

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕКВАТНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КИШЕЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

В.С. Борисов, С.В. Смирнов, Е.В. Клычникова, Л.Ф. Тверитнева, Е.И. Сергеева, Н.А. Набатчикова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

OPTIONS FOR USE OF APPROPRIATE ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH THERMAL INJURY WITH A HIGH RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DEVELOPMENT ASSOCIATED WITH RECURRENT INTESTINAL BLEEDING

V.S. Borisov, S.V. Smirnov, E.V. Klychnikova, L.F. Tveritneva, E.I. Sergeyeva, N.A. Nabatchikova
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Пациенты с обширной термической травмой нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии практически в течение всего периода ожоговой болезни, что заставляет врача постоянно балансировать между риском возможного кровотечения на фоне оперативного лечения и риском развития тромбозов у пациентов, имеющих большое количество предрасполагающих к развитию венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) факторов. Представлен клинический случай проведения адекватной антикоагулянтной терапии с помощью новых пероральных антикоагулянтов у пациента с высоким риском развития ВТЭО и рецидивирующим кровотечением из опухоли восходящего отдела толстой кишки.

Ключевые слова:

ожоги, венозные тромбоэмболические осложнения, гепарин, пероральные антикоагулянты, кровотечение.

ABSTRACT

Patients with major thermal injury require anticoagulant therapy during almost the whole period of the burn disease, forcing the physician to balance constantly between the risk of possible bleeding associated with surgical treatment and the risk of thrombosis development in patients demonstrating a number of factors predisposing to the development of VTEC. We report a clinical case of appropriate anticoagulant therapy using the new oral anticoagulants in a patient with a high risk of VTEC development and recurrent bleeding from the tumor of the ascending colon.

Keywords:

burns, venous thromboembolic complications, heparin, oral anticoagulants, bleeding.

АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение
НФГ — нефракционированный гепарин

П.т. — поверхность тела
СЗП — свежемороженая плазма
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ЭТН — эндотрахеальный наркоз

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожоговая травма в развитых странах является одним из самых распространенных видов повреждений мирного времени. Удельный вес летальности от тяжелых термических ожогов среди всех видов травм достигает 9% [1]. Ведущей причиной смерти у пациентов с тяжелой термической травмой является ожоговый шок (34,0%), на втором месте — пневмония (21,8%), а на третьем — сепсис (12,7%) [2]. Среди других наиболее грозных осложнений следует выделить венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), особенно тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), которая развивается внезапно и характеризуется высокой летальностью [3–5]. Необходимо отметить, что при анализе данных литературы мы встретили у разных

авторов спорные, иногда противоречивые отчеты о частоте встречаемости ВТЭО у ожоговых больных: от 0,25 до 23% среди всех наблюдаемых пациентов с термической травмой [4–8]. По данным патологоанатомических вскрытий, частота встречаемости ВТЭО у умерших ожоговых больных возрастает до 65% [4]. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с термической травмой, находящихся на лечении в ожоговом центре НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (г. Москва), показал, что ВТЭО были выявлены с частотой в среднем от 3,6 до 6,3% среди всех госпитализированных в ожоговый центр пострадавших [9].

Таким образом, необходимость проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с термической

травмой не вызывает сомнений. Оптимально, чтобы препарат для профилактики ВТЭО для пациентов из группы высокого риска развития тромбозомболических осложнений был клинически эффективным, без побочных эффектов, практичным и простым в использовании и не требовал рутинного мониторинга. Очень часто необходимость применения антикоагулянтов требует от врача постоянного балансирования между риском образования тромбов и риском возможных кровотечений. В этом случае применение современных антикоагулянтов позволяет решить возникающие в процессе лечения проблемы.

Клинический случай:

Пациент П.Б.С., 58 лет, поступил в Московский городской ожоговый центр 26.04.2011 на 6-е сут от момента получения травмы с диагнозом: ожог пламенем II–IIIАБ–IV степени 30% поверхности тела (п.т.) (IIIБ–IV – 25% п.т.) лица, шеи, предплечий, кистей, бедер, голеней, стоп. Тяжелая ожоговая болезнь, период токсемии. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Анемия.

История заболевания. Больной доставлен в Московский городской ожоговый центр НИИ СП им. Н.В. Склифосовского 26.04.2011 из ЦРБ г. Железнодорожный и был госпитализирован в реанимационное отделение. **Обстоятельства травмы:** 20.04.2011 около 04:00 получил ожоги пламенем в быту. Доставлен в приемное отделение ЦРБ г. Железнодорожный бригадой скорой медицинской помощи. Госпитализирован для проведения противошоковой терапии в реанимационное отделение, где находился на лечении в течение 6 сут. Из выписки: у больного 24.04.2011 наблюдалась клиническая картина ЖКК с падением уровня Hb с 130 до 80 г/л. Источник кровотечения не был выявлен. Проводилась гемостатическая терапия с положительным эффектом. После выхода из шока и стабилизации гемостаза пациент переведен в Московский городской ожоговый центр НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. При осмотре: состояние тяжелое, в сознании, адекватен, вялый, адинамичный. Жалобы на боли в ранах, выраженную слабость. Непораженные кожные покровы бледные. Дыхание самостоятельное, проводилось во все отделы, несколько ослабленное в нижних отделах, хрипы единичные, сухие, ЧД – 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, АД 160/90 мм рт.ст., РС 100 в мин. Язык влажный. Живот мягкий, незначительно вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах, перистальтика ослаблена. Мочевыделение самостоятельное. **St. localis:** у больного общая площадь ран около 30% п.т. в виде эрозированной поверхности с налетом фибрина, с наличием тонких сухих некрозов, плотных толстых сухих и влажных некрозов с выраженным перифокальным воспалением, мумификация дистальных и средних фаланг I, III, V пальцев правой кисти и II, IV, V пальцев левой кисти. В анализах крови при поступлении: **Hb – 90 г/л;** эритроциты – **3,18x10¹²;** лейкоциты – **12,78x10⁹;** миелоциты – 1%, нейтр.: п/я – 13%, с/я – 73%; эоз. – 1%; лимф. – 6%; мон. – 6%; **тромбоциты – 409,0x10⁹;** СОЭ – 74 мм/ч, общ. белок – 45,40 г/л; мочевины – 2,39 ммоль/л; креатинин – 73,8 мкмоль/л; глюкоза – 5,57 ммоль/л; калий – 4,10 ммоль/л; натрий – 138,6 ммоль/л; билир. общий – 5,0 мкмоль/л. Рентгенограмма грудной клетки от 26.04.2011: венозное полнокровие справа, нижние отделы легких затемнены. Тяжесть состояния больного была обусловлена тяжелой ожоговой болезнью в стадии токсемии, длительной транспортировкой, состоявшимся ЖКК (по данным выписного эпикриза). Начата патогенетическая и симптоматическая терапия тяжелой ожоговой болезни: инфузионно-трансфузионная терапия (переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы (СЗП),

10% раствора альбумина), антибактериальная терапия (ципрокс 200 мг x 2 раза в/в), антиагрегантная (трентал в/в), антикоагулянтная (первые 3 сут – нефракционированный гепарин (НФГ) 5,000 x 4 раза в сут п/к, далее НФГ 2,500 x 4 раза в сут п/к), противоязвенная (ацилок 2,0 x 3 раза в сут в/в) терапия, нутритивная поддержка (Нутрикомп 2,000 мл в сут) и симптоматическая терапия. Регулярно выполнялись перевязки ожоговых ран. После стабилизации состояния 03.05.2011 (на 7-е сут от момента поступления в ожоговый центр) переведен в госпитальное отделение для дальнейшего лечения. При переводе состояние больного остается тяжелым: пациент в сознании, контактен, температурная реакция с подъемом вечером выше 38,2°C. Рентгенограмма грудной клетки от 03.05.2011: правосторонняя пневмония. В анализах крови сохраняются явления анемии **Hb – 90 г/л** с лейкоцитозом и палочко-ядерным сдвигом влево. Учитывая высокий риск развития ВТЭО у больного на фоне не выявленного ранее источника массивного ЖКК, принято решение отменить подкожное введение НФГ в связи с его неэффективностью по показателю активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) 28,5 с (нет подъема АПТВ в 1,5 раза от первоначальных значений) и возможным риском развития гепарининдуцированной тромбоцитопении (отмечено падение количества тромбоцитов с 502,0x10⁹ (анализ от 01.05.2011) до 297,0x10⁹ в 1 мм³ (анализ от 03.05.2011). 05.05.2011 начато проведение антикоагулянтной терапии с помощью антикоагулянта *Pradaxa* в дозировке 110 мг x 2 раза внутрь. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта составил 97 мл/мин. На момент перорального приема препарата *Pradaxa* с целью контроля состояния гемостаза 05.05.2011 пациенту выполнена тромбоэластограмма (заключение: без особенностей) и расширенный коагулологический анализ крови (таблица).

Учитывая, что единственным патогенетическим способом лечения ожоговой болезни считается скорейшее максимальное очищение ран от некротических тканей и закрытие ожоговых ран пациента, после соответствующей подготовки 06.05.2011 под ЭТН была выполнена обширная некрэктомиа ожогового струпа общей площадью 15% п.т. Кровопотеря во время операции составила 150–200 мл и была возмещена гемотрансфузией отмытых эритроцитов (309 мл) в ближайшем послеоперационном периоде. На перевязках повышенной кровоточивости со стороны послеоперационной раны отмечено не было. На фоне полного благополучия 10.05.2011 у больного отмечена клиническая картина рецидива ЖКК с постепенным падением Hb до 52 г/л. Во время диагностической колоноскопии выявлена опухоль восходящего отдела толстой кишки, занимающая просвет более чем на 2/3, с признаками остановившегося кровотечения. Начато проведение гемостатической терапии (этазилат натрия 12,5% – 4,0 в/в, ЭАКК 5% – 100,0 в/в), переливание СЗП и (с заместительной целью) эритроцитарной взвеси. Антикоагулянтная терапия была отменена 10.05.2011 с момента развития ЖКК. При анализе параметров гемостаза от 16.05.2011 на фоне состоявшегося кровотечения и массивной гемостатической терапии по данным коагулограммы была отмечена следующая картина: падение уровня антитромбина III до 60%, протеина С – до 74%, плазминогена – до 47,2% (см. табл.). В коагулограмме от 19.05.2011 уровень АПТВ снизился до 22 с, что свидетельствовало о необходимости возобновления антикоагулянтной терапии. Учитывая низкий уровень антитромбина III (60%), при котором исключена возможность применения гепаринов, было принято решение продолжить прием препарата *Pradaxa* с 20.05.2011 под контролем коагулограммы и тромбоэластографии. Клиренс креатинина в динамике варьировал в диапазоне

Таблица

Коагулологические показатели пациента в динамике

Дата	АПТВ, с	МНО	Протромбин по Квику (%)	Тромбиновое время, с	Д-димер, мкг/мл	Антитромбин III, %	Протеин С, %	Плазминоген, %
05.05.2011	28,5	1,20	74,2	19,5	0,30	86	122	144,8
16.05.2011	30,5	1,09	84,4	17,2	0,16	60	74	47,2
19.05.2011	22,0	1,01	99,5	—	—	—	—	—
23.05.2011	31,3	1,11	79,6	—	0,08	80	103	75,8
31.05.2011	25,1	1,03	95,1	19,1	0,30	84	101	93
07.06.2011	30,1	1,08	83,8	—	—	—	—	—
17.06.2011	32,2	1,09	82,4	—	—	—	—	—

Примечания: АПТВ — активированное парциальное тромбoplastиновое время; МНО — международное нормализованное отношение

88–97 мл/мин. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии препаратом *Pradaxa* больному были выполнены оперативные вмешательства: 26.05.2011 — I этап аутодермопластики (АДП) 10% п.т. под эндотрахеальным наркозом (ЭТН). 09.06.2011 — II этап АДП 10% п.т. под ЭТН с одномоментной ампутацией III, IV и V пальцев правой кисти и II, IV и V пальцев левой кисти на уровне основных фаланг. Послеоперационный период протекал без осложнений. Данные коагулограммы от 23.05.2011 представлены в таблице. Отмечена нормализация показателей свертывания крови: АПТВ (31,3 с), антитромбина III (80%), протеина С (103%) и плазминогена (75,8%). В последующих анализах от 31.05.2011, 07.06.2011 и 17.06.2011 коагулологические параметры соответствовали норме. На УЗДГ вен нижних конечностей 08.06.2011 эхо-признаков тромбоза вен нижних конечностей не выявлено. Активизация

больного без особенностей. 16.06.2011 прием препарата *Pradaxa* был отменен. Общая продолжительность терапии препаратом *Pradaxa* составила 31 сут. После полного восстановления кожного покрова пациент 28.06.2011 для дальнейшего лечения был переведен в 1-е хирургическое отделение НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где была выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Выписан в удовлетворительном состоянии 19.07.2011.

ВЫВОД

Более широкое применение современных пероральных антикоагулянтных средств, в частности, препарата *Pradaxa*, у ожоговых больных с высоким риском развития ВТЭО позволяет проводить адекватную антикоагулянтную терапию; в том числе у пациентов с термической травмой на фоне рецидивирующего кишечного кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Лавров В.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации // Сборник науч. трудов II съезда комбустиологов России, г. Москва, 2–5 июня 2008 г. – М., 2008. – С. 3–5.
2. Бугров С.Н., Вазина И.Р., Шиндряев А.В. Причины смерти обожженных в Российском ожоговом центре в 2001–2005 годах // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – Прил. Травматология, ортопедия, комбустиология. – С. 153–155.
3. Смирнов С.В., Борисов В.С., Свешников А.И. Факторы риска развития тромбозомболических осложнений у ожоговых больных // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 85–86.
4. Sevitt S., Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients // Br. J. Surg. – 1961. – Vol. 48. – P. 475–489.
5. Fecher A.M., O'Mara M.S., Goldfarb I.W., et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients // Burns. – 2004. – Vol. 30, N. 6. – P. 591–593.

6. Wahl W.L., Brandt M.M. Potential risk factors for deep venous thrombosis in burn patients // J. Burn Care Rehabil. – 2001. – Vol. 22, N. 2. – P. 128–131.
7. Rue L.W., Cioffi W.G., Rush R., et al. Thromboembolic complications in thermally injured patients // World J. Surg. – 1992. – Vol. 16, N. 6. – P. 1151–1155.
8. Harrington D.T., Mozingo D.W., Cancio L., et al. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications // J. Trauma. – 2001. – Vol. 50, N. 3. – P. 495–499.
9. Борисов В.С., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г. и др. Риск развития венозных тромбозомболических осложнений у ожоговых больных [Электронный ресурс] // Здоровье семьи — 21 век. – 2014. – № 1 (1). – С. 11–24. – URL: <http://fh-21.perm.ru/arhiv.php?num=19>

REFERENCES

1. Alekseev A.A., Lavrov V.A. Aktual'nye voprosy organizatsii i sostoyanie meditsinskoy pomoshchi postradavshim ot ozhogov v Rossiyskoy Federatsii [Topical issues of the organization and the state of medical care to victims of burns in the Russian Federation]. *Sborniknauch. trudov II s'ezda kombustsiologov Rossii* [Collection of scientific papers of the II Congress combustiologists of Russia]. Moscow, June 2–5, 2008. 3–5. (In Russian).
2. Bugrov S.N., Vazina I.R., Shindryaev A.V. Prichiny smerti obozhzhennykh v Rossiyskom ozhogovom tsentre v 2001–2005 g. [Causes of death burned in the Russian burn center in 2001–2005]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; Suppl. *Travmatologiya, ortopediya, kombustsiologiya*: 153–155. (In Russian).
3. Smirnov S.V., Borisov V.S., Sveshnikov A.I. Faktory riska razvitiya tromboembolicheskikh oslozhneniy u ozhogovykh bol'nykh [Risk factors for thromboembolic complications in burn patients]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2006; 3: 85–86. (In Russian).
4. Sevitt S., Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg*. 1961; 48: 475–489.
5. Fecher A.M., O'Mara M.S., Goldfarb I.W., et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns*. 2004; 30 (6): 591–593.

6. Wahl W.L., Brandt M.M. Potential risk factors for deep venous thrombosis in burn patients. *J Burn Care Rehabil*. 2001; 22 (2): 128–131.
7. Rue L.W., Cioffi W.G., Rush R., et al. Thromboembolic complications in thermally injured patients. *World J Surg*. 1992; 16 (6):1151–1155.
8. Harrington D.T., Mozingo D.W., Cancio L., et al. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. *J Trauma*. 2001; 50 (3): 495–499.
9. Borisov V.S., Smirnov S.V., Spiridonova T.G., et al. Risk razvitiya venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u ozhogovykh bol'nykh [The risk of venous thromboembolic complications in burn patients]. *Zdorov'e sem'i v 21 veke*. 2014; 1 (1): 11–24. Available at:<http://fh-21.perm.ru/arhiv.php?num=19> (Accessed February 26, 2015) (In Russian)

Поступила 26.12.2014

Контактная информация:

Борисов Валерий Сергеевич,

К.М.Н., научный сотрудник отдела острых термических поражений неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы e-mail: BorisovVS@mail.ru