

УДК 618.2:616-005.1-085:612.115

DOI: 10.22141/2224-0586.6.93.2018.147641

Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Роль и место экзогенных факторов свертывания крови при акушерских кровотечениях

**Резюме.** Работа посвящена обсуждению актуального места и перспектив клинического применения в интенсивной терапии массивной акушерской кровопотери гемостатических препаратов — концентратов факторов свертывания крови. Острая массивная акушерская кровопотеря остается одной из основных причин развития синдрома полиорганной недостаточности в перипаритальном периоде, что приводит к значительному повышению 42-дневной летальности и длительности госпитализации в отделении интенсивной терапии. Приведен опыт применения в акушерской практике концентрата протромбинового комплекса и рекомбинантного активированного фактора свертывания VII. Применение экзогенных факторов свертывания для профилактики и лечения коагулопатии при массивной акушерской кровопотере позволяет быстро восстановить дефицит прокоагулянтных факторов, поддержать баланс между свертывающей и противосвертывающей системами и в конечном результате — снизить частоту и количество проявлений синдрома полиорганной недостаточности, увеличить выживаемость пациенток, минимизировать риск трансфузионных осложнений, сохранить репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** концентраты факторов свертывания крови; акушерское кровотечение; кровопотеря; коагулопатия; трансфузионная терапия; фактор rVIIa; концентрат протромбинового комплекса; обзор

Массивная кровопотеря в акушерстве часто является причиной развития дилуционной коагулопатии и неконтролируемого коагулопатического кровотечения. Указанные осложнения в перипаритальном периоде приводят к значительному повышению длительности госпитализации в отделении интенсивной терапии (ОИТ), служат основной причиной летальности и развития синдрома полиорганной дисфункции/недостаточности [1, 2].

Неизбежными проявлениями острой кровопотери являются нарушения в системе гемостаза. Патогенез этих изменений определяется преимущественно потреблением компонентов системы гемостаза, их потерей с излившейся кровью. Вследствие массивной кровопотери в организме развиваются патологические явления, важнейшие из которых — уменьшение объема циркулирующей крови с последующим развитием гипотонии, гипоксемии и гипоксии, органной гипоперфузии и метаболического ацидоза, а

также активация всех звеньев системы свертывания с возможным развитием диссеминированного внутрисосудистого микротромбирования. Следствием массивной кровопотери является также дилуционная коагулопатия, то есть коагулопатия вследствие разведения и потери факторов свертывания. Дальнейшее прогрессирование нарушений системы гемостаза ведет к быстрому развитию полиорганной недостаточности и неконтролируемому коагулопатическому кровотечению [3].

Прогрессирование полиорганной недостаточности и развитие неконтролируемого коагулопатического кровотечения можно предотвратить только с помощью интенсивного восполнения факторов свертывания. Наиболее важные мишени целенаправленной гемостатической терапии [4, 5]:

- фактор I (фибриноген);
- фактор II (протромбин);
- фактор VII (проконвертин);

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Сединкин Владислав Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: dp\_vlad@rambler.ru  
For correspondence: V. Sedinkin, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: dp\_vlad@rambler.ru

- фактор VIII (антигемофильный глобулин А);
- фактор IX (плазменный тромбопластиновый компонент);
- фактор X (фактор Стюарта — Прауэра);
- фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор).

Факторы свертывания крови II, VII, IX и X вместе формируют протромбиновый комплекс. Синтез этих факторов зависит от содержания витамина К в организме и осуществляется в печени.

Цель медикаментозного гемостаза при кровотечении — перевод баланса системы гемостаза на минимальный уровень, обеспечивающий остановку кровотечения.

Основные клинические задачи, решаемые с помощью гемостатической терапии, — это профилактика и лечение коагулопатических кровотечений, уменьшение операционной кровопотери, экстренная реверсия эффекта антитромботических средств.

Обязательные условия при проведении гемостатической терапии [6, 7]:

- полноценный гемостаз невозможен без обеспечения минимального уровня компонентов, формирующих собственно тромб, — тромбоцитов и фибриногена;
- лабораторный контроль системы гемостаза (оптимальное использование интегральных методов контроля гемостаза, в частности тромбоэластографии).

В настоящее время основными группами препаратов, используемых для коррекции коагулопатий различной этиологии, являются:

1. Компоненты донорской крови: свежзамороженная плазма (СЗП), криопреципитат.
2. Плазменные и рекомбинантные факторы свертывания (табл. 1).

Особую группу фармацевтических гемостатиков представляют так называемые средства «шунтового гемостаза», к которым относят активированный

**Таблица 1. Препараты факторов свертывания крови**

Препараты факторов свертывания крови	Действующее вещество (фактор свертывания крови)	Страна, производитель
<b>Препараты фактора VII</b>		
НовоСэвен®	Фактор свертывания крови VII активированный рекомбинантный (эптаког альфа), 2 мг (100 КМО) или 5 мг (250 КМО) в 1 флаконе	«Ново Нордиск», А/Т, Дания
<b>Препараты фактора VIII</b>		
Криопреципитат	Фактор свертывания крови человека VIII. Содержит не менее 100 ЕД фактора VIII в 1 дозе. В состав криопреципитата также входят фибриноген и небольшая примесь других белков, в том числе фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII)	СПК, Украина
Октанат	Фактор свертывания крови человека VIII, 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ в 1 флаконе	«Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х.», Австрия
Эмоклот	Фактор свертывания крови человека VIII, 500 МЕ, 1000 МЕ в 1 флаконе	«Кедрион С.п.А.», Италия
Адвейт	Фактор свертывания крови человека VIII рекомбинантный (октоког альфа), 1000 МЕ в 1 флаконе	«Бакстер АГ», Австрия
Рекомбинат	Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный (октоког альфа), 250 МЕ во флаконе	«Бакстер Хелскеа Корпорейшн», США/Бельгия
Рефакто АF	Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный (мороктоког альфа)	«Ваэт Фарма С.А.»/Wyeth Farma S.A., Испания
<b>Препараты фактора IX</b>		
Иммунин	Фактор свертывания крови человека IX, 200 МЕ/600, МЕ/1200 МЕ в 1 флаконе	«Бакстер АГ», Австрия
Аимафикс	Фактор свертывания крови человека IX (500 МЕ/1000 МЕ в 1 флаконе)	«Кедрион С.п.А.», Италия
<b>Препараты фактора Виллебранда</b>		
Биоклот А	Фактор фон Виллебранда в сочетании с фактором свертывания VIII (1 флакон 500 МЕ содержит: фактор свертывания VIII человека 500 МЕ, фактор фон Виллебранда человека 250 МЕ)	«Биофарма Плазма», ООО, Украина
Вилате	Фактор фон Виллебранда в сочетании с фактором свертывания VIII (1 флакон 450 МЕ содержит: фактор свертывания VIII человека 450 МЕ, фактор фон Виллебранда человека 400 МЕ)	«Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х.», Австрия
<b>Препараты факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации</b>		
Октаплекс®	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X	«Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х.», Австрия
Фейба	Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity. Препарат фейба содержит также факторы II, IX и X, преимущественно в неактивированной форме, а также активированный фактор VII	«Бакстер АГ», Австрия

протромбиновый комплекс и препараты рекомбинантного активированного VII фактора свертывания. Средства «шунтового гемостаза» способны гиперактивировать часть коагуляционного каскада, не используя другие его компоненты, как бы шунтируя процесс тромбообразования. Это свойство широко используется для остановки кровотечений при наличии ингибиторов к факторам свертывания, поэтому основное показание, для которого и были разработаны указанные средства, — это ингибиторная форма гемофилии. Однако эти препараты эффективны и при коагулопатических кровотечениях другого генеза, например, показанием к применению активированного фактора VII служат некупируемые кровотечения, при которых применение «шунтового гемостаза», прерывая патологический круг, связанный с непрерывным потреблением компонентов свертывания, позволяет провести необходимый объем трансфузионной терапии и дает время для диагностических мероприятий [8].

Самую большую группу составляют концентраты факторов свертывания. Существующие препараты факторов свертывания различаются по технологии производства: вирусинактивированные концентраты (полученные из донорской плазмы — плазменные) и генно-инженерные (рекомбинантные) и по способу применения: в виде монопродуктов (содержится 1 фактор) и комплексных препаратов, включающих несколько факторов свертывания [8, 9].

Длительное время препаратами выбора для коррекции коагулопатии различного генеза были компоненты крови — СЗП и криопреципитат. В последние годы альтернативой компонентам крови являются плазменные и рекомбинантные факторы свертывания, применяемые как наряду с СЗП и криопреципитатом, так и вместо них. Одним из таких препаратов является концентрат протромбинового комплекса (КПК), содержащий в своем составе факторы свертывания II, VII, IX, X и протеины С и S. КПК имеет 100% биодоступность, его введение обуславливает повышение уровня витамина К-зависимых факторов свертывания в плазме крови и может быстро корригировать нарушение коагуляции у пациентов с дефицитом одного или нескольких этих факторов. Препарат был первоначально разработан для лечения гемофилий и коагулопатий, вызванных передозировкой пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К), он также показан при кровотечениях, обусловленных приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса [10, 11].

По составу КПК подразделяются на четырех- и трехкомпонентные, последние не содержат в своем составе VII фактора свертывания. Учитывая высокую тромбогенность указанного комплекса факторов в чистом виде, в большинство препаратов введены антикоагулянтные компоненты (в зависимости от конкретного препарата это может быть гепарин, антитромбин III или протеин С) [12].

В настоящее время многие клиницисты рассматривают КПК как серьезную альтернативу применению СЗП при коагулопатиях, обусловленных

печеночной недостаточностью, и кровотечениях различной этиологии [13–16].

Концентрат протромбинового комплекса человека Октаплекс® содержит несколько факторов свертывания: фактор II — 220–760 МЕ, фактор VII — 180–480 МЕ, фактор IX — 500 МЕ, фактор X — 360–600 МЕ, а также комплекс антикоагулянтов: протеин S — 140–640 МЕ, протеин С — 140–620 МЕ, гепарин 100 — 250 МЕ. Общее содержание белка составляет 260–820 мг. Наличие как про-, так и антикоагулянтов делает препарат достаточно безопасным в тромбогенном отношении.

КПК впервые был применен в 1969 г. F.A. Vreen и J.L. Tullis у больного с гемофилией. С 1997 г. начал использоваться при варфариновых кровотечениях [17], а с 2008 г. входит в рекомендации по лечению послеродовых кровотечений. В 2010 г. включен в рекомендации по лечению кровотечений при поли- [18]. С 2015 года включен в рекомендации по лечению периоперативных и желудочно-кишечных кровотечений [19].

Фактически препарат представляет собой концентрированную СЗП, однако с ограниченным, но строго дозированным набором факторов свертывания. Содержание каждого фактора и белков в препарате Октаплекс® превышает количество СЗП до 25 раз! Это подтверждается исследованиями L.L. Holland и J.P. Brooks, свидетельствующими о том, что для изменения величины МНО с 1,7 до 1,3 необходимо 2 л плазмы или 1–2 дозы КПК [20].

Показаниями к введению препарата являются:

- 1) лечение кровотечений;
- 2) предоперационная профилактика и лечение кровотечений при приобретенном дефиците факторов свертывания крови (лечение антагонистами витамина К);
- 3) предоперационная профилактика и лечение кровотечений при врожденном дефиците II и X факторов свертывания крови.

Технология введения КПК:

1. Осуществить расчет необходимой дозы по формуле:

$$\text{кол-во МЕ КПК} = (\text{протромбиновый индекс } N - \text{ протромбиновый индекс больного}) \times \text{вес больного (кг)} \times 0,5.$$

2. Ввести внутривенно струйно от 1 до 3 доз (1–3 флакона) или от 500 до 1500 МЕ.

3. При отсутствии эффекта повторить введение препарата через 20 минут.

Разовая доза препарата не должна превышать 3000 МЕ.

При лечении массивной кровопотери доза КПК, как правило, определяется эмпирически. Обычно введение 30 МЕ/кг КПК купирует геморрагический синдром. Применение КПК при интенсивной терапии кровотечений лишено ряда недостатков, присущих СЗП [21]:

— возможность эмпирического выбора доз при невозможности определения концентрации факторов свертывания в сыворотке крови;

— более эффективная и быстрая коррекция МНО, ПТИ, активированного частичного протромбинового времени (АЧТВ);

— инфузия в более быстром темпе и в меньшем объеме, чем СЗП;

— не требует совмещения по группе крови;

— сокращение времени подготовки к инфузии;

— значительное снижение риска тромбэмболических осложнений вследствие включения в состав КПК естественных антикоагулянтов (протеины С и S, гепарин).

## Опыт применения КПК

Появляется все больше работ, свидетельствующих об эффективности КПК при дилуционной коагулопатии и массивной кровопотере, травме, в акушерстве, при хирургических вмешательствах. Так, D. Vruce и T.J.C. Nokes показали, что введение КПК позволило выполнить кардиохирургические операции у больных, не получавших до операции варфарин, с развившимся кровотечением, некупирующимся переливанием компонентов крови. После введения КПК частичный или полный гемостаз был достигнут у 78 % больных, на 64 % уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов, на 23 % — в СЗП, на 22 % — в концентрате тромбоцитов, на 70 % — в криопреципитате [22].

В последнее время назначение КПК в качестве первой линии терапии ассоциируется со снижением частоты интраоперационного переливания крови. Более того, частота массивного переливания, повторной ревизии и тромботических/тромбэмболических событий также снизилась [23]. В исследовании Vrigina Arné kian КПК применялся не по утвержденным показаниям для лечения обильного кровотечения после операции с искусственным кровообращением. Было обследовано 677 пациентов, включено в исследование 77 (11,4 %) пациентов, из них КПК назначался 24 пациентам (группа I), СЗП — 26 (группа II) и оба препарата — 27 (группа III). Средняя доза КПК составила  $10,0 \pm 3,5$  МЕ/кг для группы I по сравнению с  $14,1 \pm 11,2$  МЕ/кг для группы III ( $P = 0,09$ ). За исключением фибриногена, изменение протромбинового времени, АЧТВ и количества тромбоцитов впоследствии не отличалось для всех трех групп. У одного пациента в группе II произошел инфаркт мозга. По результатам исследования был сделан вывод, что назначение низких доз КПК существенно уменьшает послеоперационное кровотечение после операции с искусственным кровообращением [24].

В ретроспективном экспериментальном комплексном исследовании (Carvalho M.C. и соавт., 2012) проведена оценка клинического применения и эффективности (по уровню снижения международного нормализационного индекса (МНИ) после терапии препарата Октаплекс® в течение 4-летнего периода исследования, 1194 приемов препарата Октаплекс® у 1152 пациентов (69,2 % — для проведения пероральной антикоагулянтной терапии, 17,3 % — для дисфункции печени, 10,2 % — для не-

контролируемого кровотечения). Средняя доза препарата Октаплекс® составила  $20,37 \pm 7,00$  МЕ/кг. Результаты этого исследования показали, что Октаплекс® эффективно и существенно снижает показания МНИ у пациентов, требующих восстановления коагуляция крови. Так, средний показатель МНИ до назначения препарата Октаплекс® составлял  $4,52 \pm 3,16$  по сравнению с  $1,57 \pm 0,73$  после терапии ( $P < 0,0001$ ). Октаплекс® эффективно влиял на проведение терапии пероральными антикоагулянтами и не приводил к возникновению тромбэмболических осложнений. Прием препарата Октаплекс® был эффективным в большинстве случаев кровотечений у пациентов с дисфункцией печени. Дальнейшее исследование применения препарата Октаплекс® в клинической практике со случаями неконтролируемого кровотечения оправдано с целью правильной оценки его клинической эффективности и безопасности [25].

КПК применялся при акушерских кровотечениях у пациенток с приобретенным и врожденным дефицитом факторов свертывания крови [26, 27]. В случае массивной кровопотери применение КПК обосновано, если все остальные варианты терапии исчерпаны (рекомендации Королевского колледжа акушеров и гинекологов, 2016; рекомендации Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии, 2016) [28].

Опыт использования факторов свертывания крови (ФСК) в терапии массивных акушерских кровотечений у 13 пациенток представили О.И. Гусева и соавт. Справиться с развитием массивного кровотечения без гистерэктомии удалось в 7 (54 %) случаях. Показаниями к удалению матки явились: предлежание плаценты с патологическим прикреплением — 3, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с образованием матки Кювелера — 1, эмболия околоплодными водами с развитием ДВС-синдрома — 1, раннее послеоперационное атоническое кровотечение — 1. Проанализированы результаты лечения и выявлены ошибки в лечении кровотечений с использованием ФСК: введение недостаточной терапевтической дозы (особенно фибры или протомплекса) или позднее применение препарата [29].

В работе G. Michalska-Krzyszowska (2014) проанализировано 4 случая применения КПК (Октаплекс®) при кровотечениях, связанных с гипотонией матки после родов, после операции кесарева сечения, при приращении плаценты и при самопроизвольном аборте. Общий объем кровопотери колебался от 1250 до 2300 мл. Эффективная доза препарата Октаплекс® составляла 1000–1500 МЕ. Никаких побочных эффектов, связанных с его введением, выявлено не было. Автор пришла к выводу, что своевременное введение КПК разрывает порочный круг, обусловленный гемодилюцией и коагулопатией, снижает затраты, связанные с трансфузией эритроцитов и СЗП. Применение КПК уменьшает потребность в жидкости и в препаратах крови, тем самым снижая риски, связанные с иммунизацией

и инфекцией, вероятность развития ранних и поздних осложнений вследствие гиперволемии при выполнении массивной кровопотери.

В рекомендациях Европейской ассоциации анестезиологов по лечению пациентов с тяжелым периоперационным кровотечением (2016) при эмболии околоплодными водами на фоне вагинального родоразрешения образование стабильного сгустка достигалось введением транексамовой кислоты, концентрата фибриногена, тромбоцитов и КПК, а также эритроцитарной массы и СЗП в отношении 1 : 1 под контролем тромбоэластографии (Annecke T. и соавт., 2010) [30].

Наш клинический опыт использования КПК (Октаплекс®) при акушерских кровотечениях охватывал 98 пациенток (Клигуненко Е.Н., Сединкин В.А., 2016). Эффективная доза составляла 1000–1500 МЕ. Применение препарата Октаплекс® снижало общий объем инфузионно-трансфузионных сред, тем самым ускоряло нормализацию водных пространств организма, уменьшало тяжесть и количество клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Это обеспечивало сокращение продолжительности пребывания больных в ОИТ в 2 раза. Кроме того, увеличивалось количество случаев сохранения репродуктивной функции женщин с 6,7 до 59,4 %.

В настоящее время продолжается изучение эффективности применения КПК в сочетании с концентратом фибриногена при послеродовых кровотечениях с объемом кровопотери от 2000 до 3000 мл (NCT01 910675).

## Рекомбинантные концентраты

Факторы свертывания могут производиться в клеточной культуре во избежание заражения вирусами из донорской плазмы. В клетки млекопитающих могут быть помещены гены факторов человека с помощью рекомбинантной технологии. При использовании рекомбинантных факторов почти отсутствует возможность передачи инфекций человека, так как единственным компонентом вещества человека является альбуминовый стабилизатор.

Лекарственные препараты на основе рекомбинантных факторов FVIII и FIX используются в клинической практике с начала 1990-х гг. Их получают на основе систем экспрессии генов FVIII и FIX в эукариотических клетках СНО (от chinese hamster ovary — «яичники китайского хомяка») и ВНК (от baby hamster kidney — «почки детенышей хомяка») и с помощью трансгенных животных-продуцентов (молоко коз и свиней).

Различают три поколения лекарственных препаратов рекомбинантных факторов свертывания крови: первое поколение — лекарственная форма содержит человеческий сывороточный альбумин и контактирует с веществами животного происхождения в процессе производства; второе поколение — лекарственная форма не содержит альбумин в качестве вспомогательного вещества; третье по-

коление — контакт с веществами животного происхождения и компонентами донорской плазмы исключен во всем процессе производства [31].

## Применение rFVIIa в акушерстве

В 1996 г. с помощью современной ДНК-технологии был создан rFVIIa (НовоСэвен®, Novo Nordisk, Дания) для профилактики и лечения кровотечений у больных с ингибиторной формой гемофилии, приобретенной гемофилией, дефицитом фактора VII. К концу 1990-х годов препарат получил широкое признание у гематологов Европы и Северной Америки.

В 1998 г. С. Martinovic были получены первые данные, свидетельствующие об эффективности препарата для лечения профузного посттравматического кровотечения, когда в одну из клиник Израиля в крайне тяжелом состоянии был доставлен 19-летний военнослужащий с пулевым ранением в живот, вызвавшим разрыв нижней полой вены, массивное внутреннее кровотечение, гиповолемический шок III–IV степени, кетоацидоз, гипотермию, ДВС-синдром. Перевязка нижней полой вены и трансфузия 5 л эритроцитарной массы, 3 л свежемороженой плазмы, 20 доз тромбоцитарной массы и 10 доз криопреципитата не привели к остановке кровотечения, которое продолжалось со скоростью 300 мл/мин. В качестве терапии спасения больному болюсно ввели rFVIIa в дозе 60 мкг/кг. Через 10 мин после инъекции скорость кровотечения уменьшилась до 10–15 мл/мин при сохранении медленного просачивания по всей раневой поверхности. Через 1 ч после повторного введения препарата в той же дозе основные показатели свертывания крови приблизились к норме, просачивание прекратилось, что позволило хирургам найти и перевязать несколько мелких поврежденных сосудов. Пострадавший выжил, состояние в послеоперационном периоде было стабильным, геморрагических рецидивов не наблюдалось (Kenet G. и соавт., 1999).

В 2001 г. F. Moscardo и соавт. описали первый случай успешного применения препарата при акушерском кровотечении [32].

В 2004 г. впервые в Украине Р.А. Ткаченко применил rVIIa для лечения массивной кровопотери, осложнившейся неконтролируемой коагулопатией, возникшей в результате травматической отслойки нормально расположенной плаценты на догоспитальном этапе. Несмотря на стабилизацию системы коагуляции, пациентка умерла на 6-е сутки в результате прогрессирования полиорганной недостаточности.

После этого использование rFVIIa в клинической практике для профилактики и лечения кровотечений в кардиохирургии, акушерстве и гинекологии, нейрохирургии, травматологии и других областях медицины стремительно возросло (Ghorashian S. и соавт., 2004; Scarpelini S. и соавт., 2007).

В 2007 г. M. Franchini и соавт. представили обзор мировой литературы по использованию rFVIIa в акушерстве и гинекологии за 1998–2006 годы. Ре-

проспективно было оценено 65 случаев применения препарата в акушерской практике из 27 первоисточников. Анализ показал, что у 30 из 65 женщин была выполнена гистерэктомия. Средняя доза rFVIIa составляла 65,9 мкг/кг. В 73 % случаев потребовалось однократное введение препарата. В 2 случаях была необходима продолжительная инфузия FVIIa. Общая эффективность применения rFVIIa составила 95,4 % [33].

С 2005 по 2010 г. в ходе ретроспективного исследования в 18 центрах Японии Т. Kobayashi и соавт. (2012) выявили 25 случаев применения rFVIIa у женщин с массивным послеродовым кровотечением. Под действием препарата у 16 (64 %) пациенток кровотечение остановилось, у 8 (32 %) — уменьшилась его интенсивность, у 1 (4 %) пациентки интенсивность кровотечения не изменилась. Гистерэктомия после введения rFVIIa была проведена только 2 (15,4 %) пациенткам, что позволило авторам сделать вывод о пользе применения rFVIIa для уменьшения кровопотери и предотвращения гистерэктомии.

В ходе проспективного когортного моноцентрового исследования А.В. Huber и соавт. (2011) показали эффективность применения rFVIIa для остановки послеродового кровотечения и предотвращения гистерэктомии у 20 из 22 (91 %) пациенток. Отсутствие эффекта у 2 пациенток, по мнению авторов, могло быть связано с наличием вросшей плаценты. Во время исследования не зарегистрировано тромбоэмболических осложнений. По мнению авторов, из-за отсутствия рандомизированных исследований rFVIIa следует считать препаратом второй линии в лечении жизнеугрожающих послеродовых кровотечений, особенно при необходимости сохранения фертильной функции [34].

Поскольку сохранение матки имеет первостепенное значение для женщин фертильного возраста, при проведении ретроспективного наблюдательного исследования были направлены обращения во все отделения акушерства и гинекологии Нидерландов для выяснения, применялся ли у них rFVIIa как последнее средство перед гистерэктомией при послеродовом кровотечении. Было сообщено о 27 случаях. Для каждого случая использовалась стандартизированная регистрационная форма. Основной причиной послеродового кровотечения была атония матки. В этих случаях rFVIIa применялся во избежание гистерэктомии в дозе от 16 до 128 мг, что было успешным у 16 (76 %) пациенток. Значительное ослабление или полная остановка кровотечения после введения rFVIIa были достигнуты в 24 из 27 (89 %) случаев. После введения rFVIIa отмечалось снижение потребности в компонентах крови [35].

В июле 2013 г. было завершено первое мультицентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование эффекта rFVIIa, назначаемого по жизненным показаниям при тяжелом послеродовом кровотечении. Результаты исследования были представлены на XXIV Конгрессе Международного общества по тромбозу и гемостазу. В исследовании предусмотрено две группы: группа сравнения, полу-

чавшая стандартную терапию послеродового кровотечения, и экспериментальная группа, в которой на фоне стандартной терапии медленно внутривенно вводили (2 мл/мин) rFVIIa в дозе 60 мкг/кг. В каждую группу распределено по 42 пациента. Оценку эффективности осуществляли по потребности в использовании любых методов второй линии терапии послеродового кровотечения (наложение компрессионных швов, артериальная эмболизация, лигирование артерий, гистерэктомия). Для оценки безопасности первичным результатом стали любые серьезные нежелательные явления и тромбозы, развившиеся до 5 дней после остановки кровотечения. Согласно анализу, переход ко второй линии терапии в экспериментальной группе был необходим в 52 %, в группе сравнения — в 93 % ( $p < 0,0001$ ). В экспериментальной группе было меньшим количество артериальных эмболизаций, лигирования артерий и гистерэктомии. При этом зафиксировано 2 случая венозного тромбоза, что позволило авторам сделать вывод о возможности предотвращения применения методов второй линии терапии не менее чем в 1 из 3 случаев за счет введения rFVIIa у женщин с тяжелым рефрактерным кровотечением [36].

В руководствах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению послеродовых кровотечений (2009; 2012) rFVIIa приводится как препарат, применение которого вызывает интерес, а эффективность не подтверждается из-за ограниченного количества доказательных исследований. Были представлены данные ретроспективного когортного исследования, в ходе которого у 18 из 34 пациенток использовался rFVIIa. Отмечалось снижение риска материнской смертности и уменьшение потребности в последующей коррекции уровня гемоглобина и АЧТВ. При этом значимость препарата возрастала при решении вопроса о необходимости гистерэктомии. В заключительной части эксперты ВОЗ не дали конкретных рекомендаций по применению rFVIIa при послеродовых кровотечениях из-за малого количества наблюдений. Однако они считают целесообразным его применение при послеродовых кровотечениях у женщин со специфическими гематологическими показаниями, а также при жизнеугрожающих состояниях. При этом было указано, что применение rFVIIa может быть сопряжено с опасными для жизни побочными эффектами [37].

Согласно руководству британского Королевского колледжа акушеров и гинекологов (2016), применение rFVIIa возможно при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях как дополнение к стандартной фармакологической и хирургической терапии. После консультации с гематологом предлагаемая доза составляет 90 мг/кг. Ввиду отсутствия гемостатического эффекта она может быть введена повторно через 15–30 мин. Перед повторным введением необходимо проверить и при необходимости откорректировать уровень фибриногена (не менее 1 г/л) и уровень тромбоцитов (не менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ), влияющих на гемостатический эффект rFVIIa [28].

Руководство по применению rFVIIa при послеродовых кровотечениях в Австралии и Новой Зеландии регламентирует введение rFVIIa при продолжающемся кровотечении после использования других медикаментозных и хирургических методов лечения до проведения гистерэктомии. Возможно двукратное введение rFVIIa в дозе 90 мкг/кг. Повторное введение проводится через 20 мин при отсутствии или недостаточном эффекте от первого введения. Перед повторным введением необходимо убедиться в оптимальном уровне фибриногена, тромбоцитов, кальция сыворотки крови, а также проверить pH крови и температуру тела пациентки. В центрах, не имеющих возможности проведения артериальной перевязки или радиологической эмболизации, введение rFVIIa может предшествовать хирургическим методам лечения. При отсутствии эффекта от двух введений rFVIIa выполняется гистерэктомия. Все пациентки, получившие лечение rFVIIa, должны быть включены в гемостазиологический регистр [38].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации анестезиологов по лечению пациентов с тяжелым периоперационным кровотечением (2016), применение rFVIIa следует рассматривать в качестве последнего варианта лечения в силу риска тромбоэмболических осложнений (1B). До назначения rFVIIa необходимо оптимизировать концентрацию фибриногена и количество тромбоцитов (2C).

Наш клинический опыт (Клигуненко Е.Н., Сединкин В.А., 2004–2012) по использованию rFVIIa при акушерских кровотечениях охватывает 83 пациентки. Показанием к применению препарата rFVIIa (НовоСэвен®) была коагулопатия, которая возникла: вследствие эмболии околоплодными водами — 5 (6 %) случаев; массивной кровопотери вследствие атонии/гипотонии матки — 42 (50,6 %); отслойки плаценты — 27 (32,5 %); HELLP-синдрома — 9 (10,9 %) случаев. Средняя доза препарата составляла  $64,7 \pm 20,4$  мкг/кг (от 40 до 120 мкг/кг). При этом был зафиксирован 1 случай венозного тромбоза поверхностных вен верхней конечности. Применение rFVIIa позволило не только сохранить жизнь 81 (97,6 %) пациентки, но и репродуктивную функцию у 28 (33,7 %) женщин.

## Выводы

1. Контроль над коагулопатией в акушерстве практически всегда зависит от использования плазмы для достижения адекватного гемостаза. Однако большие дозы СЗП способствуют перегрузке объемом и ухудшению сердечной функции, а также подвергают пациентку повышенному риску трансфузии эритроцитов из-за разведения. С увеличением использования концентратов факторов пациентки потенциально могут получить восстановление факторов свертывания в более высоких концентрациях при более низких общих объемах трансфузии.

2. Острая массивная акушерская кровопотеря остается одной из основных причин развития синдрома полиорганной дисфункции/недостаточности

в перипартальном периоде, что приводит к значительному повышению 42-дневной летальности и длительности госпитализации в ОИТ.

3. Применение экзогенных факторов свертывания для профилактики и лечения коагулопатии при массивной акушерской кровопотере позволяет быстро восстановить дефицит прокоагулянтных факторов, поддержать баланс между свертывающей и противосвертывающей системами и, как результат, снизить частоту и количество проявлений СПОН, увеличить выживаемость пациентов, минимизировать риск трансфузионных осложнений, сохранить репродуктивную функцию.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Butwick A.J., Goodnough L.T. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2015. — Vol. 28(3). — P. 275-284. — doi: 10.1097/ACO.000000000000180.
2. Sohn C.H., Kim S.R., Kim Y.J. Disseminated Intravascular Coagulation in Emergency Department Patients with Primary Postpartum Hemorrhage // *Shock.* — 2017. — Vol. 48(3). — P. 329-332. — doi: 10.1097/SHK.0000000000000852.
3. Глотов М.А., Биркун А.А., Рябикина Е.В., Самарин С.А., Федосов М.И. Дифференцированное назначение гемостатических средств при острой массивной кровопотере // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2017. — № 2(70). — С. 14-19.
4. Галстян Г.М., Суханова Г.А. Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию // *Медицинский совет.* — 2013. — № 5-6. — С. 11-16.
5. Maegele M. Coagulation factor concentrate-based therapy for remote damage control resuscitation: a reasonable alternative? // *Transfusion.* — 2016. — Vol. 56. — P. 149-156.
6. Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Саяпина Л.В. Плазменные факторы свертывания крови: характеристика, оценка эффективности и безопасности // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2016. — № 8-20. — С. 171-175.
7. Ройтман Е.В. Контролируемая стратегия трансфузионной коррекции кровотечений // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2016. — № 3(51). — С. 356-357.
8. Буланов А.Ю. Концентраты протромбинового комплекса как инструмент стратегии менеджмента крови пациента // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2017. — № 4(72). — С. 20-24.
9. Нехаев И.В., Приходченко А.О., Вяткин П.В. и др. Периоперационные коагулопатии в онкохирургии. Концентрат протромбинового комплекса // *Тромбоз, гемостазиология.* — 2016. — № 1. — С. 39-50.
10. Lin D.M., Murphy L.S., Tran M.H. Use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen concentrates in the perioperative setting // *Transfus. Med. Rev.* — 2013. — Vol. 27. — P. 91-104.

11. Tanaka K.A., Mozzeffi M., Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy // *J. Int. Care.* — 2014. — Vol. 2. — P. 60-67.
12. Sorensen B., Spanh D., Innerhofer P. et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates — evaluation of safety and thrombogenicity // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15. — P. 201-210.
13. Golinger K., Dirkmann D., Hanke A.A. et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study // *Anesthesiology.* — 2011. — Vol. 155. — P. 1179-1191.
14. Fong W.C., Lo W.T., Ng Y.W. et al. The benefit of prothrombin complex concentrate in decreasing neurological deterioration in patients with warfarin-associated intracerebral haemorrhage // *Hong Kong Med. J.* — 2014. — Vol. 20. — P. 486-494.
15. Steiner T., Poli S., Griebel M. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists: a randomized trial // *Neurology.* — 2016. — Vol. 15. — P. 66-73.
16. Peyvandi F., Garagiola I., Seregini S. Future of coagulation factor replacement therapy // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* — 2013. — Vol. 11 (Suppl. 1). — P. 84-98.
17. Makris M., Greaves M., Phillips W.S., Kitchen S, Rosendaal F.R., Preston E.F. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 77(3). — P. 477-480.
18. Spahn D., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an up-dated European guideline // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 53. — P. 96-99.
19. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management an Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management // *Anesthesiology.* — 2015. — Vol. 122. — P. 241-275.
20. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2006. — Vol. 126. — P. 133-139. — doi: 10.1309/NQXH-UG7H-ND78-LFFK.
21. Шифман Е.М., Куликов А.В., Беломестнов С.Р. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации // *Анестезиология и реаниматология.* — 2014. — № 1. — P. 76-78.
22. Bruce D., Nokes T.J. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital // *Crit. Care.* — 2008. — Vol. 12(4). — R. 105. — doi: 10.1186/cc6987.
23. Görlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A. et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study // *Anesthesiology.* — 2011. — Vol. 115(6). — P. 1179-1191. — doi: 10.1097/ALN.0b013e31823497dd.
24. Arnékian V., Camous J., Fattal S., Rézaigüia-Delclaux S., Nottin R. Stéphan F. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* — 2012. — Vol. 15. — P. 382-389.
25. Carvalho M.C., Rodrigues A.G., Conceição L.M., Galvão M.L., Ribeiro L.C. Prothrombin complex concentrate (Octaplex): a Portuguese experience in 1152 patients // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2012. — Vol. 23(3). — P. 222-228. — doi: 10.1097/MBC.0b013e328351250f.
26. Larrain C. Congenital blood coagulation factor X deficiency. Successful result of the use of prothrombin concentrated complex in the control of caesarean section hemorrhage in 2 pregnancies // *Revista Medica de Chile.* — 1994. — Vol. 122. — P. 1178-1183.
27. Shobeiri S.A., West E.C., Kahn M.J., Nolan T.E. Postpartum acquired hemophilia (factor VIII inhibitors): a case report and review of the literature // *Obstetr. Gynecol. Surv.* — 2000. — Vol. 55. — P. 729-737.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // *BJOG.* — 2016. — doi: 10.1111/1471-0528.14178.
29. Гусева О.И. Опыт использования рекомбинантных факторов свертывания крови в терапии массивных акушерских кровотечений // *Медицинский альманах* — 2013. — № 6(30) — С. 44-47.
30. Annecke T., Geisenberger T., Kürzl R., Penning R., Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2010 — Vol. 21(1). — P. 95-100. — doi: 10.1097/MBC.0b013e328332cfe2.
31. Орлова Н.А., Ковнир С.В., Воробьев И.И., Габубов А.Г., Воробьев А.И. Фактор свертывания крови VIII — от эволюции к терапии // *Actanaturae.* — 2013. — № 5(2). — С. 19-39.
32. Moscardo F., Perez F., Rubia J. et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 114(1). — P. 174-176. — doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02878.x.
33. Franchini M., Lippi G., Franchi M. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114. — P. 8-15. — doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01156.x.
34. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В. Рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII в лечении массивных акушерских кровотечений (обзор литературы) // *Медицинский совет.* — 2014. — № 9. — С. 68-74.
35. Bouma L.S., Bolte A.C., van Geijn H.P. Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2008 — Vol. 137(2). — P. 172-177. — doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.022.
36. Lavigne-Lissalde G., Aya A.G., Mercier F.J. et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial // *J. Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 13. — P. 520-529. — doi: 10.1111/jth.12844.
37. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta / World Health Organization. — Geneva, 2009. — 56 p.
38. Welsh A., McLintock C., Gatt S. et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric hemorrhage // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 12-16.

Получено 26.08.2018 ■

Седінкін В.А., Клігуненко О.М.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Роль і місце екзогенних факторів згортання крові при акушерських кровотечах

**Резюме.** Робота присвячена обговоренню актуального місця і перспектив клінічного застосування в інтенсивній терапії масивної акушерської крововтрати гемостатичних препаратів — концентратів факторів згортання крові. Гостра масивна акушерська крововтрата залишається однією з основних причин розвитку синдрому поліорганної недостатності в перипартальному періоді, що призводить до значного підвищення 42-денної летальності та тривалості госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії. Наведено досвід застосування в акушерській практиці концентрату протромбінового комплексу та рекомбінантного активованого фактора згортання VII. Застосування екзогенних фак-

торів згортання для профілактики і лікування коагулопатії при масивній акушерській крововтраті дозволяє швидко відновити дефіцит прокоагулянтних чинників, підтримати баланс між системами згортання та протизгортання крові та в кінцевому підсумку — знизити частоту і кількість проявів синдрому поліорганної недостатності, збільшити виживаність пацієнок, мінімізувати ризик трансфузійних ускладнень, зберегти репродуктивну функцію.

**Ключові слова:** концентрати факторів згортання крові; акушерська кровотеча; крововтрата; коагулопатія; трансфузійна терапія; фактор rVIIa; концентрат протромбінового комплексу; огляд

V.A. Sedinkin, O.M. Klygunenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### The role and place of exogenous coagulation factors in obstetric hemorrhages

**Abstract.** The work discusses the actual place and prospects of applying haemostatic drugs — factor concentrates — in intensive care of patients with massive obstetric hemorrhage. Acute massive obstetric hemorrhage remains one of the main causes of the multiple organ dysfunction syndrome in the peripartum period, which leads to a significant increase in 42-day mortality and duration of hospitalization in the intensive care unit. The central place in the pathogenesis of this condition belongs to coagulation disorders and dilutional coagulopathy. Control over coagulopathy in obstetric practice almost always depends on the use of plasma to achieve adequate hemostasis. However, large volumes of fresh frozen plasma contribute to volume overload and cardiac function impairment, and also expose the patient to an increased risk of red blood cell transfusion due to dilution. With the increased use of factor concentrates, patients can po-

tentially have clotting factor reduction at higher concentrations in lower total transfusion volumes. The experience of using the prothrombin complex concentrate and recombinant activated clotting factor VII in obstetric practice is described. The use of exogenous coagulation factors for the prevention and treatment of coagulopathy with massive obstetric blood loss makes it possible to quickly restore the deficiency of procoagulant factors, maintain the balance between coagulation and anticoagulant systems and, as a result, to reduce the incidence and number of manifestations of multiple organ dysfunction syndrome, to increase patient's survival, to minimize the risk of transfusion complications, to preserve the reproductive function.

**Keywords:** factor concentrates; obstetric hemorrhage; blood loss; coagulopathy; transfusion therapy; factor rVIIa; prothrombin complex concentrates; review