

РЕКОМБИНАНТНЫЙ VIIa ФАКТОР В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Нехаев И.В., Приходченко А.О., Жужгинова О.В., Ломидзе С.В., Сытов А.В.

Отделение реанимации и интенсивной терапии № 1 НИИ клинической онкологии ФГБНУ Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина

Резюме. В онкохирургии выполняют большое количество расширенных комбинированных оперативных вмешательств ввиду распространенности основного процесса или прорастания опухоли в соседние органы. Несмотря на оптимизацию хирургической тактики и анестезиологического пособия, в раннем послеоперационном периоде часто наблюдают кровотечения, которые могут быть обусловлены как коагулопатией, так и исчерпанными возможностями хирургического гемостаза (большая раневая поверхность, зона резекции, резекция поясничных мышц и т. д.). Терапия рекомбинантным активированным VIIa фактором способствует снижению времени остановки кровотечения, уменьшению количества трансфузий, дает возможность избирательно действовать на определенные звенья свертывающей системы и влияет на переносимость таких оперативных вмешательств.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный VIIa фактор; интенсивная терапия; кровотечение; коагулопатия.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60 (2): 32-39.

RECOMBINANT FACTOR VIIa IN INTENSIVE CARE

Nekhaev I.V., Prikhodchenko A.O., Zhuzhginova O.V., Lomidze S.V., Sytov A.V.

Department of Intensive Care No. 1, Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin Russian Oncological Center, Moscow, Russia

Summary. Numerous extensive combined interventions have to be performed in oncosurgery because of dissemination of the underlying process - tumor growth to the adjacent organs. Despite optimization of surgical strategy and anesthesiology, hemorrhages often develop during the early postoperative period, because of coagulopathy or because of exhausted potential of surgical hemostasis (large wound surface, resection zone, resection of the lumbar muscles, etc.). Therapy with recombinant factor VIIa promotes a sooner arrest of bleeding, a lesser number of transfusions, allows selective modification of certain components of the clotting system, and determines the tolerance of these interventions.

Key words: recombinant activated factor VIIa; intensive care; hemorrhage; coagulopathy

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 32-39. (in Russ)

Учитывая постоянное совершенствование хирургической тактики, перед интенсивистами все чаще встает вопрос о переносимости определенных объемов оперативных вмешательств, сопряженных с обширной тканевой травмой, массивной кровопотерей, а также оперативных вмешательств у больных с сопутствующей патологией. В послеоперационном периоде у таких пациентов часто наблюдаются коагулопатия, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, полиорганная недостаточность. Интенсивная терапия послеоперационного периода направлена главным образом на предупреждение развития данных расстройств.

В онкохирургии выполняется большое количество расширенных комбинированных оперативных вмешательств ввиду распространенности основного процесса или прорастания опухоли в соседние органы. Несмотря на оптимизацию хирургической тактики и анестезиологического пособия, в раннем послеоперационном периоде часто наблюдаются кровотечения. Они могут быть обусловлены как ко-

агулопатией, так и исчерпанными возможностями хирургического гемостаза (большая раневая поверхность, зона резекции, резекция поясничных мышц и т.д.). Примером таких вмешательств являются операции в объеме «нефрэктомия, тромбэктомия» по поводу рака почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены. Методики по оптимизации интенсивной терапии в послеоперационном периоде у таких больных были разработаны сотрудниками отделения реанимации и интенсивной терапии №1 ФГБНУ РОНЦ им Н.Н. Блохина, однако частота послеоперационных кровотечений у данной группы больных остается высокой, а продолжающиеся кровотечения на фоне ДВС-синдрома встречаются в 3% случаев [1]. В настоящее время появились препараты, способствующие сокращению времени остановки кровотечения, уменьшению количества трансфузий, дающие возможность действовать на определенные звенья свертывающей системы, влияющие на переносимость таких оперативных вмешательств.

Рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) изначально был разработан для лечения кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии А и В. Первоначальный успех клинических испытаний дал основание к расширению его использования при других коагулопатиях, характеризующихся нарушением образования тромбина, т.е. при приобретенной гемофилии, наследственном дефиците фактора VII (FVII) и тромбастении Гланцманна

Для корреспонденции:

Приходченко Алексей Олегович, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 НИИ клинической онкологии ФГБНУ Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.
Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: dr.a.prikhodchenko@icloud.com

Corresponding author:

Prikhodchenko Aleksey, MD (dr.a.prikhodchenko@icloud.com).

при наличии антител к гликопротеинам IIb/IIIa и рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитной массы.

Механизмы развития продолжающегося кровотечения на фоне коагулопатии в условиях отсутствия хирургического кровотечения полиэтиологичны.

1. Дилуционная коагулопатия. У пациентов, перенесших острую массивную кровопотерю, требуется проведение массивных трансфузий. У них отмечают развитие дилуционной коагулопатии и коагулопатии потребления [2]. Дилуционная коагулопатия – результат разведения факторов свертывания и тромбоцитов большим количеством кристаллоидных и коллоидных растворов, которые вводят с целью поддержания объема циркулирующей крови и обеспечения доставки кислорода. Тяжесть дилуционной коагулопатии определяют как объем растворов, так и их тип (гидроксиэтилкрахмалы, декстраны и др.) [3–6].

2. Гипотермия является частым осложнением массивной кровопотери и приводит к тяжелым нарушениям системы гемостаза. Происходит снижение активности факторов свертывания [7–9]. Часто это не диагностируют даже лабораторным способом из-за разогревания образцов крови перед выполнением анализа. Кроме того, данные коагулограммы и тромбоэластограммы (ТЭГ) не позволяют оценить масштаб коагулопатии в естественных условиях, поскольку процесс свертывания крови происходит на клеточных мембранах клеток, несущих тканевой фактор (TF), и активированных тромбоцитах [10]. Функция тромбоцитов также значительно нарушена при гипотермии, что усугубляет нарушения в системе гемостаза [11].

3. Ацидоз. Снижение тканевой перфузии, переход ткани на анаэробный путь метаболизма ведут к накоплению молочной кислоты и развитию метаболического ацидоза. Даже незначительное снижение pH ухудшает функцию как факторов свертывания, так и тромбоцитов, особенно в условиях гипотермии [7]. Снижение pH от 7,4 до 7,0 уменьшает активацию протромбина (FII) протромбиназным комплексом (FXa/FVa) на 70% [11].

Ацидоз ассоциируется со статистически значимым уменьшением образования тромбина в ответ на введение rFVIIa (рис. 1) [11]. Гипотермия не влияет на эффективность rFVIIa [11, 12].

4. Гиперфибринолиз – распространенное явление при массивной кровопотере. Коагулопатия после травмы, большого оперативного вмешательства ассоциирована с перенесенной гипоперфузией и характеризуется развитием гиперфибринолиза и активацией противосвертывающей системы [13]. Гиперфибринолиз определяют методом тромбоэластографии. Введение антифибринолитических препаратов обосновано при массивных кровотечениях с целью профилактики гиперфибринолиза и снижения объема кровопотери. Лечение rFVIIa уменьшает чувствительность фибринового сгустка к частичному фибринолизу, посредством индукции активируемого тромбином ингибитора фибринолиза [14].

5. Анемия. Помимо доставки кислорода, эритроциты обеспечивают механические и биохимические функции в процессе свертывания крови. Анемия вы-

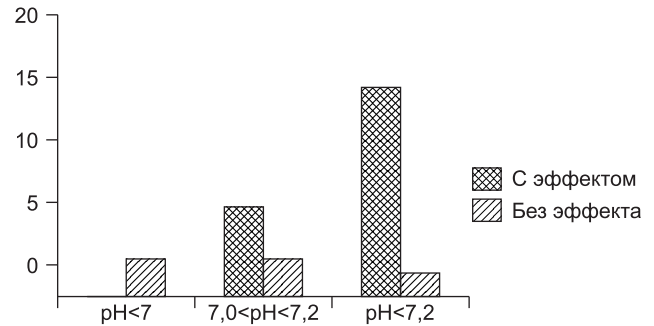


Рис. 1. Ацидоз и гемостатический эффект rFVIIa [11].

зывает удлинение времени кровотечения, которое может быть сокращено с помощью трансфузии эритроцитной взвеси [15–17]. Кроме того, уменьшение гематокрита снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Например, гематокрит 20% ограничивает агрегацию тромбоцитов до степени, наблюдаемой при тромбоцитопении – $20 \cdot 10^9/\text{л}$ [18].

6. Коагулопатия потребления. Хирургическая травма, осложненная массивным кровотечением, сопровождается расходом факторов свертывания и тромбоцитов как ввиду их потери с кровью, так и по причине образования сгустков. Этот процесс схематично выглядит следующим образом: увеличенные значения протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), низкие концентрации тромбоцитов и фибриногена, высокие концентрации D-димеров и других маркеров коагуляции и активации фибринолиза.

Дилуционная коагулопатия вследствие массивной кровопотери усугубляется при гипотермии, ацидозе, нарушении функции печени. Каждое из этих угрожающих жизни нарушений гомеостаза обостряет другие, формируя порочный круг [19, 20]. В дальнейшем происходит потребление факторов свертывания и тромбоцитов. Коагулопатия потребления при неадекватной и несвоевременной инфузионно-трансфузионной терапии или массивном кровотечении приводит к ДВС-синдрому.

Система гемостаза. Роль фактора VIIa

В процессе свертывания крови выделяют три основных этапа. На первом этапе из эндотелия пораженного сосуда в кровяное русло попадает тромбопластин – универсальный активирующий агент, который запускает цепь реакций по переходу проферментов плазмы крови в активные формы (внешний и внутренний пути активации свертывания). Последним звеном этих превращений является образование активного фермента тромбина. На третьем этапе под действием тромбина фибриноген, растворенный в плазме крови, переходит в нерастворимую форму – фибрин. Именно на каскадной модели коагуляции основана лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза: определение АЧТВ (внутренний путь коагуляции) и протромбинового времени (внешний путь коагуляции), концентрация фибриногена (рис. 2).

Современная модель свертывающей системы (по М. Hoffman [10]) концентрирует внимание на роли специфических клеточных поверхностей (ре-

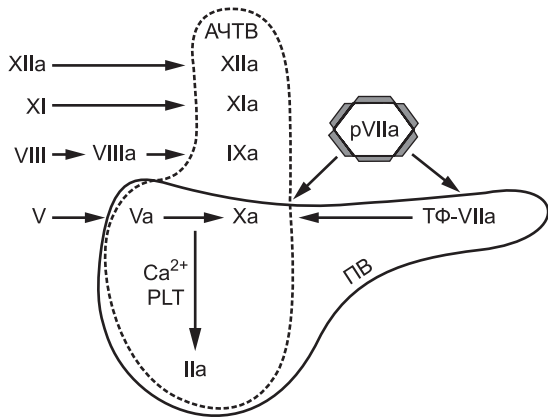


Рис. 2. Классический каскад коагуляции, действие гFVIIa.

цепторы на клетках субэндотелия и тромбоцитов), контроле и управлении коагуляционным каскадом, отражает гемостаз *in vivo*. Она была создана и подтверждена при изучении действия гFVIIa и включает в себя три этапа:

1. **Инициация (initiation)**. Свертывание инициируется образованием комплекса между TF и FVIIa, находящимся в крови [21]. TF обычно не присутствует в циркулирующей крови, а находится в различных клетках более глубоких слоев стенки сосуда, в атеросклеротических бляшках и в некоторых типах опухолевых клеток. После травмы сосудистой стенки TF выделяется в кровь, комплексы TF–FVIIa формируются на TF-несущих клетках (субэндотелии), активируют FX (FXa), что в дальнейшем приводит к образованию тромбина из протромбина (рис. 3).

Амплификация (amplification, усиление) – активация тромбоцитов и кофакторов свертывания под влиянием незначительного количества тромбина, образовавшегося в 1-й фазе, с целью его более масштабной генерации (рис. 4).

Распространение (propagation) – образование значительного количества тромбина на поверхности активированных тромбоцитов (рис. 5).

В фармакологических дозах гFVIIa напрямую, независимо от TF, активирует FX на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протром-

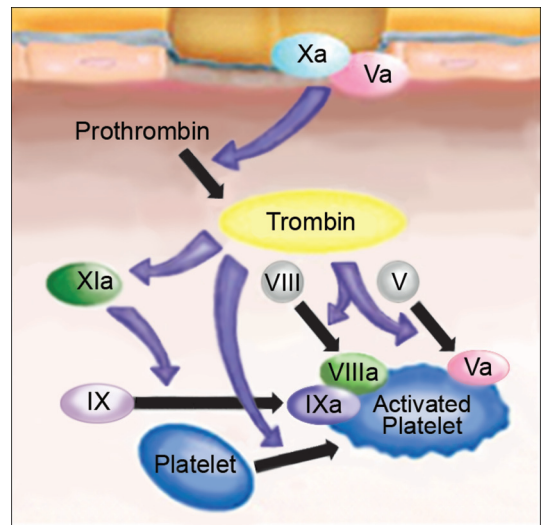


Рис. 4. Амплификация свертывания [10].

бина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора. Таким образом, фармакодинамический эффект FVIIa заключается в усиленном местном образовании FXa, тромбина и фибрина, обеспечивая важнейшую роль в формировании фибринового сгустка и остановке кровотечения (рис. 6).

Традиционная гемостатическая терапия

Традиционное лечение коагулопатических кровотечений включает в себя переливание продуктов крови, таких как эритроцитарная взвесь, свежезамороженная плазма (СЗП), криопреципитат и концентрат тромбоцитов. Эта терапия имеет отсроченный эффект, наступающий иногда через несколько часов. Чем больше дефицит факторов свертывания, тем более выражены клинические проявления и отсрочен гемостатический эффект, в то время как введение гFVIIa обеспечивает эффект в течение нескольких минут. Относительное клиническое благополучие после введения гFVIIa дает время восполнить факторы свертывания, фибриноген и тромбоциты на борьбу с дилуционной коагулопатией, ацидозом и гипотермией.

Заместительная трансфузионная терапия связана с повышенным риском смертности и развитием

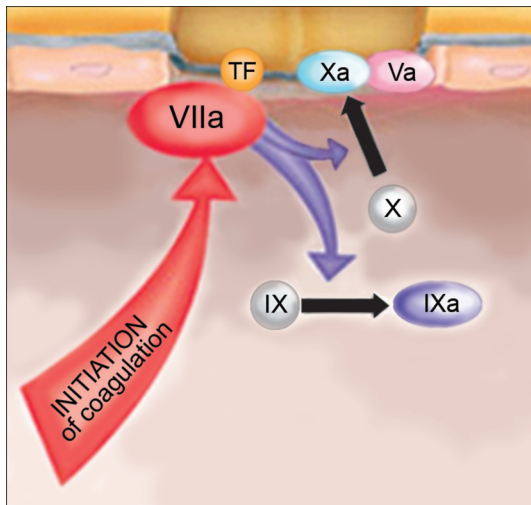


Рис. 3. Инициация свертывания [10].

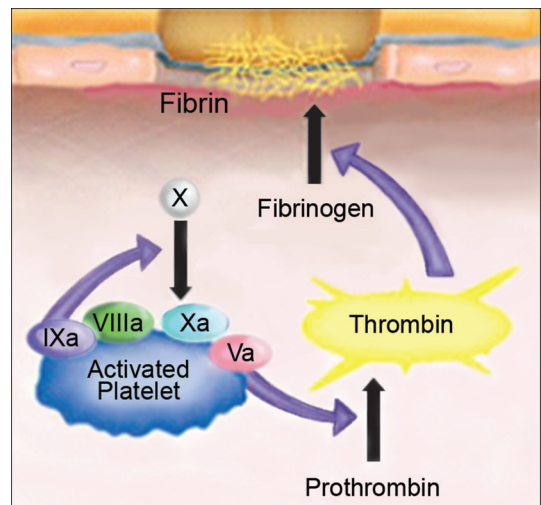


Рис. 5. Распространение свертывания [10].

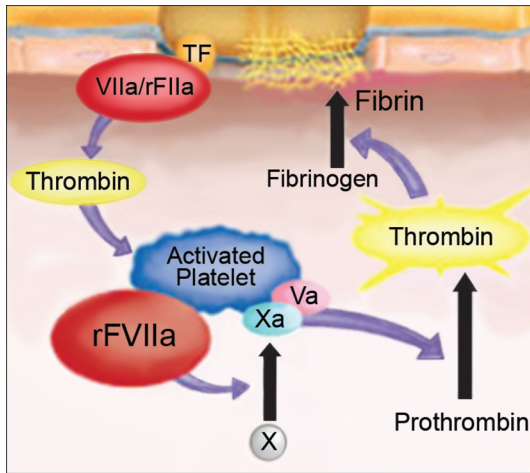


Рис. 6. Современная модель свертывающей системы *in vivo* и действие rFVIIa [10].

осложнений [22]. Они включают в себя несовместимость по системе ABO (острый гемолиз и др.), посттрансфузионное острое повреждение легких, синдром полиорганной недостаточности и риск передачи инфекционных агентов (например, вирусы, бактерии, прионы) [23]. Кроме того, продукты крови продолжают оставаться в дефиците из-за растущего спроса на них вследствие увеличения количества оперативных вмешательств. К тому же существуют проблемы донорства, заготовки и хранения компонентов крови.

Давно назрела клиническая необходимость в новых гемостатических препаратах дополнительно к арсеналу терапевтических вариантов воздействия на систему гемостаза. Данная группа препаратов должна действовать на коагулопатические кровотечения, на локальные кровотечения (мелкие сосуды, кровотечения после резекции поясничных мышц и др.) в условиях невозможности хирургического вмешательства или повторного хирургического вмешательства, уменьшать потребность в трансфузии компонентов крови, особенно когда противопоказана перегрузка объемом (торакальная хирургия).

rFVIIa при кровотечениях вследствие хирургической травмы

После обширных хирургических вмешательств, сопровождающихся массивной кровопотерей, у больных наблюдаются нарушения гемостаза, связанные с нарушением образования тромбина. Для полного образования тромбина необходима нормальная плазменная концентрация факторов свертывания, таких как FVIII, FIX, FXI и фибриноген, а также нормальный уровень тромбоцитов и активация TAFI-рецепторов ингибитора активируемого тромбином фибринолиза [24, 25]. Это необходимо для формирования твердой, устойчивой к фибринолизу фибриновой пробки. Низкая концентрация фибриногена может привести к нарушению активации FXIII, необходимого для полной стабилизации фибрина [26]. Несмотря на переливания СЗП и тромбоцитов, часто не удается достичь нужной «пороговой» концентрации факторов свертывания. Кроме того, FVIII и FV разлагаются под действием плазмина и других протеолитических ферментов. При введении rFVIIa

этот процесс может быть ускорен, происходит тромбиновый взрыв, который обеспечивает образование стабильной фибриновой пробки.

Механизм действия, эффективность при жизнеугрожающих кровотечениях и безопасность rFVIIa побуждают исследователей применять данный препарат вне утвержденных показаний. Первое сообщение об использовании rFVIIa у пациента с массивным кровотечением после травмы появилось в 1999 г. [27], а к настоящему времени имеются многочисленные свидетельства безопасности и эффективности его применения при массивных кровотечениях в разных областях медицины (травматология, акушерство и гинекология, общая хирургия у взрослых и детей, урология, кардиохирургия и др.) [28–39]. Учитывая механизм действия, снижение потребности в трансфузии, остановку кровотечения, препарат может применяться для лечения коагулопатии, профилактики и лечения ДВС-синдрома, профилактики острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с трансфузиями у больных в критических состояниях. Терапию rFVIIa также успешно используют при коагулопатии при синдроме полиорганной недостаточности [40]. Описана терапия rFVIIa при внутрибрюшном кровотечении при сепсисе [41].

Врожденный и приобретенный недостаток фактора VII

Значительному числу больных проводят профилактику инфаркта миокарда, острых коронарных осложнений, инсульта (антиагрегантная терапия), а также тромботических и тромбоэмболических осложнений (антикоагулянтная терапия). При кровотечениях на фоне приема клопидогреля введение rFVIIa уменьшало объем кровопотери на 50% и сокращало время кровотечения на 20% по сравнению с теми, кто получал плацебо (хотя разница в продолжительности кровотечения не достигала порога статистической значимости). Эти клинические данные, свидетельствующие об эффективности rFVIIa, говорят о возможности использования данного препарата при жизнеугрожающих кровотечениях на фоне приема антиагрегантов, в частности клопидогреля [46–48].

Недостаточный синтез FVII наблюдается у пациентов, принимающих непрямые пероральные антикоагулянты. Есть данные, иллюстрирующие эффективность применения rFVIIa у пациентов с кровотечением и международным нормализованным отношением (МНО) больше 2,0 на фоне приема варфарина. При применении rFVIIa также доказана нормализация МНО и протромбинового времени, увеличенных вследствие приема варфарина [49]. В последнее время появились новые пероральные антикоагулянты прямого действия (ривораксобан, дабигатран и др.), селективно ингибирующие FXa, не требующие постоянного мониторинга МНО. У пациентов, принимающих эти препараты, также как и у любого человека, могут возникать заболевания, требующие экстренных хирургических вмешательств. Применение rFVIIa с целью реверсии действия антикоагулянтов эффективно у данной категории больных без выраженных системных прокоагулянт-

ных воздействий, однако эти сведения ограничены и нуждаются в дополнительном изучении [50, 51].

Частым проявлением печеночной недостаточности / пострезектабельной печеночной недостаточности (на фоне цирроза, операций на печени, переливания компонентов крови и др.) является печеночная коагулопатия, характеризующаяся снижением концентрации фибриногена, факторов свертывания синтезируемых печенью (факторы протромбиназного комплекса). Показана нормализация протромбинового времени у больных с циррозом печени при применении гFVIIa [52]. Слепое рандомизированное исследование, включившее 65 пациентов с циррозом печени, показало безопасность выполнения лапароскопической биопсии печени в условиях терапии гFVIIa, которая была невыполнима у этих больных из-за коагулопатии [53]. Описано успешное применение гFVIIa при трансплантации печени [54].

гFVIIa успешно применяли при кровотечениях и хирургических вмешательствах у больных с врожденной недостаточностью FVII [42–45].

Безопасность применения гFVIIa

Локализованная активация свертывания только в месте повреждения объясняет безопасность и селективность действия гFVIIa. При введении больным гемофилией около 400 000 доз препарата было зарегистрировано менее чем 0,05% серьезных тромбоэмболических осложнений [55, 56].

Накопленные данные о более чем 1000 пациентах без гемофилии, набранные из нескольких исследований, показывают отсутствие статистически значимой частоты тромбоэмболических осложнений в группах применения препарата и плацебо [57].

Области применения

Отсутствие стандартизованных контролируемых исследований по использованию гFVIIa в различных группах пациентов, ограниченные данные по отбору пациентов, дозировке, срокам введения препарата и мониторингу его действия не позволяют зарегистрировать его применение при коагулопатических нехирургических кровотечениях. Необходимо накапливать сведения об использовании его в безысходных случаях, нерутинно.

гFVIIa не рекомендован для рутинного применения в Европе и Северной Америке при массивных кровотечениях, оно вне утвержденных показаний, однако операции с массивными кровопотерями, большое число пациентов с нарушениями гемостаза, особенности оперативных вмешательств и множество проведенных исследований заставляют исследовать и применять данный препарат. К примеру, этический комитет Минздрава Израиля одобрил использование гFVIIa при неконтролируемых угрожающих жизни кровотечениях у пациентов без гемофилии в 1999 г. [57]. Не всегда по прямому назначению гFVIIa используют и в Канаде [58].

гFVIIa применяют в отделении реанимации и интенсивной терапии №1 ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина более 10 лет, в результате чего в 90% случаев достигнута остановка кровотечения без хирургического вмешательства. Препарат показал отличный

профиль безопасности: не зарегистрировано тромботических и коронарных осложнений. Показаниями к применению гFVIIa являются:

- неконтролируемые массивные кровотечения, не отвечающие хирургическим методам остановки кровотечения в полном объеме и консервативной гемостатической терапии в полном объеме;

- локальные кровотечения на фоне особенностей хирургического вмешательства, когда хирургическая тактика невозможна (резекция поясничных мышц, большая раневая поверхность и др.);

- кровотечения на фоне печеночной коагулопатии;

- использование в качестве антидота прямых и непрямых антикоагулянтов перед хирургическим вмешательством;

- лечение ДВС-синдрома и тем самым профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности.

Для максимального эффекта перед введением гFVIIa желательно добиться следующих показателей: фибриноген более 500 г/л, тромбоциты более $25 \cdot 10^9$ /л, коррекция ацидоза выше 7,2, согревание пациента. Необходимо проводить адекватную инфузионно-трансфузионную терапию, борьбу с дилуционной коагулопатией. Введение препарата должно быть максимально ранним.

В 2013–2014 гг. в отделении реанимации и интенсивной терапии №1 ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина гFVIIa использовали у 46 больных по следующим показаниям: невозможность хирургического гемостаза – в 45,65%, коагулопатическое кровотечение – в 54,35% случаев. Летальность составила 30,4%, 28-дневная летальность – 17,4%. Это показывает эффективность фактора гFVIIa в достижении контроля гемостаза, но не всегда предотвращает гипоперфузионные изменения тканей и развитие осложнений. Среди причин смерти отмечены следующие:

- прогрессия полиорганной недостаточности – у 5 (10,7%) больных;

- сепсис – у 3 (6,5%) больных;

- ДВС-синдром – у 2 (4,35%) больных;

- прогрессия печеночной недостаточности – у 1 (2,2%) больного;

- прогрессия сердечной недостаточности – у 1 (2,2%) больного;

- тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 1 (2,2%) больной.

Таким образом, введение гFVIIa на фоне традиционной гемостатической терапии позволило в 95,65% случаев достичь как клинического, так и лабораторного контроля гемостаза. В 4,35% случаев введение гFVIIa не позволило достичь желаемого эффекта и отмечалось кровотечение на фоне ДВС-синдрома.

Зарегистрирован лишь один случай (2,2%) смерти от тромбоэмболических осложнений (ТЭЛА) у больной медуллярным раком щитовидной железы, с метастазами в лимфатические узлы шеи, средостения, с тромбозом верхней полой вены. Ей были выполнены стернотомия, удаление тромба из верхней полой вены, тиреоидэктомия, протезирование правого плечевого ствола, фасциально-фулярное

иссечение клетчатки шеи. Оперативное вмешательство осложнилось массивной кровопотерей в объеме 14 000 мл (385% объема циркулирующей крови) и интраоперационно возникшей ТЭЛА. С первых суток послеоперационного периода наблюдалась дыхательная недостаточность. rFVIIa вводили по поводу легочного кровотечения на фоне коагулопатии на 10–12-е сутки послеоперационного периода с хорошим эффектом. Данная клиническая ситуация не позволяет однозначно оценить причинно-следственные связи между терапией rFVIIa и ТЭЛА ввиду невозможности выполнения компьютерно-томографической ангиографии в послеоперационном периоде из-за тяжести состояния больной.

Таким образом, использование rFVIIa при коагулопатических кровотечениях, невозможности хирургического гемостаза и ДВС-синдроме оправдано, эффективно и безопасно.

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее эффективность rFVIIa у больного с послеоперационным кровотечением.

Б о л ь н о й С., поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии №1 после операции в объеме «тромбэктомия из полости правого предсердия, нижней полой вены, печеночных вен (по методике акад. М.И. Давыдова), перевязка нижней полой вены ниже уровня почечных сосудов, нефрадреналэктомия слева». Оперативное вмешательство осложнилось массивной опухольевой ТЭЛА, кровопотерей в объеме 20 л. Интраоперационно больной получил СЗП (2600 мл), эритроцитную взвесь (7350 мл). Формальный водный баланс +1300 мл.

При поступлении состояние больного было тяжелым и обусловлено продолжавшимся кровотечением на фоне острого ДВС-синдрома (фибриноген не определялся, тромбоциты $46 \cdot 10^9/\text{л}$, антитромбин III 35,9%, по всем дренажам поступало геморрагическое содержимое, макрогематурия). При исследовании кислотно-щелочного состояния pH 7,08, pCO₂ 85,9 мм рт. ст., лактат 6,8 ммоль/л, дефицит оснований (BE) 7,6 ммоль/л, HCO₃ 24,4 ммоль/л. По данным ТЭГ, снижена максимальная амплитуда. Больной получал допинн 6 мкг/кг/мин, нор-адrenalин 0,25 мкг/кг/мин, APACHE II 20 баллов, SOFA 14 баллов. Температура тела 34°C.

Начата интенсивная терапия: искусственная вентиляция легких, инфузионная терапия, гемостатическая терапия (согревание, коррекция ацидоза, электролитных нарушений, хлорид кальция, транексамовая кислота, дицинон, СЗП (3250 мл), профилактика дилуционной коагулопатии). Через 8 ч по данным коагулограммы наблюдались следующие значения: фибриноген 0,7 г/л, МНО 1,24, АЧТВ 46,1 с; тромбоциты $18 \cdot 10^9/\text{л}$.

По дренажам продолжало поступать геморрагическое отделяемое. Учитывая улучшение коагулологических показателей, обширную раневую поверхность, активацию TF, было решено ввести rFVIIa (коагил 2,4 мг). Через 10 мин по дренажам прекратило поступать геморрагическое отделяемое. В течение 6 ч отделяемого по дренажам не наблюдалось, гемоглобин оставался стабильным. Этого времени хватило для восстановления гомеостаза больного.

На следующее утро после операции состояние больного оставалось тяжелым. Тяжесть состояния была обу-

словлена массивной кровопотерей, перенесенным ДВС-синдромом, синдромом полиорганной недостаточности: дыхательная недостаточность на фоне перенесенной ТЭЛА, острое повреждение легких, острая печеночная недостаточность, постгеморрагическая анемия, коагулопатия, тромбоцитопения, сердечная недостаточность. Тяжесть по шкале SOFA составила 13 баллов, APACHE – 19 баллов. В течение 5 дней проводили интенсивную терапию вышеуказанных расстройств. На 12-е сутки больного перевели в профильное отделение в состоянии средней тяжести (SOFA – 1 балл, APACHE – 5 баллов).

Обсуждение

Механизм действия FVIIa заключается в его связывании с высвободившимся TF в зоне повреждения. Образовавшийся комплекс стимулирует переход FIX и FX в активную форму FIXa и FXa. Затем FXa запускает начальные процессы превращения протромбина II в тромбин. Тромбин путем превращения фибриногена в фибрин обеспечивает образование гемостатической пробки, а также способствует активации тромбоцитов, FV и FVIII в зоне повреждения. В фармакологических дозах rFVIIa напрямую без участия TF переводит FX в активную форму FXa на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию больших количеств тромбина из протромбина.

Таким образом, фармакодинамический эффект rFVIIa заключается в усиленном местном образовании FXa с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови тромбина и фибрина.

В приведенном клиническом примере rFVIIa определил благоприятный исход послеоперационного периода у данного больного, предотвратив продолжающееся кровотечение на фоне ДВС-синдрома и как следствие геморрагический шок, активацию провоспалительных цитокинов с развитием инфекционных осложнений.

Выводы

1. Использование рекомбинантных факторов свертывания позволяет улучшить переносимость хирургических вмешательств.
2. Современные препараты рекомбинантных факторов в основном решают проблему контроля гемостаза в послеоперационном периоде.
3. rFVIIa обладает хорошим профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Ломидзе С.В. *Интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных, перенесших массивную интраоперационную кровопотерю*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- [Lomidze S.V. *Intensive therapy in the early postoperative period in oncologic patients undergoing massive intraoperative blood loss*. Dis. Moscow; 2007]. (in Russian)
2. MacLeod J.B., Lynn M., McKenney M.G., Stephen M.C., Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J. Trauma*. 2003; 55(1):39–44.
3. Jamnicki M., Zollinger A., Seifert B., Popovic D., Pasch T., Spahn D.R. The effect of potato starch derived and corn starch derived

- hydroxyethyl starch on in vitro blood coagulation. *Anaesthesia*. 1998; 53(7): 638–44.
4. Trieb J., Haass A., Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb. Haemost.* 1997; 78(3): 974–83.
 5. Wilder D.M., Reid T.J., Bakaltcheva I.B. Hypertonic resuscitation and blood coagulation: in vitro comparison of several hypertonic solutions for their action on platelets and plasma coagulation. *Thromb. Res.* 2002; 107(5): 255–61.
 6. Coats T.J., Heron M. The effects of hypertonic saline dextran on whole blood coagulation. *Resuscitation*. 2004; 60(1): 101–4.
 7. Schreiber M.A. Damage control surgery. *Crit. Care Clin.* 2004; 20(1):101–18.
 8. DeLoughery T.G. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit. Care Clin.* 2004; 20(1): 13–24.
 9. Watts D.D., Trask A., Soeken K., Perdue P., Dols S., Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J. Trauma*. 1998; 44(5): 846–54.
 10. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003; 17 (Suppl. 1): S1–5.
 11. Meng Z.H., Wolberg A.S., Monroe D.M. III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J. Trauma*. 2003; 55(5): 886–91.
 12. Martinowitz U., Holcomb J.B., Pusateri A.E., Stein M., Onaca N., Freidman M., et al. Intravenous rFVIIa administered for hemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J. Trauma*. 2001; 50(4): 721–9.
 13. Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T., Schultz M.J., Levi M., Mackersie R.C., et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J. Trauma*. 2008; 64(5):1211–7. doi: 10.1097/TA.0b013e318169cd3c.
 14. Veldman A., Hoffman M., Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr. Med. Chem.* 2003; 10(10): 797–811.
 15. Sola M.C., del Vecchio A., Edwards T.J., Suttner D., Hutson A.D., Christensen R.D. The relationship between hematocrit and bleeding time in very low birth weight infants during the first week of life. *J. Perinatol.* 2001; 21(6): 368–71.
 16. Valeri C.R., Cassidy G., Pivacek L.E., Ragno G., Lieberthal W., Crowley J.P., et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*. 2001; 41(8): 977–83.
 17. Ho C.H. The hemostatic effect of packed red cell transfusion in patients with anemia. *Transfusion*. 1998; 38(11–12): 1011–4.
 18. Varon D., Dardik R., Shenkman B., Kotev-Emeth S., Farzame N., Tamarin I., Savion N. New method for quantitative analysis of whole blood platelet interaction with extracellular matrix under flow conditions. *Thromb. Res.* 1997; 85(4): 283–94.
 19. Moore E.E., Thomas G. Orr memorial lecture: staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. *Am. J. Surg.* 1996; 172(5): 405–10.
 20. McKinley B.A., Gonzalez E.A., Balldin B.C., Majid T.H., Valdivia A., Cocanour C.S., et al. Revisiting the “bloody vicious cycle” abstract. *Shock*. 2004; 21(Suppl): Abstr. 47.
 21. Monroe D.M., Hoffman M., Oliver J.A., Roberts H.R.. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br. J. Haematol.* 1997; 99(3): 542–7.
 22. Malone D.L., Dunne J., Tracy J.K., Putnam A.T., Scalea T.M., Napolitano L.M. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J. Trauma*. 2003; 54(5): 898–907.
 23. Shander A. Emerging risks and outcomes of blood transfusion in surgery. *Semin. Hematol.* 2004; 41 (Suppl. 1): 117–24.
 24. Nesheim M., Wang W., Boffa M., Nagashima M., Morser J., Bajzar L. Thrombin, thrombomodulin and TAFI in the molecular link between coagulation and fibrinolysis. *Thromb. Haemost.* 1997; 78(1): 386–91.
 25. Blombdack B., Carlsson K., Fatah K., Hessel B., Procyk R. Fibrin in human plasma: Gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. *Thromb. Res.* 1994; 75(5): 521–38.
 26. McDonagh J., Fukue H. Determinants of substrate specificity for factor XIII. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996; 22(5): 369–76.
 27. Kenet G., Walden R., Eldad A., Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*. 1999; 354(9193): 1879.
 28. Grounds M. Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev.* 2003; 17 (Suppl. 1): S11–21.
 29. Martinowitz U., Kenet G., Lubetski A., Luboshitz J., Segal E. Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49(10): S15–20.
 30. Segal S., Shemesh I.Y., Blumenthal R., Yoffe B., Laufer N., Ezra Y., et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch. Gynecol. Obstet.* 2003; 268(4): 266–7.
 31. Eikelboom J.W., Bird R., Blythe D., Coyle L., Gan E., Harvey M. et al. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2003; 14(8): 713–17.
 32. Tobias J.D., Berkenbosch J.W., Russo P. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr. Crit. Care*. 2003; 4(1): 49–51.
 - Herbertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2004; 15 (Suppl. 1): S31–2.
 33. Friederich P.W., Henny C.P., Messelink E.J., Geerdink M.G., Keller T., Kurth K.H., et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2003; 36(1): 201–5.
 34. Vincent J.L., Dutton R., Parr M., Hauser C. Massive bleeding in polytrauma: how can we make progress? *Crit. Care*. 2011; 15(5): 196. doi: 10.1186/cc10438
 35. Kenet G., Walden R., Eldad A., Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*. 1999; 354(9193): 1879.
 36. Laffan M.A., Cummins M. Recombinant factor VIIa for intractable surgical bleeding. *Blood*. 2000; 96 (Suppl. 1): Abstr. 4048.
 37. Vlot A.J., Ton E., Mackaay A.J., Kramer M.H., Gaillard C.A. Treatment of severely bleeding patient without preexisting coagulopathy with activated recombinant factor VII. *Am. J. Med.* 2000; 108(5): 421–23.
 38. White B., McHale J., Ravi N., Reynolds J., Stephens R., Moriarty J., et al. Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal hemorrhage. *Br. J. Haematol.* 1999; 107(3): 677–8.
 39. Dutton R.P., McCunn M., Hyder M., D’Angelo M., O’Connor J., Hess J.R., Scalea T.M. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J. Trauma*. 2004; 57(4): 709–18.
 40. Holcomb J.B., Neville H.L., Fischer C.F., Hoots K. Use of recombinant FVIIa for intraperitoneal coagulopathic bleeding in a septic patient. *Curr. Surg.* 2003; 60(4): 423–7.
 41. Hunault M., Bauer K.A. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(4): 401–5.
 42. Ingerslev J., Knudsen L., Hvid I., Tange M.R., Fredberg U., Sneppen O. Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia*. 1997; 3(3): 215–8.
 43. Mariani G., Mannucci P.M., Mazzucconi M.G., Capitanio A. Treatment of congenital factor VII deficiency with a new concentrate. *Thromb. Haemost.* 1978; 39(3): 675–82.
 44. Mariani G., Testa M.G., Di Paolantonio T., Molskov Bech R., Hedner U. Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sang.* 1999; 77(3): 131–6.
 45. Skolnick B.S., Shenouda M., Khutoryansky N., Pusateri A.E., Gabriel D., Carr M.E. Reversal of clopidogrel-induced bleeding with rFVIIa in healthy subjects: a randomized, placebo-controlled, double-blind, exploratory study. *Anesth. Anal.* 2011; 113(4): 703–10. doi: 10.1213/ANE.0b013e318228c690
 46. Hyllner M., Houltz E., Jeppsson A. Recombinant activated factor VII in the management of life-threatening bleeding in cardiac surgery. *Eur. J. Cardioth. Surg.* 2005; 28(2): 254–8.
 47. von Heymann C., Schoenfeld H., Sander M., Ziemer S., Grubitzsch H., Spies C. Clopidogrel-related refractory bleeding after coronary artery bypass graft surgery: a rationale for the use of coagulation factor concentrates? *Heart. Surg. Forum*. 2005; 8(1): E39–41.

48. Deveras R.A.E., Kessler C.M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) successfully and rapidly corrects the excessively high international normalized ratios (INR) and prothrombin times induced by warfarin. *Blood*. 2000; 96 (Suppl. 1): Abstr. 2745 (638a).
49. Lindahl T.L., Wallstedt M., Gustafsson K.M., Persson E., Hillarp A. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb. Res.* 2015; 135(3): 544-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.019.
50. Escolar G., Arellano-Rodrigo E., Lopez-Vilchez I., Molina P., Sanchez J., Reverter J.C., et al. Reversal of rivaroxaban-induced alterations on hemostasis by different coagulation factor concentrates. *Circ. J.* 2015; 79(2): 331-8. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0909.
51. Bernstein D.E., Jeffers L., Erhardtson E., Reddy K.R., Glazer S., Squiban P., et al. rFVIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. *Gastroenterology*. 1997; 113(6): 930-7.
52. Jeffers L., Balart L., Erhardtson E., Chalasani N., Ortiz A., Pysopoulos N. Efficacy and safety of rFVIIa in patients with severe coagulopathy undergoing laparoscopic liver biopsy. *Blood*. 1999; 10 (Suppl. 1): Abstr. 1043.
53. Hendriks H.G., Meijer K., de Wolf J.T., Klompmaker I.J., Porte R.J., de Kam P.J., et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 71(3): 402-5.
54. Roberts H.R. Factor VIIa and the safety of treatment. *Semin. Hematol.* 2001; 38 (Suppl. 12): 48-50.
55. Levi M., Levy J.H., Andersen H.F., Truloff D. Safety of recombinant factor VIIa in randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(19): 1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1006221.
56. Martinowitz U., Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(4): 640-8.
57. Karkouti K., Arellano R., Aye T., Dupuis J.Y., Kent B., Lee T.W., et al. Off-label use of recombinant activated factor VII in surgical and non-surgical patients at 16 Canadian hospitals from 2007 to 2010 (Canadian Registry Report). *Can. J. Anesth.* 2014; 61(8): 727-35. doi: 10.1007/s12630-014-0184-z.

Поступила 05.04.15

Received 05.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-006.442-06:613.31-085

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Моисеева Т.Н.¹, Аль-Ради Л.С.¹, Шитарева И.В.¹, Джулакян У.Л.¹, Шаркунов Н.Н.¹, Скидан Н.И.¹, Кравченко С.К.¹, Шмаков Р.Г.², Савченко В.Г.¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, г. Москва, Россия; ²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва, Россия

Резюме. Цель работы – дать алгоритм диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), одной из наиболее частых гематологических опухолей, выявляемых во время беременности. Наблюдали 41 больную ЛХ, выявленную во время беременности (15 больных) или в раннем послеродовом периоде (24 больных), с беременностью на фоне непрерывно-рецидивирующего течения ЛХ (2 больные). У всех больных была диагностирована классическая ЛХ, гистологически преобладал нодулярный склероз типа I и II (80,5%). Распространенные III и IV стадии ЛХ выявлены у 30 (73,1%) больных. Химиотерапия (ХТ) по программам COPP-ABVD, ABVD, BEACOPP была начата в III триместре беременности у 8 больных, лучевая терапия – у 1 больной. Остальные больные получали лечение после родоразрешения. После родов ХТ проводили по схемам MOPP-ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP-esc. Из 38 пациенток, полностью завершивших программную ХТ и лучевую терапию, у 36 (94,7%) достигнута полная ремиссия с медианой наблюдения 38 мес (3–261 мес). Отмечен один ранний рецидив и одна прогрессия на фоне лечения. Выявление ЛХ во время беременности не является абсолютным показанием к прерыванию беременности. Тактика ведения больных с сочетанием ЛХ и беременности определяется сроком беременности, стадией и течением заболевания. Беременность не ухудшает результатов лечения ЛХ. Адекватная химиотерапия в период беременности не вызывает пороков или нарушений развития у детей.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; беременность; тактика лечения; результаты лечения.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60 (2): 39-43.

RESULTS OF THERAPY OF PREGNANT PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Moiseeva T.N.¹, Al-Radi L.S.¹, Shitareva I.V.¹, Dzhulakyan U.L.¹, Sharkunov N.N.¹, Skidan N.I.¹, Kravchenko S.K.¹, Shmakov R.G.², Savchenko V.G.¹

¹Hematological Center, Moscow, Russia; ²V.I. Kulakov Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

Summary. The aim of the study was to determine the algorithm for the diagnosis and therapy of Hodgkin's lymphoma (HL), one of the most incident hematological tumors detected in pregnancy. Forty-one patients with HL detected during pregnancy (5 cases) or during the early postpartum period (24 patients), and during pregnancy under conditions of continuous relapsing HL course (2 patients) were observed. Classical HL was diagnosed in all patients; types I and II nodular sclerosis histologically predominated (80.5%). Disseminated stages III and IV HL were detected in 30 (73.1%) patients. Chemotherapy by COPP-ABVD, ABVD, BEACOPP protocols was started during trimesters II-III in 8 patients, radiotherapy in 1 patient. The rest patients received therapy after delivery. Chemotherapy after delivery was carried out by MOPP-ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP-esc protocols. Complete remission with observation median of 38 months (3-261 months) was attained in 36 (94.7%) of 38 patients who received complete programmed chemotherapy and radiotherapy. One early relapse and one progress during therapy were recorded. Detection of HL during pregnancy was not an absolute indication for abortion. The strategy in pregnant patients with HL was determined by the pregnancy term, disease stage and course. Pregnancy did not deteriorate the results of HL therapy. Adequate chemotherapy during pregnancy caused no disease or developmental disorders in the newborns.

Key words: Hodgkin's lymphoma; pregnancy.

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 39-43. (in Russ)