

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНИВШИХСЯ ТЭЛА. ГЕПАРИН ИЛИ ТРОМБОЛИЗИС?

Е.В. Кунгурцев, И.П. Михайлов, Д.А. Косолапов, О.В. Никитина, И.М. Гольдина, В.А. Арустамян

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

A COMPARATIVE ANALYSIS OF TREATMENT FOR A LOWER LIMB DEEP VEIN THROMBOSIS COMPLICATED BY A PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM. HEPARIN OR THROMBOLYSIS?

E.V. Kungurtsev, I.P. Mikhailov, D.A. Kosolapov, O.V. Nikitina, I.M. Goldina, V.A. Arustamian

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Приведены результаты лечения 419 больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, осложненных тромбозом легочной артерии (ТЭЛА). В 273 случаях провели стандартную антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином, в 146 – тромболитическую терапию. В $91,7 \pm 2,2\%$ наблюдений (134 пациента) в первые двенадцать часов после проведения тромболитической была отмечена положительная клиническая динамика: регресс острой дыхательной недостаточности (снижение тахипноэ, улучшение оксигенации крови) и гемодинамических расстройств (стабилизация системного артериального давления, снижение тахикардии, регресс расстройств ритма и проводимости миокарда). При контрольном скинтиграфическом исследовании в первые двое суток после тромболитической отмечалось уменьшение дефицита перфузии на 10–54%, в среднем улучшение перфузии составило 31%. В то же время гепаринотерапия показала более скромные результаты и в более отдаленные сроки.

У 28 больных ($19,2 \pm 3,2\%$) возникли геморрагические осложнения, в большинстве случаев (21 пациент) это были незначительные кровотечения – гематомы в зоне катетеризации центральной вены, а также микрогематурия и эпизодические носовые кровотечения средней интенсивности продолжительностью 3–4 сут. У 4 больных отмечалось маточное кровотечение, а еще у 3 – легочное. Все кровотечения останавливались после прекращения тромболитической. Кровотечений со смертельным исходом не было. Таким образом, применение тромболитической терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, осложнившихся ТЭЛА, можно отнести к высокоэффективным и относительно безопасным методам лечения.

Ключевые слова:

тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромболитический.

ABSTRACT

The paper presents the outcomes of 419 patients treated for a lower limb deep vein thrombosis complicated by a pulmonary artery thromboembolism. Two hundred seventy three patients received anticoagulation therapy with unfractionated heparin, 146 patients received a thrombolytic therapy. Within the first 12 hours after thrombolysis, positive changes were noted in the clinical condition of 134 patients ($91.7 \pm 2.2\%$ of cases), namely, the regression of acute respiratory failure (tachypnea relief, blood oxygenation improvement), and amelioration of hemodynamic abnormalities (stabilization of the systemic blood pressure, tachycardia relief, improvements of cardiac rhythm and myocardial conduction).

A control scintigraphy on the first 2 days after the thrombolysis demonstrated a perfusion deficit improvement by 10–54 %, average perfusion improvement making 31 %. Meanwhile, heparin therapy was associated with more modest outcomes within the longer terms.

Hemorrhagic complications developed in 28 patients ($19.2 \pm 3.2\%$), in most cases ($n=21$) being minor bleeding such as hematoma at the central venous line site, microhematuria and occasional moderate nosebleeds that occurred within 3–4 days.

A uterine bleeding was diagnosed in 4 patients, other 3 patients had a pulmonary bleeding. In all the cases, the bleeding stopped after the thrombolysis completion. No cases of fatal bleeding were noted. In conclusion, the thrombolytic therapy is a highly efficient and relatively safe treatment for patients with a lower limb deep vein thrombosis complicated by a pulmonary artery thromboembolism.

Keywords:

pulmonary artery thromboembolism, lower limb deep vein thrombosis, thrombolysis.

МНО — международное нормализованное отношение

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ЭхоКГ — эхокардиография

Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это проблема, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Тромбозы и эмболии возникают в самых разнообразных клинических ситуациях и осложняют течение многих заболеваний, даже несмотря на проводимую профилактику. Так, в общей популяции ежегодно на 100 000 населения первично регистрируется тромбоз глубоких вен в 160 случаях, а тромбоэмболия легочной артерии — в 50. В общей структуре причин внезапных смертельных исходов массивная тромбоэмболия легочной артерии занимает третье место. Смертность от нее в общей популяции колеблется от 2,1 до 6,2% (В.С. Савельев, 2001).

Недавно завершённое 25-летнее эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что хотя число пациентов с ТЭЛА и уменьшилось, частота случаев возникновения тромбоза глубоких вен осталась неизменной среди мужчин и увеличивается среди женщин пожилого возраста [1].

Классическая триада Вирхова, предложенная более 150 лет назад, до сих пор остается правомерной. Гиперкоагуляция, венозный застой и повреждение эндотелия признаются основными причинами развития тромбоза глубоких вен. Все эти причины встречаются у большинства пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства [2–6].

Одной из наиболее тяжелых форм заболевания считается илеофemorальный венозный тромбоз. У данной категории больных симптомы развития серьезных посттромботических осложнений наиболее выражены в остром периоде [7, 8]. По данным В.С. Савельева и соавт. (2001), ТЭЛА становится причиной смерти больных в послеоперационном периоде в 26,3% случаев. Этим же автором показаны наиболее частые источники эмболов: система нижней полых вен (85–90%), правые отделы сердца (3–15%).

Наиболее эмболоопасными тромбами считают так называемые флотирующие (плавающие) тромбы, которые имеют единственную точку фиксации в дистальном отделе. Следует отметить, что при флеботромбозах сгусток крови отличается большей ретрактильностью, в связи с чем сокращенный тромб может спокойно располагаться в просвете сосуда. При этом состоянии создаются благоприятные условия для эмболии и ретромбоза.

Тромболитическая терапия у больных с тромбозами глубоких вен, осложнившимися ТЭЛА, более эффективна, чем традиционное лечение антикоагулянтами, а при условии своевременно начатого лечения возможен полный лизис тромба и восстановление проходимости вен с сохранением клапанной функции [9].

Как видно из приведенных данных, венозный тромбоз и легочная эмболия являются важнейшими проблемами современной клинической медицины, а тромболитическая терапия — одним из наиболее эффективных методов их лечения.

Цель работы: оценка эффективности метода системного тромболитизиса при оказании неотложной помощи больным с тромбоэмболией легочной артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2007–2010 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было проведено лечение 419 больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, осложненными тромбоэмболией легочной артерии (182 мужчины и 237 женщин). Возраст пациентов варьировал от 27 до 87 лет и в среднем составил 60,5 года.

При ультразвуковом дуплексном сканировании у пациентов выявлены 78 илеофemorальных тромбозов ($53,4 \pm 4,1\%$), 53 тромбоза ($36,3 \pm 4,0\%$) подколенно-бедренного сегмента, 15 тромбозов ($10,2 \pm 2,5\%$) нижней полых вен. Флотирующий тромб обнаружен у 27 больных, размеры флотирующей части были от 3 до 8 см. Оклюзионный тромбоз выявлен в 82 ($56,1 \pm 4,1\%$), а неокклюзионный пристеночный — в 37 случаях ($25,3 \pm 3,6\%$). У 61 больного ($41,8 \pm 4,1\%$) имел место двусторонний тромбоз вен нижних конечностей.

Тромбоэмболия легочной артерии диагностирована впервые в $77,8 \pm 2,0\%$ случаев (326 больных), а повторно — в $22,2 \pm 2,0\%$ (93 больных). Во всех случаях источником эмболии был тромбоз в системе нижней полых вен. Общая летальность составила $13,8 \pm 1,7\%$ (58 больных).

На эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечались явления перегрузки правых отделов сердца и гипертензия в легочном стволе от 40 до 70 мм.

Пациентам ($146, 34,8 \pm 2,3\%$) с массивной тромбоэмболией легочной артерии, выраженным дефицитом перфузии от 40 до 70%, тяжелой дыхательной недостаточностью III степени и признаками перегрузки правого желудочка проведен системный тромболитизис. Всем остальным пациентам была выполнена стандартная антикоагулянтная терапия гепарином (нефракционированный гепарин 5000 Ед х 4 раза в сутки, варфарин с 1–2-х суток под контролем активированного частичного тромбопластинового времени и международного нормализованного отношения (МНО), по достижении значения МНО, равного 2,0, гепарин отменяли).

Диагноз тромбоэмболии легочной артерии верифицировался на основании данных радиоизотопной сцинтиграфии легких. Исследование повторяли через сутки после тромболитизиса и через 7–10 сут у больных с гепаринотерапией, для оценки эффективности лечения, что являлось условием включения в исследование. Всем больным выполнено дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей при поступлении, после тромболитизиса и на 7-е сутки. В большинстве наблюдений до и после тромболитизиса выполняли ЭхоКГ-исследование.

Показаниями к системному тромболитизису служили: выраженный двусторонний дефицит легочной перфузии по данным сцинтиграфии (свыше 40–50%); острая субкомпенсированная/декомпенсированная дыхательная недостаточность с развитием артериальной гипоксемии, требовавшая респираторной поддержки.

Противопоказаниями к проведению тромболитизиса считали недавнее желудочно-кишечное или другие виды значимых кровотечений. Язвенный анамнез (период вне обострения) не рассматривался в качестве

противопоказания; на фоне тромболизиса назначались H_2 -блокаторы в лечебных дозах.

Для тромболизиса применяли стрептокиназу (суммарная доза до 3 000 000 МЕ) — у 52 больных ($35,6 \pm 3,9\%$) и актилизе (суммарная доза 100 мг) — у 94 ($64,4 \pm 3,9\%$). Тромболизис проводился в условиях реанимационного отделения, под мониторным контролем основных параметров гемодинамики и дыхания.

В $91,7 \pm 2,2\%$ наблюдений (134 пациента) в первые 12 часов после проведения тромболизиса была отмечена положительная клиническая динамика: регресс острой дыхательной недостаточности (снижение тахипноэ, улучшение оксигенации крови) и гемодинамических расстройств (стабилизация системного артериального давления, снижение тахикардии, регресс расстройств ритма и проводимости миокарда).

При контрольном скинтиграфическом исследовании в первые 2 суток после тромболизиса отмечалось уменьшение дефицита перфузии на 10–54%, в среднем улучшение перфузии составило 31%.

В $8,3 \pm 2,2\%$ наблюдений (12 пациентов) дефицит перфузии легких остался на прежнем уровне; все эти пациенты были госпитализированы в поздние (3–5 нед) сроки от начала заболевания.

При контрольном ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов нижних конечностей у 35 пациентов ($24,7 \pm 3,6\%$) было выявлено снижение уровня тромбоза, у 7 ($4,8 \pm 1,8\%$) — полная реканализация, у 19 ($13,0 \pm 2,8\%$) произошел лизис флотирующей части тромба, а у оставшихся 8 размеры тромба уменьшились до 1–2 см. В 13 случаях ($9,0 \pm 2,4\%$) было отмечено нарастание уровня тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что потребовало оперативного лечения. В 61 наблюдении ($41,8 \pm 4,0\%$) характер тромбоза не изменился. Наилучшие результаты были получены у больных с неокклюзионным тромбозом — во всех случаях отмечена положительная динамика. В то же время из 82 пациентов с окклюзионным тромбозом лишь у 8 ($9,7 \pm 3,3\%$) отмечена положительная динамика, а у 13 ($15,9 \pm 4,0\%$) она была отрицательной.

У 28 ($19,2 \pm 3,2\%$) больных возникли геморрагические осложнения, в большинстве случаев (21) это были незначительные кровотечения — гематомы в зоне катетеризации центральной вены, а также микрогематурия и эпизодические носовые кровотечения средней интенсивности (продолжительностью 3–4 суток). У 4 пациентов отмечено маточное кровотечение, а еще у 3 — легочное. Все кровотечения останавливались после прекращения тромболизиса. Кровотечений со смертельным исходом не было. Возникновение желудочно-кишечных кровотечений не регистрировали, в 2 наблюдениях отмечались боли в эпигастрии. Частота возникновения кровотечений не зависела от применяемого препарата. Однако у тех больных, которым применяли тромболитики длительного действия, возникшее кровотечение потребовало прекращения тромболизиса, в то время как при использовании тромболитиков короткого действия кровотечения возникали уже после проведенного тромболизиса и достижения желаемого клинического эффекта. В настоящее время (с 2008 г.) мы отдаем предпочтение тромболитикам короткого действия, в 9 случаев из 10 тромболизис проводится актилизе, в то время как в 2007 г. из 46 пациентов с массивной ТЭЛА тромболизис стрептокиназой был проведен 28 из них, а актилизе использовали лишь в 18 случаях.

Из 146 больных умерли 7 (летальность $4,7 \pm 1,8\%$) после начала проведения тромболизиса. Причиной смерти послужила декомпенсация сердечно-легочной недостаточности.

При сравнении результатов лечения тромболитиками с таковыми при использовании гепарина на фоне тромболитической терапии отмечалось снижение летальности (на $11,0 \pm 0,4\%$) и частоты рецидивов ТЭЛА, однако в 4 раза возросло количество кровотечений (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения при тромболизисе и гепаринотерапии

Показатель	Тромболизис, n=146			Гепаринотерапия, n=273		
	n	$P \pm m, \%$	95% ДИ	n	$P \pm m, \%$	95% ДИ
Кровотечение	28	$19,0 \pm 3,3^*$	12,4–25,6	16	$5,8 \pm 1,4$	3,0–8,6
Рецидив ТЭЛА	4	$2,7 \pm 1,4^*$	0–5,5	29	$10,6 \pm 1,9$	6,8–14,4
Летальность	7	$4,7 \pm 1,8^*$	1,1–8,3	43	$15,7 \pm 2,2$	11,3–20,1

Примечание: * — $p < 0,01$; ДИ — доверительный интервал

Как видно из таблицы, в группе пациентов, которых лечили гепарином, статистически достоверно чаще возникали рецидивы ТЭЛА, а также была выше летальность. Однако при тромболизисе статистически достоверно ($p < 0,01$) оказалась выше частота развития кровотечений.

По данным контрольной скинтиграфии легких дефицит перфузии легких в среднем снижался вдвое через 48 часов после начала лечения тромболитиками и почти втрое через неделю. В то же время гепаринотерапия показала более скромные результаты и в более отдаленные сроки (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительные результаты лечения ТЭЛА по данным скинтиграфии легких

Дефицит перфузии легких	Тромболизис, n=146		Гепаринотерапия, n=273	
	$P \pm m, \%$	95 % ДИ	$P \pm m, \%$	95 % ДИ
До лечения	$58,0 \pm 4,1$	49,8–66,2	$36,0 \pm 2,9$	30,2–41,8
Через 48 ч после начала терапии	$26,0 \pm 3,6$	18,8–33,2	—	—
Через 7 суток	$21,0 \pm 3,4$	14,2–27,8	$19,0 \pm 2,4$	14,2–23,8

Примечание: ДИ — доверительный интервал

Из данных, приведенных в таблице, следует, что дефицит перфузии до начала лечения был существенно, причем статистически достоверно ($p < 0,01$), выше в группе больных, у которых использовали тромболизис, однако за 7 суток проводимой терапии значения данного показателя сравниваются с таковыми при гепаринотерапии, статистически от них не отличаясь ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При развитии массивной ТЭЛА на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей проведение в ранние сроки системного тромболизиса становится высокоэффективным и относительно безопасным методом лечения. В настоящее время с появлением возможности широкого использования тромболитиков короткого действия оправдано применение тромболизиса у больных с субмассивной ТЭЛА и относительными противопоказаниями, а также у больных с неокклюзионными, в том числе и флотирующими, тромбозами вен нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. A 25-year old population-based study // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, N 6. – P. 585–593.
2. Almen T., Andren L. Serial phlebography of the lower leg during muscular contraction and relaxation // Acta. radiol. – 1961. – Vol. 56. – P. 119–123.
3. Clark C., Cotton L.T. Blood flow in deep veins of the legs recording technique and evaluation of methods to increase flow during operation // Br. J. Surg. 1968. – Vol. 55, N 3. – P. 211–214.
4. Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Renney J.T. Soleal sinuses and stasis // Br. J. Surg. 1971. – Vol. 58, N 4. – P. 307.
5. Schaub R.G., Lynch P.R., Stewart G.J. Response of canine veins to three types of abdominal surgery: a scanning and transmission electron microscope study // Surgery 1978. – Vol. 83, N 4. – P. 411–424.
6. Stewart G.J., Alburger P.D. Jr, Stone E.A., Soszka T.W. Total hip replacement includes injury to remote veins in a canine model // J. Bone Joint Surg. Am. – 1983. – Vol. 65, N 1. – P. 97–102.
7. O'Donnell T.F. Jr, Browne N.L., Burnard K.G., Thomas M.L. Socioeconomic effects of an iliofemoral venous thrombosis // J. Surg. Res. – 1977. – Vol. 22, N 5. – P. 483–488.
8. Akesson H., Brudin L., Dahlstrom J.A., et al. Venous function assessed during a 5-year period after iliofemoral venous thrombosis treated with anticoagulation // Eur. J. Vas. Surg. – 1990. – Vol. 4, N 1. – P. 43–48.
9. Meissner M.H., Manzo R.A., Bergelin R.O., et al. Deep venous insufficiency the relationship between lysis and subsequent reflux // J. Vasc. Surg. 1993. – Vol. 18, N 4. – P. 596–605.
10. Кохан Е.П. Избранные лекции по ангиологии / Е.П. Кохан, И.К.Заварина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука, 2006. – 470 с.
11. Флебология / под. ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
12. Laiho M.K., Oinonen A., Sugano N., et al. Preservation of Venous Valve Function after Catheter-Directed and Systemic Thrombolysis for Deep Venous Thrombosis // Eur. J. Vas. Surg. – 2004. – Vol. 28, N 5. – P. 391–396.
13. Sillesen H., Just S., Jorgensen M., Bækgaard N. Catheter Directed Thrombolysis for Treatment of Ilio-femoral Deep Venous Thrombosis is Durable, Preserves Venous Valve Function and May Prevent Chronic Venous Insufficiency // Eur. J. Vas. Surg. – 2005. – Vol. 30, N 6. – P. 556–562.

Поступила 15.03.2012

Контактная информация:

Арустамян Владислав Александрович,
 врач отделения неотложной сосудистой хирургии
 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
 e-mail: pansvan2012@yandex.ru