

УДК 616.131-005.755-08

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ТЭЛА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А. Н. ШИЛОВА, А. А. КАРПЕНКО, Н. А. КАРМАДОНОВА, М. В. СТАРОСОЦКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Meshalkina» Минздравсоцразвития России, Новосибирск, Россия

Цель. Оценка влияния тромбофилических состояний на течение ТЭЛА и эффективность тромболитической терапии.

Материалы и методы. Изучено влияние нарушений гемостаза на частоту рецидивов ТЭЛА, флеботромбоза и тромбоза нижней полой вены (НПВ) у 70 больных с острой массивной ТЭЛА.

Результаты. Гематогенная тромбофилия (ГТ) была обнаружена у 25,7 % пациентов. Выяснилось, что у больных с гематогенными тромбофилиями тромбозы и эмболии в кава-фильтр наблюдались чаще, чем у пациентов с ТЭЛА неустановленной этиологии.

Выводы. Доказано, что проведение дифференцированной терапии ГТ у больных с острой ТЭЛА позволяет существенно снизить риск повторных тромботических эпизодов.

Ключевые слова: тромбоз, острая тромбоземболия лёгочных артерий, гематогенные тромбофилии.

THE INFLUENCE OF THROMBOPHILIC STATES FOR A PULMONARY EMBOLISM AND EFFICACY OF THROMBOLYSIS THERAPY

A. N. SHILOVA, A. A. KARPENKO, N. A. KARMADONOVA, M. V. STAROSOTSKAYA

Federal State Budgetary Institution «Academician E. N. Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology», Novosibirsk, Russia

Purpose. This study was aimed at examining the influence of thrombophilic conditions on pulmonary embolism (PE) and the efficacy of thrombolytic therapy.

Materials and methods. The effects of haemostatic disorders on the frequency of recurrent PE, phlebothrombosis and inferior vena cava thrombosis were studied in 70 patients with acute massive PE.

Results. Hematogenic thrombophilia was detected in 25,7 % of patients. It was found that thrombosis and embolism in the vena cava filter were observed more frequently in patients with hematogenic thrombophilia than in patients with pulmonary embolism of unknown etiology.

Conclusions. It was proved that differentiated treatment of hematogenic thrombophilias can significantly reduce the risk of recurrent thrombotic episodes in patients with acute pulmonary embolism.

Key words: thrombosis, acute pulmonary embolism, hematogenic thrombophilia, acute pulmonary embolism, hematogenous thrombophilias.

Введение

В настоящее время установлено, что частой причиной тромбозов различных локализаций являются тромбофилии. Известно, что риск развития тромбоэмболических осложнений возрастает в геометрической прогрессии при наличии у больного не одного, а нескольких тромбофилических нарушений [1–4]. Учитывая то, что тромбоз глубоких вен и связанная с ним тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) представляют серьезную проблему современного здравоохранения и 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].

Целью настоящей работы явилось уточнение влияния тромбофилии на клиническое течение ТЭЛА и эффективность тромболитической терапии.

Материалы и методы

Было 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 тромбофилии. Определялись следующие параметры: 1. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). 2. Протромбиновое время (ПВ). 3. Тромбиновое время (ТВ). 4. Концентрация фибриногена в плазме. 5. Д-димер. 6. Уровень растворимого фибрина (РФ) в плазме ортофенантролиновым тестом. Для идентификации тромбофилий определяли активность антитромбина III (АТ III), концентрацию про-

теина С, резистентность фактора Va к активированному протеину С (АПС-Р), уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови. Проводили определение в плазме крови волчаночного антикоагулянта (ВА).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6. При нормальном распределении достоверность различий вычисляли по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовались 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 (норма – 29–40 с) и по ТВ до $52,2 \pm 9,5$ с (норма – 15–19 с). Несмотря на проводимую терапию, у всех пациентов отмечалось 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 тромбофилии были диагностированы у 18 (25,7 %) больных. Результаты анализа частоты выявления ряда наиболее встречающихся тромбофилий у больных ТЭЛА представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с острой ТЭЛА по виду тромбофилии

Вид патологии	Количество 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
<i>Комбинированные тромбофилии</i>		
Дефицит антитромбина III + дефицит протеина С	4	5,7
Дефицит протеина С + АПС-Р	1	1,4
Дефицит протеина С + высокий уровень фактора VIII	1	1,4
Всего	18	25,7

Таким образом, наиболее часто у больных с острой ТЭЛА встречались нарушения в системе физиологических антикоагулянтов и комбинированные формы тромбофилий.

При оценке нарушений коагуляционного гемостаза в сравниваемых 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 тромбофилиями, 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 тромбофилией рецидивирующее течение заболевания отмечено у 8 (44,4 %) из 18 больных, в группе сравнения – у 12 (23,1 %) из 52 пациентов.

После подтверждения диагноза ТЭЛА и тромбофилии были выполнены следующие виды операций: катетерная фрагментация и тромболизис 15 больным, катетерная фрагментация и тромболизис с последующей тромбэмболизацией из ветвей легочных артерий – двум пациентам, в одном случае тромбэмболизация из ветвей легочных артерий 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 легочной артерии при этом достоверно снизилось с $51 \pm 4,6$ до $24 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). У трех (18 %) пациентов наблюдался удовлетворительный результат с частичным лизисом тромбов, в двух случаях (11 %) тромболизис был неудовлетворительный. В этих случаях больным, учитывая прогрессирующую дыхательную недостаточность, была выполнена тромбэмболизация из ветвей легочных артерий в условиях искусственного кровообращения в течение 24–96 часов после поступления в клинику.

В раннем послеоперационном периоде у двух больных с тромбофилиями (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 шестые сутки.

В двух из этих случаев наблюдался 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, прогрессированием полиорганной недостаточности и летальным исходом.

В отдаленные сроки после операции (6–36 месяцев) было обследовано 13 больных с тромбофилиями. В двух случаях (15,4 %) наблюдался тромбоз кава-фильтра через 7 и 13 месяцев. 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 на-

блюдался у 12 (92 %) пациентов. Все они отмечали повышение толерантности к физической нагрузке и восстановление трудоспособности. Погибла одна больная через 5 месяцев вследствие прогрессирования онкологического заболевания.

Таким образом, в группе больных с тромбофилиями в послеоперационном периоде тромбоз кава-фильтра развился в 4 (26,5 %) случаях, эмболия кава-фильтра – в одном (5,6 %).

При сравнительном изучении течения флеботромбоза, по данным УЗИ, у больных без тромбофилии тромбоз НПВ и кава-фильтра был выявлен 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 месяцев) нами было обследовано 44 пациента (85 %) с острой массивной ТЭЛА без тромбофилий. Тромбоз кава-фильтра наблюдался у одного больного (2,3 %). В этом случае пациент погиб через 20 месяцев 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 месяцев). В остальных наблюдениях рецидивов ТЭЛА не было.

Таким образом, в группе больных без тромбофилий в послеоперационном периоде тромбоз кава-фильтра развился у трех 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 тромбофилий (12,5 %).

Учитывая изменения в гемостазе, мы применяли дифференцированную антикоагулянтную терапию.

Больным без тромбофилий на 2–3-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 месяцев с последующей отменой препарата.

Пациентам с тромбофилиями на протяжении 7–10 дней проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами, а затем назначались непрямыми антикоагулянтами в постоянном режиме.

Больному с гипергомоцистеинемией дополнительно был назначен комплекс витаминов, принимаемых внутрь в суточной дозе: 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина B₆ и 6 мкг витамина B₁₂ (комбинированный витаминный препарат Ангиовит) в течение двух месяцев с последующим контролем уровня гомотеина 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 тромбофилия как самостоятельный фактор риска была установлена у 25,7 % больных ТЭЛА, при этом она способствовала возникновению кава-фильтра тромбоза и эмболий в кава-фильтр в 32,1 % случаев. Наиболее частыми из идентифицированных нами видов тромбофилий оказались нарушения в системе физиологических антикоагулянтов. Отмечена высокая частота комбинированных форм тромбофилий. Многочисленные публикации последних лет убедительно говорят о том, что такие сочетания двух и более тромбогенных сдвигов часты и существенно ухудшают прогноз заболевания, требуют распознавания всего комплекса имеющихся у больного нарушений гемостаза и их коррекции [1–4]. В нашем исследовании больным с тромбофилиями назначалась патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных нарушений в системе гемостаза, что позволило получить хорошие отдаленные результаты.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости скринингового анализа коагулограммы с целью поиска тромбофилий у всех больных с острой массивной ТЭЛА, что позволяет обоснованно проводить специфическую терапию и профилактику повторных тромботических и эмболических осложнений. При наличии тромбофилии показан поддерживающий прием антикоагулянтов непрямого действия в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Клинико-диагностические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии и переливания крови. 1996. № 3. С. 5–15.
2. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовицкова Е. Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002. № 1. С. 65–71.
3. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. 467 с.
4. Bauer K. A. Management of thrombophilia // J. Thrombos. Haemost. 2003. Vol. 1, № 7. P. 1429–1434.
5. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis // Lancet. 1999. Vol. 353. С. 1348–1353.
6. Heit J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Mar. Vol. 28(3). P. 370–372.
7. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism / R. A. Kraaijenhagen, P. S. Anker, M. M. Koopman et al. // Thromb. Haemost. 2000. Vol. 83. P. 5–9.
8. Svensson P. J., Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 517–522.