



Бгане Н.М., Трембач А.В.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО VII АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ РЕЗИСТЕНТНЫХ КОАГУЛОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ

*Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина 4. E-mail: nal-bgane@yandex. ru*

Цель: изучить эффективность рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови в комплексной интенсивной терапии резистентных коагулопатий при сепсисе у детей.

Материалы и методы: в анестезиолого-реанимационном отделении ДККБ проведено исследование 38 детей (n=38) с тяжелым сепсисом в возрасте от 2 мес. до 17 лет, которым при терапии резистентных коагулопатий использовался рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови.

Результаты: у детей I группы до года удалось купировать клинические и лабораторные признаки коагулопатии только после двукратного, каждые 2 часа внутривенного введения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови. В отличие от детей I группы, детям II группы старше года оказалось достаточным однократного введения препарата. Отсутствие эффекта при использовании рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови отмечалось у детей I и II группы с коагулопатией потребления в сочетании с прогрессирующим синдромом полиорганной недостаточности.

Выводы: рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови эффективен при интенсивной терапии приобретенных коагулопатий при тяжелом сепсисе, резистентных к заместительной и гемостатической терапии препаратами крови (свежезамороженной плазмой, тромбоцитарной взвесью, криопреципитатом).

Ключевые слова: коагулопатия, рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови, тромбоэластография, АЧТВ, ПТВ.

Bgane N., Trembach A.

APPLICATION OF RECOMBINANT VII ACTIVATED COAGULATION FACTOR FOR CHILDREN WITH RESISTANT COAGULOPATHY CAUSED SEPSIS

*Kuban State Medical University
Department of Anaesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of Professional and Training
Development Department
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: nal-bgane@yandex. ru*

Purpose: To investigate the effectiveness of recombinant VII activated coagulation factor in complex therapy of children with resistant coagulopathy caused by sepsis.

Materials and Methods: 38 children from 2 months to 17 years old were investigated with resistant coagulopathy caused by sepsis and using of recombinant VII activated coagulation factor. Patients were divided into 2 groups. The first group concluded the children before 1 year old; the second group concluded the children after 1 year old.

Results: The children of first group revealed the improvement of clinical and laboratory status after two intravenous applications (2 hours between using) of recombinant VII activated coagulation factor. The single use of recombinant VII activated coagulation factor was sufficient for children of second group. There was no effect in both groups of children with sepsis and multiorgan failure.

Summary: The application of recombinant VII activated coagulation factor is effective for therapy of children with resistant coagulopathy caused by severe sepsis.

Keywords: Coagulopathy, recombinant VII activated coagulation factor, thromboelastography, APTT, PTT.



Введение

В последнее время при проведении интенсивной терапии приобретенных коагулопатий у детей, важное место занимает рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови (rFVIIa). Он инициирует гемостаз в месте повреждения сосудов, формируя комплексы с тканевым фактором, обеспечивая максимальную активацию тромбоцитов и этот процесс осуществляется независимо от присутствия VIII или IX факторов свертывания, приводит к усилению синтеза тромбина и формированию стабильного фибринового сгустка [1]. Изначально рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови был разработан и применялся для лечения кровотечений и проведения хирургических операций у пациентов с наследственной или приобретенной гемофилией и высоким титром ингибитора к факторам свертывания VIII или IX, но в настоящее время показания к его применению значительно расширились и он является эффективным при интенсивной терапии других приобретенных коагулопатий [2], в т.ч. коагулопатии при сепсисе у детей.

Цель исследования: изучить эффективность рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови в комплексной интенсивной терапии резистентных коагулопатий при сепсисе у детей.

Материалы и методы

В анестезиолого-реанимационном отделении Детской краевой клинической больницы с 2006 года было проведено исследование 38 детям (n=38) с тяжелым сепсисом в возрасте от 2 мес. до 17 лет, которым при терапии резистентных коагулопатий использовался рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови. Учитывая возрастные особенности гемокоагуляции [3], исследованные дети были разделены на 2 группы: I группа – 17 детей (n=17) с тяжелым сепсисом в возрасте от 2 мес. до 1 года, II группа – 21 ребенок (n=21) с тяжелым сепсисом в возрасте от 1 года до 17 лет. Оценка тяжести состояния у детей проводилась по педиатрической оценочной шкале PELOD Score (таб.1).

Таблица 1

Характеристика исследованных пациентов

	I группа	II группа
Возраст	2 мес.-1 год	9 (1-17) лет
Количество	17	21
PELOD (баллы)	30 (25-35)	27 (20-35)

При диагностике исходных коагулопатий использовали:

- алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных коагулопатий [4];
- рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу по диагностике и интенсивной терапии ДВС синдрома – 2009 [5].

У всех детей I и II группы перед введением рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови использовался алгоритм, включающий в себя:

- протекцию компенсаторных механизмов системы гемостаза и или протезирование дефицитов системы гемостаза – СЗП – 10 мл/кг каждые 6 часов, уровень Ht 30%, тромбоцитов – от $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше;

- коррекция гомеостаза – рН-7,2 и выше;
- согревание – t^0 тела выше 36^0C , в связи со снижением эффективности рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови в условиях гипотермии [6].

При применении рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови применялись следующие показания и дозировки [7]:

- отсутствие эффекта от стандартной комбинированной гемостатической терапии (СЗП- резистентная терапия), с применением хирургических методов остановки кровотечения;
- доза рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови 60-130 мкг/кг в/в болюсно, каждые 2 часа, в кратности необходимой для купирования кровотечения;
- средняя терапевтическая дозировка 90 мкг/кг.

Все исследуемые пациенты наблюдались в течение 3 суток с момента применения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови.

При проведении гемостазиологического мониторинга в первую очередь регистрируются активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПТВ), а также особое внимание уделяется параметрам тромбоэластографии, т. к. рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови влияет не только на скорость формирования тромба, но и на физические свойства сгустка крови, которые не могут быть обнаружены путем обычных тестов коагуляции [8, 9].

Среди остальных маркеров гемостаза также регистрировались: количество тромбоцитов, уровень фибриногена, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), содержание антитромбина III (АТ III), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), уровень D-димера.

Результаты исследования и их обсуждение

Рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови применялся детям I и II группы, у которых были как клинические проявления в виде кровотечений и геморрагического отделяемого из дренажей, из желудочно-кишечного тракта, из легких, со слизистых оболочек рта, носа, макрогематурии, так и следующие исходные коагулопатии: у 88% детей (n=15) I группы имело место коагулопатия потребления и у 12% (n=2) детей - печеночная коагулопатия, а у детей II группы в 95 % (n=20) случаев выявлена коагулопатия потребления, а в 5 % (n=1) - печеночная коагулопатия. Эффективность при использовании рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови оценивалась по данным клинических проявлений коагулопатий – регресс и купирование в динамике кровотечения или геморрагического отделяемого и по лабораторным критериям.

У 11 детей (65%) I группы удалось купировать клинические и лабораторные признаки коагулопатии только после двукратного, каждые 2 часа, внутривенного введения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови, 3 детям (18%) I группы оказалось достаточным однократного введения данного препарата, а 1 ребенку (6%) было проведено трехкратное введение для получения положительного клинического результата. При изучении динамики маркеров гемостаза в I группе через 1 час и через сутки после применения рекомбинант-



ного VII активированного фактора свертывания крови отмечается снижение АЧТВ, ПТВ, по данным тромбоэластографии укорочение параметров R и K, увеличение амплитуды MA, увеличение константы эластичности и коагуляционного индекса. У 2 детей (11%) I группы с коагулопатией потребления эффекта от применения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови не наблюдалось.

В отличие от детей I группы, 17 детям (80%) II группы оказалось достаточным однократного введения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови для получения положительного клинического результата, а 2 детям (10%) потребовалось двукратное, каждые 2 часа, введения препарата. При изучении динамики маркеров гемостаза во II группе, так же как и в I группе, через 1 час и через сутки после применения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови отмечалось снижение АЧТВ, ПТВ, по данным тромбоэластографии укорочение параметров R и K, увеличение амплитуды MA, увеличение константы эластичности и коагуляционного индекса у 2 детей (10%) II группы с коагулопатией потребления эффекта от применения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови не наблюдалось.

Всем детям I и II группы через 12 часов после применения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови с положительным эффектом однократно вводилась свежемороженая плазма в дозе 10 мл/кг, в остальные 3 суток, в течение которых проводилось наблюдение исследуемых пациентов, терапия свежемороженой плазмой не проводилась.

Рецидивов коагулопатий и тромбоэмболических осложнений у детей I и II группы после применения реком-

бинантного VII активированного фактора свертывания крови не отмечалось.

При анализе причин отсутствия эффективности от использования рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови у 2 детей из I группы и у 2 детей II группы, всего у 4 детей (11%), выявилось наличие у этих детей коагулопатии потребления в сочетании с прогрессирующим синдромом полиорганной недостаточности. Тяжесть состояния по шкале PELOD у этих пациентов составила 35 баллов, что соответствует прогнозируемому летальному исходу в 90 % случаев, в следствие у этих же детей отмечался летальный исход. Данные исследования анализа причин отсутствия эффекта перекликаются с литературными данными [10].

Выводы

1. Рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови эффективен при интенсивной терапии приобретенных коагулопатий при тяжелом сепсисе, резистентных к заместительной и гемостатической терапии препаратами крови (свежемороженой плазмой, тромбоцитарной взвесью, криопреципитатом).
2. Для эффективности рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови, необходимо двух-трехкратное введение детям от 2 мес. до 1 года, в отличие от детей старшего возраста до 17 лет (различия связаны с возрастными особенностями гемокоагуляции у детей до 1 года).
3. Отсутствие эффекта при использовании рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови отмечается у 11% детей I и II группы с коагулопатией потребления в сочетании с прогрессирующим синдромом полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hedner U. Erhardt E. Potential role of recombinant factor VIIa as a hemostatic agent// Clinical advances in hematology & oncology. – 2003. - Feb; 1 (2). – P.112-119
2. Veldman A. Hoffman M. Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa// Current medical chemistry. – 2003. - May; 10 (10). – P.797-811
3. Кобец Т.В., Бассалыго Г.А. Курс лекций по детской гематологии. – Симферополь, 2000.-77с.
4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. – М.: Практическая медицина, 2008.–331с.
5. Taylor F. B., Ton C. H., Hoots W. K., et al. Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition. Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated intravascular Coagulation. Scientific Subcommittee on Disseminated intravascular Coagulation (DIG) of the international Society on Thrombosis and Haemostasis-2009
6. Kheirabadi BS et al. In vitro effect of activated recombinant factor VII (rFVIIa) on coagulation properties of human blood at hypothermic temperatures// The Journal of Trauma. – 2007. - Nov; 63(5). – P.1079-1086
7. Kirpalani H. Lennox H. Huang. Manual of pediatric intensive care. - PMPH-USA, 2009.-977p.
8. Hendriks HG et al. Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation// Blood coagulation fibrinolysis an journal in haemostasis and trombosis. – 2002. - Jun; 13(4). – P.309-313
9. Sorensen B. Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa-hemophilia and beyond// Seminars in hematology. – 2004. - Jan; 41(1Suppl). – P.140-144
10. Alten JA et al. Pediatric off-label use of recombinant factor VIIa// Pediatrics. – 2009. - Mar; 123(3). – P.1066-1072

ПОСТУПИЛА: 08.10.2010