

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-132-137>

Клинический случай успешного применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания у новорожденного с сепсисом

И.Г. Труханова¹, Л.В. Кругова^{1,2}, Ю.Г. Кутырева^{1,3}¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 2»; Россия, 445020, Тольятти, ул. Баныкина, 8; ³ООО «Курорты Поволжья»; Россия, 443051, Самара, ул. Енисейская, 62Контактные данные: Инна Георгиевна Труханова innasmp@yandex.ru

В последнее время при проведении интенсивной терапии приобретенных коагулопатий у детей и новорожденных важное место занимают синтетические факторы свертывания крови, при этом все чаще используется рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови (rFVIIa). Он инициирует гемостаз в месте повреждения сосудов, формирует комплекс с тканевым фактором, обеспечивает максимальную активацию тромбоцитов. Образовавшийся комплекс стимулирует переход факторов свертывания крови IX и X в активную форму IXa и Xa, затем фактор Xa приводит к усилению синтеза тромбина и формированию стабильного фибринового сгустка. Изначально rFVIIa был разработан и применялся для лечения кровотечений и проведения хирургических операций у пациентов с наследственной или приобретенной гемофилией и высоким титром ингибитора к факторам свертывания VIII или IX. В настоящее время показания к его применению значительно расширяются, так как он является эффективным при интенсивной терапии других приобретенных коагулопатий, в том числе при возникновении коагулопатии, обусловленной сепсисом. В данной статье представлен клинический случай успешного применения rFVIIa у новорожденного с сепсисом и нарушениями гемокоагуляции. Описание каждого наблюдения имеет важное значение для накопления опыта и разработки дальнейших алгоритмов лечения новорожденных с сепсисом, сопровождающимся нарушениями гемокоагуляции, так как единая эффективная тактика ведения таких пациентов на сегодняшний день отсутствует.

Ключевые слова: сепсис, нарушение гемокоагуляции, рекомбинантный активированный VII фактор

Для цитирования: Труханова И.Г., Кругова Л.В., Кутырева Ю.Г. Клинический случай успешного применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания у новорожденного с сепсисом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):132–7.

A clinical case of the successful use of recombinant activated VII coagulation factor in a newborn with sepsis

I.G. Trukhanova¹, L.V. Krugova^{1,2}, Yu.G. Kutyreva^{1,3}¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ²Togliatti City Clinical Hospital № 2; 8 Banykina St., Togliatti, 445020, Russia; ³Volga Resorts; 62 Yeniseyskaya St., Samara, 443051, Russia

Recently, in the intensive care of acquired coagulopathies in children and newborns, synthetic coagulation factors have occupied an important place, with recombinant VII activated coagulation factor (rFVIIa) being used more often. It initiates hemostasis at the site of vascular damage, forms a complex with tissue factor, and ensures maximum platelet activation. The resulting complex stimulates the transition of blood coagulation factors IX and X to the active form IXa and Xa, then factor Xa leads to increased synthesis thrombin and the formation of a stable fibrin clot. Initially, rFVIIa was developed and used to treat bleeding and surgery in patients with hereditary or acquired hemophilia and a high titer of an inhibitor to coagulation factors VIII or IX. Currently, indications for its use have expanded significantly and it is effective in intensive therapy of other acquired coagulopathy, including the occurrence of coagulopathy due to sepsis. This article presents a clinical case of the successful use of rFVIIa in a newborn with sepsis and hemocoagulation disorders. The description of each case is important for the accumulation of experience and the development of further algorithms for the treatment of newborns with sepsis, accompanied by impaired hemocoagulation, since there is currently no single effective management strategy for such patients.

Key words: sepsis, impaired blood coagulation, recombinant activated factor VII

For citation: Trukhanova I.G., Krugova L.V., Kutyreva Yu.G. A clinical case of the successful use of recombinant activated VII coagulation factor in a newborn with sepsis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):132–7.

Информация об авторах

И.Г. Труханова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Минздрава Самарской области, e-mail: innasmp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>
Л.В. Кругова: к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, заведующая отделением анестезиологии и реанимации для беременных и рожениц ТГКБ № 2, e-mail: likrugova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0625-2172>
Ю.Г. Кутырева: к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, врач анестезиолог-реаниматолог, главный врач ООО «Курорты Поволжья», e-mail: jiul.kutyriova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6326-8878>

Information about the authors

I.G. Trukhanova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Chief External Expert of Emergency Medicine of the Ministry of Health of the Samara Region, e-mail: innasmp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

L.V. Krugova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Pregnant Women TGKB № 2, e-mail: likrugova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

Yu.G. Kutyreva: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Doctor of Anesthesiology and Intensive Care, Chief Physician of Volga Resorts LLC, e-mail: jiul.kutyriova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2191-1087>

Вклад авторов

И.Г. Труханова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, литературное редактирование, научное редактирование статьи, составление резюме

Л.В. Кругова, Ю.Г. Кутырева: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

I.G. Trukhanova: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, literary editing, scientific edition of the article, composing a resume

L.V. Krugova, Yu.G. Kutyreva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing a list of references

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Согласно современным представлениям, сепсис — патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы. Неизбежными проявлениями генерализованной инфекции являются выраженные изменения в системе гемостаза [1]. Воспалительная гиперергическая реакция, возникающая у пациентов с сепсисом, зачастую приводит к изменению работы свертывающей, противосвертывающей и фибринолитических систем. Инициация работы свертывающей системы крови, которая представлена тромбоцитами и факторами свертывания крови в конечном итоге приводит к срыву компенсаторных возможностей и разбалансированному взаимодействию прокоагулянтов, антикоагулянтов и плазмина [2].

Механизм развития этих изменений связан с выраженным повреждением эндотелия сосудов и гликокаликса. Именно поражение этих структур приводит к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при сепсисе [3]. Чем больше площадь пораженного эндотелия, тем более выражены гипокоагуляционные изменения, связанные с повышенным потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови. Интенсивная активация тромбоцитов при сепсисе и увеличение взаимодействия последних с эндотелием приводит к тромбоцитопении и коагулопатии. Выраженная коагулопатия потребления ведет к перерасходу факторов свертывания крови, что клинически проявляется повышенной кровоточивостью и гипокоагуляционными изменениями [4]. Кровотечение более вероятно, когда коагулопатия усугубляется сопутствующей тромбоцитопенией, нарушением синтетической функции печени, применением гепарина или экстракорпоральных методов лечения [5].

Традиционное общепринятое лечение коагулопатических кровотечений при сепсисе включает в себя переливание компонентов крови, таких как свежзамороженная плазма (СЗП), криопреципитат и концентрат тромбоцитов. Эта терапия не всегда эффективна и, как правило, имеет отсроченный эффект, наступающий через несколько часов [6]. Чем больше дефицит факторов свертывания крови, тем более выражены клинические проявления и отсрочен гемостатический эффект. В то же время введение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rFVIIa, эптакон альфа) обеспечивает эффект в течение нескольких минут. В составе комплексной гемостатической и заместительной терапии он способствует остановке кровотечения, благодаря его использованию потребность в переливании трансфузионных сред значительно снижается [6].

Целью настоящей публикации является описание клинического случая успешного применения rFVIIa у новорожденного с сепсисом.

Клинический случай

В родильном доме ГБУЗ СО «ТГКБ № 2» нами наблюдался **новорожденный К.** с ранним неонатальным сепсисом. Состояние ребенка осложнилось ДВС-синдромом, при котором потребовалось введение rFVIIa (Коагил-VII). Из анамнеза: мальчик родился от 2-й беременности, которая протекала на фоне анемии легкой степени, хронического пиелонефрита у матери. Во время наблюдения и ведения беременности регулярно проводились лабораторные исследования: реакция Вассермана, анализы на вирус иммунодефицита, вирусы гепатита В и С — отрицательные. Ультразвуковое исследование в III триместре беременности без особенностей. Самостоятельная родовая деятельность развилась на 41-й неделе беременности и осложнилась слабостью родовой деятельности. Учитывая отсут-

ствие эффекта от проводимого лечения, было решено выполнить экстренное кесарево сечение. Мальчик родился с признаками перенашивания, масса тела при рождении — 3960 г, рост — 55 см. Общее состояние при рождении тяжелое. Кожные покровы чистые, розовые, акроцианоз, периоральный цианоз. Дыхание спонтанное, ослабленное пузрильное по всем легочным полям, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхания — 60/мин, сатурация — 85 %. Оценка по шкале Апгар — 4 и 5 баллов. Оценка по шкале Даунса — 7 баллов, что свидетельствовало о тяжелой степени острого респираторного дистресс-синдрома. В родовом зале был проведен комплекс первичной реанимации с санацией мекония из трахеобронхиального дерева. Учитывая клинические проявления дыхательной недостаточности, был осуществлен перевод новорожденного в отделение реанимации, начато проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с параметрами: PIP — 25 см вод. ст., PEEP — 5 см вод. ст., частота дыхания — 60/мин, FiO₂ — 65 %. После перевода новорожденного на ИВЛ аускультативно выслушивалось жесткое дыхание с большим количеством влажных и крепитирующих хрипов, из трахеи санировалась гнойная мокрота. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась тахикардия, частота сердечных сокращений — 145/мин, тенденция к гипотонии — среднее артериальное давление — 48 мм рт. ст., симптом бледного пятна — 4 с. При пальпации живот мягкий, перистальтика вялая, печень пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги, селезенка на 0,5 см ниже реберной дуги. Мочеиспускание по уретральному катетеру, моча темно-желтого цвета, отмечалось снижение темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/ч. Новорожденному был выполнен комплекс срочных инструментальных и лабораторных методов исследования. По данным нейросонографии отмечалось нарушение мозгового кровотока и были выявлены эхо-признаки постгипоксических изменений в перивентрикулярных областях. По данным рентгенографии органов грудной клетки — признаки двусторонней бронхопневмонии (преимущественно правосторонней), кардиомиопатии (рис. 1). По данным рентгенографии органов брюшной полости — умеренный гиперпневматоз желудочно-кишечного тракта (рис. 2).

В общем анализе крови (ОАК) обращало на себя внимание наличие лейкоцитоза — $37 \times 10^{12}/л$, палочкоядерного сдвига влево — 14 %, появление миелоцитов — 1 %, метамиелоцитов — 5 % и токсической зернистости нейтрофилов. В биохимическом анализе отмечалось нарастание уровня билирубина — до 81,6 мкмоль/л, С-реактивного белка — до 6 мг/л, снижение фибриногена — 2,3 г/л, нарастание аспартатаминотрансферазы — 405 Ед, аланинаминотрансферазы — 269 Ед, щелочной фосфатазы — 377 Ед/л. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о грубом метаболическом ацидозе (pH — 7,32), гипокапнии (pCO₂ — 35 мм рт. ст.), нормоксемии (pO₂ — 60 мм рт. ст.). Данные гемостазиограммы свидетельствовали о выраженных гипокоагуляционных изменениях: активиро-



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки

Fig. 1. Radiography of the chest organs



Рис. 2. Рентгенография органов брюшной полости

Fig. 2. Radiography of the abdominal organs

ванное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 57,5 с; международное нормализованное отношение (МНО) — 1,4; протромбиновое время (ПВ) — 21 с; фибриноген — 2,3 г/л; тромбоциты — $127 \times 10^9/л$; D-димер — 1450 мкг/л. Учитывая клинические проявления, данные инструментальных и лабораторных методов исследования, начато проведение интенсивной терапии: продолжена ИВЛ, инфузионная терапия кристаллоидными растворами в режиме умеренной нормоволемии (25 мл/кг/сут), инотропная поддержка (адреналин — 0,1 мкг/кг/мин), дезэскалационная антибактериальная терапия (цефотаксим — 10 мкг/кг/сут), введение иммуноглобулина (пентаглобин — 5 мл/кг), гемостатическая терапия. В течение 3 ч от начала проведения интенсивной терапии состояние новорожденного прогрессивно ухудшалось, развились массивное легочное кровотечение и ДВС-синдром. Отмечалось длительное кровотечение

из мест инъекций, положительный симптом «щипка» и «жгута». Данные гемостазиограммы свидетельствовали о выраженных гипокоагуляционных изменениях и по шкале диагностики явного ДВС-синдрома соответствовали 6 баллам (табл. 1). Отмечалось снижение уровня фибриногена до 0,7 г/л, тромбоцитов до $85 \times 10^9/\text{л}$, увеличение МНО — до 1,5, АЧТВ — 78 с, ПВ — 32 с, D-димер — 1850 мкг/л. В ОАК обращал на себя внимание лейкоцитоз — $43 \times 10^{12}/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением юных форм, нейтрофильный индекс — 0,45, токсическая зернистость нейтрофилов.

Таблица 1. Шкала диагностики явного ДВС-синдрома

Table 1. Diagnostic scale for explicit disseminated intravascular coagulation

| Параметр Parameter | Баллы Points |
|--|---|
| Количество тромбоцитов Platelet count | $> 100 \times 10^9/\text{л}$ |
| | $50-100 \times 10^9/\text{л}$ |
| | $< 50 \times 10^9/\text{л}$ |
| Увеличение ПВ Increased prothrombin time | $< 3 \text{ с}$ |
| | от 3 до 6 с from 3 to 6 s |
| | $> 6 \text{ с}$ |
| Продукты деградации фибрина Fibrin degradation products | Нет увеличения No magnification |
| | Умеренное увеличение Moderate increase |
| | Значительное увеличение Significant increase |
| Фибриноген Fibrinogen | $> 1 \text{ г/л}$ |
| | $< 1 \text{ г/л}$ |
| Сумма > 5 баллов — явный ДВС-синдром Amount > 5 points — obvious disseminated intravascular coagulation | |

На основании клинических данных, инструментальных и лабораторных методов исследования был поставлен диагноз: ранний неонатальный сепсис, двусторонняя бронхопневмония. Септический шок. ДВС-синдром. Легочное кровотечение. Аспирация меконием. Переносимость.

Таблица 2. Основные тесты экспресс-оценки состояния гемостаза в динамике

Table 2. The main tests of rapid assessment of the state of hemostasis in dynamics

| Параметр Parameter | Норма при рождении Birth rate | Показатели новорожденного при рождении Newborn indicators at birth | Показатели новорожденного через 3 ч Indicators of the newborn after 3 hours | Показатели новорожденного через 6 ч Indicators of the newborn after 6 hours | Показатели новорожденного через 12 ч Indicators of the newborn after 12 hours | Показатели новорожденного через 48 ч Indicators of the newborn after 48 hours |
|--|----------------------------------|---|--|--|--|--|
| Количество тромбоцитов Platelet count | $150-450 \times 10^9/\text{л}$ | $127 \times 10^9/\text{л}$ | $85 \times 10^9/\text{л}$ | $97 \times 10^9/\text{л}$ | $102 \times 10^9/\text{л}$ | $158 \times 10^9/\text{л}$ |
| Концентрация фибриногена Fibrinogen concentration | 2,5–4 г/л | 2,3 г/л | 0,7 г/л | 1,5 г/л | 1,9 г/л | 3,2 г/л |
| МНО International normalized ratio | 0,85–1,1 | 1,4 | 1,5 | 1,3 | 1,2 | 1,1 |
| АЧТВ Activated partial thromboplastin time | 24–35 с | 57,5 с | 78 с | 48 с | 38 с | 34 с |
| ПВ Prothrombin time | 13–17 с | 21 с | 32 с | 25 с | 23 с | 17 с |
| D-димер D-dimer | 0–500 мкг/л | 1450 мкг/л | 1850 мкг/л | 1375 мкг/л | 1200 мкг/л | $< 500 \text{ мкг/л}$ |

С гемостатической целью для восполнения факторов свертывания крови начато введение СЗП в дозировке 15 мл/кг и криопреципитата в дозировке 15 Ед/кг. На фоне проводимой гемостатической терапии с применением СЗП у пациента сохранялись признаки ДВС-синдрома и легочного кровотечения. В целях восстановления вторичного гемостаза был введен эптаког альфа в дозировке 90 мкг/кг. На фоне проводимой интенсивной гемостатической терапии в течение 6 ч легочное кровотечение купировалось. Показатели гемостазиограммы практически нормализовались, сохранялась тенденция к гипокоагуляции: тромбоциты — $97 \times 10^9/\text{л}$, АЧТВ — 48 с, МНО — 1,3, фибриноген — 1,5 г/л, ПВ — 25 с, D-димер — 1375 мкг/л (табл. 2).

В последующие сутки была продолжена интенсивная терапия, направленная на восполнение водно-электролитного баланса, объема циркулирующей крови, а также анитибактериальная и иммунокорректирующая терапия, на 2-е сутки отменена инотропная поддержка. В течение 7 сут отмечалась стабилизация состояния новорожденного, нормализация аускультативной и рентгенологической картины легких, лабораторных показателей. Перевод на самостоятельное дыхание был осуществлен на 7-е сутки. Ребенок через 12 дней жизни был переведен в отделение патологии новорожденных. После полного курса лечения благополучно выписан домой.

Обсуждение

В клинической практике rFVIIa зарегистрирован и используется для лечения кровотечений у больных с ингибиторной формой гемофилии А и В [7–9]. В настоящее время препарат нашел широкое применение у пациентов хирургического, акушерско-гинекологического профиля, так как он продемонстрировал эффективность в лечении массивных кровотечений и жизнеугрожающих состояний [10, 11].

Фактор VII играет немаловажную роль в активации и запуске каскада свертывания крови. Как и большинство факторов свертывания, он синтезируется

в печени и является витамин К-зависимым гликопротеином. В активированной форме эптаког альфа — первый из факторов внешнего пути свертывания крови. В составе комплексной гемостатической и заместительной терапии он способствует остановке кровотечения, благодаря его использованию потребность в переливании трансфузионных сред значительно снижается [12, 13]. Механизм действия VII фактора свертывания крови основан на взаимодействии с тканевым фактором. В дальнейшем образовавшийся комплекс (тканевой фактор + фактор VII активированный) способен инициировать дальнейший каскад свертывания, что в конечном итоге способствует генерации тромбина и образованию фибринового сгустка [7, 14].

Применение rFVIIa может быть обосновано при следующих жизнеугрожающих состояниях:

- неконтролируемые массивные кровотечения, не отвечающие хирургическим методам остановки кровотечения в полном объеме и консервативной гемостатической терапии в полном объеме;
- локальные кровотечения на фоне особенностей хирургического вмешательства, когда хирургическая тактика невозможна (резекция поясничных мышц, большая раневая поверхность и др.);
- кровотечения на фоне печеночной коагулопатии;
- использование в качестве антидота прямых и непрямых антикоагулянтов перед хирургическим вмешательством;
- лечение ДВС-синдрома и тем самым профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [14].

Абсолютными противопоказаниями к применению препарата являются гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата, а также аллергические реакции на белки животного происхождения, при этом для rFVIIa характерна низкая иммуногенность [15].

В настоящее время имеется ограниченное число данных и отсутствуют рандомизированные контролируемые клинические исследования по применению эптакога альфа у пациентов с приобретенными коагулопатическими жизнеугрожающими нехирургическими кровотечениями, в связи с чем препарат у таких больных используется вне официальных

показаний к применению. Введение rFVIIa у пациентов с сепсисом, на наш взгляд, является патогенетически обоснованным, так как неизбежными проявлениями генерализованной инфекции являются выраженные изменения в системе гемостаза. Механизм развития этих изменений связан с выраженным повреждением эндотелия сосудов и гликокаликса. Именно поражение этих структур приводит к развитию ДВС-синдрома при сепсисе [3]. Повреждение эндотелия и гликокаликса может происходить как под непосредственным влиянием липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, так и через моноцитарно-макрофагальный путь, который приводит к выбросу различных медиаторов воспаления. Провоспалительные медиаторы изменяют структуру гелеобразного гликокаликса, приводят к повреждению эндотелиальных клеток и инициируют первичный и вторичный гемостаз. При повреждении эндотелия тканевой фактор попадает в кровоток и в присутствии ионов кальция образует связанный комплекс с фактором VII, вызывая конформационные изменения последнего [7]. Образовавшийся комплекс способен активировать дальнейший каскад свертывания, что в конечном итоге способствует формированию фибринового сгустка. Следовательно, введение VII фактора свертывания крови способно инициировать вторичный гемостаз и препятствовать развитию септической коагулопатии на начальном этапе.

Считаем, что необходим дальнейший сбор и анализ клинических данных, так как применение препарата можно считать обоснованным в неуправляемых, критических ситуациях.

Выводы

Представленный нами клинический случай свидетельствует об эффективности применения rFVIIa в составе комплексной терапии ДВС-синдрома у новорожденных с сепсисом. Применение указанного препарата в составе заместительной терапии ДВС-синдрома является патогенетически обоснованным. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят оценить возможность расширения показаний для применения rFVIIa у пациентов реанимационного профиля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tan L.N., Mariappa G., Voon H.Y., Suhajono H. Septic miscarriage with toxic shock syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC): The role of surgery, recombinant activated factor VII and intravenous immunoglobulin (IVIG). *Med J Malaysia* 2017;72(6):380–1. PMID: 22557832.
2. Madkhali Y., Featherby S., Collier M.E., Maraveyas A., Greenman J., Ettelaie C. The Ratio of Factor VIIa: Tissue Factor Content with in Microvesicles Determines the Differential Influence on Endothelial Cells. *TH Open* 2019;3(2):e132–45. doi: 10.1055/s-0039-1688934.
3. Saracco P., Vitale P., Scolaro C., Pollio B., Pagliarino M., Timeus F. The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. *Pediatr Rep* 2011;3(4):e30. doi: 10.4081/pr.2011.e30.
4. Шутов С.А., Карагулян С.Р., Буланов А.Ю., Соркина О.М., Баландина А.Н., Васильев С.А. Опыт применения отечественного рекомбинантного активированного фактора VII при выполнении лапароскопической спленэктомии у пациентки с хронической иммунной тромбоцитопенией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2012;11(3):2–7. doi: 10.273.5.03:616.155.294-08:616.411-089.87. [Shutov S.A., Karagulyan S.R., Bulanov A.Yu., Sorkina O.M., Balandina A.N., Vasilyev S.A. Russian recombinant activated factor VII was used in laparoscopic splenectomy in a female patient with chronic immune thrombocytopenia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2012;11(3):2–7. (In Russ.)].
5. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17(Suppl 1):S1–5. doi: 10.1016/S0268-960X(03)90000-2.
6. Diaz R., Almeida P., Alvarez M., Ferrer G., Hernandez F. Life-Threatening Pulmonary Hemorrhage Responds to Recombinant Factor VIIa: A Case Series in South Florida Hospitals. *Cureus* 2019;11(11):e6202. doi: 10.7759/cureus.6202.
7. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018. 524 с. ISBN-13(EAN): 9785020190801. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinical picture, diagnosis, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka, 2018. 524 p. ISBN-13(EAN): 9785020190801. (In Russ.)].
8. Shiller E., Petrov V., Svirin P., Vdovin V., Bulikh A., Nikitin, E., Kudlay D.A. Long-term prophylaxis with activated recombinant FVII in children with hemophilia A and inhibitor, receiving treatment with ITI protocol. *Blood* 2016;128(22):4980. doi: 10.1182/blood.V128.22.4980.4980.
9. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(1):9–17. doi: doi.org/10.29296/25877305-2019-09-18.
10. Byskov K., Le Gall S.M., Thiede B., Camerer E., Kanse S.M. Protease activated receptors (PAR)-1 and -2 mediate cellular effects of factor VII activating protease. (FSAP) *FASEB J* 2020;34(1):1079–90. doi: 10.1096/fj.201801986RR.
11. Enoksson M., Martin E.J., Holmberg H., Jensen M.S., Kjelgaard-Hansen M., Egebjerg T., Buchardt J., Krogh T.N., Demuth H., Sanfridson A., Hilden I., Kjalke M., Brophy D.F. Enhanced potency of recombinant factor VIIa with increased affinity to activated platelets. *J Thromb Haemost* 2020;18(1):104–13. doi: 10.1111/jth.14644.
12. Трекова Н.А., Гуськов Д.А., Гончарова А.В., Аксельрод Б.А. Эффективность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII для лечения кровотечений и нормализации гемостаза при операциях на грудном отделе аорты. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2019;16(3):25–31. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-25-31. [Trekova N.A., Guskov D.A., Goncharova A.V., Akselrod B.A. The efficacy of recombinant activated factor VII (coagil VII) for treatment haemorrhage and haemostasis disorders during thoracic aorta operations. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* = *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2019;16(3):25–31. (In Russ.)].
13. Gorkom B.L., Holme P.A., Joch C., Rogosch T., Feussner A., McKeand W., Roberts J., vanHeerde W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a recombinant fusion protein linking activated coagulation factor VII with human albumin (rVIIa-FP) in patients with congenital FVII deficiency. *Hematology* 2020;25(1):17–25. doi: 10.1080/16078454.2019.1700329.
14. Нехаев И.В., Приходченко А.О., Жужгинова О.В., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Рекомбинантный VIIA фактор в интенсивной терапии. *Гематология и трансфузиология* 2015;2:32–9. doi: 10.273.5.03:616-006.04-089. [Nekhaev I.V., Prikhodchenko A.O., Zhuzhginova O.V., Lomidze S.V., Sytov A.V. Recombinant factor VIIA in intensive care. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2015;2:32–9. (In Russ.)].
15. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А., Лавриченко И.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Мишин Г.В., Климова Н.И., Ким А.В., Шустер А.М., Борозинцев А.Ю., Казаров А.А., Жилиева М.В. Исследование иммуногенности российского рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных гемофилией А, осложненной развитием ингибиторов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(2):206–15. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-55-57. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A., Lavrichenko I.A., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Mishin G.V., Klimova N.I., Kim A.V., Shuster A.M., Borozinets A.Yu., Kazarov A.A., Zhilyaeva M.V. Immunogenicity study of the russian recombinant activated coagulation factor VII in hemophilia A patients with inhibitors. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(2):206–15. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 21.07.2020. Принята в печать: 12.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 21.07.2020. Accepted for publication: 12.08.2020.