

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА L4-L5 С ГЕМОФИЛИЕЙ А СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ

Исаков И.Д.¹, Сангинов А.Д.¹, Мушкачев Е.В.¹, Пелеганчук А.В.¹

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: niito@niito.ru

В статье представлены клинический случай и краткий обзор литературы, в котором освещается процесс хирургического лечения рецидива грыжи межпозвонкового диска L4-L5 у пациента с гемофилией А средней тяжести. Рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, особенности подготовки пациента с гемофилией А к хирургическому вмешательству на поясничном отделе позвоночника, описан хирургический этап лечения, ранний послеоперационный период, состояние пациента через 3 и 5 месяцев после выписки из стационара. Приведены рекомендательные тезисы нейрохирургам и травматологам-ортопедам, придерживаясь которых можно подготовить пациента с гемофилией А средней тяжести к малоинвазивному хирургическому вмешательству на поясничном отделе позвоночника при рецидиве грыжи межпозвонкового диска для выполнения необходимого объема хирургической помощи с минимальной кровопотерей, реабилитировать пациента без увеличения сроков восстановления трудоспособности, по сравнению с пациентами общей популяции, и снизить вероятность возникновения осложнений. Сделан вывод о возможности выполнения повторного декомпрессивного хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника с кровопотерей на операции не больше, чем у пациентов без нарушений свертывающей системы крови и без осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, пациентам с гемофилией А.

Ключевые слова: хирургия позвоночника, гемофилия А, рецидив грыж межпозвонковых дисков, дефицит фактора VIII, гемостаз.

SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH RECURRENT HERNIATED INTERVERTEBRAL DISC L4-L5 ON THE LUMBAR SPINE WITH HEMOPHILIA A OF MODERATE SEVERITY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

Isakov I.D.¹, Sanginov A.J.¹, Mushkachev E.A.¹, Peleganchuk A.V.¹

¹ Novosibirsk Research Institute of traumatology and orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: niito@niito.ru

The article presents a clinical case and a brief review of the literature, which highlights the process of surgical treatment of recurrent herniated disc L4-L5 in a patient with hemophilia A of moderate severity. The issues of epidemiology, pathogenesis, and peculiarities of preparing a patient with hemophilia A for surgery on the lumbar spine are considered, the surgical stage of treatment, the early postoperative period, and the patient's condition 3 and 5 months after discharge from the hospital are described. Recommendation theses are given to neurosurgeons and orthopedic, adhering to which it is possible to prepare a patient with hemophilia A of moderate severity for minimally invasive surgery on the lumbar spine with a recurrence of a herniated disc to perform the necessary amount of surgical care with minimal blood loss, rehabilitate the patient without increasing the recovery time, compared with patients of the general population, and reduce the likelihood of the occurrence of complications. It is concluded that it is possible to perform repeated decompression surgery on the lumbar spine with no more blood loss during surgery than in patients without disorders of the blood coagulation system and without complications in the early and long-term postoperative period, in patients with hemophilia A.

Keywords: spinal surgery, hemophilia A, recurrence of herniated discs, factor VIII deficiency, hemostasis.

Декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие хирургические вмешательства на позвоночнике являются эффективным методом лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника, когда консервативное лечение неэффективно и есть четкая

связь неврологических проявлений с патоморфологическим субстратом, который подтвержден данными нейровизуализации.

Пациенты с гемофилией А все чаще обращаются за хирургической помощью [1]. В ряде случаев для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника требуется хирургическое вмешательство.

Хирургические вмешательства на опорно-двигательном аппарате у пациентов с гемофилией в мире начали выполнять в 60-х годах XX века и в начале 70-х годов в СССР.

По причине отсутствия у хирургов эффективных препаратов и методов для коррекции нарушений свертывающей системы крови, у пациентов с гемофилией был крайне высокий процент интра- и постоперационных осложнений, в первую очередь связанных с кровопотерей.

Из всех случаев гемофилии 80-95% приходится на гемофилию А, которая обусловлена дефицитом VIII фактора свертываемости крови [2].

Еще во II в. до н.э. в вавилонском Талмуде было упомянуто о гемофилии, где сказано, что третий ребенок может быть необрезанным, если двое сыновей этой женщины умерли от кровотечения во время обрезания. В 1828 г. немецкий врач Иоганн Лукас Шенлейни и его ученик Фридрих Хопффом ввели термин «гемофилия» и описали данную патологию в диссертации «Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen» («О гемофилии или наследственной предрасположенности к смертельному кровотечению»). Некоторые члены европейской королевской семьи болели гемофилией, именно поэтому гемофилию часто называют «королевская болезнь» [3].

В основном гемофилией страдают мужчины, но в очень редких случаях при браке женщины – носительницы гена гемофилии и мужчины, больного гемофилией, существует 25%-ная вероятность рождения девочки, больной гемофилией [4].

Тип и степень тяжести гемофилии А не меняется из поколения в поколение. Встречаемость гемофилии А у лиц мужского пола составляет 1:10 000.

Около 70% больных гемофилией А имеют тяжелую и среднетяжелую форму заболевания, что является основной причиной ранней инвалидизации больных из-за прогрессирующих проблем с опорно-двигательным аппаратом.

Известен ген, отвечающий за выработку VIII фактора свертывания крови, нарушение функционирования которого является причиной возникновения гемофилии А. Ген, кодирующий синтез фактора VIII (186 тыс. пар нуклеотид), находится на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq 28 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов, содержит 2332 аминокислоты.

В норме активность фактора VIII варьирует от 50 до 200% [5].

При удлинении времени активированного частичного тромбопластинового времени, пониженной коагулянтной активности факторов свертывания VIII менее 50% и соответствующих генеалогических сведениях, устанавливается диагноз «гемофилия А». Общепринято устанавливать степень тяжести гемофилии А по уровню активности VIII фактора свертывания крови:

- 1) < 1% – тяжёлая форма гемофилии,
- 2) 1-5% – средней тяжести,
- 3) > 5% – легкая форма гемофилии.

Существует классификация тяжести гемофилии по фенотипическим проявлениям кровотечений у пациента. В настоящее время данная классификация не используется из-за своей неточности, которая в свое время являлась источником проблем в клинических испытаниях, так как пациенты с активностью фактора VIII 2-4% на основании фенотипического проявления кровотечения были причислены в контрольных группах как пациенты с тяжелой формой гемофилии А [6].

Количество и возраст (старше 60 лет) пациентов с гемофилией, которым выполняются хирургические вмешательства, ежегодно увеличивается, в то время как проблемы с кровотечениями у молодых пациентов уменьшаются благодаря развитию методов лечения гемостаза. Эти факторы в совокупности улучшили прогноз жизни и увеличили количество хирургических вмешательств у пациентов с гемофилией [7].

Хирургические вмешательства неизбежно приводят к кровотечению, и чрезмерная кровопотеря особенно вероятна при операциях на позвоночнике у пациентов с гемофилией. Это вызывает нерешительность с выбором тактики лечения пациента с гемофилией, которому необходимо выполнить декомпрессивное или декомпрессивно-стабилизирующее хирургическое вмешательство на позвоночнике.

Специализированная медицинская помощь пациентам с гемофилией должна оказываться в федеральных гематологических центрах, а хирургические вмешательства на позвоночнике - в федеральных центрах, где выполняются операции на позвоночнике. Однако, учитывая низкую плотность населения, огромные расстояния между населенными пунктами в Российской Федерации и редкость данного заболевания, может возникнуть острая необходимость выполнения операций на позвоночнике в больницах без опыта работы с пациентами, у которых имеются наследственные нарушения свертываемости крови.

В научной литературе найдено несколько публикаций о хирургических вмешательствах на позвоночнике и отсутствует информация о повторных операциях при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника у пациентов с гемофилией [8-10].

Клинический случай

Пациент А., 46 лет, поступил в отделение нейрохирургии № 2 ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России 16.12.2021 г. с жалобами на боль в пояснице, боль в левой нижней конечности по задней и наружной поверхности бедра, по задней и наружной поверхности голени, тыльной и подошвенной поверхностям левой стопы. Болеет 3 недели, консервативное лечение без положительного эффекта, в связи со стойким болевым синдромом пациент самостоятельно не передвигается, находится в анталгической позе в положении лежа.

По данным осмотра, анамнеза и результатов клиническо-рентгенологических исследований пациента был выставлен диагноз: «остеохондроз поясничного отдела позвоночника, перидуральный фиброз на уровнях L3-L4, L4-L5 после микрохирургической декомпрессии корешков спинного мозга на уровне L3-L4, микродискэктомии на уровне L4-L5 (2018 г.), рецидив болевого синдрома, рецидив грыжи межпозвонкового диска L4-L5, парамедианные левосторонние грыжи межпозвонковых дисков L4-L5, L5-S1, корешковый синдром L5, S1 слева».

Наличие патоморфологического субстрата, по данным нейровизуализации, и стойкого болевого синдрома, резистентного к консервативному лечению, явилось показанием к плановому хирургическому лечению на поясничном отделе позвоночника.

После врачебного консилиума больному была проведена операция в объеме интерламинэктомии на уровне L4-L5 слева, микродискэктомии, менингоррадикулолиза, микрохирургической декомпрессии корешков спинного мозга на уровне L4-L5, интерламинэктомии на уровне L5-S1 слева, микродискэктомии, микрохирургической декомпрессии корешков спинного мозга на уровне L5-S1.

Ход операции: на операционном столе пациент уложен в коленно-грудное положение. Линейный разрез мягких тканей по рубцу, по средней линии на уровнях L4, L5, S1. Выделен межпозвонковый промежуток L4-L5 слева, отмечается наличие плотной рубцовой ткани. Установлен ранорасширитель. С использованием микроскопа (увеличение x2,2-4,4) выполнена расширенная интерламинэктомия L4-L5 слева. Спинномозговой корешок и твердая мозговая оболочка плотно спаяны с рубцами. Выполнен менингоррадикулолиз. Отсутствует пульсация твердой мозговой оболочки. Спинномозговой корешок и дуральный мешок распластаны на плотноэластическом образовании. Спинномозговой корешок смещен медиально. Сублегаментарно обнаружена грыжа межпозвонкового диска. Задняя продольная связка рассечена. Грыжа удалена в виде нескольких фрагментов. Спинномозговой корешок и твердая мозговая оболочка расправились, и отмечается ее пульсация. Выделен межпозвонковый промежуток L5-S1 слева. Произведена интерламинэктомия L5-S1 слева. Эпидуральная клетчатка отсутствует. Пульсация твердой мозговой оболочки не определяется. Выполнена двусторонняя микрохирургическая декомпрессия корешков спинного мозга на уровне L5-S1

из одностороннего доступа. Гемостаз. Рана ушита послойно. Обработка раны раствором антисептика. Наложена асептическая повязка.

Кровопотеря составила 50 мл. Продолжительность операции 1 час 45 минут.

В раннем послеоперационном периоде пациент отмечает отсутствие боли в левой нижней конечности, сила мышц 5 баллов, жалобы на умеренную боль в области послеоперационной раны, повязка чистая, сухая. На следующие сутки после операции пациент адаптирован к вертикальным нагрузкам с полужестким поясничным корсетом, передвигается и обслуживает себя самостоятельно, повязка чистая, сухая. На 4-е сутки после операции пациент выписан из стационара на амбулаторный этап лечения. Через 1 месяц после хирургического вмешательства пациент приступил к труду. Через 3 и 5 месяцев после выписки из стационара пациент приходил на контрольные осмотры, на которых не предъявлял жалоб по поводу боли или слабости в нижних конечностях.

При подготовке таких пациентов к операции рекомендуется проводить врачебный консилиум [11]. Нами был проведен консилиум, в котором принимали участие терапевт, нейрохирург, травматолог-ортопед, анестезиолог-реаниматолог и с учетом рекомендаций гематолога была определена тактика лечения пациента. Безусловно, основное внимание наших специалистов было направлено на создание условий для контроля гемостаза и готовности к возможному усиленному кровотечению. Для этого за 60 минут до начала хирургического вмешательства внутривенно струйно был введен препарат с МНН мороктоког альфа 5000 МЕ, через 8 часов после хирургического вмешательства было повторное введение 5000 МЕ, далее в течение первых трех дней после операции вводили по 4000 МЕ каждые 12 часов, далее 7 дней суммарно 4000 МЕ один раз в сутки, после переход на стандартную профилактику 4000 МЕ три раза в неделю в течение 1 месяца.

Фенотипические проявления гемофилии могут сильно отличаться у больных с одинаковым уровнем дефицитного фактора свертывания крови, особенно у больных с тяжелой и крайне тяжелой формами гемофилии [12].

Учитывая этот факт, мы имели запас фактора VIII в операционной для дополнительного введения его пациенту при необходимости, несмотря на заранее подготовленную гематологом схему заместительной терапии фактором VIII.

Для снижения кровопотери была выбрана малоинвазивная техника хирургии позвоночника с использованием хирургического микроскопа Zeiss Opmi Vario 700, ранорасширителя типа Caspar, микрохирургического инструмента, силового оборудования, электрокоагуляции и укладки пациента на операционном столе в коленно-грудном положении.

Путем введения транексамовой кислоты во время операции также можно уменьшить объём кровотока и переливания крови при операциях на позвоночнике [13]. В случаях усиленного интраоперационного кровотечения для его снижения и экономии препаратов факторов свертывания крови можно использовать фибриновый клей [14]. Во время нашей операции данные препараты не пригодились.

Непосредственно до и после операции активность фактора VIII в плазме крови должна быть близка к 100%, что позволяет значительно снизить кровопотерю во время операции и в раннем послеоперационном периоде [3; 9; 15]. Такой подход нужен для всех пациентов с гемофилией, вне зависимости от объема хирургического вмешательства [16].

Период полувыведения фактора VIII составляет 12-18 часов. Спустя пять периодов полужизни после последнего введения концентрата фактора VIII в крови больного остается базальное содержание дефицитного фактора [3; 8].

Заместительная гемостатическая терапия больным гемофилией А средней тяжести должна осуществляться концентратом фактора VIII в дозировке 50 МЕ на 1 кг массы тела больного за 30 минут до хирургического вмешательства и далее каждые 8-12 ч [3; 8].

Как показывает опыт коллег, стоит уделить отдельное внимание профилактике венозных тромбозов у данных пациентов [17].

Благодаря дефициту одного из факторов свертывания крови больные гемофилией защищены от формирования внутрисосудистых тромбов [18], поэтому встречаемость тромботических осложнений у данных пациентов крайне низкая [19]. Венозные тромбозы у пациентов с гемофилией чаще встречаются во время или после заместительной терапии факторами свертывания и составляют 1 на 27 000 человек, когда в обычной популяции частота венозных тромбозов составляет 1 на 1000-2000 мужчин [20].

При одновременном выполнении больным гемофилией А в тяжелой форме тестов активированного частичного тромбопластинового времени, определения концентрации фактора VIII и тромбодинамики было замечено, что при уровне фактора VIII менее 5% от нормы стационарная скорость роста сгустка по тромбодинамике резко снижена, при достижении концентрации фактора VIII 5% от нормы достигает нормальных значений и не меняется, когда концентрация фактора VIII становится выше 80% от нормы, то наблюдается увеличение количества спонтанных сгустков, что является причиной высокого риска формирования внутрисосудистых тромбов [21].

В ретроспективном анализе 139 крупных хирургических вмешательств у 85 пациентов с гемофилией, у которых медикаментозная профилактика венозных тромбозов проводилась только у 19% из них, сообщается факт тромбоза вен нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде, данные тромбозы были асимптомными [22].

Недостатки стандартного подхода определения степени риска возникновения послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений наблюдаются при работе с пациентами и без гемофилии. Для пациентов с гемофилией нет рекомендаций по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Наша операция выполнялась в течение короткого времени, и использовалась микрохирургическая техника, следовательно, в раннем послеоперационном периоде мы выполнили профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в виде адекватной гидратации, ранней активизации пациента, использования компрессионного трикотажа и выполнения контрольного УЗДС вен нижних конечностей, без применения антикоагулянтов [23-25].

Также пациентам с гемофилией необходимо уделить внимание профилактике инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства [26].

В литературе не описаны инфекционные осложнения после хирургических вмешательств на позвоночнике у пациентов с гемофилией А, поэтому был выполнен поиск данных осложнений среди пациентов после перенесенных ортопедических хирургических вмешательств на крупных суставах.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов с гемофилией связано с повышенными показателями инфицирования по сравнению с пациентами без гемофилии. В одном из исследований было выявлено, что встречаемость инфекций области хирургического вмешательства у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава с гемофилией составляет 16%, когда у пациентов без гемофилии 1-2%, данное исследование проведено после анализа медицинской документации 68 пациентов, из которых 53 пациента были с ВИЧ-инфекцией [27; 28], однако имеется сообщение, что наличие у пациента ВИЧ-инфекции не является фактором риска для развития инфекций области хирургического вмешательства после тотального эндопротезирования коленного сустава [29-31].

В настоящее время нет однозначного объяснения значительной разницы количества инфекционных осложнений после хирургических вмешательств у пациентов с гемофилией и без нее. Одной из причин может являться регулярное выполнение венепункций, особенно в раннем послеоперационном периоде, для введения концентратов фактора свертывания. Обычно пациенты вводят препараты себе самостоятельно и могут не соблюдать все правила асептики и антисептики, с чем связана трансмиссия инфекционных агентов. Данные препараты доступны только для внутривенного введения. Также пациентам с гемофилией часто выполняют пункции суставов, что повышает риск развития инфекционных послеоперационных осложнений. Формирование послеоперационных гематом у пациентов с гемофилией выше, чем у пациентов без нарушений в системе свертывания крови. В свою очередь, гематомы являются благоприятной средой для развития инфекционных осложнений.

По результатам наблюдений ряда авторов, за счет проведения пролонгированной послеоперационной профилактической антибактериальной терапии в течение 5-7 дней отмечается снижение инфекционных послеоперационных осложнений [32; 33].

В 1965 году Judith Pool разработал криопреципитат, после чего началось его производство и активное использование в медицинской практике. Это позволило значительно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентам с гемофилией. При производстве антигемофильных препаратов из плазмы крови до 1987 года не уделялось внимание выявлению вирусных заболеваний у доноров и инактивации вирусов в препарате, что привело практически к тотальному заражению пациентов, получавших антигемофильные препараты, вирусом иммунодефицита человека, вирусами гепатитов В и С. Более безопасным в этом отношении препаратом стал рекомбинантный фактор VIII, впервые выпущенный в 1992 году [34]. Следовательно, медицинскому персоналу нужно быть более настороженным при работе с кровью пациента.

Учитывая важность своевременного контроля показателей гемостаза и правильного введения препаратов фактора свертываемости, очень большое значение в процессе лечения пациента с гемофилией имеет профессионализм постовых и процедурных медицинских сестер [35].

Заключение. Благодаря успехам в области гематологии пациенты с гемофилией могут вести активный образ жизни, работать практически по любой специальности, увеличилась продолжительность их жизни, что стало причиной значительно большего количества пациентов с гемофилией старше 60 лет, с другой стороны, во всем мире с каждым годом увеличивается количество операций по поводу дегенеративной патологии позвоночника. Следовательно, таким пациентам все чаще приходится выполнять хирургические вмешательства, в том числе и на позвоночнике.

Чтобы качественно и безопасно прооперировать таких пациентов, необходимо быть настороженным к состоянию свертывающей системы крови пациента, адекватно выполнить предоперационную подготовку, необходим мультидисциплинарный подход с вовлечением терапевтов, гематологов, анестезиологов и врачей других специальностей при наличии у пациента сопутствующих заболеваний, требующих отдельного внимания [5; 36; 37].

Выполняя хирургические вмешательства на позвоночнике, нужно максимально использовать возможности малоинвазивной техники хирургии позвоночника, контролировать в период госпитализации состояние свертывающей системы, проводить пролонгированную антибактериальную профилактику инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства и выполнять профилактические меры по снижению рисков венозных тромбоэмболических осложнений.

Список литературы

1. Rodríguez-Merchán E.C. Recent advances in surgery and its perioperative treatment in people with hemophilia. *Expert review of hematology*. 2021. vol.14. no. 3. P. 271–280. DOI: 10.1080/17474086.2021.1893689.
2. Шутов Сергей Александрович. Стратегия хирургической помощи больным гемофилией. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2015. 222 с.
3. Ingram G.I. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976. vol. 29. no. 6. P. 469-79. DOI:10.1136/jcp.29.6.469.
4. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с.
5. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020. vol. 26. no. 6. P. 1–158. DOI: 10.1111/hae.14046.
6. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001. vol. 85. no. 3. P. 560.
7. Мамонов В.Е., Васильев Д.В. Гемофилия у лиц пожилого возраста: хирургические операции // *Клиническая геронтология*. 2009. №3. С.51-54.
8. Kazuyoshi Kobayashi, Shiro Imagama, Kei Ando, Kenyu Ito, Mikito Tsushima, Masayoshi Morozumi, Satoshi Tanaka, Masaaki Machino, Kyotaro Ota, Yoshihiro Nishida, and Naoki Ishiguro. Perioperative Management of Patients with Hemophilia during Spinal Surgery. *Asian Spine J*. 2018. vol. 12. no. 3. P. 442–445. DOI: 10.4184/asj.2018.12.3.442.
9. Florian Kocher, Andreas Seeber, Johannes Kerschbaumer, Stefan Schmidt, Dominik Wolf, and Clemens Feistritzer. Case report: successful perioperative management of patients with haemophilia A using an extended half-life factor VIII (Efmoroctocog alfa) during neurosurgical procedures. *Therapeutic advances in hematology*. 2021. vol. 12. P. 1-5. DOI: 10.1177/2040620721993686.
10. Перфильев В.М. Микродискэктомия у больного с грыжей диска и тяжелой формой гемофилии // *Хирургия позвоночника*. 2004. № 4. С. 122-123.

11. Lin P.-S., Yao Y.-T. Perioperative Management of Hemophilia A Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review of Published Cases. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020. vol. 35. No. 5. P. 1341–1350. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.06.074.
12. Berg V.D., De Groot P. H. G., Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007. vol. 5. no. 1. P. 151-6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02503.x.
13. Elwatidy S., Jamjoom Z., Elgamal E., Zakaria A., Turkistani A., El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine*. 2008. vol. 33. no. 24. P. 2577-80. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318188b9c5.
14. Rodriguez-Merchan E.C. Fibrin glue for local haemostasis in haemophilia surgery. *Hosp Pract*. 2017. vol. 45. no. 5. P. 187-191. DOI: 10.1080/21548331.2017.1384689.
15. Kanellopoulou, T., Nomikou, E. Replacement therapy for coronary artery bypass surgery in patients with hemophilia A and B. *Journal of cardiac surgery*. 2018. vol. 33. no. 2. P. 76–82. DOI: 10.1111/jocs.13530.
16. Solimeno L.P., Escobar M.A., Krassova S., Seremetis S. Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018. vol. 24. no. 4. P. 549–559. DOI: 10.1177/1076029617715117.
17. Verstraete G., Lambert C., Hammer F., Hermans C. Low rate of subclinical venous thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery in the absence of pharmacological thromboprophylaxis. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020. vol. 26. no. 6. P. 1064–1071. DOI: 10.1111/hae.14161.
18. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thrombosis Research*. 2012. vol. 130. P. 50-52. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.274.
19. Peng HM, Wang LC, Zhai JL, Jiang C, Weng XS, Feng B, Gao N. Incidence of Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Hemophilia Undergoing Hip and Knee Joint Replacement without Chemoprophylaxis: A Retrospective Study. *Orthopaedic Surgery*. 2019. vol. 11. no. 2. P. 236-240. DOI: 10.1111/os.12444.
20. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2006. vol. 21. P. 279-284. DOI: 10.1007/s11239-006-6556-7.
21. Шутов С.А., Данишян К.И., Караголян С.Р., Васильев С.А., Копылов К.Г. Оптимизация заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией // *Вестник службы крови России*. 2015. № 2. С. 68-73.

22. Krekeler S, Alesci S, Miesbach W. Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie. *Hämostasiologie*. 2012. vol. 32. P. 45-47.
23. Raza S., Kale G., Kim D., Akbar S.A., Holm L., Naidzionak U., Hossain A.M., Dong X., Doll D.C., Freter C.E., Hopkins T. Thromboprophylaxis and incidence of venous thromboembolism in patients with hemophilia A or B who underwent high-risk orthopedic surgeries. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016. vol. 22. no. 2. P. 161–165. DOI: 10.1177/1076029614543139.
24. Лобастов К. В., Баринов В. Е., Счастливец И. В., Лаберко Л. А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоемболий в группе высокого риска // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014. № 12. С. 16-23.
25. 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. vol. 37. no. 7. P. 1333-1337. DOI:10.1016/j.arth.2022.02.107.
26. Feng B., Li Z., Feng C., Zeng A., Gao P., Liu Y., Weng X. Early wound complications after orthopaedic surgery for haemophilia: What can we do more. *Haemophilia the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020. vol. 26. no. 5. P. 882–890. DOI: 10.1111/hae.14113.
27. Jourdan M.C., Brian C.W., James A.B. Complications After TKA in Patients with Hemophilia or Von Willebrand's Disease. *The Journal of Arthroplasty*. 2015. vol. 30. No. 12. P. 2285-2289. DOI: 10.1016/j.arth.2015.06.015.
28. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005. vol. 87. no.1. P. 85-91. doi: 10.2106/JBJS.C.01609.
29. Norian JM, Ries MD, Karp S, Hambleton J. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2002. vol. 84. P. 1138-41. DOI:10.2106/00004623-200207000-00007.
30. Unger A.S., Kessler C.M., Lewis R.J. Total knee arthroplasty in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs *J Arthroplasty*. 1995. vol. 10. P. 448-52. DOI: 10.1016/S0883-5403(05)80144-5.
31. Hirose J., Takedani H., Nojima M., Koibuchi T. Risk factors for postoperative complications of orthopedic surgery in patients with hemophilia: Second report. *Journal of orthopaedics*. 2018. vol. 15. no. 2. P. 558–562. DOI: 10.1016/j.jor.2018.05.039.
32. Solimeno L.P., Mancuso M.E., Pasta G., Santagostino E., Perfetto S., Mannucci P.M. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: a review of 116 procedures at a single institution. *Br. J. Haematol*. 2009. vol. 145 no. 2. P. 227–34.

33. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии // Гематология и трансфузиология. 2017. Том. 62. №2. С.70-74. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74.
34. Змачинский В.А. Современные подходы к лечению гемофилии // Медицинские новости. 2013. №3 (222). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covremennyye-podhody-k-lecheniyu-gemofilii> (дата обращения: 16.05.2022).
35. Harrison C., Chase J., Fawcett K., Shoemark R., Valderrama Y. Into a brave new world: Haemophilia A & von Willebrand Disease Surgery with novel therapies. Haemophilia. 2022. vol. 28. no. 4. P. 125-131. DOI: 10.1111/hae.14543.
36. Rodríguez-Merchán E.C. Recent advances in surgery and its perioperative treatment in people with hemophilia. Expert review of hematology. 2021. vol. 14. no. 3. P. 271–280. DOI: 10.1080/17474086.2021.1893689.
37. Escobar M.A., Brewer A., Caviglia H., Forsyth A., Jimenez-Yuste V., Laudенbach L., Lobet S., McLaughlin P., Oyesiku J.O.O., Rodriguez-Merchan E.C., Shapiro A., Solimeno L.P. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2018. vol. 24. no. 5. P. 693–702. DOI: 10.1111/hae.13549.