

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-10>

Применение рекомбинантного активированного фактора VII в лечении послеоперационных кровотечений у детей с врожденными пороками сердца

А.А. Костромин¹,
 Д.Ю. Петрушенко¹, кандидат медицинских наук,
 И.Н. Нурмеев^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
 Э.К. Зайнетдинова¹,
 Л.Р. Валиуллин¹,
 Л.Х. Галиева¹,
 И.В. Мальгина¹

¹Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань

²Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: kosart@rambler.ru

Ранний послеоперационный период пациентов после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения сопровождается повышенным риском кровотечений. Имеются данные об эффективности рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) в лечении массивных периоперационных кровотечений у детей с врожденными пороками сердца. Проведен ретроспективный анализ опыта применения rFVIIa в лечении массивных гипокоагуляционных послеоперационных кровотечений у детей с врожденными пороками сердца.

Материал и методы. Проведен анализ результатов диагностического обследования и оперативного лечения 34 детей в возрасте от 1 дня до 17,5 лет по поводу врожденных пороков сердца. Использованы данные клинического наблюдения, лабораторных исследований. Введение rFVIIa проводили при наличии выраженных послеоперационных кровотечений со скоростью кровопотери >3 мл/кг/ч и признаками гипокоагуляции.

Результаты. У всех пациентов достигнута остановка послеоперационного кровотечения. Во всех возрастных группах, кроме возраста 3–7 лет, получено достоверное снижение объема кровотечения после введения rFVIIa. Осложнений и летальных случаев не отмечено.

Заключение. Препарат rFVIIa эффективно купирует гипокоагуляционные послеоперационные кровотечения у детей с врожденными пороками сердца после выполнения корригирующих вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Не отмечено осложнений и побочных эффектов применения препарата, что говорит о безопасности терапии.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, операция, искусственное кровообращение, кровотечение, рекомбинантный активированный фактор VII.

Для цитирования: Костромин А.А., Петрушенко Д.Ю., Нурмеев И.Н. и др. Применение рекомбинантного активированного фактора VII в лечении послеоперационных кровотечений у детей с врожденными пороками сердца. Врач. 2021; 32 (11): 50–54. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-10>

Ранний послеоперационный период у пациентов после коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) в условиях искусственного кровообращения сопровождается повышенным риском кровотечений, которые сказываются на течении послеоперационного периода и зачастую приводят к летальным исходам [1, 2]. Повышенная кровоточивость, как правило, обусловлена сочетанным действием несколькими факторами: послеоперационной травмой, контактом крови с инородной поверхностью, разведением крови, гипотермией, действием антикоагулянтных препаратов, ацидозом и гипоксией. В таких условиях эффективность гемостатической терапии оказывается ниже ожидаемой [3]. В ряде случаев возможен ряд побочных и нежелательных результатов такого лечения. Так, применение больших доз эритроцитарной и тромбоцитарной масс и свежезамороженной плазмы у детей раннего возраста может способствовать присоединению респираторного дистресс-синдрома, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечной недостаточности и развитию гемодилюционной коагулопатии [4–7].

Степень риска послеоперационных геморрагических осложнений выше у пациентов со сложными ВПС, после выполнения повторных (этапных) вмешательств, у новорожденных и детей, получавших антикоагулянтную терапию до операции [8, 9].

Дети первого года жизни, так же, как и новорожденные, имеют дефицит факторов свертывания, что сочетается с низким агрегационным свойством тромбоцитов при пониженной реакции высвобождения тромбоцитарных факторов [10]. Еще хуже возможности гемостаза у недоношенных [2, 11, 12].

В ряде крупных исследований показана эффективность оригинального и биоаналогичного препаратов рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) в лечении массивных кровотечений различных этиологий [13–16]. Также описан опыт успешного применения отечественного rFVIIa для лечения периоперационных кровотечений у детей с ВПС [17, 18]. Имеются данные о низкой иммуногенности rFVIIa, в том числе у пациентов детского возраста [19]. Уникальным свойством препарата является действие исключительно в зоне повреждения, что дает возможность прогнозировать появление гемостатического сгустка при кровотечениях любой локализации и этиологии [20].

Цель исследования — изучение опыта применения отечественного rFVIIa при лечении выраженных гипокоагуляционных послеоперационных кровотечений у детей с ВПС.

Таблица 1
 Распределение пациентов в зависимости от возраста (n=34)

Table 1

Age distribution of patients (n=34)

Возраст пациентов	n (%)
Новорожденные (до 4 нед)	13 (38,2)
Грудные (4 нед – 1 год)	11 (32,4)
Раннее детство (1–3 года)	5 (14,7)
Дошкольники (3–7 лет)	3 (8,8)
Школьники (7–12)	2 (5,9)
Всего	34 (100)

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ были включены 34 пациента, находившиеся на обследовании и лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан за период с 2020 по август 2021 гг. Все пациенты имели признаки выраженного гипокоагуляционного послеоперационного кровотечения после оперативных вмешательств по поводу ВПС, что потребовало экстренного применения гFVIIa. В анализе не учитывались пациенты с совместным применением концентратов протромбинового комплекса, а также пациенты с хирургическим кровотечением.

Возраст больных варьировал от 1 дня до 17,5 лет жизни. Возраст 13 (38,2%) новорожденных составлял 0–30 дней (табл. 1). Характеристики возраста, массы тела и роста пациентов представлены в табл. 2. Распределение пациентов по выполненным оперативным вмешательствам представлено в табл. 3.

Все пациенты были оперированы по поводу ВПС. Вмешательства проводились с применением технологии искусственного кровообращения. Введение гFVIIa проводили при наличии гипокоагуляционного послеоперационного кровотечения интенсивностью ≥ 3 мл/кг/ч, отсутствием сгустков крови в ране после коррекции показателей свертывающей системы.

Диагностический алгоритм включал в себя сбор анамнеза, врачебный осмотр – визуальный контроль формирования сгустков в операционной ране после введения препарата протамин сульфата, лабораторные исследования с изучением гематологических (гемоглобин, гематокрит, число тромбоцитов) и гемостезиологических (международное нормализованное отношение – МНО, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время – ТВ) показателей.

Гематологические показатели, включая показатели коагулограммы, оценивали до введения гFVIIa и через 30 мин после его введения. Все повторные исследования лабораторных показателей были выполнены в отделении реанимации кардиохирургического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань).

Клиническая эффективность результатов применения гFVIIa была оценена по снижению интенсивности кровотечения, отсутствию/возникновению показаний к рестернотомии и экстренной трансфузии компонентов донорской крови.

Для оценки показателей анализов крови применяли критерии описательной статистики. Размер числа наблюдений, включенных в ретроспективный анализ, определялся эмпирически с учетом числа пациентов, которым понадобилось экстренное введение гFVIIa в послеоперационном периоде. Для оценки на нормальность распределения количественных показателей был использован критерий Шапиро–Уилка. Значения количественных показателей были представлены в виде числа непропущенных значений (n), арифметического среднего (M), стандартного отклонения (SD), 95% доверительного

Таблица 2

Характеристики возраста, массы тела и роста пациентов

Table 2

Characteristics of the patients age, body weight and height

Показатель	Возрастная группа				
	новорожденные (n=13)	до 1 года (n=11)	1–3 года (n=5)	3–7 лет (n=3)	старше 7 лет (n=2)
Возраст	4,0±3,63 дней	3,91±2,32 мес	1,5±0,33 года	4,33±0,82 года	17,25±0,35 года
Пол, мужской/женский	8 / 5	5 / 6	2 / 3	2 / 1	1 / 1
Масса тела, кг	2,97±0,48	4,65±1,42	8,82±1,72	13,60±2,19	52,0±1,41
Рост, см	50,23±3,39	58,55±6,73	75,0±5,52	100±10	158,0±18,38

Таблица 3

Оперативные вмешательства, выполненные пациентам

Table 3

Surgical interventions in patients

Вид оперативного вмешательства*	Возрастная группа				
	0–1 мес	0–1 год	1–3 года	3–7 лет	старше 7 лет
Артериальное переключение (операция Жатене)	4	–	–	–	–
Операция Росса	1	–	–	–	–
Пластика дуги аорты	6	2	–	–	–
Радикальная коррекция ТАД ЛВ	1	–	–	–	–
Радикальная коррекция ОАС	1	–	–	–	–
Операции при коррекции септальных дефектов (ДМ ПП, ДМ ЖП)	1	2	2	–	–
Пластика митрального клапана	–	1	–	–	–
Операции на стволе и ветвях легочной артерии (пластика и протезирование)	–	1	2	2	–
Радикальная коррекция тетрады Фалло, трансанулярная пластика	–	4	–	–	–
Радикальная коррекция АВК	–	–	1	–	–
Тотальный кава-пульмональный анастомоз (операция Фонтена)	–	–	–	1	–
Операция протезирования аортального клапана, восходящей аорты (Бенталла–де Боно)	–	–	–	–	2
Всего	14	10	5	3	2

Примечание. * – вмешательства сгруппированы по схожести анатомии порока и идентичности объема выполненного вмешательства; ТАД ЛВ – тотальный аномальный дренаж легочных вен; ОАС – общий артериальный ствол; ДМ ПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМ ПЖ – дефект межжелудочковой перегородки; АВК – атриоventрикулярная коммуникация.

Таблица 4
Изменения гематологических показателей и коагулограммы в группе новорожденных

Показатель	Время изучения относительно введения препарата		Критерий достоверности изменений, t
	до введения rFVIIa	после введения rFVIIa	
МНО	0,94±0,82	1,14±0,20	0,557
Фибриноген, мг/%	0,17±0,30	0,76±0,57	0,92
АЧТВ, с	39,59±47,91	55,16±44,08	0,24
ТВ, с	17,70±24,12	24,07±26,31	0,18
Гемоглобин, г/л	145,23±14,36	151,62±27,34	0,21
Гематокрит, %	43,06±6,03	42,16±14,98	0,056
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	91,92±49,95	119,54±58,2	0,36

Таблица 5
Изменения гематологических показателей и коагулограммы в группе детей до 1 года

Показатель	Время изучения относительно введения препарата		Критерий достоверности изменений, t
	до введения rFVIIa	после введения rFVIIa	
МНО	1,32±0,37	1,20±0,23	0,275
Фибриноген, мг/%	0,45±0,51	0,88±0,56	0,57
АЧТВ, с	60,99±42,56	85,36±25,72	0,49
ТВ, с	28,32±25,05	32,27±21,93	0,12
Гемоглобин, г/л	139,45±25,54	131,18±30,51	0,208
Гематокрит, %	41,65±7,27	38,88±9,35	0,234
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	133,91±125,29	142,73±80,23	0,06

Таблица 6
Изменения гематологических показателей и коагулограммы в группе детей от 1 до 3 лет

Показатель	Время изучения относительно введения препарата		Критерий достоверности изменений, t
	до введения rFVIIa	после введения rFVIIa	
МНО	1,17±0,26	1,18±0,28	0,03
Фибриноген, мг/%	0,48±0,28	1,38±0,47	1,65
АЧТВ, с	62,06±37,19	68,78±59,60	0,1
ТВ, с	8,36±11,48	20,58±14,46	0,66
Гемоглобин, г/л	121,0±21,41	104,8±22,6	0,52
Гематокрит, %	37,0±6,44	33,24±6,49	0,411
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	157,0±125,98	120,60±55,02	0,265

интервала (ДИ) для среднего. Для оценки динамики количественных показателей в связанных группах был использован парный t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $t \geq 2$. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) была установлена на уровне 5% для сравнений ($p < 0,05$). Поправка на множественность сравнения не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов в группы по возрасту позволило получить несколько выборок, в которых они были сопоставимы также по массе тела и росту (см. табл. 2).

Для предоставления однородных данных все полученные клинико-лабораторные показатели были распределены и сравнивались отдельно по каждой возрастной группе (см. табл. 1).

В табл. 4–8 отражены изменения гематологических показателей и коагулограммы относительно введения препарата rFVIIa у детей разных возрастных групп.

Как следует из табл. 4–8, во всех возрастных группах изменения гематологических показателей и показателей коагулограммы были статистически не значимыми. Использование препарата rFVIIa проводилось после завершения хирургической коррекции порока сердца с применением искусственного кровообращения. Использовали дозы rFVIIa от 90 до 100 мкг/кг. Случаев неэффективного применения препарата rFVIIa не отмечено. Остановка кровотечения происходила в срок до 1 ч и была успешна во всех случаях. Однократного введения препарата было достаточно для купирования возникших кровотечений у пациентов. При этом в возрастной группе новорожденных проводилось переливание свежемороженой плазмы (СЗП) по одной дозе 3 пациентам и 1 пациенту криопреципитата. В группе детей до 1 года СЗП переливали 5 пациентам, в группе 1–3 года – 2 пациентам (в 1 случае – вместе с криопреципитатом), детям 3–7 лет – 1 раз, в группе детей старше 7 лет – также 1 раз. Решение об использовании монотерапии препаратом rFVIIa или его комбинации с СЗП и криопреципитатом принималось по результатам исследования уровня фибриногена в гемостазиограмме. В тех случаях, когда отмечался дефицит фибриногена, использовалась комбинированная терапия.

В ходе анализа проведена оценка объемов кровопотери относительно временной точки введения rFVIIa во всех группах пациентов (табл. 9).

Как следует из табл. 9, во всех группах, кроме возраста 3–7 лет, получено достоверное снижение объема кровопотери после введения rFVIIa. Группа 3–7 лет характеризовалась выраженной вариабельностью показателей кровопотери, что, вероятно, оказало влияние на определение степени достоверности.

Рестернотомия не потребовалась ни в одном случае. Осложнений не отмечено во всех случаях.

Таким образом, наш опыт использования препарата rFVIIa у пациентов с ВПС позволяет

констатировать его эффективность при гипокоагуляционных кровотечениях после операций коррекции ВПС. Своевременная медикаментозная нехирургическая остановка после-

операционных кровотечений в этой группе пациентов дает возможность улучшить как выживаемость, так и результаты лечения в целом.

Таблица 7

Изменения гематологических показателей и коагулограммы в группе детей от 3 до 7 лет

Table 7

Changes in hematological parameters and coagulogram in the group of children aged 3 to 7 years

Показатель	Время изучения относительно введения препарата		Критерий достоверности изменений, t
	до введения rFVIIa	после введения rFVIIa	
МНО	0,76±0,68	1,21±0,04	0,661
Фибриноген, мг/%	1,07±0,93	3,13±2,05	0,915
АЧТВ, с	12,93±22,40	41,27±1,12	1,264
ТВ, с	7,07±12,24	19,80±4,07	0,987
Гемоглобин, г/л	124,67±19,63	123,67±4,16	0,05
Гематокрит, %	38,27±6,23	38,17±1,72	0,015
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	114,67±43,29	111,33±12,86	0,074

Таблица 8

Изменения гематологических показателей и коагулограммы в группе детей старше 7 лет

Table 8

Changes in hematological parameters and coagulogram in the group of children over 7 years old

Показатель	Время изучения относительно введения препарата		Критерий достоверности изменений, t
	до введения rFVIIa	после введения rFVIIa	
МНО	1,37±0,24	1,22±0,11	0,568
Фибриноген, мг/%	1,10±1,56	3,45±0,64	1,39
АЧТВ, с	45,70±15,98	59,95±35,57	0,37
ТВ, с	9,25±13,08	10,05±14,21	0,04
Гемоглобин, г/л	106,50±14,85	105,0±9,9	0,084
Гематокрит, %	36,05±10,54	33,25±7,0	0,221
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	192,0±70,71	161,0±9,9	0,434

Таблица 9

Объем кровопотери по дренажам в различных возрастных группах

Table 9

The amount of blood loss through the drainages in different age groups

Возрастная группа	Объем кровопотери, мл		Критерий достоверности изменений, t
	до введения	после введения	
До 4 нед	28,08±15,11	15,0±10,11	2,594
4 нед – 1 год	32,09±13,97	14,45±8,36	3,594
1–3 года	47,40±3,71	19,20±7,33	7,675
3–7 лет	71,0±28,51	33,67±19,50	1,872
7–12 лет	169,0±1,41	41,0±29,7	6,088

Отсутствие достоверных различий в парных сравнениях гематологических показателей и гемостазиограммы, полагаем, носит частный случай и не может быть экстраполировано на все аспекты применения rFVIIa; увеличение частоты получения лабораторных анализов может дать точные результаты, главным образом в динамике показателей коагулограммы.

В то же время нами получены достоверные данные о снижении объема кровопотери при введении препарата (у 29 [85,3%] из 34 пациентов).

Дальнейшие исследования в этом направлении могут быть направлены на оптимизацию вводимых доз и оценку возможностей применения терапевтического сопровождения пациентов группы повышенного риска кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение rFVIIa эффективно купирует гипокоагуляционные послеоперационные кровотечения у детей с ВПС после выполнения корригирующих вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Отсутствует необходимость введения большого объема инфузионной терапии при использовании препарата rFVIIa даже при комбинированной терапии с СЗП и криопреципитатом, в отличие от терапии только СЗП или криопреципитатом. Не отмечено осложнений и побочных эффектов на фоне применения rFVIIa, что свидетельствует о безопасности его применения в данной группе пациентов.

Конфликт интересов:
авторы констатируют отсутствие конфликта интересов.

Финансовая поддержка:
отсутствует, исследование инициативное.

Литература/Reference

1. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Ярустовский М.Б. и др. Диагностика и коррекция тромбеморрагических осложнений у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 5: 56–9 [Samsonova N.N., Klimovich L.G., Yarustovsky M.B. et al. Diagnostics and correction of thrombohemorrhagic complications in cardiac surgery patients in the early postoperative period. *Anesthesiology and resuscitation*. 2010; 5: 56–9 (in Russ.)].
2. Wolf M.J., Maher K.O., Kanter K.R. et al. Early postoperative bleeding is independently associated with increased surgical mortality in infant after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148 (2): 631–6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.050.
3. Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Использование метода тромбозластографии для диагностики и выбора тактики коррекции нарушений системы гемостаза в кардиохирургической клинике. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010; 7 (1): 28–33 [Charnaya M.A., Morozov Yu.A., Gladysheva V.G. The use of thromboelastography for the diagnosis and choice of tactics for correcting disorders of the hemostasis system in a cardiac surgery clinic. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2010; 7 (1): 28–33 (in Russ.)].

4. Ranucci M., Carlucci C., Isgrò G. et al. Hypothermic cardiopulmonary bypass as a determinant of late thrombocytopenia following cardiac operations in pediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53 (8): 1060–7. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02010.x

5. Trekova N.A., Solovova L.E., Gus'kov D.A. et al. Strategy of transfusion in cardiac and aortic surgery. *Anesteziol Reanimatol.* 2014; 3: 4–10.

6. Леонов Н.П., Караськов А.М., Струнин О.В. Сравнение методов коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2016; 36 (2): 102–12 [Leonov N.P., Karaskov A.M., Strunin O.V. Comparison of methods of correction of hemorrhagic syndrome in newborns and young children during cardiac surgery. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2016; 36 (2): 102–12 (in Russ.)].

7. Бокерия Л.А., Самуилова Д.Ш., Аверина Т.Б. и др. Синдром системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2004; 5 (12): 5–25 [Bockeria L.A., Samuilova D.Sh., Averina T.B. and other Syndrome of systemic inflammatory response in cardiac surgery patients. *Bulletin of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery im. A.N. Bakuleva RAMS.* 2004; 5 (12): 5–25 (in Russ.)].

8. Бокерия Л.А., Курьяшов А.А., Козар Е.Ф. и др. Роль педиатрических и кардиологических факторов для прогноза кровопотери у детей с врожденными пороками сердца после операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2011; 4: 25–35 [Bockeria L.A., Kuryashov A.A., Kozar E.F. et al. The role of pediatric and cardiological factors for the prognosis of blood loss in children with congenital heart defects after operations performed under cardiopulmonary bypass. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2011; 4: 25–35 (in Russ.)].

9. Баркаган Л.З. Нарушения гемостаза у детей. М.: Медицина, 1993; 176 с. [Barkagan L.Z. Violations of hemostasis in children. M.: Meditsina, 1993; 176 p. (in Russ.)].

10. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018; 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinical picture, diagnosis, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 p. (in Russ.)].

11. Козар Е.Ф., Плющ М.Г., Самсонова Н.Н. и др. Состояние гемостаза у больных врожденными пороками сердца до и после хирургической коррекции. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2001; 2 (6): 26–7 [Kozar E.F., Plushch M.G., Samsonova N.N. et al. The state of hemostasis in patients with congenital heart defects before and after surgical correction. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2001; 2 (6): 26–7 (in Russ.)].

12. Lequier L., Nikaidoh H., Leonard S.R. et al. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest.* 2000; 117 (6): 1706–10. DOI: 10.1378/chest.117.6.1706

13. Razon Y., Erez E., Vidne B. et al. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as a hemostatic agent after surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth.* 2005; 15 (3): 235–40. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2005.01429.x

14. Simpson E., Lin Y., Stanworth S. et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD005011. DOI: 10.1002/14651858.CD005011.pub4

15. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия им Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (1): 9–17 [Kudlay D.A. Development and application of domestic recombinant preparations of blood coagulation factors VII, VIII, IX in children with hemophilia A and B. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2019; 98 (1): 9–17 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17

16. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Терехова И.В. и др. Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017; 4 (4): 33–8 [Galstyan G.M., Polevodova O.A., Terekhova I.V. et al. Application of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to assess the effectiveness of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in patients with inhibitory hemophilia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017; 4 (4): 33–8 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38

17. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII – эптаког альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2014; 57 (1): 9–14 [Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobacheva G.V. et al. The efficacy and safety of using the drug Coagil - VII - eptacog alpha (activated) in the surgical correction of congenital heart defects in newborns and young children. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2014; 57 (1): 9–14 (in Russ.)].

18. Самсонова Н.Н., Рыбка М.М. Эффективность коррекции нарушений гемостаза рекомбинантным активированным фактором VII – Коагил-VII, концентратом протромбинового комплекса, в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2016; 67 (3, прил. 1): 369–70 [Samsonova N.N., Rybka M.M. Efficiency of correction of hemostasis disorders with recombinant activated factor VII – Coagil-VII, prothrombin complex concentrate, in the perioperative period in cardiac surgery patients. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2016; 67 (3, Suppl. 1): 369–70 (in Russ.)].

19. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А. и др. Исследование иммуногенности российского рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных гемофилией А, осложненной развитием ингибиторов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 206–15 [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A. et al. Study of the immunogenicity of the Russian recombinant activated coagulation factor VII in patients with hemophilia A complicated by inhibitors development. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2020; 99 (2): 206–15 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-206-215

20. Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. *Semin Hematol.* 2001; 38 (4 suppl): 6–9. DOI: 10.1016/s0037-1963(01)90140-4

THE USE OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE BLEEDINGS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

A. Kostromin¹, D. Petrusenko¹, Candidate of Medical Sciences; Professor I. Nurmeev^{1,2}, MD; E. Zainetdinova¹; L. Valiullin¹; G. Galieva¹; I. Malgina¹
¹Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

The early postoperative period of patients after the correction of congenital heart defects under cardiopulmonary bypass is accompanied by an increased risk of bleeding. There is evidence of the effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the treatment of massive perioperative bleeding in children with congenital heart defects. The aim of the retrospective study was to study the experience of using rFVIIa in the treatment of hypocoagulant postoperative bleeding in children with congenital heart defects.

Materials and methods. The analysis of the results of diagnostics and surgical treatment of 34 children aged 1 day to 17.5 years for congenital heart defects was carried out. The data of clinical observation and laboratory research were used. The introduction of rFVIIa was performed in the presence of severe postoperative bleeding with a blood loss rate of more than 3 ml/kg/h and signs of hypocoagulation.

Results. In all patients, postoperative bleeding was stopped. In all age groups, except for the age of 3–7 years, a significant decrease in the volume of bleeding was obtained with the relative time point of rFVIIa administration. Complications and deaths were not observed.

Conclusions. The use of the rFVIIa preparation is effective in the treatment of hypocoagulant postoperative bleeding in children with congenital heart defects after corrective interventions under cardiopulmonary bypass. There were no complications and side effects of the drug, which indicates the safety of therapy.

Key words: children, congenital heart defects, surgery, extracorporeal circulation, bleeding, recombinant activated factor VII.

For citation: Kostromin A., Petrusenko D., Nurmeev I. et al. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of postoperative bleedings in children with congenital heart defects. *Vrach.* 2021; 32 (11): 50–54. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-10>

Об авторах/About the authors: Kostromin A.A. ORCID: 0000-0002-8215-4219; Petrusenko D.Yu. ORCID: 0000-0002-2004-3257; Nurmeev I.N. ORCID: 0000-0002-1023-1158; Zainetdinova E.K. ORCID: 0000-0002-6142-9316; Valiullin L.R. ORCID: 0000-0001-6431-0487; Galieva L.K. ORCID: 0000-0001-9396-3508; Malgina I.V. ORCID: 0000-0003-0373-5558