

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-483-488>

СЛУЧАЙ АТИПИЧНОГО ВАРФАРИН-ИНДУЦИРОВАННОГО НЕКРОЗА КОЖИ У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

Ластовка В. А.¹, Тепаев Р. Ф.^{1,2}, Гордеева О. Б.^{1*}, Гандаева Л. А., Басаргина Е. Н.¹, Деревнина Ю. В.¹, Пеньков Е. Л.^{1,2}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерство здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Варфарин-индуцированный некроз кожи является редким осложнением лечения варфарином.

Цель — представить клиническое наблюдение возникновения и успешного лечения атипичного варфарин-индуцированного некроза кожи у ребенка с врожденным пороком сердца.

Основные сведения. Представлено наблюдение развития некрозов кожи пальцев рук у ребенка с врожденным пороком сердца спустя почти два года после начала терапии варфарином. Обсуждаются возможные причины осложнения и методы его лечения.

Ключевые слова: варфарин, некроз кожи, порок сердца

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Деревнина Ю.В., Пеньков Е.Л. Случай атипичного варфарин-индуцированного некроза кожи у ребенка с врожденным пороком сердца. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 483–488. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-483-488>

CASE OF ATYPICAL WARFARIN-INDUCED SKIN NECROSIS IN A CHILD WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Lastovka V.A.¹, Tepaev R.F.^{1,2}, Gordeeva O.B.^{1*}, Gandaeva L.A., Basargin E.N.¹, Derevnina Yu.V.¹, Penkov Ye.L.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Introduction. Warfarin-induced skin necrosis constitutes a rare complication of warfarin treatment.

Aim. To present a case study of the occurrence and successful treatment of atypical warfarin-induced skin necrosis in a child with congenital heart disease.

General findings. The development of finger skin necrosis in a child with congenital heart disease almost 2 years after the start of warfarin therapy was described. In addition, possible causes of the complication and methods for its treatment were discussed.

Keywords: warfarin, skin necrosis, heart disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Lastovka V.A., Tepaev R.F., Gordeeva O.B., Gandaeva L.A., Basargin E.N., Derevnina Yu.V., Penkov Ye.L. Case of atypical warfarin-induced skin necrosis in a child with congenital heart disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(4): 483–488 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-483-488>

Введение

Варфарин-индуцированный некроз кожи является редким серьезным осложнением лечения варфарином, обычно возникающим между 3-м и 6-м днями лечения. Впервые варфарин-индуцированный некроз кожи был описан H. Verhagen [1] в 1952 г. По данным литературы [2, 3], варфарин-индуцированные некрозы кожи встречаются у 0,01–0,1 % больных, принимающих варфарин. Точный патогенетический механизм этого осложнения неизвестен, однако считают, что в его основе лежит транзиторная гиперкоагуляция. Варфарин ингибитирует витамин К-зависимые факторы свертывания крови и антикоагулянты, вызывая кратковременный дисбаланс между проокоагулянтной и антикоагулянтной активностью [4]. Быстрее всего (в течение 24 часов) уменьшается антикоагулянтная активность протеина С из-за его короткого периода полужизни (5–8 часов). Содержание других витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) снижается медленнее, потому что они имеют более длитель-

ный период полужизни (24–72 часа). Следовательно, первоначальный результат терапии варфарином проявляется относительным увеличением количества тромбина и преходящей гиперкоагуляцией, которая может привести к тромботической окклюзии микротиркуляторного русла и некрозу кожи [5].

Цель работы — представить клиническое наблюдение возникновения и успешного лечения атипичного варфарин-индуцированного некроза кожи у ребенка с врожденным пороком сердца.

Клиническое наблюдение

Мальчик в возрасте 5 лет 9 месяцев поступил в стационар 10.01.2019 с диагнозом: «Врожденный порок сердца: единственный, анатомически левый, двупроточный, однооточный желудочек сердца. Атрезия легочной артерии, 1 тип. Стеноз легочной артерии. Состояние после наложения подключично-легочного анастомоза по Blalock слева, перевязки открытого

артериального протока от 30.04.2013; эмболизации больших аорто-легочных коллатералей справа и слева от 23.01.2014; перевязки ранее наложенного анастомоза, наложения правостороннего двунаправленного кавапульмонального анастомоза от 27.01.2014; транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии слева от 15.06.2015; операции Фонтена в модификации экстракардиального кондуита от 24.03.2017; эмболизации больших аорто-легочных коллатералей от 23.01.2019, хроническая сердечная недостаточность 2А ст., функциональный класс II по Ross. Кардиальный фиброз печени».

Из анамнеза стало известно, что больной с 31.03.2017 получал варфарин в дозе 5 мг/сут. 03.01.2019 отметил внезапное появление отечности и посинения пальцев левой руки (рис. 1), в связи с чем был госпитализирован в стационар по месту жительства, где проводилось симптоматическое лечение. Однако состояние больного продолжало ухудшаться, появилось выраженное нарушение микроциркуляции пальцев левой руки, в связи с чем был переведен в стационар г. Москвы, где состояние расценено как синдром Рейно. Больному была назначена терапия фуросемидом внутривенно в дозе 2 мг/кг в сутки, инфузии 20 % раствора альбумина, постоянная инфузия гепарина со скоростью 10 ед/кг в час. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) при этом варьировало от 70 до 80 с. В результате лечения отмечен положительный эффект — улучшение микроциркуляции 1, 2 и 5-го пальцев левой руки. При этом больной продолжал получать варфарин, значения международного нормализованного отношения (МНО) составляли 3,5–4,0.

10.01.2019 по настоянию матери ребенок был госпитализирован в кардиологическое отделение другого стационара г. Москвы. При поступлении обращало



Рисунок 1. Состояние пальцев в дебюте заболевания

Figure 1. Fingers at the onset of the disease

на себя внимание выраженное нарушение микроциркуляции 2, 3 и 4-го пальцев левой руки с формированием некроза кожи (рис. 2). В общем анализе крови концентрация гемоглобина составила 125 г/л, лейкоцитов — $7,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $399 \times 10^9/\text{л}$. При исследовании гемостаза выявлена гипокоагуляция (МНО 4,1, АЧТВ 52 с.), уменьшение плазменной активности протеина С до 27 %, нормальные значения активности антитромбина III (табл. 1).

Была исключена гепарин-индукционная тромбоцитопения (тест Stick-Expert "Diagnostica Stago").

Таблица 1. Показатели гемостаза у больного при поступлении 10.01.2019
Table 1. Hemostatic parameters in patient at admission at 10.01.2019

Параметры Parameters	Результаты Results	Референсные значения Reference ranges
МНО <i>INR</i>	4,1	0,92–1,14
Тромбиновое время, с <i>Thrombin time, s</i>	13,7	14–21
АЧТВ, с <i>APTT, s</i>	52	28,6–35,8
Концентрация фибриногена, г/л <i>Fibrinogen concentration, g/L</i>	2,75	1,62–4,01
Активность антитромбина III, % <i>Antithrombin activity, %</i>	84	101–131
Активность протеина C, % <i>Protein C activity, %</i>	27	50–134
Концентрация Д-димера, мкг/л <i>D-dimer concentration, mcg/L</i>	0,27	0,09–0,53
Активность фактора Виллебранда, % <i>Willebrand factor activity, %</i>	191	50–160



Рисунок 2. Состояние при поступлении в стационар
Figure 2. Condition upon admission to the hospital



Рисунок 3. Через три месяца после выписки
Figure 3. Three months after discharge

Выполнена фиброзластографии печени, при которой в правой доле печени плотность составила 24,0 кПа, т.е. была выраженно повышена, а колебания показателей плотности в отдельных измерениях были от 17,6 до 26,0 кПа. Полученные результаты соответствовали фиброзу печени стадии F4 по шкале METAVIR [6].

Был заподозрен варфарин-индуцированный некроз кожи, в связи с чем варфарин был отменен, назначен надропарин кальция в дозе 150 МЕ/кг в сутки подкожно в 2 приема. В коагулограмме активность анти-Ха составила 0,79 МЕ/мл.

В результате лечения к 23.01.2019 исчезли нарушения микроциркуляции второго и третьего пальцев кисти, на четвертом пальце сформировалась демаркационная линия, появился струп, при отделении которого обнажился слой тонкой чистой кожи. Плазменная ак-

тивность протеина С достигла нормальных значений (150 %) на 5-е сутки лечения, активность антитромбина III повысилась до 123 %.

Учитывая, что, по данным литературы [7], дефицит протеина С может возникнуть в результате генетических мутаций, были проведены молекулярно-генетические исследования. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 02–07 гена PROC, а также прилегающие интронные области, мутаций не выявлено. В исследованных хромосомных областях делеций и дупликаций, которые могли бы привести к развитию наиболее распространенных микроделекционных синдромов, не выявлено. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были исследованы полиморфизмы генов системы гемостаза и генов фолатного цикла. Выявлены полиморфизмы Т/С в гене *ITGB5* и 5G/4G в гене *PLANI*.

Больной был выписан домой с рекомендацией принимать ривароксабан в дозе 2,5 мг 1 раз в день под контролем плазменной активности анти-Ха (целевые значения анти-Ха 0,4–0,6 МЕ/мл). Через три месяца после выписки отмечается полное восстановление всех поврежденных кожных покровов на пальцах (рис. 3).

Обсуждение

Варфарин-индуцированный некроз кожи — это тяжелое осложнение, которое начинается с эритематозного поражения и может закончиться некрозом кожи. Повреждения кожи, как правило, наблюдаются в местах большого скопления подкожной жировой клетчатки в таких областях, как грудь, бедра и ягодицы [8, 9]. Основной причиной развития варфарин-индуцированных некрозов кожи является дефицит протеина С. Из-за короткого периода полураспада протеина С (6–7 часов) после назначения варфарина развивается снижение активности протеина С у всех больных. Более быстрое снижение активности протеина С по сравнению с активностью II, VII, IX и X факторов свертывания крови способствует тромбозу микросудов кожи. В настоящем наблюдении имел место атипичный варфарин-индуцированный некроз кожи, так как нарушения микроциркуляции developed спустя почти два года после начала терапии варфарином.

Возможной причиной развития нарушений свертываемости явилось снижение синтетической функции печени, так как по данным фиброзластографии у ребенка был цирроз печени (F4 по шкале METAVIR) [6].

Схожий клинический синдром описан при терапии гепарином. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения развивается у 1–3 % больных, получающих нефрекционированный гепарин. Поскольку многие больные с варфарин-индуцированными некрозами кожи первоначально лечились гепарином, целесообразно

у них проводить дифференциальный диагноз с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

В настоящее время нет достаточных доказательств того, что различные методы лечения, такие как вакуум-терапия, применение мазей с сульфадиазином, цинком или гидроксидом алюминия, могут улучшить состояние кожных покровов при развитии варфариновых некрозов кожи, которые нередко носят необратимый характер [10]. Для предупреждения резкого уменьшения содержания протеина С в крови терапию варфарином следует начинать с малой дозы препарата, постепенно увеличивая ее в течение 10 дней, пока не будут достигнуты терапевтические значения МНО [10–12]. Для лечения варфарин-индуцированного некроза кожи можно использовать простациклин. Простациклин представляет собой метаболит арахидоновой кислоты, производимый эндотелиальными клетками. В результате терапии этим препаратом может произойти клиническое и гистопатологическое улучшение состояния кожи [13]. Во избежание некроза кожи при первоначальном приеме варфарина рекомендуется использовать гепарин. Снижение нагрузочных доз варфарина также может снизить риск этого опасного осложнения [5].

Применение концентратов протеина С могло бы рассматриваться как патогенетически обоснованная терапия. Однако в настоящее время этот вопрос не имеет однозначного решения и активно обсуждается [14–16].

Литература / References

1. Essex D.W., Wyn S.S., Jin D.K. Late onset warfarin induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 1998; 57(3): 233–23.
2. Amato L, Berti S, Fabbri P. Warfarin-induced skin necrosis: discussion. *Skimed.* 2003; 22: 127–130.
3. Eby C.S. Warfarin-induced skin necrosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1993; 7(6): 1291–300.
4. McGeehee W.G., Klotz T.A., Epstein D.J., Rapaport S.I. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101: 59–60. DOI: 10.7326/0003-4819-101-1-59
5. Dean R.H., Yao J.S.T., Brewster D.C. Current Diagnosis and Treatment In Vascular Surgery. Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 381–2.
6. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289–93.
7. Lipe B., Ornstein D.L. Deficiencies of Natural Anticoagulants, Protein C, Protein S, and Antithrombin. *Circulation.* 2011; 124(14): e365–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044412
8. Miura Y., Ardenghi M., Ramasatry S. et al. Coumadin necrosis of the skin: report of four patients. *Ann. Plast. Surg.* 1996; 37(3): 332–7.
9. Piczon O.Y., Manahan F.J., Udomasak P. et al. Case Study: A modified topical regimen for sodium warfarin induced necrotizing fasciitis. *Ostomy Wound Manage.* 1995; 41(1): 48–50.
10. Broekmans A.W., Veltkamp J.J., Bertina R.M. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch families. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 340–4.
11. Broekmans A.W. Hereditary protein C deficiency. *Haemostasis.* 1985; 15: 233–40.
12. Zuber N.P., Stark M.W. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and history of warfarin necrosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 659–60.
13. Norris P.G. Warfarin skin necrosis treated with prostacyclin. *Clin. Exp. Dermatol.* 1987; 12: 370–72.
14. McKelvey K., Jackson C.J., Xue M. Activated protein C: a regulator of human skin epidermal keratinocyte function. *World J. Biol. Chem.* 2014; 5(2):169–79.
15. Whitmont K., McKelvey K.J., Fulcher G. et al. Treatment of chronic diabetic lower leg ulcers with activated protein C: a randomised placebo-controlled, double-blind pilot clinical trial. *Int. Wound J.* 2015; 12(4): 422–7. DOI: 10.1111/iwj.12125
16. Whitmont K., Reid I., Tritton S. et al. Treatment of chronic leg ulcers with topical activated protein C. *Arch. Dermatol.* 2008; 144(11):1479–83.
17. Chan Y.C., Valenti D., Mansfield A.O., Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br. J. Surg.* 2000; 87: 266–72.
18. De Franco A.J., Marasco P., Argenta L.C. Warfarin induced necrosis of the skin. *Ann. Plast. Surg.* 1995; 34: 203–8.

Несмотря на медикаментозную терапию, 50 % больных нуждаются в хирургическом вмешательстве и обращаются за помощью к пластическим хирургам [17]. Некоторым больным требуется обширная хирургическая обработка поражений или даже ампутация [5, 18].

В приведенном клиническом наблюдении после установления диагноза варфарин-индуцированного некроза кожи лечение варфарином было прекращено, и назначен надропарин кальция. Данный случай демонстрирует возможность отсроченного некроза кожи на фоне длительной терапии варфарином, что является весьма редким осложнением антикоагулянтной терапии, особенно в детском возрасте.

В описанном случае подчеркивается важность знания о варфарин-индуцированном некрозе кожи как о редком осложнении терапии варфарином. Персонифицированная и персонализированная терапия имеет большое значение для обеспечения соответствующего качества жизни больного и достижения оптимального результата. Отмена варфарина и назначение антикоагулянта прямого действия может повышать уровни протеинов С и S и, таким образом, предотвращать возможные тромботические осложнения. Другие терапевтические подходы, в том числе назначение препаратов человеческого протеина С, являются предметом дискуссии. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения эффективности назначения этих препаратов.

Информация об авторах

Ластовка Василий Анатольевич, врач — анестезиолог-реаниматолог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: richard-brabant@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3395-2812>

Гордеева Ольга Борисовна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, e-mail: obr@yandex.ru, тел.: +7(963)782-02-06; 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tpeaev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

Деревнина Юлия Владимировна, врач-педиатр ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: julia06012@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6394-4020>

Басаргина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением кардиологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: basargina@nczd.mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Пеньков Евгений Леонидович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: penkoff.dr@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8250-5405>

Гандаева Лейла Ахатовна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: leilagan2409@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 19.06.2019

Принята к печати: 12.09.2019

Information about the authors

Vasily A. Lastovka, Intensivist, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: richard-brabant@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3395-2812>

Olga B. Gordeeva*, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, e-mail: obr@yandex.ru, tel.: +7(963)782-02-06; 119296, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Rustem F. Tepaev, Dr. Sci. (Med.), Head of Resuscitation and Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: tpeaev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

Yuliya V. Derevnya, Pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: julia06012@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6394-4020>

Elena N. Basargin, Dr. Sci. (Med.), Head of Cardiology Department, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: basargin@nczd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Yevgeny L. Penkov, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Cell Biology, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: penkoff.dr@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8250-5405>

Layla A. Gandaeva, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: leilagan2409@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>

* Corresponding author

Received 19 Jun 2019

Accepted 12 Sep 2019