

Органосберегающая технология в терапии терминальных акушерских кровотечений

З.С. Баркаган¹, Л.И. Морозова²,

А.Н. Мамаев¹, И.В. Мамаева¹

¹Алтайский филиал ГНЦ РАМН,

²Родильное отделение городской больницы

№ 11, 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 т. ч. 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 пяти 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 атонического 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 минут, три 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 минут после однократного внутривенного введения препарата. Лишь в одном случае минимальные мажущие геморрагии сохранялись в течение 120 минут. 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.

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 введён 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 табл. 2, наиболее чувствительным оказался тест с бычьим тромбопластином. После введения препарата НовоСэвен время свёртывания в этом тесте во всех случаях укорачивалось в 3–4 раза, что подтвердило действенность данного лекарственного средства.

Как следует из представленной таблицы, применение rVIIa вызывало гиперкоагуляцию в большинстве изучаемых тестов, причем гиперкоагу-

Таблица 1. Дозировки рекомбинантного фактора VIIa и его эффективность при остром акушерском ДВС-синдроме

ФИО, возраст	Диагноз, величина кровопотери до применения препарата	Уровень Hb 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	Антенатальная гибель плода, гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром (2,0 л)	88	65	Высокая
3. К., 20	Антенатальная гибель плода, гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром (4,0 л)	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

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

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

ляция 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 октября 2004 г. с 39-недельной беременностью, головным предлежанием плода для проведения плановых родов. Беременность сопровождалась гестозом лёгкой степени в первом триместре беременности. В 1993 г. была первая беременность, завершившаяся нормальными родами.

Настоящая беременность завершилась 5 ноября 2004 г. 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 – $1,58 \cdot 10^{12}$, 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 – $1,40 \cdot 10^{12}$, 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 анти-тромбина III. В вытекавшей крови не образовывались фибриновые сгустки.

Учитывая наличие у больной терминального ДВС-синдрома с полной несвёртываемостью крови, внутривенно был введен рекомбинантный фак-

тор VIIa в дозе 90 мкг/кг, и продолжены трансфузии СЗП и эритромаcсы.

Через 30 минут после введения гVIIa 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 три 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 анти-тромбина III в крови нормализовался.

Следует отметить, что применение этого препарата не исключает необходимости других воздействий, используемых в терапии ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности, – от введений свежезамороженной 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 современного 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 научный вестник. 2005. № 30 (№ 1). С. 85–86.
3. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н., Цыпкина Л.П., Мамаева И.В. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (НовоСевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений // Новые

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у больной В.Л. до и после применения препарата

Показатели гемостаза	Норма	До родов	До введения гVIIA	Через 30 минут 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

медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Клинические лекции, тезисы докладов. 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 научный вестник. – 2005. № 30 (№ 1). С. 86–87.

5. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Цыпкина Л.П. и др. Опыт использования рекомбинантного фактора VIIa в терапии кровотечений после хирургического лечения онкологических заболеваний // Современные технологии в онкологии. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. 2005. Т. 2. С. 263.

6. Плющ О.П., Копылов К.Г., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Якунина Л.Н., Вдовин В.В., Чернов В.М., Папаян Л.П., Андреева Т.А., Баркаган З.С., Цыпкина Л.П. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике // Вопросы 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., Цыпкина 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 // Проблемы гематологии и переливания 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 // Гематология и трансфузиология. 2002. № 5. С. 36–41.

10. Шулуто Е.М., Щербакова О.В., Синауридзе Е.М., Васильев С.А. Возможности применения рекомбинантного фактора VIIa для остановки кровотечений // Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Клинические лекции, тезисы докладов. 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., Tjarker 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 coagential 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.X., Sohni 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., Gьноял 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.

Применение низкомолекулярного гепарина надропарина (Фраксипарина) при беременности

Г.В. Сердюк, З.С. Баркаган

Алтайский филиал ГНЦ РАМН и ЦНИЛ

Алтайского медицинского университета,

Барнаул

Введение

Связь акушерских осложнений с различными дефектами в системе гемостаза давно привлекает к себе внимание клиницистов. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема репродуктивных потерь, обусловленная приобретенными и наследственными нарушениями гемостаза. Наиболее частой причиной таких нарушений, в 35–42 % случаев, является первичный антифос-

фолипидный синдром (АФС), приводящий не только к таким акушерским осложнениям, как упорное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного развития плода, гестозы, но и к рецидивирующим тромбозам различной локализации [4, 5, 8–10, 12]. Вместе с тем, первичный АФС далеко не единственный вид нарушений гемостаза, приводящих к акушерским осложнениям. Так, дефицит физиологических антикоагулянтов (плазменного антитромбина III, протеинов С и S), резистентность фактора Va к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, синдром липких тромбоцитов и другие также являются причиной различных осложнений беременности [5, 6, 8–9, 16].

Вместе с тем, наличие гестоза (преэклампсии) приводит к эндотелиозу и патологической активации разных звеньев системы гемостаза (клеточного, коагуляционного и др.), являясь причиной нарушения кровообращения плацентарного ложа и самой плаценты.

В связи с вышеизложенным становится понятно, что профилактика и терапия тромботических осложнений в настоящее время является актуальной, поскольку именно с этими причинами во многом связаны акушерские осложнения и материнская смертность.

Современная фармакотерапия обогатилась большим числом высокоэффективных антитромботических лекарственных средств, воздействующих на разные звенья системы гемостаза,