

Александр Федорович Лазарев¹, Александр Владимирович Россоха²,
Андрей Николаевич Мамаев³, Сергей Александрович Ходоренко⁴,
Ирина Викторовна Мамаева⁵, Андрей Викторович Назаров⁶,
Людмила Петровна Цывкина⁷, Зиновий Соломонович Баркаган⁸

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА VIIA У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ, РАЗВИВШИХСЯ ВО ВРЕМЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ Профессор, г. м. н., директор Алтайского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

² Врач, ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер (656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

³ Д. м. н., научный сотрудник, Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

⁴ К. м. н., заведующий отделением АРИТ, Алтайский краевой онкологический диспансер
(656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

⁵ Научный сотрудник, Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

⁶ Врач, ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер (656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

⁷ Профессор, г. м. н., старший научный сотрудник, Алтайский филиал ГУ ГНЦ РАМН
(656050, РФ, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 51)

⁸ Чл.-корр. РАМН, профессор, г. м. н.

Адрес для переписки: 656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77, ГУЗ Алтайский краевой
онкологический диспансер; Россоха Александр Владимирович, e-mail: doc@ctmed.ru

Хирургические вмешательства по поводу злокачественных образований нередко сопровождаются массивной кровопотерей и часто обуславливают необходимость в переливании значительных объемов гемопрепаратов, что может приводить к различным осложнениям. В работе показано, что применение рекомбинантного фактора VIIa с целью терапии геморрагических осложнений позволяет снизить объем кровопотери и уменьшить гемотрансфузионную нагрузку у больных, которым выполняли хирургические вмешательства по поводу злокачественных образований мочеполовой системы, а также у пациентов с опухолями толстой кишки и легкого.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII, кровотечение, анемия, гемотрансфузионная нагрузка, эритроцитная масса.

Ряд хирургических вмешательств в онкологической практике осложняются значительной кровопотерей, которая приводит к дефициту факторов свертывания, нарушению тромбоцитарного звена гемостаза и анемии. Массивная кровопотеря, развившаяся во время операции и в послеоперационном периоде, может вызывать полиорганную недостаточность, а также другие проявления ДВС-синдрома [1—5]. Это обуславливает необходимость применения различных гемостатических препара-

тов, а также больших объемов гемотрансфузий. В то же время применение значительных объемов гемотрансфузий, сопровождающих обширные хирургические операции у больных по поводу онкологических заболеваний, приводит к иммунологическим и метаболическим нарушениям, которые являются важными факторами, predisposing к развитию острого повреждения легких (респираторный дистресс-синдром взрослых) [6—8], рецидивирующих кровотечений и сепсиса [5; 9].

Учитывая недостатки и опасность применения препаратов, изготовленных из донорской крови, в последнее время исследователи стали довольно много внимания уделять вопросу снижения гемотрансфузионной нагрузки у больных с кровопотерей [10; 11]. Исходя из этого

© Лазарев А. Ф., Россоха А. В., Мамаев А. Н.,
Ходоренко С. А., Мамаева И. В., Назаров А. В.,
Цывкина Л. П., Баркаган З. С., 2009
УДК 616-006.04-089.166-06:616-005.1

внедрение новых технологий, позволяющих уменьшить кровопотерю и трансфузионную нагрузку, а также нагрузку во время операций и в послеоперационном периоде, имеет существенное значение.

В последние годы в терапии массивных кровотечений все чаще стали использовать рекомбинантный активированный фактор VII (RVIIa) [12—21]. Несмотря на широкое его применение при кровотечениях различной этиологии, данных об его использовании у больных, оперированных по поводу злокачественных образований, пока немного.

В настоящем исследовании представлен наш опыт по применению RVIIa в лечении массивных интра- и послеоперационных кровотечений у онкоурологических больных, а также у пациентов со злокачественными образованиями толстой кишки и легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные, у которых объем кровопотери во время хирургического лечения превысил более 30% от должного объема циркулирующей крови. В процессе исследования изучали влияние указанного препарата на уровень анемии, объем кровопотери и нагрузку компонентами крови.

Препарат применен у 10 больных в возрасте от 33 до 68 лет с массой тела от 65 до 100 кг. RVIIa вводили внутривенно в дозе от 30 до 112 мкг/кг массы тела. Локализации и стадии опухоли: рак прямой кишки — у 2 больных (T4N1M0, T3N1M0), рак почки — у 2 (T3N1M0, T3N0M0), ангиомиолипома почки — у одной больной, рак предстательной железы — у 2 больных (T2N0M0), рак мочевого пузыря — у одной больной (T3N1M0), рак легкого — у одного больного (T2N0M0). У одного больного злокачественная опухоль почки была второй локализацией: за 2 года до этого ему была произведена правосторонняя гемикюэктомия по поводу рака слепой кишки (T2N0M0).

Группа сравнения, в которой не применялся RVIIa, представлена 19 онкологических больными, у которых кровотечения развились во время хирургических вмешательств по поводу злокачественных заболеваний брюшной полости и в послеоперационном периоде. В этой группе применяли традиционные методы гемостатической терапии (ε-аминокапроновая кислота, аprotинин, дицинон, СЗП). Диагноз во всех случаях был верифицирован морфологически.

Сопутствующая патология в сравниваемых группах встречалась в одинаковом числе случаев.

Всем больным были проведены плановые хирургические вмешательства по поводу онкологического заболевания. В группе применения RVIIa у 5 больных кровопотеря развивалась во время операции. У 2 таких больных объем кровопотери составил 2,4 л во время экстирпации прямой кишки, при этом препарат был введен в дозе 76 и 101 мкг/кг соответственно. Кровопотеря объемом 2,3 л развивалась в одном случае при осуществлении нефруретерэктомии. Для остановки кровотечения вводили RVIIa в дозе 68 мкг/кг. У одного пациента при выполнении цистпростатвезикулэктомии для купирования геморрагического осложнения, при котором кровопотеря составила 1,5 л, препарат введен в дозе 112 мкг/кг. Объем кровопотери 1,4 л развивался у одного больного при выполнении про-

статвезикулэктомии. Введенная терапевтическая доза RVIIa составила 40 мкг/кг. Стабильность гемодинамики у этих пациентов поддерживалась традиционными реаниматологическими мероприятиями (кровезаменители, вазопрессоры и др.).

В 4 случаях кровотечение развилось в послеоперационном периоде. Из числа этих онкологических больных у 2 геморрагический синдром возник на 2-е сутки после нефруретерэктомии (объем кровопотери составил 1,3 и 1,5 л). Препарат RVIIa был введен в дозе 107 и 103 мкг/кг соответственно. У одного пациента на 14-е сутки после брюшно-анальной резекции прямой кишки послеоперационный период осложнился каловым перитонитом. На фоне полиорганной недостаточности у этого больного развилось желудочное кровотечение с кровопотерей 2,0 л. Для купирования геморрагического осложнения RVIIa был применен в дозе 30 мкг/кг. У одного пациента геморрагический синдром с кровопотерей 2,5 л возник на 2-е сутки после удаления верхней доли правого легкого, в данном случае доза рекомбинантного VIIa фактора составила 59 мкг/кг. У одной больной раком мочевого пузыря кровопотеря развивалась после комплексного лечения на фоне опухоли и постлучевых язв мочевого пузыря, со снижением уровня гемоглобина до 54 г/л, препарат RVIIa был введен в дозе 68 мкг/кг.

Двукратно с промежутком около суток препарат применен у 2 пациентов: при экстирпации прямой кишки с кровопотерей 2,4 л (в дозе 76 мкг/кг) и нефруретерэктомии с кровопотерей 2,3 л (в дозе 68 мкг/кг).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение RVIIa вело к значительному уменьшению и остановке кровотечения через 20—30 мин после введения. Однако у 2 пациентов на 2-е сутки послеоперационного периода вновь появились признаки внутрибрюшного кровотечения. Повторное введение препарата в той же дозе позволило купировать кровотечение. После этого геморрагических осложнений у данных пациентов больше не отмечалось.

На рисунке представлена выраженность анемии в сравниваемых группах. До операции уровень гемоглобина в основной группе больных, у которых применяли RVIIa, был равен $128,3 \pm 6,1$ г/л, а в группе больных, у которых препарат не применяли, — $130,0 \pm 5,8$ г/л ($p > 0,5$). На фоне геморрагических осложнений, возникших во время хирургического лечения и в послеоперационном периоде, уровень гемоглобина в группе больных, у которых применяли RVIIa, достиг $81,3 \pm 7,1$ г/л, а в группе сравнения, где применялись традиционные методы гемостатической терапии, он был достоверно ниже — $61,5 \pm 3,1$ г/л ($p < 0,02$).

При учете кровопотери было установлено, что ее объем у больных, которым вводили RVIIa для лечения геморрагического синдрома, составил $1966,7 \pm 152,8$ мл, а в группе сравнения — $2418,4 \pm 203,4$ мл ($p < 0,05$). Диапазон объема кровопотери у больных, которым вводили RVIIa, составил 1300—2500 мл. В группе сравнения кровопотеря была в диапазоне 1500—4100 мл.

Объем перелитой донорской эритроцитной массы больным, которым проводилась гемостатическая терапия без RVIIa, был больше ($928,4 \pm 114,3$ мл), чем у па-

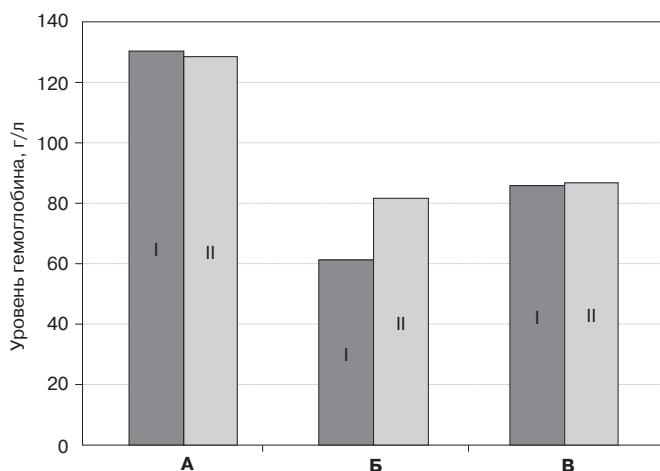


Рисунок. Уровень гемоглобина. I — традиционная гемостатическая терапия; II — гемостатическая терапия rFVIIa.

А. До кровотечения. **Б.** Во время кровотечения. **В.** На следующие сутки после лечения в условиях реанимационного отделения.

пациентов основной группы ($507,0 \pm 121,6$ мл; $p < 0,02$). Следует отметить, что 2 больным после применения rFVIIa переливание эритроцитной массы не понадобилось. В среднем трансфузионная нагрузка гемопрепаратами, содержащими эритроциты, у больных, не получавших rFVIIa с гемостатической целью, оказалась в 1,8 раза больше, чем в группе больных, у которых этот препарат применяли.

Таким образом, препарат rFVIIa существенно уменьшает анемию и трансфузионную нагрузку у пациентов с геморрагическими осложнениями, развившимися во время и после хирургического лечения онкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что rFVIIa является эффективным гемостатическим средством, способным останавливать тяжелые кровотечения, развившиеся во время хирургических вмешательств и в послеоперационном периоде у онкологических больных. Применение препарата позволяет снизить уровень анемии и трансфузионную нагрузку у онкологических больных с геморрагическими осложнениями во время хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкий В. М. Тактика трансфузиолога при острой кровопотере // Гематол. и трансфузиол. — 1994. — № 3. — С. 25—28.
2. Баркаган З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии

ДВС-синдрома // *Materia Medica*. — 1997. — Т. 1, № 13. — С. 5—14.

3. Золотокрылина Е. С. Теоретические и практические проблемы современной реаниматологии // Матер. междунар. симпозиум, посвященный 90-летию со дня рожд. акад. В. А. Неговского. — М., 1999. — С. 32—33.

4. Маджуга А. В., Сомонова О. В., Елизарова А. Л. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных с массивной итраоперационной кровопотерей // *Анест. и реаниматол.* — 2001. — № 5. — С. 51.

5. Ressler R. Hemostatic defect in massive Transfusion; rapid diagnosis and management // *Amer. J. Crit. Care*. — 2000. — Vol. 9. — P. 158—167.

6. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Игнатенко О. В. Острое повреждение легких вследствие трансфузии препаратов крови // *Вестн. интенсивн. тер.* — 2007, №1. — С. 3—6.

7. Packed red cells in acute blood loss: Dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding // *Murray D. J., Pennell B. L., Weinstein S. L., Olson J. D.* // *Anesth. Analg.* — 1995. — Vol. 80, N 2. — P. 336—342.

8. Silliman C. C., Boshkov L. K., Mehdizadehkashi Z. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — P. 454—462.

9. Гольдина О. А., Горбачевский Ю. В. Гемодилюционная терапия с использованием плазмозамещающих растворов гидроксиэтилированного крахмала при нарушениях микроциркуляции // *Вестн. интенсивн. тер.* — 1998. — № 3. — С. 25—31.

10. Опыт внедрения новых технологий кровосбережения / Гютнер Н. А., Авокян В. А., Чистякова С. А., Тюрин И. Н. // *Бескровная хирургия. Новые направления в хирургии, анестезиологии и трансфузиологии*. — М., 2003. — С. 36—38.

11. Городецкий В. М. Трансфузиология — перспективы развития. Бескровная хирургия — итоги и перспективы // *Всерос. науч.-практ. симпозиум с междунар. участием*. — М., 2002. — С. 56—58.

12. Баркаган З. С. Новые универсальные методы гемостатической терапии // *Успехи соврем. естествознания*. — 2003. — № 10. — С. 52.

13. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС-синдрома / Баркаган З. С., Мамаев А. Н., Морозова А. И., Мамаева И. В. // *Омский науч. вестн.* — 2005 — Т. 1, № 30. — С. 85—86.

14. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (НовоСевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений / Баркаган З. С., Мамаев А. Н., Морозова А. Н., Цыпкина Л. П., Мамаева И. В. // *Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Клин. лекции, тез. докл.* — М., 2005. — С. 21—23.

15. Баркаган З. С., Мамаев А. Н., Ходоренко С. А. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений // *Омский науч. вестн.* — 2005. — Т. 30, № 1. — С. 86—87.

16. Brown J. B., Emerick K. M., Brown O. L. Recombinant factor VIIa improves coagulopathy caused by liver failure // *JPGN*. — 2003. — Vol. 37. — P. 268—272.

17. Hedner U. Recombinant activated factor VII as universal hemostatic agent // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 1998. — N 9. — P. 147—152.

18. Kenet G. rFVIIa for profuse bleeding in surgical patients // *Bloodline Rev.* — 2001. — N 1. — P. 12—13.

19. Kenet G., Walden R., Eldad A. Threatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 1879.

20. Mathew P. The use of rFVIIa in non-hemophilia bleeding conditions in paediatrics // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 92, N 4. — P. 738—746.

21. Новая технология остановки и профилактики кровотечений в клинической практике / Плющ О. П., Копылов К. Г., Городецкий В. М., Шулуток Е. М., Якунина Л. Н., Вдовин В. В., Чернов В. М., Папаян Л. П., Андреева Т. А., Баркаган З. С., Цыпкина Л. П. // *Вопр. гематол., онкол., иммунопатол. в педиатр.* — 2003. — Т. 2, №2. — С. 83—87.

Поступила 14.04.2009

*Alexander Fedorovich Lazarev¹, Alexander Vladimirovich Rossokha²,
Andrey Nikolayevich Mamayev³, Sergey Alexandrovich Khodorenko⁴,
Irina Victorovna Mamayeva⁵, Andrey Victorovich Nazarov⁶,
Lyudmila Petrovna Tsyvkina⁷, Zinovy Solomonovich Barkagan⁸*

ADMINISTRATION OF RECOMBINANT FACTOR VIIA IN CANCER PATIENTS WITH INTRA- AND POSTOPERATIVE BLEEDING

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Director, Altai Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

² Physician, Altai Regional Cancer Clinic (77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

³ MD, PhD, Researcher, Altai Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

⁴ MD, PhD, Head, ARIT Department, Altai Regional Cancer Clinic
(77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

⁵ Researcher, Altai Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

⁶ Physician, Altai Regional Cancer Clinic (77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

⁷ MD, PhD, Professor, Senior Researcher, Altai Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049)

⁸ MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor

Address for correspondence: Rossokha Alexander Vladimirovich, Altai Regional Cancer Clinic,
77, ul. Nikitina, Barnaul, Russian Federation, 656049; e-mail: doc@ctmed.ru

Surgery in cancer patients is often associated with massive blood loss and the need of heavy red cell mass transfusion leading to various complications. Therapy with recombinant factor VIIa for the hemorrhagic complications reduces blood loss and hemotransfusion burden in patients undergoing surgery for urogenital, colonic or lung cancer.

Key words: recombinant activated factor VII, bleeding, anemia, hemotransfusion burden, red blood cell mass.