

ВЫБОР МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА РЕЦИДИВА

С.В. Немирова¹, А.П. Медведев¹, Е.А. Баранов², А.Я. Косоногов²,
Н.В. Семенов², Л.В. Кодзоева³, С.Г. Есин¹, И.В. Шумаков¹,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²МУЗ «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород,

³Ингушская республиканская клиническая больница, г. Назрань

Немирова Светлана Владимировна – e-mail: info@gma.nnov.ru

На основании обследования 308 пациентов выявлены наиболее характерные изменения лабораторных показателей при острой массивной тромбоэмболии легочных артерий. Показана значимость лабораторных методов в верификации ТЭЛА и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Представлены возможности лабораторной диагностики в верификации риска рецидива ТЭЛА и выборе метода профилактики венозного тромбоэмболизма.

Ключевые слова: легочная тромбоэмболия, рецидив, лабораторная диагностика, профилактика.

On the basis of examination of 308 patients there have been revealed the characteristic changes of laboratory indices in case of acute massive thromboembolism of pulmonary arteries. The significance of laboratory methods in verification of TEPA and patients with chronic obstructive pulmonary disease is shown in the article. There are given the potentials of laboratory diagnostics in verification of the risk of recurrence of TEPA and the choice of the method of prophylaxis of venous thromboembolism.

Key words: pulmonary thromboembolism, recurrence, laboratory diagnostics, prophylaxis.

Введение

Тромбоэмболия легочных артерий признано является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что связано с ее полиэтиологичностью, полиморфностью и неспецифичностью симптоматики, а также высоким процентом летальных исходов, осложнений и рецидивов [1–4]. По данным литературы, примерно у трети больных, перенесших венозную тромбоэмболию (ВТЭ), в течение 10 лет развиваются рецидивы заболевания, причем уже в первые 3 месяца после первого эпизода эмболии от рецидивов погибает до 15% больных [5–7].

К факторам риска рецидива ТЭЛА относят тромбофилические состояния, в частности, врожденные сосудистые, гемодинамические и кровяные относятся к тромбофилии, включающие мутацию гена фактора V Leiden и гена протромбина; дефицит антитромбина III, протеинов S и C, кофактора II гепарина, гипергомоцистеинемию и гипергомоцистеинурию, повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена, а также антифосфолипидный синдром. К приобретенным тромбофилиям относятся такие причины активации факторов коагуляции и нарушения фибринолиза, как травма, хирургическое вмешательство, иммобилизация, беременность, роды и послеродовый период, злокачественные новообразования и лучевая терапия, воспалительные заболевания, системная красная волчанка, гипер- и/или дислипидемия, ожирение и сахарный диабет, полицитемия, дегидратация, гормональная терапия, введение контрастных веществ, установка венозных катетеров, имплантация сосудистых протезов... Такая широта факторов риска и обуславливает важность профилактики рецидива как ТЭЛА, так и всего комплекса венозных тромбоэмболических осложнений [8–11].

«Золотым стандартом» профилактики венозного тромбоэмболизма считается антикоагулянтная терапия [12, 13]. Однако у значительного числа пациентов она может быть

неэффективна или противопоказана из-за повышенного риска кровотечения, в том числе и при наличии тяжелой сопутствующей патологии, в связи с чем в некоторых случаях предпочтение отдается хирургической профилактике ТЭЛА [14–16].

Цель исследования: показать значимость лабораторной диагностики в выборе методов профилактики тромбоэмболии легочных артерий в зависимости от риска рецидива венозного тромбоэмболизма.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе Городской клинической больницы № 5 г. Нижнего Новгорода и Ингушской республиканской клинической больницы, г. Назрань. Основную группу составили 155 пациентов, поступивших в стационары в связи с острой тромбоэмболией легочных артерий, развившейся на фоне хронической обструктивной болезни легких. Мужчин было 76, женщин – 79. Средний возраст составил 63,98±7,62 года. Контрольную группу составили 153 пациента, госпитализированных по поводу хронической обструктивной болезни легких (мужчин – 72, женщин – 81; средний возраст – 64,11±8,04 года). Группы были сопоставимы и по сопутствующей патологии, имевшейся у пациентов. Критериями исключения было наличие на момент госпитализации эмболоопасного тромбоза вен большого круга кровообращения и тромбоза правых отделов сердца, онкологических заболеваний и пороков сердца.

В ходе обследования диагностики пациентов были подтверждены клиничко-инструментальными методами: выполнялась электрокардиография в 12 стандартных отведениях, традиционная полипозиционная рентгенография органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, ультразвуковое исследование легких и плевры, ангиопульмонография и компьютерная томография легочных артерий (нативная и с введением контраста).

Основное внимание было уделено лабораторной диагностике состояния пациента после эпизода тромбоза легочных артерий, динамике лабораторных показателей на фоне проводимого лечения. Стандартная лабораторная диагностика включала общий и биохимический анализы крови для определения исходных уровней показателей красной крови, признаков воспалительной реакции, маркеров полиорганной недостаточности и оценки компонентов системы гемостаза, в том числе: времени кровотечения и времени свертывания крови, содержания тромбоцитов и уровня адгезии тромбоцитов, толерантности плазмы к гепарину, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса и международного нормализованного отношения протромбинового времени (МНО). Также определяли концентрацию фибрина и продуктов деградации фибрина, а именно D-димер. Также, при подозрении на наличие антифосфолипидного синдрома исследовали уровень антител к кардиолипину, волчаночно-му антикоагулянту, а при подозрении на врожденные тромбофилии – показатели антитромбина III, протеинов С и S.

Большая часть пациентов исследуемой группы (n=88) в качестве основного лечения получала только антикоагулянтную терапию, 49 больным в качестве патогенетического лечения проводился тромболитический (стрептокиназа, урокиназа). В связи с неэффективностью или невозможностью проведения тромболитической терапии (наличие или высокий риск развития кровотечений) 18 больным выполнялась тромбэмболектомия из легочных артерий. Всем пациентам с момента поступления проводилась симптоматическая терапия. В последующем всем назначалась терапия антикоагулянтами.

На основании результатов динамического мониторинга лабораторных показателей оценивали эффективность медикаментозной профилактики, корректировали выбор и дозировку препарата, определяли показания к имплантации кава-фильтров.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Excel 2010, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При поступлении пациентов с острой ТЭЛА состояние их оценивалось как тяжелое (n=97) и средней степени тяжести (n=58). Средний срок от первого эпизода эмболии до госпитализации составил $4,3 \pm 2,08$ часов. У 57 больных эмболия была массивной и высокого риска внезапной смерти, в остальных случаях риск расценивался как невысокий умеренный. На момент госпитализации больных первой группы у 123 больных имелся тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

При лабораторных исследованиях были отмечены следующие патологические изменения. В общем анализе крови регистрировали легкую гипохромную анемию, что сразу отличало пациентов с ТЭЛА от контрольной группы, где имелся эритроцитоз разной степени выраженности ($p = 0,017$). Также отмечали нейтрофильный лейкоцитоз (в среднем $14,5 \times 10^9$ /л) с умеренным палочкоядерным сдвигом, умеренной лимфопенией и эозинопенией и, соответственно, относительным моноцитозом. Выявляли увеличение СОЭ в среднем до $23,14 \pm 5,03$, что достоверно было связано с развитием инфаркта легкого и инфаркт-пневмонии ($p = 0,018$).

В биохимических анализах крови в 139 случаях диагностировали характерную для ТЭЛА триаду: повышение уровня билирубина, рост активности лактатдегидрогеназы при нормальном уровне трансаминаз. В контрольной группе аналогичные изменения были разрозненными и присутствовали только у трети пациентов ($p < 0,05$). Также отмечали умеренное повышение щелочной фосфатазы, однако разница между группами не была достоверной.

Так же по сравнению с контрольной группой была отмечена тенденция к снижению уровня ионов калия и натрия, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, гипергликемия ($p < 0,05$).

Также отмечали более низкие, по сравнению с контрольной группой, значения парциального напряжения кислорода крови, достоверно коррелирующее с массивностью поражения легочных артерий и развитием инфаркта легких ($p = 0,023$).

Каждому пациенту проводили комплексную оценку степень риска рецидива ТЭЛА, учитывая такие признаки гиперкоагуляции, как уменьшение времени свертывания крови и времени кровотечения, повышение толерантности плазмы к гепарину, укорочение АЧТВ, рост протромбинового индекса и низкое значение МНО, а также повышение концентрации фибриногена.

Важную роль в профилактике ТЭЛА у пациентов высокого риска ее рецидива, к которым относились все больные, перенесшие эпизод тромбоза легочных артерий, играет антикоагулянтная терапия, первой ступенью которой является применение гепаринов. Лабораторный контроль при введении нефракционированного гепарина осуществляли путем определения АЧТВ, считая оптимальным уровень гипокоагуляции, в 1,5–2 раза превышающий исходный показатель [17].

При достижении оптимального результата переводили пациента на низкомолекулярные гепарины и затем на пероральный непрямой антикоагулянт – антагонист витамина К (АВК) варфарин. Адекватность дозы варфарина контролировали путем определения МНО, которое поддерживали на уровне 2,0–3,0 [17].

При наличии у 3 пациенток с ТЭЛА антител к кардиолипину назначали варфарин в комбинации с плавиксом с целевым уровнем МНО 2,0. При отсутствии эффекта от такой терапии одна больная была переведена на низкомолекулярные антикоагулянты с хорошим результатом.

Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии в госпитальные сроки имели место у 17 пациентов: в 1 случае – нелетальный геморрагический инсульт, в 2 – при язвенной болезни желудка – самостоятельно купировавшееся желудочное кровотечение и в 15 случаях – носовые кровотечения, не требовавшие дополнительной терапии и тампонады носовых ходов. При появлении геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии наша тактика зависела от выраженности кровотечения и уровня МНО.

При высоком риске геморрагических осложнений в послеоперационном периоде на фоне непрерывно рецидивирующих эмболий 1 пациентке был имплантирован съемный кава-фильтр, который был удален через 17 суток при лабораторно подтвержденном снижении риска кровотечений и начале антикоагулянтной терапии.

При лабораторной верификации неэффективности консервативных методов профилактики 57 больным изменяли



схему медикаментозной профилактики до достижения оптимальных показателей коагулограммы. При высоком риске кровотечений и отсутствии эффекта от малых доз антикоагулянтов с развитием флотирующих тромбов вен нижних конечностей 8 пациентам имплантировали перманентный кава-фильтр в стандартную позицию ниже устьев почечных вен.

Наличие у 1 больного ТЭЛА мутации в гене фактора V (Лейден) со снижением уровня протеина С потребовало перманентного применения низкомолекулярных гепаринов.

При заподозренной в 2 случаях генетически обусловленной резистентности к варфарину пациенты были направлены на генотипирование и, при подтверждении характера резистентности, переведены на прием ривароксабана (ксарелто).

В отдаленные сроки после госпитализации рецидивы венозного тромбоза были отмечены у 34 пациентов, нарушавших схему профилактики или не контролировавших ее эффективность. Так, при регулярном, но бесконтрольном приеме 3,75 мг варфарина (1,5 таблетки) 1 раз в день пациент К. получил рецидив ТЭЛА. На момент поступления в клинику с эпизодом рецидивирующей массивной эмболии он имел МНО 0,9. В связи с критическим состоянием больной был экстренно оперирован в условиях ИК, выполнена тромбэмболектомия из легочных артерий.

Заключение

Пациенты, перенесшие эпизод ТЭЛА, являются потенциально угрожаемыми по высокому риску рецидива венозного тромбоза, что диктует необходимость четкого контроля их состояния и максимально раннего выявления как тенденции к гиперкоагуляции, так и возникновению геморрагических осложнений. Именно лабораторная диагностика является наиболее чувствительной в своевременной верификации предикторов тромботических и геморрагических осложнений. Отсутствие лабораторного контроля эффективности антикоагулянтной терапии делает ее не только бесполезной, но и опасной, а детальная диагностика причин тромботических состояний и ответа системы гемостаза на терапию позволяет выбрать оптимальный режим профилактики тромбоза легочных артерий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Massive Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2006. № 113. P. 577-582.
2. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Society of Cardiology. Europ. Heart J.* 2004. № 21. P. 1301-1336.
3. National Institute for Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Produced by the National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (formerly the National Collaborating Centre for Acute Care). *Methods, Evidence & Guidance*. 2009. P. 511.
4. Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2008. № 358. P. 1037-1052.
5. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002. № 162. P. 1245-1248.
6. Kruip M.J., Leclercq M.G., Prins M.H., Buller H.R. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med*. 2003. № 138. P. 941-951.
7. Ghuyssen A., Ghaye B., Willems V. et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005. № 60. P. 956-961.
8. Le Gal G., Righini M., Roy P.-M. et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann. Intern. Med.* 2006. № 144. P. 165-171.
9. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V. et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: A risk score. *Thromb. Haemost.* 2000. № 84. 548 p.
10. Christopher P., Cannon M., Goldhaber Z. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am. j. cardiol.* 1996. № 78. P. 1149-1151.
11. Lensen R.H.M., Bertina R.M., de Ronde H. et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb. Haemost.* 2000. № 83. P. 817-821.
12. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 208.
13. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001. № 119. P. 132-175.
14. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика и хирургическая профилактика тромбоза легочной артерии. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2006. С. 176.
15. Гавриленко Л.В., Вахрамьев П.Е., Махамбетов Б.Л. Хирургическая профилактика тромбоза легочных артерий у больных тромбозами поверхностной и глубокой венозной системы нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007. № 6. С. 53-58.
16. Decousus H. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1998. № 338 (7). P. 7409-7416.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромботических осложнений. *Флебология*. 2010. № 1 (2). С. 1-37.