

А.А. Карпенко, М.В. Старосоцкая, А.Н. Шилова, Н.А. Кармадонова

## Клиническое течение тромбоза легочных артерий и эффективность тромболитической терапии у больных с тромбофилией

ФГБУ «ННИИПК  
им. акад. Е.Н. Мешалкина»  
Минздравсоцразвития  
России, 630055,  
Новосибирск,  
ул. Речкуновская, 15,  
crsc@nncirp.ru

УДК 616.131-005.755-08  
ВАК 14.01.26

Поступила в редакцию  
22 декабря 2011 г.

© А.А. Карпенко,  
М.В. Старосоцкая,  
А.Н. Шилова,  
Н.А. Кармадонова, 2012

Представлен сравнительный анализ клинического течения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и эффективности тромболитической терапии у больных с тромбофилией (ТФ) и пациентов без выявленных тромбофилических нарушений. Изучено влияние ТФ на частоту рецидивов ТЭЛА и флелотромбоза. Результаты наших исследований показали наличие ТФ у 25,7% больных ТЭЛА. Установлено, что у пациентов с ТФ тромбозы и эмболии в кава-фильтр наблюдались чаще, чем у больных с ТЭЛА неустановленной этиологии. Лечение и вторичную профилактику ТЭЛА необходимо проводить с учетом выявленных нарушений в системе гемостаза. Ключевые слова: тромбоз; острая тромбоза легочных артерий; тромбофилия.

Термином «тромбофилии» обозначаются все наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, которым свойственна повышенная склонность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов [3]. Накопленный большой клинический опыт свидетельствует о том, что риск развития тромбозов увеличивается в геометрической прогрессии при наличии у больного не одного, а нескольких тромбофилических нарушений [1–4].

Так как тромбоз глубоких вен и связанная с ним ТЭЛА являются наиболее частой причиной ранней инвалидизации и гибели больных, лечение и вторичную профилактику ТЭЛА необходимо проводить с учетом выявленных нарушений в системе гемостаза, что позволит существенно снизить риск повторных тромботических эпизодов [1–3, 5, 7, 8]. Цель настоящей работы – сравнительное изучение клинического течения ТЭЛА и эффективности тромболитической терапии у больных с ТФ и пациентов с ТЭЛА неустановленной этиологии с оценкой влияния нарушений гемостаза на частоту рецидивов ТЭЛА и флелотромбоза.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 больных с острой массивной ТЭЛА. При поступлении в клинику у

всех пациентов проводился забор крови с целью оценки системы гемостаза и выявления маркеров ТФ. Определялись следующие параметры: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена в плазме, D-димер, уровень растворимого фибрина (РФ) в плазме ортофенантролиновым тестом. Для идентификации ТФ оценивали активность антитромбина III (АТ III), концентрацию протеина С, резистентность фактора Va к активированному протеину С (АПС-Р), уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови. Проводили определение волчаночного антикоагулянта (ВА).

Данные анализировали с помощью программы Statistica 6.0. При нормальном распределении достоверность различий вычисляли с помощью критерия Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические критерии сравнения выборок, результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В связи с тем что все пациенты были доставлены из больниц, где проводилась антикоагулянтная терапия гепаринами, была выявлена гипокоагуляция по АПТВ до  $53,2 \pm 4,5$  с

Распределение больных с острой ТЭЛА по виду тромбофилии

Вид патологии	Кол-во больных	%
Дефицит протеина С	3	4,3
Дефицит антитромбина III	3	4,3
Антифосфолипидный синдром (АФС)	2	2,9
АПС-Р	3	4,3
Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)	1	1,4
Комбинированные ТФ, дефицит		
антитромбина III + протеина С	4	5,7
протеина С + АПС-Р	1	1,4
протеина С + высокий уровень фактора VIII	1	1,4
Всего	18	25,7

(норма 29–40 с) и по ТВ до  $52,2 \pm 9,5$  с (норма 15–19 с). Отмечено повышение РФ в среднем до  $17,9 \pm 0,7$  мг% (норма 0–3,5 мг%) и Д-димера до  $2,2 \pm 0,9$  мкг/мл (норма 0–0,5 мкг/мл), что свидетельствует об активации свертывающей и фибринолитической систем. Различные ТФ были диагностированы у 18 (25,7%) больных. Результаты анализа частоты выявления ряда наиболее часто встречающихся ТФ у больных ТЭЛА представлены в таблице. Таким образом, наиболее часто у больных с острой ТЭЛА встречались нарушения в системе физиологических антикоагулянтов и комбинированные формы ТФ.

При оценке нарушений коагуляционного гемостаза в сравнимых группах достоверных различий по АПТВ, ПВ, ТВ, фибриногену, РФ, Д-димеру получено не было. Таким образом, у всех больных с острой массивной ТЭЛА (как с ТФ, так и в группе сравнения) наблюдался выраженный тромбогенный сдвиг в системе гемостаза (высокий уровень маркеров тромбинемии и активации фибринолиза), что требовало проведения антикоагулянтной терапии. В группе пациентов с ТФ рецидивирующее течение заболевания отмечено у 8 (44,4%), в группе сравнения у 12 (23,1%).

После подтверждения диагноза ТЭЛА и ТФ были выполнены следующие виды операций: катетерная фрагментация и тромболитизис 15 больным, катетерная фрагментация и тромболитизис с последующей тромбэмболизацией из ветвей ЛА – двоим пациентам, в одном случае тромбэмболизацией из ветвей ЛА без предшествующего эндоваскулярного вмешательства. В качестве тромболитика у 7 больных применялась альтеплаза, у 10 – проурокиназа рекомбинантная. Имплантация кава-фильтра выполнялась 17 больным.

При анализе непосредственных данных были получены следующие результаты. Хороший результат наблюдался у 12 (71%) больных: давление в ЛА снизилось с  $51 \pm 4,6$  до  $24 \pm 2,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У троих (18%) пациентов наблюдался удовлетворительный результат с частичным лизисом тромбов. В двух случаях (11%) тромболитизис был неудовлетворительный, и больным с учетом прогрессирующей дыхательной недо-

статочности была выполнена тромбэмболизацией из ветвей ЛА в условиях искусственного кровообращения в течение 24–96 ч после поступления в клинику.

В раннем послеоперационном периоде у двоих больных с ТФ (11,1%) наблюдался тромбоз нижней полой вены (НПВ) в зоне имплантации кава-фильтра на 3-и и 5-е сутки после операции, у одного (5,6%) эмболия в кава-фильтр на 6-е сутки. В двух из этих случаев был отмечен летальный исход. Одна пациентка погибла на 3-и сутки вследствие крайне тяжелого состояния и прогрессирующей правожелудочковой недостаточности после открытого оперативного вмешательства. При аутопсии был выявлен кавальный тромбоз. В другом случае на 5-е сутки после операции произошла эмболия в кава-фильтр с последующим тромбозом и прогрессированием полиорганной недостаточности, закончившаяся летальным исходом.

В отдаленные сроки после операции (6–36 мес.) было обследовано 13 больных с ТФ. В двух случаях (15,4%) наблюдался тромбоз кава-фильтра через 7 и 13 мес. Причем у одной пациентки тромбоз кава-фильтра произошел на фоне самостоятельной отмены варфарина, после чего было выявлено прогрессирование кавального тромбоза по данным ультразвукового исследования НПВ. Рецидивов ТЭЛА не отмечалось. Хороший результат наблюдался у 12 (92%) пациентов. Они отмечали повышение толерантности к физической нагрузке и восстановление трудоспособности. Погибла одна больная через 5 мес. вследствие прогрессирования онкологического заболевания. Таким образом, в группе больных с ТФ в послеоперационном периоде тромбоз кава-фильтра развился в 4 (26,5%), эмболия кава-фильтра в одном случае (5,6%).

При сравнительном изучении течения флеботромбоза, по данным УЗИ больных без ТФ, выявлены тромбоз НПВ и кава-фильтра в раннем послеоперационном периоде у двух (3,8%) больных на 6-е и 8-е сутки и у одного (1,9%) пациента эмболия в кава-фильтр на 5-е сутки.

В отдаленные сроки (6–36 мес.) обследованы 44 пациента (85%) с острой массивной ТЭЛА без ТФ. Тромбоз

кава-фильтра наблюдался у одного больного (2,3%), который погиб через 20 мес. после выписки из клиники по причине тромбоза нижней полой вены на проксимальной границе кава-фильтра и вторичной массивной ТЭЛА. Эмболия в кава-фильтр наблюдалась в отдаленные сроки у двух (4,5%) больных (7 и 11 мес.). В остальных наблюдениях рецидивов ТЭЛА не было.

Таким образом, в группе больных без ТФ в послеоперационном периоде тромбоз кава-фильтра развился у троих больных (6,1%), эмболия в кава-фильтр в трех случаях (6,4%). В результате анализа полученных данных отмечено преобладание частоты тромбозов и эмболий в кава-фильтр у больных с тромбофилическими изменениями (32,1%) по сравнению с пациентами без ТФ (12,5%).

Учитывая изменения в гемостазе, мы применяли дифференцированную антикоагулянтную терапию. Больным без ТФ на 2-е – 3-и сутки назначался варфарин в сочетании с низкомолекулярными гепаринами до достижения целевого уровня МНО (2,0–2,5). Прием антикоагулянтов непрямого действия продолжался в течение 6 мес. с последующей отменой препарата. Пациентам с ТФ на протяжении 7–10 дней проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами, а затем назначались прямые антикоагулянты в постоянном режиме. Больной с гипергомоцистеинемией дополнительно назначен комбинированный витаминный препарат Ангиовит в суточной дозе 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина В6 и 6 мкг витамина В12 в течение 2 мес. с последующим контролем уровня гомоцистеина и показателей системы гемостаза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, тромбофилия является одним из важных факторов риска в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и увеличивает вероятность рецидива тромбозов [6]. Среди больных с ВТЭО тромбофилии встречаются чаще, чем в общей популяции [3]. Результаты нашего исследования показали, что ТФ как самостоятельный фактор риска была установлена у 25,7% больных ТЭЛА, при этом она способствовала возникновению кавального тромбоза и эмболий в кава-фильтр в 32,1% случаев. Наиболее частыми видами ТФ оказались нарушения в системе физиологических антикоагулянтов. Отмечена высокая частота комбинированных форм тромбофилий. Многочисленные публикации последних лет убедительно говорят о том, что сочетания двух и более

тромбогенных сдвигов могут существенно ухудшать прогноз заболевания и требуют распознавания всего комплекса имеющихся у больного нарушений гемостаза и их коррекции [1–4]. В нашем исследовании больным с ТФ назначалась патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных нарушений в системе гемостаза, что позволило получить хорошие отдаленные результаты.

Наши данные демонстрируют необходимость скринингового анализа коагулограммы с целью поиска ТФ у всех больных с острой массивной ТЭЛА, что позволяет обоснованно проводить специфическую терапию и профилактику повторных тромботических и эмболических осложнений. При обнаружении маркеров ТФ в системе гемостаза показан поддерживающий прием антикоагулянтов непрямого действия в течение длительного времени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С. // Проблемы гематологии и переливания крови. 1996. № 3. С. 5–15.
2. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002. № 1. С. 65–71.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., 2005. Т. 3.
4. Bauer K.A. // J. Thrombos. Haemost. 2003. V. 1, № 7. P. 1429–1434.
5. Greaves M. // Lancet. 1999. V. 353. P. 1348–1353.
6. Heit J.A. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. V. 28 (3). P. 370–372.
7. Kraayenhagen R.A., Anker P.S., Koopman M.M. et al. // Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 5–9.
8. Svensson P.J., Dahlback B. // N. Engl. J. Med. 1994. V. 330. P. 517–522.

**Карпенко Андрей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Старосоцкая Мария Владимировна** – заочный аспирант ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Шилова Анна Николаевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинико-биохимических исследований ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Кармадонова Наталья Алексеевна** – младший научный сотрудник ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).