

Статья опубликована в 2006 году в журнале «Трудный пациент» (Баркаган З.С., Морозова Л.И., Мамаев А.Н., Мамаева И.В. Органосберегающая технология в терапии терминальных акушерских кровотечений. // Трудный пациент. – 2006. – том 4. №2. – С.13-15.).

Органосберегающая технология в терапии терминальных акушерских кровотечений

З.С. Баркаган*, Л.И. Морозова**, А.Н. Мамаев*, И.В. Мамаева*

*Алтайский филиал ГУ ГНЦ РАМН**

*Родильное отделение городской больницы №11, г.Барнаул***

Рекомбинантный активированный фактор VII (rVIIa), первоначально предложенный для предупреждения и купирования кровотечений у больных с ингибиторной формой гемофилии, в последующих многочисленных испытаниях показал себя универсальным гемостатическим средством, эффективно купирующим и профилактирующим самые разнообразные спонтанные и послеоперационные геморрагии [1, 4-10, 13-16, 18-21, 23, 24]. В литературе имеется ряд сообщений и об успешном применении рекомбинантного активированного фактора VII (препарат НовоСэвен) в купировании геморрагического синдрома, обусловленного сепсисом, ожогами и другими заболеваниями, осложняющимися острым ДВС-синдромом [11, 12, 17, 22]. Однако сообщений о применении этого препарата при профузных акушерских кровотечениях, в том числе и при остром ДВС-синдроме почти нет [2, 3]. В связи с этим, мы сочли полезным поделиться нашим опытом оказания помощи больным с профузными акушерскими кровотечениями.

Материалы и методы

Рекомбинантный фактор VIIa был применён нами в дозах 60-90 мкг/кг при его струйном внутривенном введении в 5 случаях акушерского ДВС-синдрома, протекавшего с профузными маточными кровотечениями.

У одной больной ДВС-синдром был обусловлен эмболией околоплодными водами. У второй пациентки этот синдром развился на фоне атониче-

ского кровотечения. Кроме того, у двух больных ДВС-синдром и ОПН явились осложнениями антенатальной гибели плода. У пятой пациентки ДВС-синдром возник на фоне исходной тромбоцитопении после гипотонического кровотечения.

Кроме стандартного лабораторного обследования, включавшего клинические и биохимические анализы, мы определяли ряд специальных параметров для контроля терапии рекомбинантным фактором VIIa. Для этой цели нами были использованы лабораторные методы, которые ранее для контроля действия препарата не применялись, в частности протромбиновый тест с бычьим и обычным тромбопластином, а также каолиновый тест и АПТВ. Исследование выполняли до введения rVIIa, а затем через 30 мин, 3 часа и 24 часа после его внутривенного введения.

Результаты

Объём кровопотери у всех женщин с развившимся ДВС-синдромом к моменту введения rVIIa был в пределах от 1,5 до 4,0 л (табл.1). Во всех случаях была достигнута остановка массивных кровотечений в течение 15-30 мин после однократного внутривенного введения препарата. Лишь в одном случае минимальные мажущие геморрагии сохранялись в течение 120 мин. Одновременно наблюдалось ослабление лабораторных маркёров ДВС синдрома: повышался уровень фибриногена, снижался уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, повышалось содержание антитромбина III. Это позволило отказаться от применения других методов остановки кровотечения. Экстирпация матки была проведена лишь у первой нашей пациентки с ДВС-синдромом, причём это хирургическое вмешательство не остановило кровотечения. У других пациенток прекращение кровотечений было достигнуто без хирургического вмешательства и без экстирпации матки.

Таблица 1.

Дозировки рекомбинантного фактора VIIa и его эффективность при остром акушерском ДВС-синдроме

| ФИО, возраст | Диагноз, величина кровопотери до применения препарата | Уровень Нб в крови, г/л | Дозировка, мкг/кг | Эффективность |
|---------------|---|-------------------------|-------------------|---------------|
| 1. В.Л.А., 30 | Эмболия околоплодными водами, ДВС-синдром (3,0 л.) | 55 | 60 | Высокая |
| 2. Ч.К.А., 18 | Аntenатальная гибель плода, гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром (2,0л) | 88 | 65 | Высокая |
| 3. К., 20 | Аntenатальная гибель плода, гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром (4,0л) | 53 | 90 | Высокая |
| 4. С.М.И | Роды в 41 нед, ДВС-синдром (1,5 л.) | 74 | 64 | Высокая |
| 5. С.М.Л, 26 | Острый акушерский ДВС-синдром (1,6 л.) | 70 | 65 | Высокая |

В целом наши наблюдения говорят о том, что раннее введение rVIIa является высокоэффективным методом лечения терминальных акушерских кровотечений по сути органосберегающей технологией у пациенток с терминальными кровотечениями в родах. И лишь при очень далеко зашедшем ДВС-синдроме такое лечение может оказаться недостаточным из-за развившейся почечной или легочно-сердечной недостаточности, что мы наблюдали в одном случае, когда препарат был введен пациентке из дальнего сельского района через сутки после развития профузного кровотечения. Важно отметить, что и в этом случае кровотечение было остановлено, однако больная погибла через две недели от легочно-сердечной недостаточности и почечной недостаточности.

Для лабораторного контроля действия рекомбинантного активированного фактора VII при ДВС-синдроме нами испытывались различные коагуляционные методики. Как видно из таблицы 2, наиболее чувствительным оказался тест с бычьим тромбопластином. После введения препа-

рата НовоСэвен время свёртывания в этом тесте во всех случаях укорачивалось в 3-4 раза, что подтвердило действенность данного лекарственного средства (таб.2).

Таблица 2.
Показания ($X \pm m$, $n=6$) коагуляционных тестов до и после применения гVIIA

| Лабораторные методы | До применения | Через 30 мин | Через 60 мин | Через 180 мин | Через 24 часа | Контроль |
|---|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|----------|
| Протромбиновое время, с | 13,5±2,3 | 8,0±0,3 | 8,3±0,4 | 9,2±0,6 | 12,8±1,7 | 11,2±0,1 |
| Протромбиновое с бычьим тромбопластином, с | 73,6±19,0 | 21,1±2,5 | 22,5±2,4 | 28,3±2,4 | 76,9±16,8 | 61,1±6,2 |
| Протромбиновое с разведенным тромбопластином, с | 40,4±2,3 | 31,2±1,5 | 28,3±1,2 | 31,8±2,2 | 38,5±1,3 | 39,8±2,1 |
| Каолиновое время, с | 75,7±4,3 | 63,9±3,2 | 60,9±3,7 | 60,0±5,5 | 80,7±5,9 | 71,0±3,1 |
| АПТВ, с | 57,7±11,1 | 35,2±3,1 | 38,3±1,9 | 35,2±2,7 | 43,5±6,0 | 35,8±1,7 |
| РФМК, мг/% | 9,9±2,9 | 9,3±3,6 | 9,6±3,4 | 11,2±3,1 | 9,8±2,1 | до 3,5 |
| Фибриноген, г/л | 2,5±0,3 | 2,4±0,4 | 2,5±0,3 | 2,5±0,2 | 2,4±0,2 | 2,0-4,0 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 165,1±22,5 | 176,4±26,8 | 163,5±30,2 | 179,2±32,6 | 175,3±26,4 | 165-360 |

Как следует из представленной таблицы, применение гVIIA вызывало гиперкоагуляцию в большинстве изучаемых тестов, причем гиперкоагуляция была наиболее выражена в коагуляционных тестах, активирующих коагуляцию по внешнему механизму свёртывания.

Таким образом, наши наблюдения говорят о высокой эффективности гVIIa в качестве универсального гемостатического средства при профузных акушерских кровотечениях. Иллюстрацией этого служит следующее наше наблюдение.

Клинический пример

Больная В.Л., 33 года, поступила в родильное отделение 19.10.2004 г. с 39-недельной беременностью, головным предлежанием плода для проведения плановых родов. Беременность сопровождалась гестозом лёгкой степени в первом триместре беременности. В 1993 году была первая беременность, завершившаяся нормальными родами.

Настоящая беременность завершилась 05.11.2004 родами крупным плодом (4119 г, 56 см), которые осложнились острой эмболией околоплодными водами с выраженной дыхательной недостаточностью и массивным кровотечением из матки несвёртывающейся кровью. Общая кровопотеря составила около 2,5 л, уровень гемоглобина снизился до 51 г/л, число эритроцитов – $1,58 \times 10^{12}$, гематокрит – 15%. Под прикрытием переливаний свежезамороженной плазмы и эритромаcсы была произведена лапаротомия с перевязкой внутренних подвздошных артерий и экстирпация матки без удаления придатков. Однако кровотечение продолжалось и общая кровопотеря составила около 3 л (уровень гемоглобина - 47 г/л, число эритроцитов – $1,40 \times 10^{12}$, гематокрит – 14%). В коагулограмме (табл.3) в этот период выявлено значительное удлинение АПТВ, каолинового времени свёртывания, а также протромбинового времени с обычным и бычьим тромбопластином, резкое снижение уровня фибриногена в плазме (0,4 г/л), количества тромбоцитов в крови и антитромбина III. В вытекавшей крови не образовывались фибриновые сгустки.

Учитывая наличие у больной терминального ДВС-синдрома с полной несвёртываемостью крови, внутривенно был введен рекомбинантный фактор VIIa в дозе 90 мкг/кг, и продолжены трансфузии СЗП и эритромаcсы.

Через 30 мин после введения rVIIa отмечено восстановление свёртываемости крови, остановилось кровотечение. АПТВ сократилось с 92 до 54 с, каолиновое с 286 до 156 с, протромбиновое с 29 до 10 с и протромбиновое с бычьим тромбопластином с 87 до 18 сек. К этому времени удвоилось содержание фибриногена в крови. Все перечисленные показатели оставались стабильными и через 3 часа после введения препарата, а на следующие сутки полностью нормализовались показатели АПТВ, каолинового времени свёртывания, протромбинового времени и уровня фибриногена, возросло количество тромбоцитов в крови. Клинические проявления ДВС-синдрома не возобновлялись, уровень антитромбина III в крови нормализовался.

Таблица 3.

Показатели системы гемостаза у больной В.Л. до и после применения препарата

| Показатели гемостаза | Норма | До родов | До введения rVIIa | Через 30 мин после применения | Через 3 часа после применения | Через 24 часа после применения |
|----------------------|-------|----------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| АПТВ, с | 30-40 | 34 | 92 | 54 | 54 | 37 |
| Каолиновое, с | 60-84 | | 286 | 156 | 156 | 90 |
| ПВ, с | 11-15 | 12 | 29 | 18 | 18 | 12 |

| | | | | | | |
|---|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Протромбиновое, с бычьим тромбопластином, с | 40-60 | - | 87 | 19 | 19 | 66 |
| РФМК, мг/100 мл | менее 3,5 | 12 | 14 | 14 | 14 | 11 |
| Тромбиновое, с | 14-18 | | 19 | 20 | 20 | 15 |
| Фибриноген, г/л | 2-4 | 4,5 | 0,4 | 0,5 | 0,8 | 2,7 |
| АТ-III, % | 75-130 | - | 65 | 68 | 70 | 93 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ | 170-380 | - | 98 | 115 | 110 | 123 |

Следует отметить, что применение этого препарата не исключает необходимости применения других воздействий, используемых в терапии ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности - от введений свежеезамороженной плазмы до использования управляемого дыхания и гемодиализа. Это позволяет считать, что широкое внедрение в практику указанного препарата делает возможным отказаться от экстирпации матки в большинстве случаев. Кроме того, такая терапия позволяет не только спасти жизнь и репродуктивную функцию молодым женщинам, но и уменьшить интенсивность гемотрансфузионной нагрузки, что позволит избежать ряда осложнений, связанных с синдромом массивных гемотрансфузий.

Литература

1. Баркаган З.С. Новые универсальные методы гемостатической терапии. Успехи совр. естествознания. – 2003. – 10. – С. 52.
2. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н., Мамаева И.В. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС синдрома. /Омский научн. вестник. – 2005. – 30 (№1). – С. 85-86.
3. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н., Цывкина Л.П., Мамаева И.В. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (НовоСеვენ) в терапии терминальных акушерских кровотечений. / В кн.: Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Клини. лекции, тезисы докл. – М., 2005. – С. 21-23.

4. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений. // Омский научн. вестник. – 2005. – 30 (№1). – С. 86-87.
5. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Цывкина Л.П. и др. Опыт использования рекомбинантного фактора VIIa в терапии кровотечений после хирургического лечения онкологических заболеваний. /В кн.: Современные технологии в онкологии. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов, 2005. – Т.2. – С. 263.
6. Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Якунина Л.Н., Вдовин В.В., Чернов В.М., Папаян Л.П., Андреева Т.А., Баркаган З.С., Цывкина Л.П. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике. / Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т.2. - №2. – С. 83-87.
7. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М., Копылов К.Г., Папаян Л.П., Якунина Л.Н., Вдовин В.В., Чернов В.М., Баркаган З.С., Буевич Е.И., Цывкина Л.П. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей-гематологов. / М.:МаксПресс, 2004. – 12 с.
8. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей-гематологов. / Пробл. гематол. и перелив. крови. – 2004. – 1. – С. 5-10.
9. Румянцев А.Г., Бабкова Н.В., Чернов В.М. Применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в клинической практике. Обзор литературы. /Гематол. и трансфузиол. – 2002. – 5. – С. 36-41.
10. Шулутко Е.М., Щербакова О.В., Синауридзе Е.М., Васильев С.А. Возможности применения рекомбинантного фактора VIIa для остановки кровотечений. /В кн.: Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Клини. лекции, тезисы, докл. – М., 2005. – С. 23-25.
11. Bianchi A. Jackson D., Maitz P., Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with factor VIIa in patients with extensive burns. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91:203-204.
12. Chuansumrit A., Chantrarojanasiri T., Isarangkura P. et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2000, 11, suppl.1,:101-103.
13. Citak F.E., Akkaya E., Ezer D., et al. Recombinant activated factor VII for severe gastrointestinal bleeding after chemotherapy in children with leukemia. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 338. – P. 155.
14. Citak F.S., Uysal Z., Estem N. et al. Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the management of cardiac surgery under cardiopulmonary bypass in a patient with congenital FVIIa deficiency. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 346. – P. 157.
15. Friederich P.W., Henny C.P., Messeline E.J. et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing

- retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361:201-205.
16. Gilmaz S., Irken G., Türker M. et al. Use of recombinant activated factor VII in postoperative life threatening intraabdominal bleeding in a case with amiloidosis. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 361. – P. 162-163.
 17. Moscardo F., Perez F., Rubia J. et al. Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br.J.Haematol.*, 2001, 113:174-176.
 18. Sacioglu Z., Aydogan G., Acici F. et al. rVIIA in our cases of coagenital factor VII deficiency. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 343. – P. 25.
 19. Sarper N., Zengin E., Corapcioglu F. Successful tooth extraction with two doses of RFVIIA in a patient with Bernard-Soulier syndrome. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 364. – P. 363.
 20. Savic I., Drosovic I., Popovic S. Use of recombinant factor VIIA (NovoSeven) in the treatment of patient with type I von Willebrand's disease with refractory gastrointestinal bleeding. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 362. – P. 163.
 21. Simsir I.Y., Sohin F., Sinetir A. et al. Effective use of high dose recombinant factor VIIA in the treatment of hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in a patient with CLL. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 738. – P. 303-304.
 22. White B., McHale G., Ravi N. et al. Successful use of recombinant factor VIIa in the management of post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br.J.Haematol.*, 1999, 107 (3):677-678.
 23. Yilmaz D., Kavaka K., Balkan E. Use of recombinant factor VIIA for severe bleeding episodes in children without congenital hemorrhagic disorders. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 360. – P. 162.
 24. Zafer S., Gönoül A., Akici F. et al. r VIIA use in our patients with glanzman thrombastenia. /*Turkish J. Haematol.* – 2005. – V.22. – Suppl. – Abstr. 353. – P. 159-160.

Авторы:

З.С. Баркаган – научный руководитель
Алтайского филиала ГНЦ РАМН,
член-корр. РАМН, д.м.н., проф.

Л.И. Морозова – Зав. родильным отделением
МУЗ ГБ№11, г.Барнаул

А.Н. Мамаев – врач-гематолог Алтайского филиала
ГУ ГНЦ РАМН, Барнаул, д.м.н.

И.В. Мамаева – научный сотрудник
Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Адрес для переписки:

656050, г. Барнаул, Малахова 51,
МУЗ ГБ№11, лаборатория гемостаза
Мамаеву А.Н.
тел./факс: +(3852) 414-504
e-mail: hemcentr@rol.ru