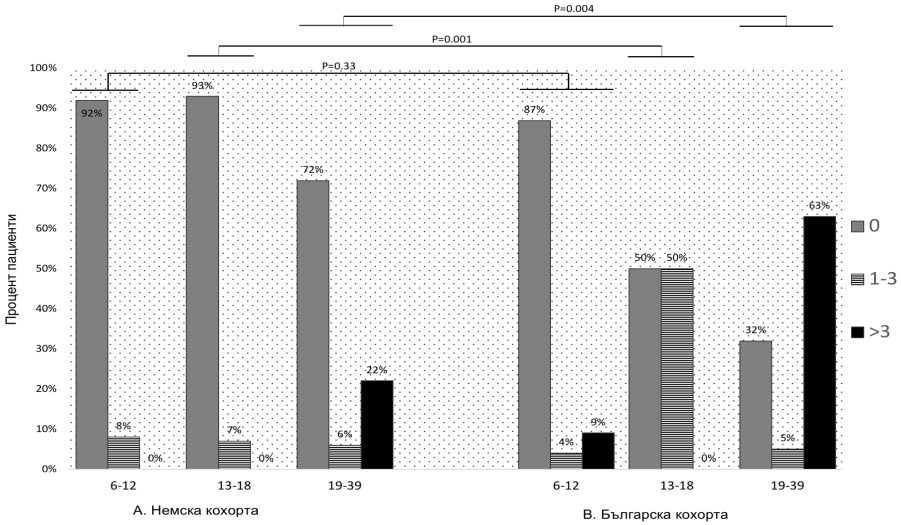
Различен е и моделът на ставно кървене в двете кохорти – докато в немската кохорта при глезените се отчитат най-много на брой засегнати от кървене стави и най-висок брой настъпили ставни кръвоизливи, то в българската кохорта най-голям процент стави с отчетени кръвоизливи са глезенните, а най-висок брой хемартрози са регистрирани при коленните стави.

Съпоставка на ставен статус в двете кохорти, оценен чрез клиничен метод (Gilbert score)

Ставният статус на всички включени в изследването пациенти е оценяван и документиран съобразно скалата на Gilbert (Gilbert score, GS), чрез която се получават клинични данни (аксиална деформация на крайника, оток, обем на движение в ставата, флексионна контрактура, нестабилност на ставата, мускулна атрофия и крепитации) за степента на увреждане на дадена става.

Сравнението между двете кохорти е реализирано, както на ниво пациенти със ставни изменения, така и на ниво изменения в индексни стави по групи (глезенни, коленни, лакътни).

При съпоставка на процента пациенти с клинични ставни изменения от немската и българската кохорта се демонстрира значително по-голям процент български пациенти с позитивен Gilbert score (19% срещу 42%, p=0.042). Между кохортите се откриват различия и при прегледа на разпределението на пациентите по групи според изчисления общ GS за пациент. Докато в немската кохорта 81% от пациентите показват GS=0, то в българската кохорта този процент е значително по-нисък – 58% (p<0.0001). Макар по-голям процент български пациенти да попадат и в групите с GS 1-3 и GS>3, статистически не се отчита значима разлика между кохортите (p>0.05).

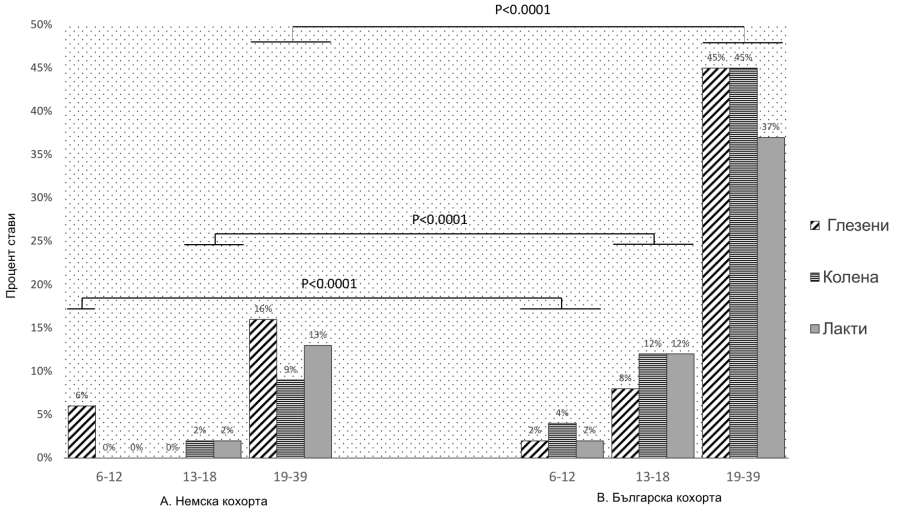


Фигура 2. Разпределение на пациентите по възрасти, групирани спрямо получения сбор по скалата на Gilbert, от А. Немска кохорта, В. Българска кохорта. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на $\chi 2$

Сортирането на тези три групи пациенти с различни степени на ставна увреда по възрасти - 6-12, 13-18 и 19-39 години (фигура 2), демонстрира значими статистически различия. Докато във възрастта 13-18 години в немската кохорта превалират пациентите с GS=0, а пациентите с GS между 1-3 са едва 9%, то процентът български пациенти, попадащи в двете групи на GS остава еднакъв (50% с GS=1-3 и 50% с GS>3) (p=0.001). Значимо по-висок процент (63% vs. 22%, p=0.004) български пациенти във възрастта 19-39 години формират групата с GS>3 в сравнение с немската кохорта. Във възрастта 6-12 години не се открива значима разлика в разпределението на пациентите от двете кохорти (p=0.333).

Немска кохорта				Българска кохорта			Mann-Whitney U
Стави	Оценени стави (n)	Клинично засегнати стави (n)	Gilbert score за засегната става (±)	Оценени стави (n)	Клинично засегнати стави (n)	Gilbert score за засегната става (±)	p
Глезени	187	17 (9%)	3.2 (2.9)	108	20 (19%)	4.4 (3.4)	0.014
Колена	185	6 (3%)	2.3 (1)	109	22 (20%)	4.5 (2.4)	<0.0001
Лакти	186	11 (6%)	3 (1.7)	110	18 (16%)	2.1 (1.2)	0.01

Таблица 8. Резултати от клинична оценка на индексните стави (Gilbert score). Съпоставка между кохортите.



Фигура 3. Разпределение на клинично засегнатите стави по вид и възрастови групи. Процентът на засегнати стави - изразен спрямо общия брой стави за пациенти на посочената възраст от А. Немска кохорта, В. Българска кохорта. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на χ2

Съпоставката на средните стойности на Gilbert score за глезенни, коленни и лакътни стави подчертава следните различия между кохортите. При немските пациенти в най-голям брой глезенни стави се отчитат клинични изменения, които формират и най-високият среден GS между групите индексни стави - 3.2. Следващи по честота на засягане са лакътните стави. В най-малък процент коленни стави се откриват клинични изменения. В противовес на описаното, в българската кохорта глезенните стави отстъпват по честота на измененията на коленните стави, макар в тях да се регистрира най-висок среден GS (4.5). В лакътните стави на

българските пациенти най-рядко се откриват изменения, при това с най-нисък среден GS за кохортата. За всяка от групите индексни стави в българската кохорта се отчитат по-високи средни стойности на GS (виж таблица 8).

Съпоставено по възрастови групи, разпределението глезенните, коленните и лакътните стави с данни за клинични изменения показва съществени различия между кохортите. Във възрастта 6-12 години при немските пациенти клинични изменения се откриват само в глезенните стави, докато при българските пациенти патологичен GS се описва и при коленните и лакътните стави. Около 3 пъти по-висок е процентът на ставите с отчетени изменения при пациентите на възраст 13-18 години от българската кохорта в сравнение с немската. Освен това в същата възрастова група при немските пациенти не се откриват засегнати глезенни стави, докато при българските пациенти изменения се отчитат във всички видове индексни стави. До 4 пъти по-висок е процентът на клинично засегнатите стави във възрастта 19-39 години в кохортата от България и докато при немските пациенти най-отчетливо е засягането на глезенните стави, то при българските изменения в еднаква степен се откриват в коленните и глезенните стави. Силно значима статистическа разлика ($p<0.0001$) се открива в разпределението на клинично засегнатите индексни стави между трите съпоставени възрастови групи от двете кохорти (фигура 3).

Взаимовръзка между средния брой настъпили хемартрози за тригодишен период на проследяване и оценката според скалата на *Gilbert*

Корелацията между абсолютния брой на регистрираните хемартрози за три годишен период и степента на клиничните ставните изменения, оценени чрез GS при пациенти от двете кохорти е анализирана посредством тест за корелация на Spearman. Анализът отчита слаба корелация между броя на настъпилите кръвоизливни епизоди и изразеността на ставните изменения за глезенни стави ($r=0.205$, $p=0.005$) и лакътни стави ($r=0.120$, $p=1.02$), както и умерена за коленни стави ($r=0.308$, $p<0.0001$) при пациенти от немската кохорта. Отчита се слаба и

незначима корелация между брой регистрирани ставни кръвоизливи и общия GS на пациент (r=0.11, p=0.87).

За разлика от немската кохорта при българската кохорта се наблюдава статистически значима взаимовръзка между честотата на ставно кървене и клиничния ставен статус – с увеличаване на броя на кръвоизливите се диагностицира влошаване на ставния клиничен статус. Сравнителните данни показват много силна корелация (r=0.726, p<0.0001) при коленни стави, силна при лакътни стави (r=0.541, p<0.0001). Слаба корелация се отчита при глезенни стави (r=0.292, p=0.002). Допълнително взаимовръзката между честотата на кървене и степента на ставно увреждане е доказана и при сравняването на брой регистрирани ставни кръвоизливи и общия GS на пациент (p=0.01), показващ и силен коефициент на корелация 0.596 (p<0.0001).

Съпоставка на ставния статус в двете кохорти, оценен чрез ехографски метод (HEAD-US score)

Данните, получени от анализа на ехографската оценка са представяни от една страна на ниво брой пациенти с ехографски регистрирани ставни промени и от друга страна - степен и тежест на увреждания на ниво изследвани индексни стави.

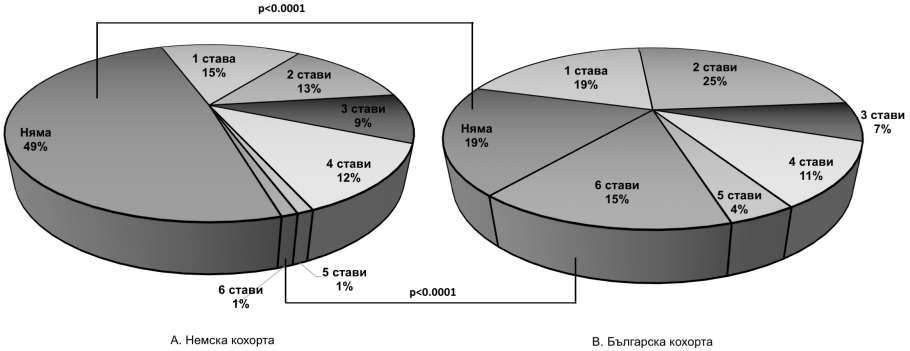
Групирането на пациентите според общия сбор на HEAD-US score в индексните стави (HS=0, HS 1-3, HS>3) демонстрира, че в немската кохорта най-висок процент пациенти (49%) попадат в групата с HS=0, докато в българската кохорта този процент е най-нисък, възлизайки на 22% (Таблица 9). Доказва се статистически значима разлика между кохортите (p=0.001). Успоредно на описаното, най-висок процент от българските пациенти (54%) попадат в групата с най-тежка ставна увреда (HS>3), в сравнение с 33% от немските пациенти (p=0.001). Интересно, при съпоставката на двете кохорти в групата на пациентите с HS 1-3 не се отчита статистически значима разлика (18% при немските vs. 22% при българските пациенти, (p=0.28)). Отчита се значимо различие между

средния HS за пациент в немската и българската кохорта – 7.7 при 11.8 (p<0.0001).

	Немска кохорта	Българска кохорта	χ2
HEAD-US score	Брой пациенти (%)	Брой пациенти (%)	p
0	46 (49%)	11 (19%)	0.001
1-3	17 (18%)	15 (27%)	0.28
>3	31 (33%)	29 (54%)	0.001

Таблица 9. Съпоставка между групите пациенти от двете кохорти с различна степен на засягане на ставите.

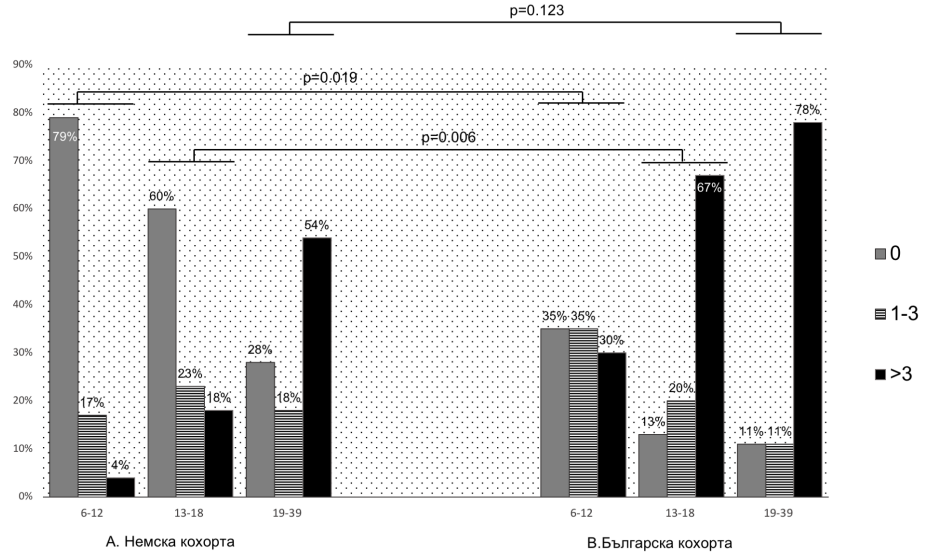
При съпоставка на кохортите според брой стави с установени ехографски изменения за пациент, в две от подгрупите на анализа се открива значима разлика, отразена във фигура 4.



Фигура 4. Разпределение на пациентите от от А. немска кохорта и В. българска кохорта според броя стави с ехографски изменения, оценени посредством HEAD-US. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на χ2.

Фигура 5 представя откриваните зависимости при съпоставка на резултатите от ехографската оценка на ставния апарат, представен на ниво пациенти с доказани изменения в ставите. Докато във възрастта 6-12 години 79% от немските пациенти отчитат HS=0 (не показват ставни изменения, при ехографско изследване), то при българските пациенти на тази възраст процентът възлиза едва на 35% (p=0.019). При групата на възраст 13-18 години 60% от немските пациенти регистрират HS=0, докато едва 13% от българските не показват клинични изменения в ставите. В противовес 67% от българските пациенти на същата възраст проявяват най-високата степен на ставни увреди (HS>3), съпоставени с 18% от немските пациенти (p=0.006). Във възрастта 19-39 години

разпределението на пациентите не демонстрира значима разлика (p=0.123).



Фигура 5. Разпределение на пациентите по възрасти, групирани спрямо получения HEAD-US скор от А. Немска кохорта, В. Българска кохорта. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на χ2.

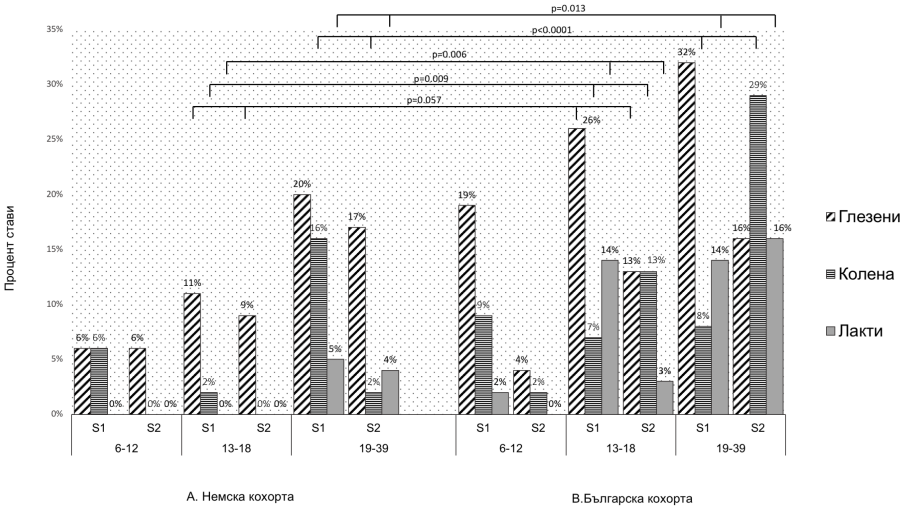
Сравнението на средните стойности на HS по глезенни, коленни и лакътни стави между двете кохорти е представено в таблица 10. И трите вида индексни стави показват значително по-висок (p<0.05) среден HS при пациентите от България. В немската кохорта най-често се засягат глезенните стави, в които се отчита и най-висок HS, докато в българската кохорта най-често ехографски изменения се откриват също в глезенните стави, но HS демонстрира най-високи стойности в коленните.

Немска кохорта				**Българска кохорта**			**Mann-Whitney U**
Стави	Оценени стави (n)	Стави с ултразвукови изменения (n)	HEAD US score на увредена става Сред. (±)	Оценени стави (n)	Стави с ултразвукови изменения (n)	HEAD US score на увредена става Сред. (±)	p
Глезени	187	56 (30%)	3.7 (2.2)	110	62 (56%)	4.2 (1.9)	0.001
Колена	185	46 (25%)	2.3 (1.7)	110	36 (33%)	4.3 (2.3)	0.001
Лакти	186	13 (7%)	3.3 (2)	108	27 (25%)	3.5 (1.7)	0.023

Таблица 10. HEAD-US за двете кохорти според видове индексни стави. Сравнение между кохортите.

Съпоставка между кохортите е извършена и според разпределението на ехографските маркери – синовиална пролиферация, хрущялни и субхондрални костни изменения, по групи индексни стави и възраст.

Сравнението на процента стави от двете кохорти, обхванати от синовиална пролиферация сочи, че във възрастта 13-18 год 39% от глезенните, 20% от коленните и 17% от лакътните стави в българската кохорта отчитат наличие на синовит, докато кореспондиращите проценти в немската кохорта (20% глезенни, 2% коленни и 0% лакътни) са значимо по-ниски (p=0.57, p=0.009, p=0.006, респективно). Във възрастта 19-39 години значително по-нисък процент коленни стави (18%, (p<0.0001)) и лакътни стави (9%, (p=0.013)) при немските пациенти регистрират синовиална пролиферация, сравнени със съответно 37% и 30% при българските пациенти (фиг. 6).

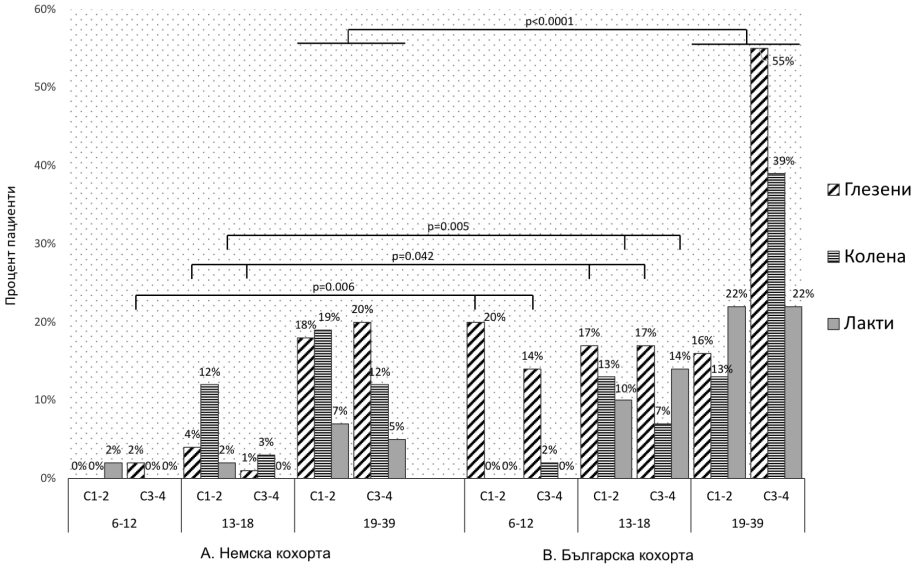


Фигура 6. Разпределение на степените синовиална пролиферация S1 и S2 по видове стави и възраст на пациентите от А. Немска кохорта, В. Българска кохорта. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на χ2.

Дефектите на ставния хрущял в глезенните стави са 17 пъти по-често срещани при българските пациенти на възраст 6-12 години, 7 пъти по-често при тези на възраст 13-18 години и 1.8 пъти при пациентите между 19 и 39 години в сравнение с немските пациенти (p=0.006, p=0.042, p=0.001 респективно). Отчитаните хрущялни дефекти в коленни стави показват значима разлика между кохортите само във възрастта 19-39 години, където 31% от коленните стави на немските пациенти показват хрущялни

изменения срещу 52% при коленните стави на българските пациенти (p<0.0001). В немската кохорта едва 2% от лакътните стави във възрастта от 13-18 години демонстрират хрущялни увреди в сравнение с 24% при българската кохорта (p=0.005). Във възрастта 19-39 години значимостта на разликата в процента лакътни стави с хрущялни увреди между кохортите се запазва (12% при немската vs. 44% при българската, p<0.0001) (фиг. 7).

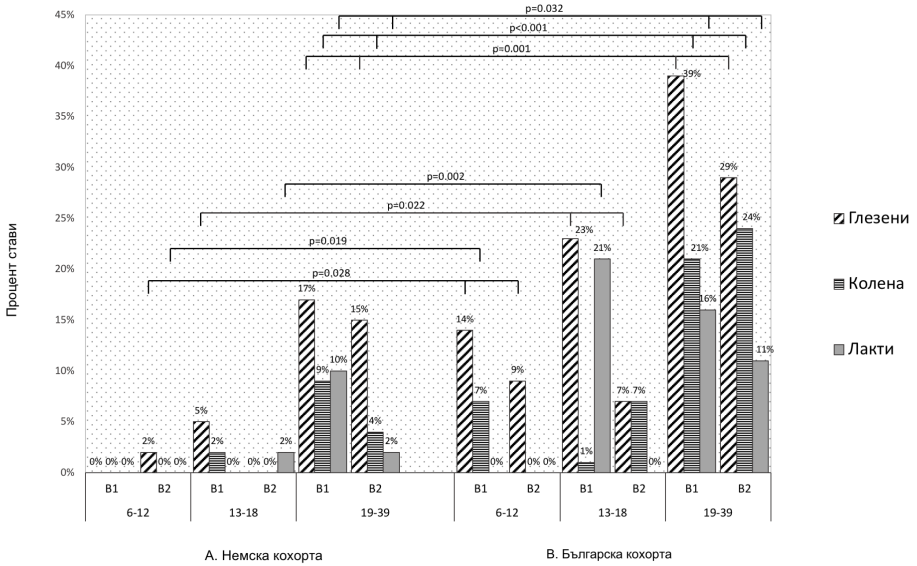
Сравнението на двете кохорти според процента глезенни стави, проявяващи изменения в субхондралната кост показва значима разлика и в трите възрастови групи (фиг. 8). Във възрастта 6-12 години едва 2% от глезенните стави в немската кохорта демонстрират данни за костна увреда в сравнение с 23% в българската (p=0.028). При пациентите на възраст 13-18 години съпоставката сочи 5% от глезените в немската кохорта vs. 30% в българската кохорта (p=0.022).



Фигура 7. Разпределение на хрущялните изменения, степен C1-2 и C 3-4 по видове стави и възраст на пациентите от А. Немска кохорта, В. Българска кохорта. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на χ2.

Тридесет и два процента от глезените на немските пациенти на възраст 19-39 години срещу 68% при българските показват данни за дефекти в субхондралната кост (p=0.001). Сравнението на коленните стави по същия

показател във възрастите 6-12 и 19-39 години отчита значимо различие (фиг.8) в процента засегнати стави между двете кохорти – 0% и 13% при немските пациенти vs. 7% и 45% при българските. Съпоставката на костните дефекти в лакътни стави сочи, че в немската кохорта при възрастта 13-18 години едва 5% от ставите демонстрират костни изменения, докато в българската кохорта този процент възлиза на 21% (p=0.002). По-ниска по степен на значимост е разликата в процента лакътни стави с костни дефекти във възрастта 19 – 39 години, открита между кохортите – 12% при немските срещу 27% при българските пациенти (p=0.032).



Фигура 8. Разпределение на субхондралните костни дефекти, степен B1 и B2 по видове стави и възраст на пациентите от А. Немска кохорта, В. Българска кохорта. Сравнението между относителни дялове от отделните кохорти е извършено чрез приложение на χ2.

Оценка на диагностичната стойност на ехографския метод HEAD-US при съпоставка с контролна група от здрави индивиди

Настоящето изследване обхваща и приложение на ехографската скала HEAD- US за оценка на ставния статус при здрави контроли и сравнение на резултатите с находките, диагностицирани при пациенти с Хемофилия. Извършваната съпоставка има за цел да валидира ползата от прилагането

на ехографския метод за оценка на ранни субклинични ставни изменения при пациенти от всички възрасти.

При тридесетте лица, включени в контролната група (n=10 на възраст 6-12 год, n=10 на възраст 13-18 години, n=10 на възраст 19-39 години) чрез ехографски метод са оценени 60 глезенни, 60 коленни и 60 лакътни стави. Разгледани по отделни биомаркери (синовиална пролиферация, дефекти в субхондралната кост, хрущялни изменения) в нито една от възрастовите групи не се установяват лица с данни за синовиална пролиферация или субхондрални костни дефекти в ставите. Единствено при двама пациенти (7%), на възраст 29 и 31 год., са отчетени лекостепенни изменения (степен С1) в ставния хрущял на единични индексни стави (колене и глезени).

Резултатите, получени при ехографското изследване на здрави контроли, са използвани за съпоставка с тези, получени от селектирана група пациенти от немската кохорта, при които не са регистрирани епизоди на кървене за период от 3 години и показват клиничен ставен статус GS=0. От селектираните 39 пациенти, при 13 пациенти, ехографски се доказват патологични промени в ставите, характеризиращи се със среден HEAD US score от 5.7 (± 5.6), вариращ от 1-7. Интерес представлява факта, че най-много пациенти (n=10) попадат във възрастовата група от 19-39 години. Отчетените находки от ехографския преглед в най-голяма степен обхващат увреди на ставния хрущял (степен С1 до С3), следвани от синовиална пролиферация и дефекти на субхондралната кост, като най-често засегнати са коленните стави, следвани от глезенните и лакътните стави.

Корелация между честота на ставно кървене и оценка чрез метода HEAD-US

Зависимостта между честотата на кървене, пусков фактор за ставните изменения при пациентите с Хемофилия и ехографския ставен статус е оценявана чрез анализ на корелационна зависимост по метода на Spearman.

В немската кохорта анализът не доказва корелация между броя на хемартрозите и ехографски установените ставни промени, оценен чрез

HEAD-US, както на ниво пациент, така и на ниво отделни индексни стави ($r<0.1$, $p>0.6$).

В българската кохорта, от друга страна, се открива умерена корелация между отчитания брой кръвоизливи в глезенните стави и съответстващия HS ($r=0.45$, $p<0.001$). При коленните стави проведеният тест доказва наличие на много силна корелация ($r=0.805$, $p<0.001$) между отчитания брой кръвоизливи в коленни стави и съответстващия HS. При лакътните стави - силна по степен корелация ($r=0.571$, $p<0.001$) На ниво пациент анализът показва силна по степен корелация ($r=0.682$, $p<0.001$) между настъпилите хемартрози за три годишен период и стойност на HS.

Корелация между клиничния ставен статус (Gilbert score) и оценка чрез метода HEAD-US

Взаимовръзката между клиничния ставен статус (Gilbert score) и този оценен по ехографски метод и окачествен по HEAD-US score е изследвана с помощта на тест за корелация на Spearman

	Глезенни стави		**Коленни стави**		**Лакътни стави**	
	Немска кохорта	Българска кохорта	Немска кохорта	Българска кохорта	Немска кохорта	Българска кохорта
Взаимовръзка между	Коефициент на Spearman (r)	Коефициент на Spearman (r)	Коефициент на Spearman (r)	Коефициент на Spearman (r)	Коефициент на Spearman (r)	Коефициент на Spearman (r)
GS и общ HS	r=0.387, p<0.0001	r=0.561, p<0.0001	r=0.385, p<0.0001	r=0.818, p<0.0001	r=0.736, p<0.0001	r=0.769, p<0.0001
GS и HS маркер S	r=0.366, <0.0001	r=0.223, p=0.002	r=0.412, <0.0001	r=0.517, p<0.0001	r=0.457, <0.0001	r=0.665, p<0.0001
GS и HS маркер B	r=0.572, <0.0001	r=0.459, p<0.0001	r=0.422, <0.0001	r=0.777, p<0.0001	r=0.778, <0.0001	r=0.724, p<0.0001
GS и HS маркер C	r=0.586, p<0.0001	r=0.599, p<0.0001	r=0.313, p<0.0001	r=0.875, p<0.0001	r=0.833, p<0.0001	r=0.770, p<0.0001
GS и HS дегенеративен скор C+B	r=0.57, p<0.0001	r=0.564, p<0.0001	r=0.314, p<0.0001	r=0.847, p<0.0001	r=0.779, p<0.0001	r=0.774, p<0.0001

Таблица 11. Корелационни коефициенти на Spearman, изразяващи взаимовръзката между находките от физикалния статус на индексните стави (Gilbert score) и находките от ехографското изследване (HEAD-US). Данни на ниво стави и отделни маркери в скалата HEAD-US (S – синовиална пролиферация, B – субхондрални костни увреди, C – хрущялни увреди)

В немската кохорта анализът открива силна по степен корелация между GS и съответстващия HS на ниво пациенти ($r=0.537$, $p=0.001$).

На ниво стави, много силна по степен корелация се доказва при лакътни стави, където GS, съотнесен към общия HS, показва следния

коефициент r=0.736 (p<0.0001). Интерес представляват корелационните данни между GS и т.н. дегенеративен HS, формиращ се от регистрираните дегенеративни промени в два от маркерите – дефекти в субхондрална кост и дефекти в ставния хрущял. Така, GS за лакътните стави, съпоставен с дегенеративния HS сочи силна по степен корелация, изразена в r=0.833, (p<0.0001). Умерена по степен корелация се открива между описаните показатели за коленни стави (r=0.314, p<0.0001) между GS и дегенеративен HS и r=0.385 (p<0.001) между GS и общ HS). В глезенните стави се откриват умерени до силни корелации при търсените зависимости (Таб. 11)

Анализът на корелацията между клиничния ставен статус (GS) и ехографския ставен статус (HS) демонстрира, че взаимовръзка между методите в българската кохорта се доказва като най-изразена при коленни стави. Много силен корелационен индекс от r=0.818 се отчита при сравнение между GS и HS на тези стави, който се запазва в същите високи стойности при използване на дегенеративния HS като показател r=0.847 (p<0.001). Много силни по степен корелации се доказват при съпоставката на GS за лакътни стави с HS и с HS за дегенеративни промени – r=0.769 (p<0.001) и r=0.774 (p<0.001), респективно. В глезенните стави се откриват силни по степен корелации за гореописаните показатели с коефициенти на корелация, съответно r=0.561 (p<0.001) (GS и общ HS за става) и r=0.564 (p<0.001) (GS и дегенеративен HS) (Таб. 11).

Обсъждане

През последните три десетилетия в световен мащаб се наблюдават значими подобрения по отношение на грижата за ХсХ, в това число напредък в профилактичното лечение на пациентите с безопасни и ефективни коагулационни факторни концентрати. Описаните подобрения преди всичко довеждат до увеличаване на продължителността на живота на пациентите. Въпреки това инвалидизиращите ставни усложнения, дължащи се на рекурентни ставни кръвоизливи, оказват негативно влияние върху качеството на живот.

Ключът към успешни дългосрочни резултати при ХсХ лежи в ефективната профилактика, предотвратяваща хемартрозите при деца и възрастни с Хемофилия. В зависимост от наличните ресурси терапевтичните стратегии варират от държава на държава. По-високият процент пациенти от българската кохорта, лекувани с терапия при нужда (26%) в сравнение с кохортата пациенти от Германия (15%) е израз на опита за ограничаване на директните финансови разходи по отношение на лечението на пациентите с Хемофилия в България. В труда си от 2016 Sheh-Li Chen и сътрудници обобщават, че макар лечението в режим „при нужда“ да води до съществена редукция в директните разходи, свързани с Хемофилия, индиректните разходи, свързани с дългосрочни увреждания и произтичащата от тях липса на възможност за социална интеграция, остават високи. В този контекст от особена важност са усилията, насочени към грижата за пациентите от детската и юношеската възраст от българската кохорта, при които също се откриват пациенти, лекувани „при нужда“ за разлика от пациентите от в немската кохорта, при които тази схема се открива само в групата на младите възрастни.

Рандомизирани проучвания демонстрират превъзходството на профилактичните режими, започнати в най-ранна детска възраст. Докато в немската кохорта пациентите, лекувани с късно започната вторична профилактика са по-скоро изключение (деца с имигрантски произход), то в българската кохорта късната вторична профилактика е основният прилаган режим при пациентите на възраст под 18 год (66%). Тази разлика е обоснована от социо-икономически причини, както и от късното

въвеждане на пълно реимбурсиране на профилактичната терапия при българските пациенти.

Годишният разход на концентрат, изчислен за кохортата от Германия възлиза на приблизително 7000 U/kg/година и е почти два пъти по-висок от разхода, който се получава при прилагане на профилактична терапия според описания „високо дозов шведски режим“ – 4000 U/kg/година. Годишният разход на концентрат, установен при българската кохорта от приблизително 2800 U/kg/година превишава годишния разход на концентрат, описван при прилагане на „интермедиерния холандски дозов режим“ – 2100 U/kg/година. Скорошни сравнителни изследвания между шведския и холандския режим с време на проследяване от 24 години демонстрират леко превъзходство на шведския високодозов режим по отношение на дългосрочните резултати от терапията при 66% по-висок годишен разход на факторен концентрат (от средно 180 x 103 на 289 x 103 USD на година).

Интересно, годишният разход на концентрат, наблюдаван при пациентите от българската кохорта на възраст 6-12 години (3024 U/kg/година) се оказва значимо по-нисък отколкото в останалите две възрастови групи 13-18 год (3984 U/kg/година) и над 18 години (3746 U/kg/година), които от своя страна при пациентите от немската кохорта показват значимо по-нисък разход на концентрат (4750 U/kg/година за възрастта 13-18 години и 4680 U/kg/година за възрастта над 18 години). Причина за това несъответствие в терапевтичния подход между двете анализирани кохорти може да бъде търсена в различните „репери“ за терапия (трафови нива, фармакокинетика, клиничен и образен ставен статус), които към момента се използват за персонализиране на терапията в множество хемофилни центрове по света, сравнени с принципите на персонализиране, използвани в анализираните центрове в България. Данните от настоящия труд предполагат, че единственият критерий за индивидуализиране на терапията при българските пациенти, използван до скоро, представлява честотата на ставно кървене, съобщавана от пациента. Тя е по-ниска в по-младите възрастови групи и степенно нараства с възрастта на пациента, което обяснява и по-интензивните терапевтични режими, наблюдавани с напредване възрастта на българските пациенти.

Превалиращият режим при немската кохорта от средна доза 33.5 U/kg/т.т. фVIII-концентрат, прилагана три пъти седмично е установен при

постоянно лабораторно проследяване на трафовите нива на лекуваните пациенти. В съответствие с публикуваните данни за фармакокинетиката на факторните коагулационни концентрати той се характеризира с по-съществена протективна стойност по отношение на ставни кръвоизливни епизоди в сравнение с превалиращия седмичен режим при българската кохорта. По своето същество схемите на терапия, използвани в България се отличават с прилагане на средна доза 31.8 U/kg/т.т. фVIII-концентрат 2 пъти на седмица и са предписани на базата на емпирични наблюдения.

Данните от настоящия труд доказват, че описаните различия в терапевтичните режими имат ясно отражение, както в честотата на ставните кръвоизливни епизоди, така и върху ставното здраве на пациентите.

Посочваните в литературата данни за документираната годишна честота на ставно кървене варира в широки граници в зависимост от интензивността на прилаганата терапевтична схема. От една страна на разположение са обобщените данни на Fischer и сътрудници, демонстриращи 2 хемартрози на година при пациенти, лекувани с „интермедиерна холандска“ профилактична схема, срещу 0.5 хемартрози на година за пациентите, при които се прилага „високодозов шведски“ профилактичен режим. От друга страна, при схеми на лечение изключително „при нужда“ се съобщава годишна честота на ставно кървене, вариращa между 20 и 50 епизода на година.

В контекста на представените данни, наблюдаваните пациенти от кохортата от Германия с обща средна честота на ставно кървене от 1.5 хемартрози за 3 години или 0.5 хемартрози за 1 година са сравними с показателите на пациентите, лекувани с високодозови профилактични схеми на лечение. Следователно макар и разнородна в терапевтично отношение група, показателите на ставния статус на тези пациенти следва да се сравнява с данните от проучвания, проведени върху групи от пациенти, подлежали на интензивно лечение.

Пациентите от българската кохорта от своя страна, демонстрират средно 19.6 ставни кръвоизливни епизоди в рамките на три годишен период или 6.3 хемартрози на година. Всъщност, установената честота на ставно кървене в българската кохорта може да бъде сравнена с тази, наблюдавана при деца, получаващи интензифицирана епизодична профилактика (4.3 епизода на година, Manco-Johnson и сътрудници, 2007)

и годишната честота на ставно кървене, съобщавана при пациенти, лекувани с късна вторична профилактика (4.5 (±7.1), проучване POTTER, 2015). Анализ на същото изследване доказва средна честота на кървене от 19.5 (±15) при пациенти от проучваното рамо на терапия „при нужда“, стойности съществено по-високи от установените в българската кохорта. Макар и с късно начало, провежданата профилактика при пациентите от българската кохорта доказва предимствата си пред терапията в режим „при нужда“.

Приложена върху обследваните в настоящия труд две пациентски кохорти от различни националности – немска и българска, скалата на Gilbert, по подобие на извършената съпоставка според анализираната годишна честота на кървене, показва много по-напреднали изменения при пациентите от българската кохорта. В сравнение с пациентите от кохортата от Германия, резултатите на пациентите от българската кохорта са по-неблагоприятни, както по отношение на броя пациенти с регистрирани клинични изменения в ставите, така и по отношение на общия GS на ниво пациент и ниво засегнати стави. Още повече, описаните незадоволителни резултати в българската кохорта се отнасят до всички възрастови групи – включително при най-младите пациенти на възраст между 6-12 години.

Следователно, получените резултати от оценката на клиничния ставен статус потвърждават предимствата на използваните по-интензивни терапевтични режими, които намират приложение при немската кохорта пациенти.

Особено значение за описаните клинични изменения при пациенти на възраст 6-12 години от българската кохорта играе късното започване на профилактичното лечение (вторична профилактика) в сравнение с пациентите от немската кохорта. Значително по-задоволителните резултати при възрастните пациенти (18-39 години) от немската кохорта вероятно са асоциирани с приложението на терапия в профилактична схема през целия живот в сравнение с предимно прилаганата терапия в схема „при нужда“ при българската кохорта. Макар в немската кохорта при най-възрастната група пациенти също да са налице пациенти, лекувани „при нужда“, те са преминали към такава схема на лечение след навършване на пълнолетие при вече завършено развитие на мускуло-скелетната система. Това представлява и причина за по-добрите резултати на ниво клиничен ставен статус в немската група пациенти в

посочения възрастов диапазон. Подобно прекъсване на профилактичната терапия при кохорти от пациенти, лекувани със схема на първична профилактика през детството и юношеството си, е описано от Fischer 2001 и van Dijk 2005. Представените резултатите доказват, че частта от пациенти, превключена към схема „при нужда“ показва ниска годишна честота на кървене (между 2 и 3 хемартрози на година) и лекостепенна хемофилна артропатия на възраст 30 – 40 години.

Резултатите от настоящия труд, демонстриращи статистически значимо по-задоволителни резултати при пациентите от немската кохортата по отношение на клиничния ставен статус са в съответствие с данните от европейско изследване от 2011 г. за приложението на лечение в профилактична схема при пациенти на възраст 20 до 35 години с тежка форма на Хемофилия, проведено в 4 държави. В друго многоцентрово, срезово проучване от 2015, използващо скалата на Gilbert като параметър за качествена оценка на провежданата терапия, Oldenburg et al. установяват, че общият сбор от скалата на Gilbert показва по-високи (по-неблагоприятни) стойности при по-възрастните пациенти и при пациентите, започнали профилактично лечение по-късно в живота.

Настоящият анализ говори за ниска чувствителност на скалата на Gilbert по отношение на ранни ставни изменения. Оценени само чрез GS те могат да „избегнат клиничната диагноза“ и при липса на допълнителни методи за оценка съществува риск адаптацията на терапията, целяща избягване на ставни увреждания, да бъде забавена. Евентуален подход, основан на успоредно приложение на два обективни метода - клинична и образна оценка би спомогнал за максимално ранното разпознаване на ставните изменения при ХсХ. Скорошни научни дирения потвърждават употребата на ставната ехография (СЕ) с висока разделителна способност като надежден метод за скрининг диагностика и проследяване на ранните ставни изменения, както и на артропатията при ХсХ.

Резултатите от ехографската оценка на индексните стави в настоящия труд показва процент стави, засегнати от дефекти, откривани посредством СЕ, възлизащ на 20% за немската кохорта, който е съпоставим с резултатите от изследване на Altisent et al., в което се посочват 21% стави с абнормности, откривани на ехографско равнище (среден HEAD-US за оценена става = 0), срещу 38% в Българската кохорта. От друга страна Rodriguez et al. Съобщават за 43.11% пациенти с общ HEAD-US скор за

пациент от 0 в анализираната група, срещу 49% в анализираната от нас кохорта пациенти от Германия и 21% в кохортата от България.

Интересно, въпреки прилаганите интензивни терапевтични режими при пациентите във всяка възрастова група от немската кохорта се откриват значимо количество ставни изменения при използване на СЕ. Анализът на отчетените изменения показва, че ставните дефекти прогресират с напредване на възрастта на пациентите, въпреки че клиничният ставен статус остава задоволителен. В потвърждение на описваното в настоящия труд 25 годишно проследяване на 30 пациенти с тежка Хемофилия от Швеция доказва, че ранно започнатата профилактика, продължаваща цял живот, успешно елиминира ставните кръвоизливи и гарантира приемлив, но не „нормален“ ставен статус при ХсХ. В 26 годишно проучване на Brackman et al, включващо единствено пациенти, лекувани в схема „първична профилактика“ 90% от обследваната кохорта (общо 49 пациента) демонстрират „ставна болест“ на възраст между 30 и 40 години.

Публикуваното през 2007 „Joint Outcome Study“ година от Manco-Johnson и съавтори постулира, че в ставите на пациенти, лекувани в схема „профилактика“ настъпват хронични микрокръвоизливи, които причиняват влошаване на състоянието на ставите явни белези за новонастъпващи хемартрози. Описаното подчертава необходимостта от въвеждане на леснодостъпен метод, чувствителен към ранните изменения в ставния апарат, който да може да се използва за регулярно и дългосрочно проследяване на ставния статус при ХсХ.

С цел изясняване на генезата на демонстрираните от нас промени в индексните стави на част от пробандите ни, от изследваните пациенти от кохортата от Германия бяха селектирани 13 пациенти, при които се откриват ставни изменения на ултразвуково ниво, въпреки че в същите стави не са регистрирани кръвоизливни епизоди и липсва патологична находка от физикалния статус. Избраните пациенти са сравнени с контролна група от здрави лица, при които патологични находки се регистрират в ставите само на двама от изследваните. Установените находки представляват минимални изменения в ставния хрущял в една глезенна и една колянна става.

Аналогично изследване при ХсХ, съпоставени с контролна група от здрави индивиди е извършено през 2013 от Di Minno и съавтори. Индексните стави на пробандите са оценявани посредством ЯМР и СЕ.

Индивидите, болни от Хемофилия демонстрират по-високи стойности на използваната ЯМР-скала (патологични стойности) и на СЕ-скала в сравнение със здравите контроли. Отчита се отлична корелация между двата използвани метода – ЯМР и СЕ.

Базирайки се на получените данни от проведения от нас анализ и информацията от съпоставими проучвания на други автори, бихме могли да заключим, че макар наблюдаваните чрез СЕ изменения да не са специфични единствено за пациентите, страдащи от Хемофилия, доказването им в ставите на пациенти с доказана диагноза може и трябва да се разглежда като проява на болестта, а в по-напреднала възраст и като естествена нейна еволюция. Бъдещи проучвания остава да установят, дали по-интензивни лечебни режими или терапевтични нововъведения, осигуряващи по-високи „трафови нива“ на фактор VIII/IX биха предотвратили процесите на субклинична ставна увреда.

Описваните корелации, подлежащи на изпитване в нашия анализ (на ниво пациенти, ниво стави, ниво различни показатели на HEAD-US скалата към скалата на Gilbert, както и към три годишната честота на кървене) са категоризирани като силни до много силни в рамките на кохортата пациенти от България. По-слаби, но все пак значими са също някои от корелациите, отчетени сред кохортата пациенти от Германия. Умерени корелации се отчитат при съпоставката на скалата на Gilbert към годишната ставна честота на кървене за три годишен период в немската кохорта, слаби корелации се установяват и между годишната ставна честота на кървене и ултразвуковата скала HEAD-US. На фона на тези слаби корелации се открояват умерените до силни корелации между ставна годишна честота на кървене за период от три години и GS (с изключение за глезенни стави) от една страна и HEAD-US от друга, при кохортата пациенти от България.

Описваната разлика между корелационните коефициенти при обследваните от нас две кохорти, би могла спекулативно да се обясни с различните терапевтични схеми, употребявани при анализираните пациенти.

Анализът на взаимовръзката между скалата на Gilbert и HEAD-US демонстрира от умерени до силни корелации в немската кохорта и много силни корелации в българската. Установените зависимости потвърждават надеждността на физикалния метод за оценка на ставното здраве, при

съпоставка с по-чувствителния ехографски метод. От съществено значение е добрата корелация между методите при наличие на дегенеративни промени (хрущялни и дефекти в субхондралната кост) и слабата корелация при наличие на начални мекотъканни изменения в ставния апарат (синовит). Въпрос с дискусионен характер, изискващ допълнително научно обяснение остава причината за наблюдаваните корелации между двата метода на изследване по отношение измененията, откривани в глезенната става. Противно на коленните и лакътните стави, в глезенните стави зависимостта остава по-ниска – при налични ехографски изменения, липсват данни за клинично доказуеми дефекти.

Анатомичните особености на глезенната става дават основание състоянието на глезенните стави при ХсХ да бъде възприето като маркер за хемофилна артропатия в „ерата“ на прилагане на интензивни профилактични схеми на терапия. Различни студии предоставят данни в подкрепа на този модел – Oldenburg et al. доказват по-високи стойности на ЯМР скала за глезенни стави, както и липса на патологични находки в коленните стави при пациенти със засегнати глезенни стави. Manco-Johnson et al., Groen et al., както и Kraft et al. посочват по-висок брой ставни кръвоизливи и по-влошени показатели според различни скали за оценка при глезенни стави в съпоставка с коленни и лакътни стави в рамките на проучвания, проведени сред пациентски кохорти, лекувани с интензивни профилактични схеми. Данните от анализа на резултатите при пациентите в проучваната от нас кохорта пациенти от Германия също демонстрират най-неблагоприятни резултати за глезенните стави на ниво брой ставни кръвоизливи, скала на Gilbert и скала HEAD-US при пряка съпоставка с коленните и лакътните стави.

В противовес на описаното, през ерата на лечение „при нужда“ - 70-те и 80-те години на 20 век - най-висок брой кръвоизливи и най-изразени артропатични изменения са описвани в коленните стави при ХсХ. Така измененията, откривани сред кохортата пациенти от България, поставя ставния им статус на границата между двете терапевтични „ери“. От една страна коленните стави отчитат по-висок брой хемартрози за три годишен период, по-високи стойности на Gilbert score и HEAD-US score, от друга страна в по-голям процент глезенни стави (съпоставен с процент коленни стави) са регистрирани кръвоизливни епизоди и са откривани ехографски изменения. В коленните стави на пациентите от българската кохорта се открива и най-силната корелация между кръвоизливни епизоди и GS,

както и между GS и HS. Подобни силни корелации (r=0.73) са установени и от Klukowska et al. между кумулативния брой ставни кръвоизливи през живота на човека и дефектите хрущялните дефекти в коленете на деца на възраст 2-16 години, при които са отчитани висок брой кръвоизливни епизоди (>30 хемартрози при 64% от пациентите).

Изводи

1. При деца до 12-годишна възраст физиологично по-кратният полуживот на фактор VIII в плазмата оправдава 2-3 пъти по-висок разход на факторен концентрат.

2. Първична профилактика при приложение на коагулационен фактор три и над три пъти седмично се асоциира с благоприятни дългосрочни резултати по отношение на ставния статус на пациентите.

3. Годишната ставна честота на кървене (jABR) е ориентировъчен показател за ставното здраве на пациентите и не трябва да бъде използван като самостоятелен маркер за адаптиране на терапията.

4. Клиничната скала на Gilbert е надежден метод за откриване и проследяване на ставни изменения при пациенти, лекувани с неинтензивни терапевтични схеми.

5. Ставната ехография по метода HEAD-US е сигурен метод за доказване на увреди в ставния апарат при пациенти с Хемофилия, лекувани с високо- и нискоинтензивни терапевтични схеми.

6. Ехографският метод установява субклинични ставни изменения, характерни за хемофилната артропатия при пациенти от всички възрасти при съпоставка със здрави контроли..

7. При наличие на хрущялни и костни дефекти в ставите резултатите от клиничния и ехографски метод на изследване се припокриват, но ехографският метод самостоятелно показва по-висока диагностична стойност по отношение на мекотъканни изменения.

8. Значимите разлики в динамиката на ставния статус в немската и българската кохорта се дължат на обективни различия в терапевтичния дизайн.

Препоръки

Към дружествата на специалистите по

Детска клинична хематология и онкология и Клинична хематология:

1. Да се изработят актуализирани ръководства за добра медицинска практика в лечението на пациенти с Хемофилия.

2. В курсове за обучение на принципите на терапия при пациенти с Хемофилия трябва да бъдат включени теми за оценка на ставен статус с различни методи – клинични и образни.

Към Националната здравноосигурителна каса (НЗОК):

1. Да се предвидят средства за оптимизация на годишния разход на концентрат във възрастта до 12 години.

2. Към критериите за отпускане на скъпоструващи лекарствени средства за домашно лечение като задължителни да се включат клиничен и ехографски ставен статус и фармакокинетични параметри (трафово ниво).

Към практиката:

1. Профилактичното лечение да започне в най-кратък срок от поставяне на диагнозата.

2. Седмичните режими с над 3 приложения на факторен концентрат са с доказано предимство.

3. При децата до 12 години еднократните дози (IU/кг) на приложение на фактор трябва да са по-високи от тези при юноши и млади възрастни.

4. С въвеждането на класически и модерни методи (електронни дневници) да се оптимизира регистрация на кръвоизливните епизоди.

5. Проследяването на ставния статус с ехографския метод е задължително с цел проследяване ефективността на предписаната терапия

Приноси

С научно-теоретичен характер:

1. Извършен е подробен съвременен литературен обзор върху епидемиология, генетика, клинична картина, диагностика и терапия на Хемофилия.

2. Обобщени са актуални литературни данни върху етиология, патогенеза, диагностика и проследяване на хемофилната артропатия.

С научно-приложен характер:

1. За първи път терапевтичен подход и ставен статус при пациенти с Хемофилия от две националности са пряко съпоставени от един и същи изследовател.

2. За първи път в България е проведен многоцентров анализ на използваните терапевтични режими при пациенти с Хемофилия.

3. За първи път у нас е проведен многоцентров скрининг за ставно здраве с комбиниране на физикални и ехографски методи на изследване.

4. За първи път у нас е проведена валидация на ехографския метод на изследване при пациенти с Хемофилия чрез съпоставка със здрави лица.

5. Описаните корелации между клиничната скала Gilbert score и ехографската HEAD-US score нямат аналог в достъпната международна медицинска литература.

6. Потвърдена е асоциацията между ранно започване на интензивна профилактична терапия и благоприятния в дългосрочен план ставен статус.

7. Потвърдено е значението на фармакокинетични показатели при адаптиране на профилактичната терапия.

8. Потвърдена е ролята на субклиничните ставни кръвоизливи в генезата на ставните изменения при лекувани с интензивни профилактични схеми пациенти.

9. Потвърдена е ролята на глезенната става като маркер за ставно здраве при лекувани с интензивни профилактични схеми пациенти.

10. Потвърдено е приоритетното засягане на колянната става при лекувани с нискодозови режими пациенти.

Публикации, участия в научни форуми

Публикации в периодични научни списания

1. **Banchev A**, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of Telemedicine Tools on Record Keeping and Compliance in Haemophilia Care. Hamostaseologie. (EFirst): 2019 (IF 1.354)

2. **Banchev A**, Stoyanova D, Konstantinov D, et al. Correlating joint bleeding rates and HEAD-US score in haemophilia A patients treated by late/secondary prophylaxis. Haemophilia. 2019;25(Supplement 1):52–53.

3. **Банчев Ат**, Стоянова Д. Константинов Д. Ставно засягане при Хемофилия - съвременни схващания и методи за оценка на ставния статус. Педиатрия. 2018;2:16–20.

4. **Банчев Ат**, Съвременни тенденции в терапията на Хемофилия. Индивидуализиране на лечението според фармакокинетични показатели и маркери от ехографско изследване на индексни стави. Педиатрия. 2018;LVIII(3):36–38

Участия в научни конгреси, конференции и симозиуми

1. 8th Haemophilia Global Summit 28-30 Sep 2017, Rome, Italy „Initial joint damages assessed by musculo-skeletal ultrasound measurement in a patient cohort on primary prophylaxis“ **Banchev A**, Marquardt N, Pavlova A, Oldenburg J.

2. Haemophilia Academy 13-14 Mar 2018, Budapest, Hungary “Comparing Haemophilia Joint Health Germany vs. Bulgaria – What shall we do better. Interim analysis comparing joint bleeding rate, clinical and sonographic examination” **Banchev A**.

3. XIV Национален конгрес по педиатрия с международно участие 27-30 Сеп 2018, Боровец „Честота на ставно кървене, клиничен и ехографски ставен статус при пациенти с Хемофилия – сравнение между две големи пациентски кохорти от България и Германия“ **Банчев Ат**, Стоянова Д, Игнатова Иг, Петева Ел, Калева В, Костова С, Павлова Ан, Олденбург Й, Константинов Д.

Думи на признателност

Към научните ми ръководители за това, че повярваха в мен и:

Проф. Добрин Константинов отвори пред мен вратата на студентската ми мечта „Детска онкохематология“ в практичен и научен план.

Доц. Анна Павлова позволи да се докосна до наука, такава, каквато четем в световните журнали, превърна се в мой ценен приятел и критик.

Към Д-р Денка Стоянова, която застана себеотрицателно зад мен със съвети и подкрепа.

Към Николай Матеев и Цеца Ангелова за партньорството и осигурената стипендия в реализацията на научния труд.

Към Проф. Йоханес Олденбург и сътрудниците му – Д-р Наташа Маркварт, Д-р Силвия Хорнеф, Д-р Клаудия Клайн, Д-р Георг Голдман за това, че ме приеха в екипа си за половин година така, както никой друг колектив не ме е приемал, оказвайки ми пълна подкрепа.

Към Доц. Валерия Калева, Д-р Елина Петева, Д-р Светла Костова и Д-р Даниела Пенкова за това, че заедно доказахме, че в България можем да работим в името на обща кауза.

Към Антония Динева, Д-р Симеон Йорданов, Д-р Катерина Габерова за това, че бяха до мен в трудната борба със статистиката.

Към семейството ми за това, че са винаги там!