

Применение концентрата протромбинового комплекса (Октаплекс®) в комплексной терапии коагулопатии потребления на фоне HELLP-синдрома

Р.А. Ткаченко¹, В.В. Белая³, С.А. Мазманишвили³, В.П. Лакатош², О.Б. Маланчук³

¹Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л.Шупика, г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

³Перинатальный центр г. Киева

Представлено клиническое описание случая терапии ДВС-синдрома при HELLP-синдроме. Рассмотрены вопросы клинического течения, диагностика и тактика лечения. Особое внимание уделено применению концентрата протромбинового комплекса в терапии данной патологии.

Ключевые слова: HELLP-синдром, коагулопатия, концентрат протромбинового комплекса, свежезамороженная плазма.

Синдром HELLP является серьезным осложнением течения беременности, характеризующимся гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией. Частота HELLP-синдрома составляет 2–15% у беременных с артериальной гипертензией (АГ), при тяжелой преэклампсии-эклампсии синдром встречается в 4–12% случаев [1] и характеризуется высокой материнской (от 24% до 75%) и перинатальной (79%) смертностью [2]. У 25% пациенток с HELLP-синдромом развиваются серьезные осложнения, такие, как ДВС-синдром, отслойка плаценты, респираторный дистресс-синдром взрослых, гепаторенальная недостаточность, отек легких, субкапсулярные гематомы и разрывы печени [3]. Патогенез синдрома HELLP недостаточно изучен, его связывают с иммунологическими нарушениями системы мать-плод с развитием микроангиопатии, эндотелиальной дисфункции, активацией комплемента, потреблением тромбоцитов, с последующим развитием ДВС-синдрома.

Коагулопатические кровотечения в акушерской практике, как правило, обусловлены быстрой кровопотерей (коагулопатия потери) и разведением факторов свертывания, в результате инфузионной терапии (дiluционная коагулопатия), а также массивным потреблением факторов свертывания в результате активации внутрисосудистой коагуляции (коагулопатией потребления) [4]. ДВС-синдром при HELLP-синдроме это проявление в первую очередь коагулопатии потребления, пусковым механизмом которой являются аутоиммунная реакция. Возникает вопрос – должны ли меняться подходы к терапии коагулопатии вследствие кровотечения и коагулопатии на фоне HELLP-синдрома? Лечение коагулопатии потребления требует замещения факторов свертывания крови, которое в современных алгоритмах представлено свежезамороженной плазмой (СЗП) и концентратами протромбинового комплекса (КПК) [5]. Чему отдать предпочтение? СЗП – обладает антигенной активностью, что на фоне уже существующего иммунологического конфликта чревато развитием ряда посттрансфузионных нарушений, в том числе TRALI-синдрома. В отличие от КПК, который обладает минимальным риском трансфузионных реакций и высокой степенью очистки. Он может повысить эффективность проведенной терапии без необоснованного в

данном случае массивного объема трансфузии. Благодаря высокой концентрации факторов свертывания в небольшом объеме риск волеической перегрузки сводится к нулю [6], а следовательно, и риск развития TRALI-синдрома.

Представленный в Украине КПК человека (Октаплекс®) содержит несколько факторов свертывания в достаточно высокой концентрации: фактор II – 220–760 МЕ, фактор VII – 180–480 МЕ, фактор IX – 500 МЕ, фактор X – 360–600 МЕ, протеин S – 140–640 МЕ, протеин C – 140–620 МЕ, гепарин 100–250 МЕ. Общее содержание белка составляет 260–820 мг. По содержанию факторов коагуляции три флакона Октаплекса® (60 мл) эквивалентны 1500–2000 мл СЗП. [7]. Это подтверждается исследованиями, например: для достижения изменения показателя международного нормализованного отношения (МНО) с 1,7 до 1,3 необходимо 2 л плазмы или 1–2 дозы препарата Октаплекс® [8].

Учитывая изложенное выше, нами успешно был применен КПК в комплексной терапии коагулопатии, развившейся на фоне стремительно прогрессирующего HELLP-синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Беременная П., 26 лет, жительница Дарницкого р-на г. Киева, с 18 нед беременности стояла на учете в женской консультации (ЖК) Дарницкого р-на. Клинико-лабораторные показатели в течение наблюдения в ЖК были в норме. Предрасполагающих факторов, повышающих риск возникновения HELLP-синдрома, не выявлено. Отсутствовали отеки, протеинурия, гемодинамика стабильна за весь период дородового наблюдения. Врожденных или приобретенных тромбоцитопений не выявлено. Прием алкоголя и наркотических средств отрицала. Из анамнеза: в детстве ветряная оспа, краснуха, ОРВИ. Гепатитом не болела, маркеры носительства отрицательные. Течение данной беременности осложнилось носительством TORCH-инфекций (HSV, CMV). Гинекологический анамнез без особенностей. Оперативных вмешательств не было.

В сроке 31–32 нед беременная была доставлена каретой скорой помощи в Перинатальный центр г. Киева с жалобами на периодическую схваткообразную боль в животе. В стационаре установлен диагноз: Беременность I, 31–32 нед. Головное предлежание. Ложные схватки. Артериальное давление на момент поступления 120/80 мм рт.ст.

Женщина госпитализирована в отделение патологии и невынашивания беременности для дальнейшего наблюдения и клинико-лабораторного обследования. При поступлении в стационар выявлены следующие показатели: уровень гемоглобина – 125 г/л, количество тромбоцитов – $258 \cdot 10^9$ /л, активированное частичное тромбoplastиновое время

(АЧТВ) – 25,4 с, протромбиновый индекс (ПТИ) – 92%, билирубин общий – 12,6 мкмоль/л, общий белок – 67 г/л, белок в моче – 0,033 г/л. На протяжении первых суток и утром следующих суток состояние было удовлетворительное, жалобы отсутствовали.

С 13.00 клиническая и лабораторная картина стремительно изменилась. Пациентка отметила недомогание, общую слабость. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки приобрели желтушную окраску, артериальное давление – 140/85 мм рт.ст. В анализах: гемоглобин – 109 г/л, тромбоциты – $45 \cdot 10^9$ /л, АЧТВ – 32 с, ПТИ – 42%, МНО – 1,7, фибриноген – 4,0 г/л, D-димер – больше 5000 нг/мл, билирубин общий – 128 мкмоль/л, с превалированием прямой фракции – 72 мкмоль/л, общий белок – 65 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 626 ЕД/л, АлАТ – 83 ЕД/л, АсАТ – 597 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 111 ЕД/л, моча бурого цвета, белок мочи – 0,066 г/л.

Таким образом, привлекали внимание изменения, которые произошли в течение нескольких часов наблюдения:

- Тромбоцитопения (с 258 до $45 \cdot 10^9$ /л).
- Повышение уровня билирубина (с 12,6 до 128 мкмоль/л).
- Повышение уровня трансаминаз (АлАТ – 83 ЕД/л, АсАТ – 597 ЕД/л).

Гемолитический синдром подтвердили наличием в мазке сморщенных и деформированных эритроцитов, полихромазией, а также увеличением активности ЛДГ до 626 ЕД/л, что является косвенным маркером гемолиза.

Согласно данным К. Duckitt и D. Harrington (2005), в диагностике HELLP-синдрома особое значение уделяют сочетанию высокого уровня ЛДГ и тромбоцитопении, что является прогностическим маркером гемолитико-геморрагических осложнений [9].

На основании имеющихся клинико-лабораторных показателей был установлен диагноз: Беременность I, 31–32 нед. Головное предлежание. Ложные схватки. HELLP-синдром. Принято решение об операции кесарева сечения в ургентном порядке. Учитывая тромбоцитопению и высокую вероятность развития эпидуральной гематомы при использовании нейроаксиальных методов анестезии, операцию провели под тотальной внутривенной анестезией с миоплегией и искусственной вентилиацией легких (ИВЛ). Во время операции извлечен живой недоношенный мальчик массой 1400 г, длиной 26 см, 5–6 баллов по шкале АПГАР.

Периоперационная интенсивная терапия включала:

1. Перед началом операции произведена внутривенная инфузия раствора транексамовой кислоты (Транексам) – 1000 мг.
2. После извлечения плода введено 2 дозы концентрата протромбинового комплекса человека Октаплекс® (1000 МЕ).
3. Волемическую поддержку проводилась раствором Стерофундина и Рингера в объеме до 1500 мл. Плазмозамещающие растворы, учитывая стабильную гемодинамику, не применяли.
4. Мембранные стабилизаторы – метилпреднизолон (Метипред) – 250 мг внутривенно.
5. Гепатопротекторы: гептрал – 800 мг.
6. Профилактическая антибактериальная и противосептическая терапия: сульперазон – 2 г.
7. Трансфузия СЗП в минимальной дозе, всего перелито 450 мл, причем плазма с целью профилактики TRALI-синдрома была отобрана от мужчин доноров и переливалась через лейкоцитарные фильтры.
8. Учитывая признаки нарушения функций печени, внутривенно вводили витамин К₁ (Канавит) – 20 мг
9. Профилактика постгемолитической почечной недостаточности – торасемид (Трифас) – 40 мг.

Лабораторные анализы после окончания операции: гемоглобин – 81 г/л, тромбоциты – $93 \cdot 10^9$ /л, АЧТВ – 33 с, ПТИ – 48%, МНО – 1,6, фибриноген – 2,3 г/л, D-димер – больше 5000 нг/мл, билирубин общий – 92 мкмоль/л, прямой билирубин – 49,6 мкмоль/л, общий белок – 59,7 г/л, ЛДГ – 524 ЕД/л, АлАТ – 169 ЕД/л, АсАТ – 317 ЕД/л, белок мочи – 0,33 г/л.

Учитывая данные коагулограммы пациентка, находилась на продленной ИВЛ. Введено еще 2 дозы КПК человека Октаплекс® (1000 МЕ). Через 5 ч после окончания оперативного вмешательства на фоне проводимой интенсивной терапии получена следующая динамика показателей: гемоглобин – 76 г/л, тромбоциты – $96 \cdot 10^9$ /л, АЧТВ – 30,4 с, ПТИ – 78%, МНО – 1,4, фибриноген – 5,5 г/л, D-димер – больше 5000 нг/мл, билирубин общий – 49,1 мкмоль/л, прямой билирубин – 27,6 мкмоль/л, общий белок – 55,7 г/л, ЛДГ – 412 ЕД/л, АлАТ – 192 ЕД/л, АсАТ – 283 ЕД/л, белок мочи – 0,132 г/л. Общее состояние больной стабильное, экстубирована и переведена из реанимационного зала в палату интенсивной терапии. Гемодинамически отмечалась АГ – артериальное давление 160/100–140/85 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов и крепитации нет. По дренажам из раны скудное серозно-геморрагическое отделяемое. Диурез на фоне диуретической терапии – 800 мл.

Терапия в послеоперационный период:

- Рестриктивная инфузионная терапия – растворы стерофундина, реосорбилакт, реамберин, в объеме до 1500 мл.
- Мембранные стабилизаторы – Метипред 125 мг с последующим ежедневным снижением дозы.
- Гепатопротекторы – Гептрал – 800 мг на вторые сутки, далее по 400 мг в сутки до выписки из стационара.
- Профилактическая антибактериальная и противосептическая терапия – Сульперазон 2 г 2 раза в сутки.
- Блокатор H₂-гистаминовых рецепторов желудка – Квамател 20 мг 2 раза в сутки на фоне гормональной терапии.
- Профилактика гипокоагуляционных осложнений – Канавит – 10 мг в сутки.
- Профилактика постгемолитической почечной недостаточности – торасемид (Трифас) до 20 мг под контролем темпа диуреза и электролитного состава плазмы крови.
- Пробиотическая терапия – энтерол 250 мг в сутки.
- Энтеросорбция – энтеросгель до 20 г в сутки.

После восстановления перистальтики и пассажа по кишечнику начато энтеральное питание белково-энергетическими смесями – Фрезубин энэрджи до 500 мл/сут.

Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами со вторых суток послеоперационного периода, на фоне уровня тромбоцитов – $98 \cdot 10^9$ /л в профилактической дозе – бемипарин (Цибор) – 2500 ЕД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, несмотря на стремительное развитие проявлений ДВС-синдрома и наличие угрожающих показателей коагуляционного звена, проведенная активная гемостатическая терапия, включающая 4 дозы КПК человека Октаплекс® в комплексе с терапией HELLP-синдрома, позволила достигнуть стабилизации состояния пациентки, нормализации лабораторных показателей и параметров коагуляции. При этом удалось минимизировать объем введенной СЗП и полностью избежать трансфузий эритроцитов и тромбоцитов, использование которых связано с дополнительным риском многочисленных инфекционных и иммунных осложнений [10]. Не вызывает сомнений, что риск развития таких осложнений, как посттрансфузионный гемолиз или посттрансфузионная пурпура, в данном случае является крайне нежелательным.

На третьи сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии переведена в послеродовое отделение.

ние для дальнейшего лечения и наблюдения. Выписана на 8-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача ЖК.

Приведенный клинический случай комплексного лечения молниеносной формы HELLP-синдрома позволяет сделать определенные выводы.

Выводы

1. В лечении ДВС-синдрома, возникающего на фоне аутоиммунных процессов (HELLP-синдром), необходимо учитывать влияние свежзамороженной плазмы (СЗП) на иммунную систему. Концентрат протромбинового комплекса (КПК) человека (Октаплекс®) обладает значительно меньшей антигенной активностью по сравнению с СЗП, что делает его препаратом выбора в комплексном лечении коагулопатии при HELLP-синдроме.

2. В схеме интенсивной терапии пациентов с угрозой развития полиорганной недостаточности большое значение

имеет объем и темп инфузии. КПК человека (Октаплекс®) может избавить пациента и врача от необоснованно массивных переливаний СЗП.

3. Массивные трансфузии СЗП опасны развитием ряда посттрансфузионных нарушений, в том числе TRALI-синдрома. КПК человека (Октаплекс®) обладает минимальным риском трансфузионных реакций.

4. Использование препаратов крови связано с различными иммунологическими и инфекционными рисками – TRALI, гемолиза, посттрансфузионной пурпуры, сепсиса и др. Использование КПК может снизить потребление клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) за счет быстрого, в течение 15–20 мин, восстановления гемостатического потенциала плазмы.

5. В отличие от других препаратов факторов свертывания, КПК человека (Октаплекс®) имеет в наличии белки С и S, а также гепарин, что делает его более безопасным в развитии тромбозов.

Застосування концентрату протромбінового комплексу (Октаплекс®) в комплексній терапії коагулопатії споживання на тлі HELLP-синдрому
Р.А. Ткаченко, В.В. Белая, С.А. Мазманішвілі, В.П. Лакатош, О.В. Маланчук

Представлено клінічний опис випадку терапії ДВЗ-синдрому при HELLP-синдромі. Розглянуто питання клінічного перебігу, діагностику та тактику лікування. Особливу увагу приділено застосуванню концентрату протромбінового комплексу у комплексній терапії даної патології.

Ключові слова: HELLP-синдром, коагулопатія, концентрат протромбінового комплексу, свіжзаморожена плазма.

Application of prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in adjuvant therapy for consumptive coagulopathy during HELLP-syndrome
R.A. Tkachenko, V.V. Belaya, S.A. Mazmanishvili, V.P. Lakatosh, O.V. Malanchuk

Presents a clinical case report treatment of DIC in HELLP-syndrome. Observation clinical course, diagnosis and treatment strategy. Special attention is paid to the use of PCC in the treatment of this disease.

Key words: HELLP, DIC, coagulopathy, prothrombin complex concentrates, FFP.

Сведения об авторах

Ткаченко Руслан Афанасьевич – Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика – 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 411-72-90

Белая Виктория Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская 9

Мазманішвілі Сергей Аркадиевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская 9

Лакатош Владимир Павлович – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13.

Маланчук Олег Борисович – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rappaport V.J., Hirata G., Yapp H.K. et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 162. – P. 138–146.
- Van Dam P.A., Renier M., Baekelandt M. et al. // Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 73. – P. 97–102.
- Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. // Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 169. – P. 1000–1006.
- Ткаченко Р.А., Каминский В.В., Ду-

- бов А.М. и соавт. //Комплексная интенсивная терапия массивной коагулопатической кровопотери в акушерстве// Методические рекомендации. – К., 2013. – 29 с.
- Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines //J Thromb. Haemost. – 2013. – Vol. 11. – P. 761–767.
- Волков В.И. Сравнение эффективности использования концентрата

- протромбинового комплекса (Октаплекс®) и свежзамороженной плазмы у детей с кровотечениями различной этиологии //Республиканский детский хирургический центр, Минск// Журнал Медицинские новости, 2012. – № 9. – С. 44–46.
- Carl-Erik Dempfle. PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES (PCC) USAGE IN PERIOPERATIVE BLEEDING. – Budapest. – 2010. – perioperative-bleeding.org/app/pub-lectures/
- Holland et al., Toward rational fresh

- frozen plasma transfusion // Am.J.Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 126. – P. 133–139.
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 565–567.
- Hofmann J. et al. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2013. – Vol. 27. – P. 59–68.

Статья поступила в редакцию 08.12.2014