

## Диагностика и коррекция расстройств агрегатного состояния крови у детей с ожоговой травмой

Бочаров Р.В.<sup>1</sup>, Бочарова М.Н.<sup>2</sup>, Солнышко А.Л.<sup>1</sup>, Удут В.В.<sup>3</sup>

## Diagnosis and correction of disorders of blood aggregate states in children with burning injury

Bocharov R.V., Bocharova M.N., Solnyshko A.L., Udut V.V.

<sup>1</sup> Детская городская больница № 4, г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>3</sup> НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Бочаров Р.В., Бочарова М.Н., Солнышко А.Л.

С целью выявить характер и динамику изменений агрегатного состояния крови у детей с термической травмой и выбрать способ коррекции выявленных нарушений обследовано 200 детей в состоянии ожогового шока. Нарушения гемостаза изучали с помощью анализатора АРП-01 «Меднорд» (г. Томск). Выработана тактика проведения антикоагулянтной терапии. Отмечен положительный эффект совмещения программируемой гипокоагуляции и метода реинфузии аутоклеточной массы после ее инкубации антибиотиком.

**Ключевые слова:** дети, ожоги, нарушения гемостаза, экстракорпоральная гемокоррекция, гипокоагуляция.

To reveal the character and dynamics of changes in the aggregate state of blood in children with burning injury and to choose the correction method, 200 children in burn shock were investigated. Hemostasis abnormalities were studied with an ARP-01 analyzer (Mednord, Tomsk). A tactics for anticoagulation therapy has been chosen. A positive effect was observed from combination of programmed hypocoagulation and the method of reinfusion of autocellular mass after its antibiotic incubation.

**Key words:** children, burns, abnormalities of hemostasis, extracorporeal hemocorrection, hypocoagulation.

УДК 616-001.17-053.2:616.15-07-08

### Введение

Ожоговая травма занимает одну из ведущих позиций среди всех видов травм в детском возрасте [4]. С периода ожогового шока тяжелое термическое поражение вызывает расстройства гемодинамики, микроциркуляции, агрегатного состояния крови, органную дисфункцию и инициирует синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, который поддерживает и усиливает микроциркуляторные нарушения, приводящие, в свою очередь, к формированию полиорганной недостаточности [7]. Несомненно, в лечении детей с термической травмой следует применять антикоагулянты, которые бы устраняли и предупреждали нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК).

### Материал и методы

Изучено течение ожоговой болезни у 200 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, поступивших в стационар в состоянии ожогового шока (ОШ). Площади поражения кожных покровов варьировали от 12 до 70%. У всех пострадавших травмирующим агентом был кипяток, осложнений в виде термоингаляционного поражения не отмечено. Диагностирование ожогового шока и оценку его тяжести проводили согласно рекомендациям Екатеринбургского ожогового центра [6]. Из исследования исключались дети, имеющие грубую врожденную патологию либо врожденные тромбофилии.

Диагностика и анализ расстройств агрегатного состояния цельной крови проводились при помощи аппарата АРП-01 «Меднорд» (г. Томск). Принцип действия прибора основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы, закрепленной на камертоне и опущенной в стакан с кровью объемом 2 мл [8]. Это позволяет

фиксировать основные этапы свертывания крови, процессы ретракции и лизиса сгустка в режиме реального времени. В течение всего исследования строилась графическая кривая, рассчитывались и оценивались хронометрические (период реакции  $r$ , константа тромбина  $k$ , константа тотального свертывания крови  $T$ ) и амплитудные (показатель тромбиновой активности  $Kk$ , максимальная плотность сгустка  $AM$ , суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка  $F$ ) показатели.

Предварительно, с целью определения нормальных показателей агрегатного состояния крови для детского населения, была набрана группа контроля (45 человек), в которую вошли дети в возрасте от 1 года до 15 лет, относившиеся к 1-й группе здоровья и имевшие на момент исследования нормальные показатели общеклинических анализов, биохимии крови и коагулограммы.

Диагностику расстройств агрегатного состояния крови проводили параллельно со стандартными исследованиями показателей биохимии и свертывающей системы крови. Изучалась степень эндогенной интоксикации посредством определения уровня молекул средней массы (МСМ) на эритроцитах, в плазме и моче [3]. Исследования проводили при поступлении, через 1 сут, на 3—4, 5—7 и 10-е сут. В результате динамического контроля осуществлялся выбор варианта терапии, направленной на коррекцию нарушений в системе РАСК. На основании данных мероприятий из числа больных с тяжелой ожоговой травмой были сформированы основная группа и группа сравнения, сопоставимые по возрасту ( $4,90 \pm 1,28$  года) и по площади термического поражения ( $38,90 \pm 2,22\%$ ). В основной группе (40 человек), где в качестве антикоагулянта использовался сулодексид Wessel Due F («Альфа Вассерман»), дозирующийся в липопро테인липазо-высвобождающихся единицах (ЛПЛ), и нефракционированный гепарин (НПО «Вирион», г. Томск), применялась собственная оригинальная схема программируемой гипокоагуляции. Больным этой группы дополнительно, на основании разработанных авторами показаний, проводились сеансы реинфузии аутоклеточной массы (РАКМ), сочетающие в себе вариант малообъемного плазмафереза и направленного транспорта антибиотика. Группу сравнения (30 человек) составили пациенты, которым не применялся антикоагулянт либо назначался с учетом общепринятых методических рекомендаций [3]. В этой же группе применялся плазмаферез в традиционном варианте.

Динамику заболевания оценивали с помощью термометрии, общеклинических анализов, показателей центральной гемодинамики, наблюдения за маркерами ДВС-синдрома по данным стандартной коагулограммы.

Обработку полученных данных выполняли, используя пакет программ Statistica 6.0. Результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение. С целью проверки однородности изучаемых показателей проводили анализ распределения полученных величин по отношению к нормальному ожидаемому распределению с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью парного  $t$ -критерия Стьюдента для параметрических переменных. Различия между средними величинами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Прежде всего следует отметить, что при поступлении в стационар среднее время от момента получения термической травмы составило ( $85,0 \pm 17,0$ ) мин, но уже у всех детей, находящихся в состоянии ОШ, были выявлены нарушения агрегатного состояния крови. Так, у детей с ОШ I степени (100 человек) хронометрические показатели при поступлении были укорочены не более чем на 15%, а амплитудные — не более чем на 5%. Данные изменения расценены как незначительные и на фоне проведения протившоковой терапии купировались без назначения антикоагулянтов. В последующие моменты исследований (3—4, 5—7 и 10-е сут) нарушения агрегатного состояния крови либо не определялись, либо не требовали коррекции. Значимых изменений в показателях коагулограммы не обнаружено.

У детей с ОШ II степени (66 больных) при поступлении нарушения в системе РАСК были более глубокие, так как хронометрические показатели ( $r$ ,  $k$  и  $T$ ) ускорены на 30—50%, а амплитудные ( $AM$  и  $Kk$ ) увеличены на 10—20%, вместе с тем определялись положительные паракоагуляционные и разнонаправленные хронометрические (тромбиновое, протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время) тесты, что подтверждало состояние гиперкоагуляции. Указанные расстройства были расценены как выраженные и купировались только через 24—36 ч на фоне общепринятой терапии, но в течение последующих контрольных исследований (3—4, 5—7 и 10-е сут) они возобновлялись.

## Экспериментальные и клинические исследования

У больных с ОШ III степени (34 ребенка) при поступлении хронометрическая (укорочение  $r$ ,  $k$  и  $T$  более чем на 50%) и структурная (увеличение  $AM$  и  $Kk$  более чем на 20%) гиперкоагуляция сопровождалась положительными паракоагуляционными и разнонаправленными хронометрическими тестами, являющимися маркерами ДВС крови [2]. На фоне проведения общепринятой интенсивной терапии эти изменения в системе РАСК сохранялись либо усугублялись во всех контрольных исследованиях.

Таким образом, нарушения агрегатного состояния крови у детей с термической травмой протекали по гиперкоагуляционному типу, а при шоке II и III степени сопровождалась явлениями ДВС крови, требовавшими направленной коррекции.

В качестве критериев при оценке тяжести гемостазиологических расстройств были выбраны следующие показатели: константа тотального свертывания крови  $T$  и константа коагуляции  $r + k$ , где  $r$  — период реакции и  $k$  — константа тромбина. Так, значения данных показателей при поступлении достоверно различались ( $p < 0,01$ ) в соответствии с глубиной ОШ, что позволило использовать их как дополнительный критерий диагностики степени шока (табл. 1).

Таблица 1

Показатели агрегатного состояния крови для диагностики степени ожогового шока у детей с термической травмой

Показатель	Норма	ОШ I степени	ОШ II степени	ОШ III степени
$r + k$ , мин	11,23 ± 0,55	7,65 ± 0,20*	6,67 ± 0,19**	5,63 ± 0,21***
$T$ , мин	52,71 ± 1,76	43,34 ± 1,65*	38,41 ± 2,04**	32,77 ± 1,22***

\*  $p < 0,01$  (по отношению к норме).

\*\*  $p < 0,01$  (по отношению к показателям при шоке I степени).

\*\*\*  $p < 0,01$  (по отношению к показателям при шоке II степени).

В соответствии с рекомендациями проведения и контроля антикоагулянтной терапии [1] создавалось условие программируемой гипокоагуляции, в которой расчетное значение показателя  $r + k$  должно увеличиться и составить интервал от 16 до 28 мин. При этом стартовая доза гепарина больным с ОШ II степени равнялась 200 ЕД/(кг · сут), а пациентам с ОШ III степени — 400 ЕД/(кг · сут). В случае назначения сулодексида Wessel Due F стартовая доза больным с ОШ II степени — 40 ЛПЛ ЕД/(кг · сут), а с ОШ III степени — 50 ЛПЛ ЕД/(кг · сут). Через 1 сут, исходя из данных контрольного исследования, доза антикоагулянта корректировалась. Так, если искомым показатель  $r + k$  был меньше 16 мин, то доза гепарина увеличивалась на 100 ЕД/(кг · сут), а сулодексида на 5 ЛПЛ ЕД/(кг · сут), если  $r + k$  был более 28 мин, то доза снижалась на 100 ЕД/(кг · сут) и 5 ЛПЛ ЕД/(кг · сут) со-

ответственно. Однако в системе гемостаза сохранялась чувствительность к вновь возникающей активации потенциала. Так, у ряда больных на 3—4-е либо 5—7-е сут выявлялось укорочение константы коагуляции  $r + k$  более чем на 25%, и это было расценено как рост эндогенной интоксикации при течении системного воспалительного ответа. Лабораторным методом выявлен подъем уровня МСМ более 0,35 усл. ед., что в данной ситуации совместно с укорочением показателя  $r + k$  более чем на 25% послужило показанием к проведению сеанса РАКМ. Его преимущество заключается в том, что выполняется сеанс малообъемного плазмафереза (одна эксфузия крови, равная 10—15% объема циркулирующей крови больного) с последующей реинфузией аутоклеточной массы после ее инкубации антибиотиком (цефалоспорин III—IV поколения) в разовой высшей дозе. В результате данной процедуры получали стабилизацию в системе гемостаза, где константа коагуляции  $r + k$  возвращалась в планируемый интервал 16—28 мин, элиминацию маркеров ДВС крови, снижение уровня эндогенной интоксикации по показателю МСМ (табл. 2). У больных основной группы было гладкое течение ожогового шока, геморрагические и гнойно-септические осложнения отсутствовали, в два раза реже проявлялся синдром кишечной недостаточности, наступала ранняя эпителизация раневой поверхности и отсутствовали признаки вторичного некроза поврежденных тканей.

Таблица 2

Динамика уровня молекул средней массы у детей с ожоговой болезнью

Группа	1-е сут	3—4-е сут	5—7-е сут	10-е сут	Норма
Основная ( $n = 40$ )	0,34 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,22 ± 0,02
Сравнения ( $n = 30$ )	0,36 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,36 ± 0,01	

Примечание.  $n$  — количество обследованных.

В группе сравнения течение ОШ было тяжелым: в 100% случаев присутствовал синдром кишечной недостаточности, у двух пациентов (7%) произошло геморрагическое осложнение в виде желудочно-кишечного кровотечения, приведшее к летальному исходу, в 50% случаев выявлены такие гнойно-септические осложнения, как пневмония и сепсис. Во всех контрольных исследованиях наблюдались значительные расстройства в системе РАСК, а сохраняющиеся маркеры ДВС крови подтверждали острое течение данного синдрома. Проведение традиционного плазмафереза (5—6 эксфузий крови за один сеанс) было травматичным для детей вследствие больших белковых потерь, потребовавших возмещения дорогостоящими препаратами, не позволило избе-

жать вторичного некроза поврежденных тканей и оказалось менее эффективным в плане детоксикации, чем процедура РАКМ (см. табл. 2).

## Выводы

1. Расстройства агрегатного состояния крови у детей с термической травмой протекают в виде хронометрической и структурной гиперкоагуляции, сопровождаются явлениями ДВС крови и нуждаются в направленной коррекции.

2. Значения показателей  $r+k$  и  $T$ , характеризующие глубину нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови, использованы как дополнительный критерий диагностики степени ожогового шока у детей при их поступлении в стационар.

3. Коррекция расстройств гемостаза должна проводиться путем создания программируемой гипокоагуляции, которая контролируется повторным аппаратным исследованием агрегатного состояния крови.

4. Проведение экстракорпоральной фармакотерапии (сеанс реинфузии аутоклеточной массы крови) в условиях выполнения программируемой гипокоагуляции является методом выбора детоксикации при ожоговой болезни у детей.

5. В результате использования данного метода интенсивной терапии улучшилось качество лечения, что отрази-

лось в уменьшении числа гнойно-септических осложнений при отсутствии геморрагических. За период с 2001 по 2006 г. летальность снизилась с 2,5 до 0,25%.

## Литература

1. Авдеева Н.А., Калинин Н.Л. Контроль антикоагулянтной терапии // Лаборатория. 1998. № 9. С. 10—11.
2. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М.: Медицина, 1993. 176 с.
3. Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А. и др. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // Анестезиология и реаниматология. 1985. № 1. С. 36—38.
4. Гребенников В.И., Лазарев В.В., Лекманов А.У. и др. Интенсивная терапия в педиатрии / Под ред. В.А. Михельсона. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 552 с.
5. Комплексные лечебные мероприятия при ожоговом шоке у детей: Метод. рекомендации / Сост. Ю.Е. Вельтищев, С.И. Воздвиженский, Л.В. Гранова и др. М., 1991. 18 с.
6. Насонова Н.П., Егоров В.М., Таманкулов Т.Е. Новые методы предупреждения и лечения стрессобусловленных нарушений у детей с ожоговой болезнью // Анестезиология и реанимация. 2003. № 4. С. 36—38.
7. Преснякова М.В., Вазина И.Р., Сидоркина А.Н. Синдром ДВС при тяжелых ожогах // Сб. науч. тр. I съезда комбустиологов России, г. Москва, 17—21 окт. 2005 г. С. 81—83.
8. Стеценко А.И. Анализатор реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд». Условия эксплуатации и режимы работы // Актуал. проблемы клинич. исследований крови. Томск: STT, 1997. 110 с.

Поступила в редакцию 12.10.2006 г.