

А. М. Сергеева, В. А. Мазурок, И. И. Закиров, В. А. Кичигин

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА VII ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯМИ

Кафедра анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского Северо-Западного государственного университета им. И. И. Мечникова

Цель исследования — разработать алгоритм профилактического применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) для снижения количества осложнений при формировании сосудистого доступа у детей с острыми лейкозами и тромбоцитопениями. Материалы и методы. Изучали эффективность применения rFVIIa в дозе от 30 до 120 мкг/кг для профилактики геморрагических осложнений при катетеризации внутренней яремной вены под ультразвуковым контролем у 30 детей с острыми лейкозами и тромбоцитопениями. Группа сравнения (1-я) составлена из 39 детей, не получавших превентивной гемостатической терапии, 2-я группа сравнения — из 30 детей, которым вводился тромбоконцентрат. Результаты. Применение rFVIIa перед катетеризацией позволило снизить количество геморрагических осложнений до 6,6% против 23,1% в группе сравнения 1 и 26,7% в группе сравнения 2, увеличить долю катетеризаций с первой попытки, снизить среднее количество попыток пункции на одну катетеризацию, долю переходов катетеризации на другую сторону, уменьшить время, затрачиваемое на процедуру катетеризации, улучшить агрегацию тромбоцитов и показатели коагулологических тестов. Вывод. Сочетанное применение ультразвуковой навигации и превентивного введения rFVIIa позволяет добиться максимального улучшения результатов катетеризации внутренней яремной вены.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa), катетеризация центральных вен, тромбоцитопения, геморрагические осложнения, острый лейкоз

### RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII USE FOR THE BLEEDING IMPLICATIONS PREVENTION DURING CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LEUCOSIS AND THROMBOCYTOPENIA

Sergeeva A.M., Mazurok V.A., Zakirov I.I., Kichigin V.A.

Research objective was to develop an algorithm of the recombinant activated Factor VII (rFVIIa) prophylactic use for the bleeding implications prevention during central venous catheterization in Pediatric patients with acute leucosis and thrombocytopenia. Methods: 30 Pediatric patients with acute leucosis and thrombocytopenia received rFVIIa 30-120  $\mu\text{g kg}^{-1}$  before the internal jugular vein catheterization with ultrasound control. Comparative group 1 included 39 Pediatric patients without preventive haemostatic treatment, comparative group 2 included 30 patients received platelet concentrate. Results: the first attempt catheterization numbers increased, the time of the catheterization was reduced, platelet aggregation was improved and the bleeding implications frequency was 6.6% in patients received rFVIIa before the internal jugular vein catheterization. 23.1% - in the comparative group 1; 26.7% in the comparative group 2. Conclusion: Ultrasound navigation and rFVIIa preventive use together improve internal jugular vein catheterization results.

Key words: recombinant activated factor VII (rFVIIa), central venous catheterization, bleeding implications, acute leucosis, thrombocytopenia

**Введение.** Интерес к применению рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa — международное непатентованное название Эптаког альфа) для профилактики и лечения кровотечений различного генеза неуклонно растет. Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата [1—5].

Созданный для обеспечения гемостаза у больных ингибиторной гемофилией, rFVIIa широко используется для гемостатической терапии у кардиохирургических [4, 6], онкологических больных [2, 5] и в акушерской практике [7, 8].

Есть исследования об успешном превентивном применении rFVIIa перед хирургическими вмешательствами и трансплантацией костного мозга у детей с лейкозами [9], нарушениями в тромбоцитарном звене гемостаза [10]. Препарат способен инициировать коагуляцию в плазме чрезвычайно бедной тромбоцитами ( $20\text{—}30 \cdot 10^9/\text{л}$ ) [11].

Проблема повышенной кровоточивости особенно остра у детей с острыми лейкозами (ОЛ), у которых геморрагический синдром протекает тяжело в силу часто встречающихся комбинированных нарушений в системе гемостаза.

В связи с этим инвазивные манипуляции становятся чрезвычайно опасными. В частности, развитие геморрагических осложнений при катетеризации центральных вен у детей с острыми лейкозами может достигать 11% даже при нормальном количестве тромбоцитов [12].

С учетом изложенного выше целью нашего исследования стала попытка уменьшить частоту и тяжесть геморрагических осложнений при выполнении катетеризаций центральных вен у детей с ОЛ и тромбоцитопениями с помощью превентивного использования rFVIIa.

**Материал и методы.** Рандомизированное проспективное исследование с параллельным контролем проведено на базе детской республиканской клинической больницы (Чебоксары) с 2008 по 2011 г. В исследование включены дети с наиболее часто встречающимися формами ОЛ: острым миелобластным и острым лимфобластным лейкозами (ОМЛ и ОЛЛ) и вторичной тромбоцитопенией, которым под ультразвуковым контролем катетеризовали внутреннюю яремную вену (ВЯВ).

В исследование не включены дети, имевшие нормальный уровень тромбоцитов и сопутствующие заболевания. Основная группа составлена из 30 детей, средний возраст 6,2 года (0,2—18 лет); 1-я группа сравнения состояла из 39 детей, средний возраст 7,1 года (0,3—17 лет), 2-я группа сравнения — 30 детей, средний возраст 7,1 года (0,2—17 лет).

#### Информация для контакта.

Мазурок Вадим Альбертович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского Северо-Западного государственного университета им. И. И. Мечникова. E-mail: vmazurok@mail.ru

Частота отклонений (в %) коагуляционных тестов у детей с острыми лейкозами

Показатель	Гиперкоагуляция	Нормокоагуляция	Гипокоагуляция
АЧТВ	4,3	18,8	76,8
ПТВ	11,6	37,7	50,7
ТВ	18,8	71,0	10,2

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ). Для оценки значимости различий между группами использовали критерии Стьюдента ( $p$ ) и Манна-Уитни ( $p_{\text{м-у}}$ ); различий, сравниваемых по качественным признакам, — критерий  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2}$ ). Оценку динамических различий проводили по критерию Вилкоксона ( $p_w$ ). Уровень статистической значимости полученных результатов считали приемлемым при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ коагуляционных тестов выявил частые сдвиги в сторону гипокоагуляции у пациентов с ОЛ. Показательными были изменения АЧТВ и ПТВ, удлинение времени которых выявлено у 53 (76,8%) и 35 (50,7%) детей соответственно (табл. 1).

Кроме того, при ОЛ было также повышено и содержание маркеров тромбинемии: РФМК в 56,5%, Д-д в 68,1% наблюдений. Выявлена отрицательная обратная связь между концентрацией в крови РФМК и уровнем тромбоцитов ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,014$ ). Таким образом, наряду с нарушениями в тромбоцитарном звене у детей с ОЛ были выявлены отклонения и в коагуляционном звене гемостаза.

В результате выполнения пункций центральных вен частота геморрагических осложнений в основной группе была значительно ниже, чем в группах сравнения, — 6,6% против 23,1% в 1-й группе и 26,7% во 2-й группе ( $p_{\chi^2} = 0,05$ ) (табл. 2). При этом общее количество осложнений в виде проколов сосудов было сопоставимым: 23,1% в 1-й группе сравнения (9 из 39), 26,7% во 2-й группе сравнения (8 из 30) и 20% в основной группе (6 из 20).

Как показано в табл. 2, геморрагические осложнения при проколе сосуда в группе детей, получавших гFVIIa, отмечались только в 2 случаях из 6. Кроме того, согласно результатам динамического УЗ-наблюдения, эти осложнения купировались уже через 1 ч, тогда как в группах сравнения — только через сутки.

Наконец, в целом геморрагические осложнения у пациентов, получавших гFVIIa, развились только у 2 детей, входивших в группу высокого риска. Средний диаметр гематомы у этих 2 детей соответствовал диаметру самой ВЯВ, а у детей в группах сравнения превышал его: 1,7 диаметра ВЯВ в 1-й группе и 2,2 диаметра ВЯВ во 2-й группе.

Применение гFVIIa в исследуемой группе позволило достичь, во-первых, лучших показателей катетеризации за счет минимизации геморрагических осложнений и, во-

Частота осложнений при катетеризации внутренней яремной вены в сравниваемых группах

Результат	Основная группа (n=30)	1-я группа сравнения (n=39)	2-я группа сравнения (n=30)	$P_{\chi^2}$
Без осложнений	80,0% (24)	76,9% (30)	73,3% (22)	*/**>0,05
Прокол вены/артерии без геморрагических проявлений	13,3% (4)	—	—	*/** 0,007
Прокол вены/артерии с геморрагическими проявлениями	6,7% (2)	23,1% (9)	26,7% (8)	*/** 0,050

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* —  $p$  между основной и 1-й группой сравнения; \*\* —  $p$  между основной и 2-й группой сравнения.

## Особенности катетеризаций внутренней яремной вены в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа (n=30)	1-я группа сравнения (n=39)	2-я группа сравнения (n=30)	p
Время катетеризации, с	131,2±23,4	152,7±18,4	160,1±22,7	*/**>0,05
Доля успешных катетеризаций, %	96,6	94,9	93,3	*/**>0,05(p <sub>χ<sup>2</sup></sub> )
Доля неосложненных катетеризаций, %	93,3	76,9	60,0	*/**<0,001(p <sub>χ<sup>2</sup></sub> )
Доля катетеризации с первой попытки, %	70	66,7	76,7	*/**>0,05(p <sub>χ<sup>2</sup></sub> )
Среднее количество попыток катетеризаций	1,4±0,1	1,8±0,1	1,6±0,1	*/**<0,01
Доля переходов катетеризаций на другую сторону, %	0	20,5	26,7	*/**<0,01(p <sub>χ<sup>2</sup></sub> )

вторых, создания лучших условий для повторной катетеризации этой же вены в случае неудачной первой попытки (табл. 3).

Как следствие, в группе с использованием гFVIIa не было переходов катетеризации на контралатеральную сторону, тогда как в 1-й группе сравнения произошло 9 (20,5%) переходов, во 2-й группе сравнения таких переходов было 8 (26,7%). Различия между всеми группами были значимыми (p<sub>χ<sup>2</sup></sub> < 0,01).

У пациентов основной группы введение гFVIIa способствовало активации в коагуляционном и тромбоцитарном звеньях гемостаза, однако ни у одного больного лабораторных признаков гиперкоагуляции нами не выявлено (табл. 4).

Согласно данным, приведенным в табл. 4, произошло достоверное улучшение всех коагуляционных показателей, а также спонтанной Агр<sub>2мин</sub>.

Кроме динамики средних значений проанализирована и направленность сдвигов коагуляционных тестов. Укорочение АЧТВ происходило у 27 из 30 пациентов (p < 0,001), укорочение ПТВ — у 28 из 30 (p < 0,001), укорочение ТВ — у 24 из 30 пациентов (p < 0,01).

С учетом существующей точки зрения о дозозависимом гемостатическом эффекте гFVIIa [14] был проведен анализ влияния различных дозировок изучаемого препарата на АЧТВ, ПТВ и ТВ, однако значимых различий не получено (p > 0,05). В частности, произошло укорочение ПТВ, в

среднем примерно на 2 с, при разных дозах гFVIIa: с 11,7±0,6 до 9,9±0,7 с при дозе 30—49 мкг/кг (снижение на 15,4%), с 13,4±0,6 до 10,6±0,4 с при дозе 50—79 мкг/кг (снижение на 20,9%) и с 11,6±0,5 до 9,6±0,3 с при дозе 80—120 мкг/кг (снижение на 17,2%). В связи с этим уместно отметить точку зрения производителей препарата, которые также отмечают, что лабораторные показатели не коррелируют с гемостатическим эффектом гFVIIa и поэтому их следует использовать только в качестве вспомогательных критериев оценки эффективности [14].

Выявленные нами изменения показателей гемостазиограммы после использования гFVIIa, в том числе укорочение АЧТВ, ПТВ, ПТВ, снижение РФМК и МНО, находят подтверждения в литературе [5, 7, 9], так же как и зафиксированное в нашем исследовании улучшение спонтанной агрегации тромбоцитов после введения препарата. Об улучшении АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов пишут, в частности отечественные авторы [5].

В заключение можно уверенно сказать, что, во-первых, использование гFVIIa для профилактики геморрагических осложнений при катетеризации ВЯВ весьма эффективно. Во-вторых, выявленное нами отсутствие значимых различий по влиянию на параметры гемостазиограммы разных дозировок гFVIIa позволяет предположить и сопоставимый гемостатический эффект как высоких, так и невысоких доз гFVIIa (80—120 и 30—49 мкг/кг), применяемых с профилактической целью, что особенно важно с учетом высокой стоимости препарата. Этот факт, однако, требует проведения более широких дополнительных исследований.

Таблица 4

## Оценка динамических изменений гемостазиограммы при использовании гFVIIa

Показатель	До введения препарата	После введения препарата	p <sub>w</sub>
Фг, г/л	3,5±0,2	3,3±0,2	0,028
АЧТВ, с	51,2±2,5	46,2±2,3	<0,001
ПТВ, с	12,2±0,3	10,0±0,3	<0,001
МНО, отн. ед.	1,94±0,17	1,03±0,12	<0,001
РФМК, мг%	11,5±1,7	10,3±1,4	0,009
ТВ, с	16,8±0,7	15,1±0,6	<0,001
ПрС, %	1,38±0,03	1,37±0,03	>0,05
Д-д, нг/мл	0,23±0,02	0,22±0,01	>0,05
АТ III, %	98,2±1,8	104,2±1,4	>0,05
Агр <sub>2 мин</sub> , отн. ед.	0,78±0,05	0,85±0,06	0,021
Агр <sub>макс</sub> , отн. ед.	0,93±0,05	0,98±0,05	>0,05
Tr, · 10 <sup>9</sup> /л	84,1±6,5	82,8±5,6	>0,05

Примечание. Tr — тромбоциты.

## Выводы

1. У детей с острыми лейкозами и тромбоцитопенией наблюдается удлинение АЧТВ, ПТВ и увеличение содержания РФМК и Д-д, что свидетельствует о сдвигах в коагуляционном звене.

2. При превентивном назначении гFVIIa геморрагические осложнения при катетеризации внутренней яремной вены развиваются реже, чем при стандартной терапии, а в случае их развития протекают легче и быстрее претерпевают обратное развитие.

3. Введение гFVIIa детям с острым лейкозом и тромбоцитопенией улучшает спонтанную агрегацию тромбоцитов, укорачивает АЧТВ, ПТВ и ТВ, не приводя при этом к гиперкоагуляции.

4. В группах низкого и умеренного риска развития геморрагических осложнений допустимо профилактическое введение относительно невысоких доз препарата (30—49 и 50—79 мкг/кг).

5. Сочетанное применение ультразвуковой навигации и превентивного введения гFVIIa позволяет добиться максимального улучшения результатов катетеризации внутренней яремной вены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Нарушения гемостаза у онкогематологических больных. В кн.: Волкова М.А. (ред). Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2001. 469—478.
2. Белозурова М.Б. Применение препарата НовоСэвен у детей и подростков с геморрагическим синдромом, вызванным тромбоцитопенией. М.; 2006. 20—51.
3. Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Чарная М.А. и др. О механизме действия рекомбинантного активированного фактора VII при массивных кровотечениях негемофильной природы у кардиохирургических больных. Вестн. РАМН 2006; 12: 21—25.
4. Дементьева И.И. Использование рекомбинантного активированного фактора VIIa в хирургической практике: Пособие для врачей. М.: МАКС Пресс; 2006.
5. Скворцова Ю.А., Байдильдина Д.Д., Балашов Д.Н. и др. Успешное использование препарата НовоСэвен для гемостаза при оперативных вмешательствах у онкогематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов. Пробл. гематол. 2004; 1: 56—58.
6. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Ярустовский М.Б. и др. Диагностика и коррекция тромбгеморрагических осложнений у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде. Анестезиол. и реаниматол. 2010; 5: 56—59.
7. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Новые фармакологические возможности купирования массивных акушерских кровотечений. Гематол. и трансфузиол. 2010; 1: 3—11.
8. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. и др. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIa (Новосэвен) в лечении массивных акушерских кровотечений. Акуш. и гин. 2008; 4: 48—52.
9. Alten J.A., Benner K., Green K. et al. Pediatric off-label use of recombinant factor VIIa. Pediatrics 2009; 123(3): 1066—1072.
10. Lin Y., Stanworth S., Birchall J. et al. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis. Can. Med. Assoc. J. 2011; 183(1): 9—19.
11. Шулушко Е.М., Городецкий В.М., Галстян Г.М. Новые возможности достижения гемостаза у больных с тромбоцитопениями. Пробл. гематол. 2004; 1: 43—52.
12. Быков М.В., Айзенберг В.Л., Анбушинов В.Д. Ультразвуковое исследование перед катетеризацией центральных вен у детей. Вестн. интенсив. тер. 2005; 4: 62.
13. Сергеева А.М., Павлова Г.П., Мазурок В.А., Закиров И.И. Алгоритм профилактики геморрагических осложнений при катетеризации центральных вен у детей с тромбоцитопениями. Эфферент. тер. 2010; 3: 79—85.
14. НовоСэвен®. Рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII. Монография о препарате. www.novonordisk.com; 2007.

Поступила 12.08.12

# ВОПРОСЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.24-008.64-036.11-053.31-08

Ю. С. Александрович, О. А. Печуева, К. В. Пшениснов

## ВЛИЯНИЕ ПОШАГОВОГО МАНЕВРА РЕКРУИТМЕНТА АЛЬВЕОЛ НА ОКСИГЕНАЦИЮ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ГУЗ  
Республиканский перинатальный центр, Петрозаводск (Республика Карелия)

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) является одним из наиболее распространенных критических состояний неонатального периода, сопровождающихся прогрессирующим гипоксемией и требующих применения высокоинвазивных методов респираторной поддержки. Наиболее перспективной и патогенетически обоснованной стратегией наравне с сурфактантной терапией является маневр рекруитмента альвеол. Данная методика широко используется в настоящее время при проведении респираторной терапии у взрослых, в то время как в педиатрической практике и неонатальной реанимации его безопасность и клиническая эффективность еще требует доказательств, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования. Цель исследования — изучить эффективность использования маневра рекруитмента у новорожденных с РДС путем изучения клинического статуса пациента и исхода заболевания в ближайшем и отдаленном периодах. Материал и методы. В исследование включены 45 новорожденных детей с клиническими проявлениями РДС, сопровождающегося прогрессирующим гипоксемией, что потребовало проведения ИВЛ сразу после рождения. Средняя масса тела детей составила 1343 (1000—2035) г. У 26 новорожденных (1-я группа) РДС сопровождался выраженной гипоксемией, что потребовало применения маневра рекруитмента или открытия альвеол. С целью оценки эффективности и влияния маневра рекруитмента на отдаленный исход заболевания проведен ретроспективный анализ состояния и исхода заболевания 19 новорожденных с клиническими проявлениями тяжелого РДС в 2009 г., у которых маневр рекруитмента альвеол не применялся, несмотря на наличие гипоксемии. Результаты исследования. Выявлено, что маневр рекруитмента альвеол у новорожденных с РДСН позволяет существенно улучшить показатели газообмена и оксигенации крови, что подтверждается увеличением  $p_aO_2$  (53 мм рт. ст. против 36 мм рт. ст.) и  $SpO_2$  (95% против 90%), что явилось статистически значимым. При анализе влияния маневра рекруитмента альвеол на отдаленный исход заболевания выявлено, что его использование способствует уменьшению числа осложнений у новорожденных с РДСН. Заключение. Маневр рекруитмента альвеол клинически высокоэффективен у новорожденных с РДСН и способствует уменьшению многочисленных осложнений основного заболевания, что оказывает благоприятное влияние на отдаленный исход заболевания.

Ключевые слова: маневр мобилизации альвеол, рекруитмент, респираторный дистресс-синдром, новорожденный, исход