

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц

24 июня 2011 г.

Регистрационный № 224-1210

**МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
И СХЕМА СЕЛЕКТИВНОЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
И ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ: Дунаев И.А., Дмитриев В.В.

Минск 2011

Инструкция по использованию методики прогнозирования геморрагических осложнений и схемы селективной гемостатической терапии у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластомами предназначена для гематологов, а также для врачей других специальностей, оказывающих квалифицированную медицинскую помощь пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями. Методика прогнозирования возникновения геморрагических осложнений и схема селективной гемостатической терапии позволяют своевременно выявить пациентов, которым угрожает развитие геморрагических осложнений до развития кровотечения, и предотвратить или остановить кровотечение путем селективной коррекции свертывания крови с учетом ведущего механизма приобретенных нарушений. Методика прогнозирования и схема селективной гемостатической терапии могут быть использованы как у взрослых пациентов, так и у детей, за исключением младенцев периода новорожденности.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Для принятия решения о риске возникновения кровотечения у пациентов со злокачественными новообразованиями и гемобластомами необходимо следующее оборудование: гематологический анализатор любого типа и расходный материал, позволяющие выполнить подсчет тромбоцитов в крови пациента; коагулологический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать уровень активности факторов протромбинового комплекса; автоматические микропипетки с наконечниками разового пользования, стандартная лабораторная посуда общего назначения; центрифуга для разделения стабилизированной крови на фракции при ускорении 2000g в течение 10 мин. Перечень реагентов, необходимых для определения активности факторов протромбинового комплекса коагуляционным методом включает: 3,8%-й раствор цитрата натрия, 0,227%-й раствор кальция хлорида, пул контрольной плазмы от 10 здоровых доноров, реагент тромбопластина или готовую тромбопластин-кальциевую смесь для регистрации протромбинового времени Квика.

Перечень гемостатических препаратов крови и лекарственных средств, необходимых для селективной гемостатической терапии: донорская криоплазма и донорский тромбоцитарный концентрат соответствующей групповой принадлежности; концентрат неактивированных факторов протромбинового комплекса (КНФПК), содержащий фактор свертывания крови II, фактор свертывания VII, фактор X, фактор IX, протеин C, протеин S, а также концентрат активированного фактора свертывания крови VII.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Отклонение показателей, характеризующих свертывание крови, от нормальных значений, возникшее во время или после химиотерапии по поводу злокачественного новообразования.

2. Появление клиники системного воспалительного ответа на инфекцию независимо от этапа лечения.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Прогнозирование геморрагических осложнений

Прогнозирование геморрагических осложнений предусматривает определение в крови пациента количества тромбоцитов и регистрацию активности факторов протромбинового комплекса. Кроме коагулологических исследований необходимы мероприятия по выявлению клиники синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на инфекцию. Констатацию факта наличия ССВО осуществляют в соответствии с критериями, рекомендованными для использования в каждом конкретном лечебном учреждении.

Регистрация уровня тромбоцитов и активности факторов протромбинового комплекса в сочетании с констатацией наличия или отсутствия системного воспалительного ответа позволяют высказать предположение о развитии геморрагических осложнений в течение ближайших суток:

- если нет клинических признаков ССВО, ассоциированного с инфекцией, то кровотечение возможно при снижении уровня тромбоцитов менее $16,5 \times 10^9/\text{л}$;

- если есть клинические признаки ССВО, то кровотечение возможно при снижении активности факторов протромбинового комплекса менее 40%;

- если есть клинические проявления ССВО и активность факторов протромбинового комплекса превышает 40%, то кровотечение возможно при тромбоцитопении менее $28,0 \times 10^9/\text{л}$;

- если число тромбоцитов менее $28,5 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании со снижением активности факторов протромбинового комплекса менее 40% на фоне клиники ССВО, то можно говорить о том, что изменения гемостаза могут сопровождаться развитием кровотечения. Пациент нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови;

- если число тромбоцитов более $28,5 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40% и отсутствием клиники ССВО, то можно говорить о том, что изменения гемостаза не могут быть самостоятельной причиной кровотечения. Пациент не нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови.

Схема селективной гемостатической терапии

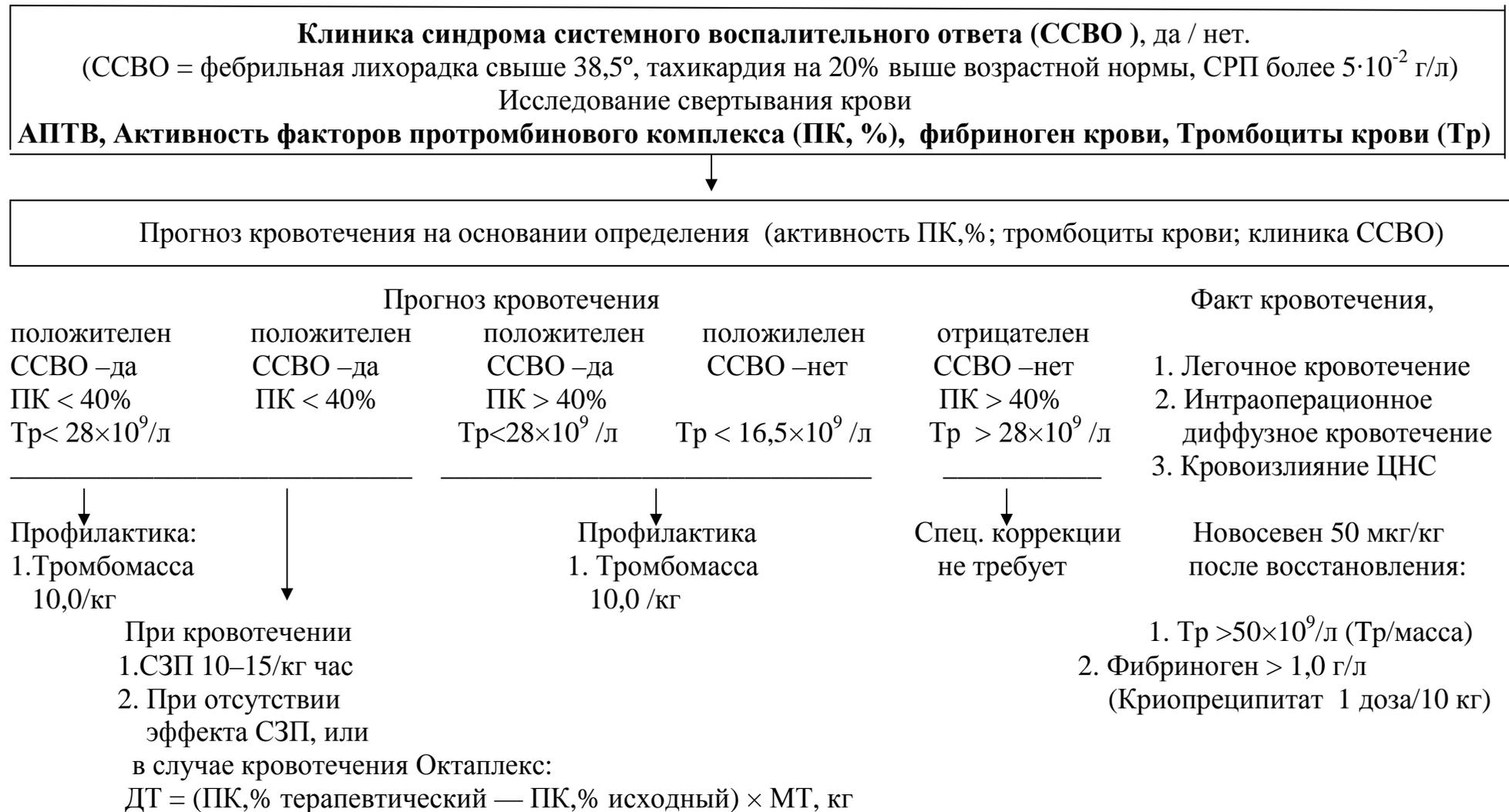
Пациенты с клиническими признаками ССВО, имеющие уровень тромбоцитов менее $28,0 \times 10^9/\text{л}$ и активность факторов протромбинового комплекса менее 40%, требуют коррекции свертывания крови в связи с возможностью развития геморрагических осложнений. Пациентам необходимо введение донорского тромбоконцентрата в количестве 5–10 мл/кг массы тела и восполнение дефицита факторов протромбинового комплекса (схема).

Стартовым препаратом для коррекции плазменного звена является донорская криоплазма. При медленном темпе инфузии со скоростью менее 10 мл/кг в 1 ч плазма теряет способность повышать активность факторов протромбинового комплекса из-за

потери активности донорского фактора VII в системном кровотоке реципиента. Введение криоплазмы в количестве 10,0 мл/кг массы тела в течение 1 ч позволяет повысить активность факторов протромбинового комплекса на 5–8% по сравнению с исходным уровнем. Если трансфузия криоплазмы с такой объемно-скоростной характеристикой невозможна или не дает эффекта, необходимо использовать концентрат неактивированных факторов протромбинового комплекса (препарат Октаплекс), содержащий факторы II, VII, X, протеин S и протеин C. Введение препарата Октаплекс из расчета 1 МЕ/кг массы тела повышает активность факторов протромбинового комплекса реципиента на 1%, что позволяет рассчитать необходимую терапевтическую дозу.

Пациентам с клиническими признаками ССВО и тромбоцитопенией менее $28,0 \times 10^9/\text{л}$ на фоне активности факторов протромбинового комплекса свыше 40% для профилактики геморрагических осложнений показано введение донорского тромбоконцентрата. При отсутствии проявлений ССВО независимо от уровня активности факторов протромбинового комплекса пациентам показана трансфузия донорского тромбоконцентрата с профилактической целью при уровне тромбоцитов в крови менее $17,0 \times 10^9/\text{л}$.

Схема 1 Прогноз гемorragических осложнений и схема селективной коррекции свертывания крови



1. Независимо от выбора препарата до и после коррекции оценивают прирост активности ПК и тромбоцитов.
2. Отсутствие эффекта от коррекции может быть связано со снижением уровня фибриногена или дефицитом фактора V или VII.

3. Дефицит фактора V восполняет криоплазма до 10–15 мл/кг в сутки. Источник фактора VII, а так же факторов II, X, IX, PrC, Pr S — Октаплекс. В случае легочного, диффузного кровотечения со всей раневой поверхности, кровоизлияния ЦНС показан Новосевен 50 мкг/кг.

Пациенты без клинических признаков ССВО, имеющие уровень тромбоцитов крови не менее $28,0 \times 10^9/\text{л}$ и активность факторов протромбинового комплекса не менее 40% не нуждаются в коррекции свертывания крови.

Остро возникшее легочное кровотечение или диффузное кровотечение со всей раневой поверхности, возникшее во время хирургического вмешательства определяют показания для применения рекомбинантного активированного фактора VII. Клиническая картина интракраниального кровоизлияния также определяет показания для применения концентрата фактора VII. Кроме перечисленного, к показаниям для назначения рекомбинантного фактора VII следует отнести все случаи безуспешной гемостатической терапии, проводимой с использованием криоплазмы, тромбоконцентрата, или иных гемостатических препаратов у пациентов с продолжающимся кровотечением, представляющем угрозу для жизни.

До и после введения препарата оценивают активность факторов протромбинового комплекса и уровень фибриногена. Отсутствие эффекта может быть связано с дефицитом фактора V и уровнем фибриногена менее 1 г/л. Перед повторным введением рекомбинантного фактора VII в случае необходимости вводят криоплазму с целью восполнения дефицита фактора V или криопреципитат для восполнения дефицита фибриногена.