

Тромбоэмболия легочной артерии: женщины в зоне риска

С. А. Бернс^{1,2}, Е. А. Шмидт², О. А. Нагирняк², П. А. Талызин³, О. Л. Барбараш²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

³ Городская клиническая больница имени М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: оценка гендерных различий частоты выявления тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), факторов риска ее развития и неблагоприятного госпитального исхода.

Материалы и методы. В исследование были включены 55 пациентов с диагнозом ТЭЛА, которым проводилось стандартное лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. Среди пациентов с ТЭЛА преобладали лица женского пола с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Определено, что, в сравнении с мужчинами, у женщин с ТЭЛА выше индекс массы тела и ниже сатурация кислородом, в анамнезе у них чаще встречаются факторы риска ТЭЛА. У женщин было статистически значимо более выраженное тахипноэ, а также чаще имели место синкопе, позитивный тропонин Т и определялся более высокий, чем у мужчин, уровень D-димера. Значения упрощенного индекса 30-дневной летальности от ТЭЛА Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) у женщин были статистически значимо выше, при этом почти 30% больных женского пола имели прогностически тяжелую ТЭЛА (PESI = 3–4). Тромболитическая терапия чаще проводилась у женщин, в то время как консервативная — у мужчин. Смертельный исход более часто наблюдался у женщин; факторами, влиявшими на летальность, у них были тахипноэ, артериальная систолическая и диастолическая гипотензия, низкая сатурация кислородом. PESI > 2 был выявлен у 50% умерших женщин.

Заключение. Неблагоприятный госпитальный исход у пациентов с ТЭЛА статистически значимо связан с артериальной гипотонией при поступлении, дилатацией правого желудочка, тромбозом ствола легочной артерии (ЛА) и повышенным уровнем тропонина Т. Кроме того, пациенты женского пола, даже в отсутствие повышения кардиоспецифических маркеров и без поражения ствола ЛА, должны расцениваться как клинически тяжелые, у них необходимо активно проводить лечебные мероприятия в наиболее ранние сроки.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, госпитальный прогноз, гендерные различия факторов риска.

Pulmonary Embolism: Women Are at Risk

S. A. Berns^{1,2}, E. A. Shmidt², O. A. Nagirnyak², P. A. Talyzin³, O. L. Barbarash²

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

³ M. E. Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To assess gender difference in the frequency that pulmonary embolism (PE) is detected, risk factors for this disorder and poor in-hospital outcomes.

Materials and Methods: The study included 55 patients with PE, who had undergone standard laboratory and instrumental investigations.

Study Results: The majority of study participants were women who were obese, had hypertension, type 2 diabetes mellitus or ischemic heart disease. The study showed that, compared to men, women with PE had a higher body mass index (BMI) and lower oxygen saturation. Moreover, they more frequently had risk factors for PE. Compared to men, women had significantly more severe tachypnea and higher levels of D-dimer. Also, women more often had syncope and positive troponin T than men. Women had significantly higher scores of the simplified Pulmonary Embolism Severity Index, which predicts 30-day mortality in patients with PE. In almost 30% of women, PE was severe in terms of prognosis (PESI 3–4). Women more often received intravascular thrombolytic therapy, while men more frequently had non-interventional treatment. Deaths were also more often reported in women. The following factors were shown to influence mortality in women: tachypnea, systolic and diastolic hypotension, and low oxygen saturation. Fifty percent of women who died had PESI > 2.

Conclusion: In patients with PE, there was a statistically significant association between poor in-hospital outcomes and the presence of hypotension at admission, right-ventricle dilatation, pulmonary-trunk (PT) thrombosis and elevated troponin T levels. Moreover, even if cardiac-specific markers are not elevated, and PT is not affected, women with PE should be considered, based on a clinical assessment, to be critically ill. In this patient population, active treatment should be administered at the earliest stages.

Keywords: pulmonary embolism, in-hospital prognosis, gender differences in risk factors.

В последние годы отмечается рост частоты развития ТЭЛА, что связано с распространенностью тромботического поражения вен вследствие общего старения населения, с увеличением встречаемости онкологических заболеваний, все более частым возникновением наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза, неконтролируемым прие-

мом гормональных средств и ростом травматизма. Несмотря на значительные успехи современной медицины, диагностика и лечение ТЭЛА остаются одними из самых трудных проблем [1]. Это обусловлено вариабельностью клинической симптоматики заболевания, что затрудняет его своевременную диагностику и лечение, и высокой летальностью, которая составляет 7–50%.

Барбараш Ольга Леонидовна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: olb61@mail.ru

Бернс Светлана Александровна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: svberns@yandex.ru

Нагирняк Ольга Алексеевна — аспирант ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Талызин Павел Андреевич — заведующий отделением реанимации ГБУЗ «ГКБ им. М. Е. Жадкевича ДЗМ». 121374, г. Москва, Можайское ш., д. 14. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Шмидт Евгения Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «НИИ КПССЗ». 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., д. 6. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

По данным Фрамингемского исследования, на долю ТЭЛА приходится 15,6% всей внутригоспитальной летальности, причем у подавляющего большинства пациентов причинами смерти являются заболевания терапевтического профиля [4]. При этом специфические методы диагностики, такие как ангиопульмонография, сцинтиграфия, перфузионно-вентиляционные исследования с изотопами, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и МРТ, доступны далеко не во всех медицинских учреждениях, что является одним из препятствий для своевременной диагностики ТЭЛА [16].

Сведения о частоте ТЭЛА у различных авторов весьма разноречивы [7, 12]. По результатам российской части международного регистра ENDORSE факторы риска венозных тромбозов и ТЭЛА выявлены у 52% хирургических и 40% терапевтических больных, госпитализированных в стационары соответствующего профиля, а при аутопсии частота верифицированной ТЭЛА составила более 14% [4].

По данным того же регистра, мишенью для ТЭЛА в последнее время являются не только женщины детородного возраста, принимающие оральные контрацептивы и имеющие такой фактор риска, как курение, но и пациентки в постменопаузе. Приведенные факты определяют необходимость анализа существующих в реальной клинической практике подходов к ведению пациентов с ТЭЛА с учетом обновленных рекомендаций по диагностике и лечению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) [19].

Цель настоящего исследования — оценка гендерных различий частоты выявления ТЭЛА, факторов риска ее развития и неблагоприятного госпитального исхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января 2013 г. по февраль 2014 г. в Кемеровский кардиологический диспансер были госпитализированы 55 пациентов с диагнозом ТЭЛА, что составило 1,03% от 5332 больных с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение в этот период. Из них 28 (50,9%) больным диагнозом ТЭЛА был установлен на этапе приезда скорой медицинской помощи, 23 (41,8%) — в стационаре. Трех (5,5%) пациентам, обратившимся за медицинской помощью самостоятельно, диагноз ТЭЛА установили в приемном покое, одному (1,8%) — в стационаре через 3 суток после поступления в неврологическое отделение с ишемическим инсультом. В отделения неотложной кардиологии были госпитализированы 94,5% больных, двум (3,6%) проводилось лечение в инфарктном отделении с предварительным диагнозом инфаркта миокарда, который впоследствии был исключен.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное обследование, в том числе измерение уровней D-димера и тропонина Т в периферической крови, а также сделаны ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, МСКТ легких, цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Определялся оригинальный и упрощенный прогностический индекс 30-дневной летальности от ТЭЛА — Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) [19].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0. Для исследования зависимостей между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления ТЭЛА составила 1,03% от всего количества пациентов с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение в течение одного года. Около 50% больных были госпитализированы в первые 24 часа от момента появления симптоматики, при этом у 13 (23,6%) пациентов ТЭЛА развилась первично, а у 12 (21,9%) был ее рецидив.

Давность возникновения ТЭЛА от 24 до 48 часов наблюдалась у 5 (9,1%) больных, от 2 до 14 суток — у 13 (23,6%), а более 14 суток — у 10 (18,2%); еще у 2 (3,6%) человек давность развития симптоматики установить не удалось.

В *таблице 1* представлена исходная клиническая характеристика больных ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $64,32 \pm 15,14$ года (от 23 до 85 лет), при этом женщины были

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика больных тромбоэмболией легочной артерии (n = 55), n (%)

Показатели	Значения
Женский пол	35 (63,6)
Индекс массы тела, кг/м ² :	
• менее 24	8 (14,5)
• 24–30	14 (25,5)
• более 30	23 (41,8)
• нет данных	10 (18,2)
Ишемическая болезнь сердца	15 (27,3)
Хроническая почечная недостаточность	4 (7,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1 (1,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе	5 (9,1)
Сахарный диабет 2 типа	11 (20,0)
Артериальная гипертензия	39 (70,9)
Хроническая сердечная недостаточность на госпитальном этапе	9 (16,4)
Порок сердца	2 (3,6)
Проведенная ранее тромболитическая терапия	4 (7,3)
Диагностированный ранее тромбоз нижней полой вены	3 (5,5)
Диагностированный ранее тромбоз глубоких вен	10 (18,2)
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	26 (47,3)
Онкологические заболевания	12 (21,8)
Рак матки (% от общего числа женщин)	5 из 35 (14,3)
Миома матки на момент поступления или проведенная ранее операция по поводу миомы матки (% от общего числа женщин)	6 из 35 (17,1)
<i>Симптомы</i>	
Одышка	53 (96,4)
Кровохарканье	1 (1,8)
Слабость	47 (85,5)
Головокружение	27 (49,1)
Синкопальное состояние	11 (20,0)
Боль в груди	18 (32,7)

старше мужчин. В исследуемой выборке преобладали лица женского пола — 35 (63,6%). Обращает на себя внимание преобладание лиц с ожирением, у которых ИМТ составил 30 кг/м² и более, с наличием АГ, сахарного диабета (СД) 2 типа и ИБС. Такие классические факторы риска, как онкологические заболевания и тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, имели место в 21,8% и 18,2% случаев соответственно. Значительно реже в качестве фактора риска выступал диагностированный ранее тромбоз нижней полой вены — в 3 (5,5%) случаях. У 2 (3,6%) пациентов в анамнезе была хирургическая коррекция порока митрального клапана механическим протезом. Наиболее часто у больных ТЭЛА наблюдались такие симптомы, как одышка (n = 53; 96,4%) и слабость (n = 47; 85,5%). Кровохарканье отмечалось лишь у одного пациента.

Тактика ведения больных ТЭЛА была различной. Так, тромболитическую терапию (ТЛТ) получали 29 (52,7%), консервативную — 23 (41,8%) пациента. Для ТЛТ использовались стрептокиназа (21 случай), альтеплаза (7 случаев) и в одном случае тенектеплаза. В качестве антикоагулянтного лечения в отделении интенсивной терапии проводилась непрерывная инфузия нефракционированного гепарина, в отделении кардиологии применялся низкомолекулярный гепарин

в сочетании с насыщающей дозой антагониста витамина К (АВК) варфарина до достижения целевого значения МНО.

Трем пациентам произведено оперативное вмешательство в виде тромбэктомии из ствола легочной артерии (ЛА) в сроки от 2 до 12 дней от начала развития симптомов.

Среди пациентов смертельный исход наступил у 12 (21,9%) больных, из них 8 (66,7%) получали ТЛТ, а 4 (33,3%) — только консервативную антикоагулянтную терапию (табл. 2). Из 12 умерших пациентов у 6 ТЭЛА развилась первично. Всем им диагноз был установлен в течение первых суток. Больные, подвергшиеся оперативному лечению в виде тромбэктомии из ствола ЛА, имели благоприятный госпитальный исход. В числе тех, кто получал ТЛТ, смертельный исход статистически значимо чаще наступал при поражении ствола ЛА (по результатам МСКТ): среди умерших поражение ствола ЛА имело место в 3 (37,5%) случаях из 8.

Высокая летальность в первые сутки у пациентов, подвергшихся ТЛТ, была обусловлена их крайне тяжелым состоянием: 6 (75,0%) из 8 человек были госпитализированы в состоянии кардиогенного шока с рецидивирующим течением и признаками массивной ТЭЛА. Установлено, что в группе больных с летальным исходом статистически значимо чаще

Таблица 2

Факторы риска тромбоэмболии легочной артерии у больных с различными исходами (n = 55)

Показатели	Благоприятный исход (n = 43)	Летальный исход (n = 12)	P
Возраст, лет (M ± SD)	62,7 ± 16,1	68,1 ± 11,9	0,475
Женский пол, n (%)	26 (60,5)	9 (75,0)	0,283
Онкологические заболевания, n (%)	8 (18,6)	4 (33,3)	0,236
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (32,6)	1 (8,3)	0,091
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (25,6)	0	0,096
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (69,8)	9 (75,0)	0,514
Тромбоз нижней полой вены в анамнезе, n (%)	3 (7,0)	0	0,470
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, n (%)	9 (20,9)	1 (8,3)	0,296
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	1 (2,3)	0	0,781
Частота дыхательных движений в минуту	22 (20; 26)	30 (24; 35)	0,010
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	125 (105; 140)	107 (95; 116)	0,106
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., n (%)	2 (4,7)	4 (33,3)	0,016
Дилатация правого желудочка, n (%)	26 (60,5)	11 (91,7)	0,039
Первичная тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	16 (37,2)	6 (50,0)	0,317
Рецидив тромбоэмболии легочной артерии, n (%)	20 (46,5)	5 (41,7)	0,514
Поражение ствола легочной артерии, n (%)	2 (4,7)	3 из 8 (37,5)*	0,022
Поражение главных ветвей легочной артерии, n (%)	27 (62,8)	7 из 8 (87,5)*	0,172
Повышенный уровень тропонина Т, n (%)	2 (4,7)	4 из 8 (50,0)*	0,025
D-димер, мкг/мл	2,5 (1,4; 3,2)	3,1 (2,5; 5,4)	0,621
Уровень D-димера > 0,5 мкг/мл, n (%)	43 (100,0)	12 (100,0)	—
Тромболитическая терапия, n (%)	21 (48,8)	8 (66,7)	0,223
Тромбэктомия из ствола легочной артерии, n (%)	3 (7,0)	—	—
Индекс PESI, баллы	100 (89; 110)	117 (86; 154)	0,206
Индекс PESI упрощенный, баллы	1 (1; 2)	1 (1; 3)	0,498
Тяжелая тромбоэмболия легочной артерии (упрощенный индекс PESI > 2), n (%)	5 (11,6)	5 (41,7)	0,030

* Проценты просчитаны от 8 пациентов, потому что из 12 умерших только у 8 успели определить данный показатель.

Примечание. Здесь и в таблицах 3 и 4: PESI — Pulmonary Embolism Severity Index (индекс 30-дневной летальности от ТЭЛА).

наблюдались следующие неблагоприятные прогностические факторы (см. табл. 2): низкий исходный уровень САД (< 90 мм рт. ст.), дилатация правого желудочка (ПЖ), поражение ствола ЛА по результатам МСКТ, повышенный уровень кардиоспецифического белка тропонина Т, высокая ЧДД, а также высокий (более 2) балл по упрощенной шкале PESI.

В отношении остальных клинико-anamnestических факторов риска существенных различий в группах пациентов с разными исходами не выявлено. ИБС установлена в 32,6% случаев у выживших пациентов, в то время как в группе больных с летальным исходом — у одного (8,3%). Следует отметить, что уровень D-димера в крови был повышен

у всех пациентов с ТЭЛА независимо от течения и исходов заболевания.

По сравнению с мужчинами женщины имели более высокий ИМТ ($p = 0,09$) и более низкую сатурацию кислородом ($p = 0,07$) (табл. 3). В анамнезе у них чаще встречались СД 2 типа, ИБС, онкологические заболевания, АГ, ХСН (во всех случаях $p > 0,05$). У женщин было статистически значимо более выраженное тахипноэ ($p = 0,033$), в 2,6 раза чаще отмечалось синкопе, в то же время одышка была характерна для всех пациентов. Позитивный тропонин Т имел место только у женщин (в 14,3% случаев). Для женщин также были характерны более высокие уровни D-димера ($p = 0,072$).

Таблица 3

Факторы риска и исходы тромбоэмболии легочной артерии у мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n = 20)	Женщины (n = 35)	P
Возраст, лет (M ± SD)	64,5 ± 12,1	66,0 ± 15,4	0,301
Частота дыхательных движений в минуту	20 (18; 24)	24 (20; 29)	0,033
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	115 (110; 135)	113 (97,5; 140)	0,533
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	55 (40; 65)	55,5 (50; 70)	0,312
Дилатация правого желудочка, n (%)	10 (50,0)	27 (77,1)	0,039
Длина ствола легочной артерии, см	3,3 (3,1; 3,6)	3,3 (2,6; 3,8)	0,669
Тропонин Т > 0,1 нг/мл, n (%)	0 (0)	5 (14,3)	–
D-димер, мкг/мл	2,4 (1,25; 3,0)	3,3 (2,2; 4,8)	0,072
Индекс PESI, баллы	97 (76; 107,5)	103 (89; 133)	0,139
Индекс PESI упрощенный, баллы	1 (0; 1)	2 (1; 3)	0,002
Упрощенный индекс PESI > 2, n (%)	1 (5,0)	10 (28,6)	0,042
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, n (%)	5 (25,0)	5 (14,3)	0,261
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	13 (65,0)	26 (74,3)	0,465
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 (25,0; 31,0)	30,9 (26,7; 33,9)	0,091
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (25,0)	10 (28,6)	0,516
Сахарный диабет, n (%)	3 (15,0)	8 (22,9)	0,370
Онкологические заболевания, n (%)	3 (15,0)	9 (25,7)	0,334
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (15,0)	6 (17,1)	0,577
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (15,0)	2 (5,7)	0,248
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	2 (10,0)	2 (5,7)	0,462
Одышка, n (%)	20 (100,0)	35 (100,0)	–
Боль в груди, n (%)	8 (40,0)	10 (28,6)	0,384
Синкопе, n (%)	2 (10,0)	9 (25,7)	0,146
Кровохаркание, n (%)	1 (5,0)	0 (0)	–
Признаки тромбоэмболии легочной артерии по МСКТ, n (%)	19 (95,0)	32 (91,4)	0,537
Тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии, n (%)	18 (90,0)	32 (91,4)	0,605
Тромбоэмболия долевых ветвей легочной артерии, n (%)	15 (75,0)	28 (80,0)	0,456
Тромбоэмболия главных ветвей легочной артерии, n (%)	13 (65,0)	21 (60,0)	0,713
Тромбоэмболия ствола легочной артерии, n (%)	3 (15,0)	2 (5,7)	0,248
Инфаркт-пневмония, n (%)	7 (35,0)	10 (28,6)	0,619
Тромбоз нижней полой вены, n (%)	2 (10,0)	1 (2,9)	0,296
Сатурация кислородом, %	91 (88; 95)	84 (75; 92)	0,070
Лечение только антагонистами витамина К, n (%)	9 (45,0)	6 (17,1)	0,025
Тромболитическая терапия, n (%)	7 (35,0)	22 (62,9)	0,046
Тробрэктомия из легочной артерии, n (%)	1 (5,0)	3 (8,6)	0,537
Смерть в стационаре, n (%)	2 (10,0)	10 (28,6)	0,104

Примечание. Здесь и в таблице 4: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томограмма.

Значения упрощенного индекса PESI были статистически значимо выше у женщин ($p = 0,002$), при этом почти 30% женщин имели прогностически тяжелую ТЭЛА (PESI = 3–4, при сравнении с мужчинами $p = 0,042$). ТЛТ чаще проводилась у женщин, то время как консервативная терапия — у мужчин (в обоих случаях $p < 0,05$). Смертельный исход чаще имел место у женщин (28,6% против 10% у мужчин, $p = 0,104$).

В связи с малым количеством смертельных исходов среди мужчин (2 случая) анализ предикторов смерти в данной группе пациентов провести не удалось. В то же время у женщин выявлены следующие факторы, предположительно влияющие на летальность (табл. 4): тахипноэ ($p = 0,009$), артериальная систолическая ($p = 0,056$) и диастолическая гипотензия ($p = 0,011$), низкая сатура-

ция кислородом ($p = 0,042$). PESI > 2 был выявлен у 50% умерших женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов терапевтического профиля наиболее часто ТЭЛА развивается при инсульте (56%), инфаркте миокарда (22%), острых терапевтических заболеваниях (16%), новообразованиях (15%), а также у лиц преклонного возраста (9%) [5, 12]. В нашем исследовании 21,8% больных ТЭЛА умерли, что составило 7,5% от всех летальных исходов в стационаре. Этот результат находится в диапазоне опубликованных ранее данных относительно летальности вследствие ТЭЛА [1, 4, 7]. Согласно эпидемиологической модели, более 317 000 смертей в шести странах Европейского союза (с общей популяцией 454,4 млн) были связаны с венозным

Таблица 4

Предикторы летального исхода тромбоэмболии легочной артерии у женщин

Показатели	Благоприятный исход (n = 25)	Смерть (n = 10)	P
Возраст, лет (M ± SD)	65,0 ± 14,6	70,0 ± 16,3	0,397
Частота дыхательных движений в минуту	22 (20; 26)	30 (24; 35)	0,009
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 (110; 140)	107,5 (95; 116)	0,056
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (70; 90)	65 (60; 80)	0,011
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	54 (48; 67)	61 (50; 70)	0,313
Дилатация правого желудочка, n (%)	18 (72,0)	10 (100,0)	–
Длина ствола легочной артерии, см	3,4 (2,9; 3,8)	3,2 (2,0; 3,8)	0,729
Тропонин T > 0,1 нг/мл, n (%)	2 (8,0)	3 (30,0)	0,127
D-димер, мкг/мл	3,0 (1,3; 3,6)	3,95 (3,0; 6,0)	0,160
Индекс PESI, баллы	103 (92; 114)	114 (82; 161)	0,170
Индекс PESI упрощенный, баллы	2 (1,0; 2,0)	2 (1,0; 3,0)	0,879
Упрощенный индекс PESI > 2, n (%)	5 (20,0)	5 (50,0)	0,080
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, n (%)	5 (20,0)	0	–
Тромбоз правого предсердия, n (%)	2 (8,0)	2 (20,0)	0,615
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	19 (76,0)	9 (90,0)	0,334
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 (26,6; 34,0)	30,9 (26,7; 33,9)	0,669
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (36,0)	1 (10,0)	0,129
Сахарный диабет, n (%)	8 (32,0)	0	–
Онкологические заболевания, n (%)	4 (16,0)	4 (40,0)	0,140
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	4 (16,0)	2 (20,0)	0,563
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	1 (4,0)	1 (10,0)	0,495
Одышка, n (%)	25 (100,0)	10 (100,0)	–
Боль в груди, n (%)	7 (28,0)	3 (30,0)	0,605
Синкопе, n (%)	5 (20,0)	1 (10,0)	0,436
Кровохаркание, n (%)	0	0	–
Признаки тромбоэмболии легочной артерии по МСКТ, n (%)	25 (100,0)	7 (70,0)	–
Тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии, n (%)	25 (100,0)	10 (100,0)	–
Тромбоэмболия долевых ветвей легочной артерии, n (%)	20 (80,0)	6 (60,0)	0,210
Тромбоэмболия главных ветвей легочной артерии, n (%)	15 (60,0)	5 (50,0)	0,432
Тромбоэмболия ствола легочной артерии, n (%)	0	2 (20,0)	–
Инфаркт-пневмония, n (%)	7 (28,0)	3 (30,0)	0,605
Тромбоз нижней полой вены, n (%)	1 (4,0)	1 (10,0)	0,495
Сатурация кислородом, %	90 (86; 93)	84 (74; 88)	0,042
Тромболитическая терапия, n (%)	14 (56,0)	7 (70,0)	0,355

тромбоэмболизмом (ВТЭ). Из них в 34% случаев манифестацией была внезапная фатальная ТЭЛА, в 59% случаев смерть наступила от ТЭЛА, которая не была диагностирована при жизни [19].

У обследованных нами больных ТЭЛА встречались одышка и слабость, что соответствует данным, приведенным в рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА (2014), где одышка отмечена в 50% случаев [19], и в российских публикациях [8, 10].

Анализ факторов риска показал, что развитие ТЭЛА чаще наблюдается у лиц женского пола в возрасте 40–60 лет с повышенной массой тела и сопутствующей АГ. В то же время в европейских рекомендациях в качестве мощных факторов риска, наряду с травмами и операциями, указываются декомпенсированная ХСН, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев и ВТЭ в анамнезе [19]. Такой известный фактор риска, как венозный тромбоз, позволяет выделять больных высокого, умеренного и низкого риска развития ТЭЛА [24], однако в нашем исследовании частота выявления ТГВ нижних конечностей составила 18,2%. Не установлена и зависимость между наличием венозного тромбоза и летальным исходом у пациентов с ТЭЛА.

Кроме того, СД 2 типа, ХСН, ИБС и онкологические заболевания нами отмечались относительно нечасто: в 20,0%, 16,4%, 27,3% и 21,8% случаев соответственно. В европейских рекомендациях данные показатели идентифицированы как факторы среднего и низкого риска. Однако нельзя недооценивать наличие СД и онкологической патологии, являющихся важными предикторами рецидивирующего ВТЭ [3, 5, 14].

Лишь 20% пациентов с ТГВ (18,2%) и ТЭЛА (47,3%) в анамнезе принимали антикоагулянты на амбулаторном этапе с адекватным контролем МНО в случае приема варфарина.

Для диагностики ТЭЛА в последнее время часто определяют уровень D-димера в плазме крови. Высокая чувствительность метода (96–99%) позволяет исключить ТЭЛА при нормальном содержании D-димера (< 500 мкг/л) [26]. Но специфичность у него низкая (50%). В связи с тем, что повышенный уровень D-димера неспецифичен для ТЭЛА (он может быть обусловлен и другими причинами: сепсисом, инфарктом миокарда, злокачественными новообразованиями, воспалением, оперативными вмешательствами, некоторыми системными заболеваниями, беременностью и т. д.), положительная диагностическая ценность этого метода невысока (III, C) — при повышении уровня D-димера пациенту требуется дообследование для подтверждения наличия тромба в легочных сосудах.

Тем не менее данный тест позволяет на начальном этапе исключить ТЭЛА без дальнейшего обследования примерно у трети больных, поэтому определение содержания D-димера имеет большое значение для распределения пациентов с подозрением на тромбоэмболию.

У многих больных после перенесенной ТЭЛА уровень D-димера остается повышенным в течение нескольких месяцев, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию [12].

Г. Е. Ройтберг и А. В. Струтынский отмечают, что уровень смертности при нелеченой ТЭЛА достигает 30%, в то время как проведение адекватной антикоагулянтной терапии позволяет снизить эту цифру до 2–8% [11]. Вероятность рецидивов ТЭЛА у нелеченых больных составляет около 50%, половина из них имеет неблагоприятный прогноз. Примерно у трети пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию, в течение 10 лет развиваются рецидивы заболевания.

Полагают, что антикоагулянтная профилактика позволяет снизить риск симптомного ТГВ и ТЭЛА у нехирургических больных примерно на 60% [9, 20, 25].

Появление в последние несколько лет препаратов нового механизма действия расширило возможности маневра при лечении ВТЭ [13, 17, 22, 27]. В настоящее время в России зарегистрированы три новых оральных антикоагулянта (НОАК) — дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан.

В ходе настоящего исследования на этапе 2-й фазы антикоагулянтной терапии, продолжавшейся от 7 дней до 3 месяцев, пациентам был назначен АВК (варфарин). Выбор варфарина в качестве средства антикоагулянтной терапии обусловил ряд причин. Так, согласно рекомендациям Американской коллегии врачей — специалистов по заболеваниям грудной клетки (American College of Chest Physicians) [18] и рекомендациям ESC [19] по ведению больных с ВТЭ, при длительной и продленной терапии (3 месяца — неопределенный срок с периодической оценкой пользы/риска) назначают низкомолекулярный гепарин, АВК (МНО = 2,0–3,0), ривароксабан, дабигатрана этексилат.

Широко известны недостатки варфарина, к которым, в частности, относятся значительная вариабельность его эффекта за счет целого ряда факторов и риск возникновения кровотечений. Однако врачей, по-видимому, привлекает возможность достаточно четкого контроля как основного, так и побочного действия варфарина посредством измерения МНО.

Возникают определенные трудности при назначении отдельных НОАК пациентам с почечной недостаточностью. В этой ситуации рекомендуются более тщательное клиническое наблюдение, коррекция дозы дабигатрана этексилата или выбор другого НОАК либо варфарина [23]. Назначение ривароксабана и апиксабана не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции почек (при клиренсе креатинина < 15 мл/мин).

Достаточно много вопросов при применении НОАК возникает и в отношении антидотов. Справедливости ради следует отметить, что в последние два года появились обнадеживающие сведения об антидотах к дабигатрана этексилату [15] и ривароксабану [21].

У пациентов с механическими протезами клапанов сердца препаратом выбора является варфарин, поскольку НОАК к настоящему времени не имеют достаточной доказательной базы для данной категории больных.

Положительный эффект дало хирургическое лечение ТЭЛА — оно способствовало благоприятному течению заболевания на стационарном этапе. Высокая летальность после проведенной ТЛТ была обусловлена ТЭЛА высокого риска с поражением ствола ЛА, а также повреждением миокарда, сопровождавшимся кардиогенным шоком. В нашем исследовании ТЛТ получали пациенты с высоким индексом PESI.

Несмотря на использование современных методов лечения, смертность от ТЭЛА в стационаре остается высокой [6, 12], в связи с чем в последнее время все больше внимания уделяют поиску факторов госпитальной летальности и вторичной профилактики ВТЭ. Так, в Международном кооперативном регистре по эмболии легочной артерии (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) в качестве неблагоприятных прогностических факторов идентифицированы возраст старше 70 лет, САД < 90 мм рт. ст., ЧДД > 20 в минуту, злокачественные новообразования, ХСН и ХОБЛ [19]. В регистре больных ТЭЛА г. Томска зафиксированы дополнительные факторы риска: вынужденная гиподинамия, хроническая венозная

недостаточность и ожирение. Сравнительный анализ совокупности факторов риска и тяжести проявлений ТЭЛА позволили утверждать, что наличие трех факторов риска у пациента может привести к летальному исходу в стационаре [2].

В нашем исследовании прогностическими признаками летального исхода на госпитальном этапе являлись также артериальная гипотония, дисфункция ПЖ, повышенный уровень тропонина Т и поражение ствола ЛА по результатам МСКТ.

Наиболее значимыми неблагоприятными прогностическими факторами по-прежнему считают клинические признаки шока, дисфункцию ПЖ, признаки повреждения миокарда (кардиоспецифические ферменты, ЭКГ-признаки) [19]. При наличии всех трех факторов пациентов относят к группе высокого риска смерти в течение 30 суток после ТЭЛА, они должны быть подвергнуты тромболитическому либо эмболэктомии.

Женщины с ожирением при сопутствующей АГ и сочетании трех и более факторов риска, описанных в рекомендациях по ведению больных ТЭЛА, требуют особого внимания и настороженности, особенно при их иммобилизации. Самое пристальное внимание следует уделять также первичной профилактике ВТЭ у лиц с факторами риска и вторичной про-

филактике у пациентов с перенесенной ТЭЛА посредством длительного применения пероральных антикоагулянтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятный госпитальный исход у пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) статистически значимо связан с артериальной гипотонией при поступлении, дилатацией правого желудочка, тромбозом ствола легочной артерии (ЛА) по результатам мультиспиральной компьютерной томографии и с повышенным уровнем тропонина Т. При наличии этих факторов больной должен быть отнесен к группе высокого риска летального исхода от ТЭЛА и требует строгого соблюдения современных рекомендаций по ведению пациентов с проведением тромболитической терапии либо тромбэктомии из ствола ЛА при отсутствии противопоказаний, а также адекватной антикоагулянтной терапии с соблюдением правил вторичной профилактики. Кроме того, больные женского пола, даже в отсутствие повышения кардиоспецифических маркеров и без поражения ствола ЛА, должны расцениваться как клинически тяжелые, у них необходимо активно проводить лечебные мероприятия в наиболее ранние сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. Л. Тромбоз легочной артерии: клинические проявления и диагностика в свете новых рекомендаций Европейского общества кардиологов // Кардиология. 2015. Т. 55. № 4. С. 111–117.
2. Васильева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А. В., Карпов Р. С. Тромбоз легочной артерии // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 3. С. 28–30.
3. Васильева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А. В., Карпов Р. С. Тромбоз легочной артерии у больных сахарным диабетом // Сиб. мед. журн. 2011. Т. 26. № 2–4. С. 75–77.
4. Вёрткин А. Л., Грицанчук А. М. Тромбоз легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 1 (15). С. 33–39.
5. Ганцев Ш. Х., Каримов А. И., Озгий И. И., Хуснутдинов Ш. М. и др. Тромбоз легочной артерии: частота, причины и пути профилактики в онкологии // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 4. С. 16–21.
6. Журавков Ю. Л., Королева А. А. Тромбоз легочной артерии: подходы к диагностике и лечению // Экстренная медицина. 2014. № 3 (11). С. 127–145.
7. Колтунов А. Н., Лищук А. Н., Шкловский Б. Л., Корниенко А. Н. и др. Массивная двухсторонняя тромбоз легочной артерии: клиническое наблюдение и обзор литературы // Воен.-мед. журн. 2014. № 12 (335). С. 22–28.
8. Остапенко Е. Н., Новикова Н. П. Тромбоз легочной артерии: современные подходы к диагностике и лечению // Экстренная медицина. 2013. № 1 (5). С. 84–110.
9. Прохорович Е. А., Грицанчук А. М. Тромбоз легочной артерии. Современные тенденции // Врач скорой помощи. 2014. № 2. С. 4–13.
10. Разин В. А., Сапожников А. Н., Мазурова О. В., Гимаев Р. Х. Тромбоз легочной артерии: особенности диагностики и лечения в условиях отделения острого коронарного синдрома // Ульяновский мед.-биол. журн. 2012. № 1. С. 13–16.
11. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2011. 800 с.
12. Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко. Киев: Морион, 2008. С. 850–892.
13. Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов // Рац. фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9 (4). С. 433–438.
14. Becattini C., Cohen A. T., Agnelli G., Howard L. et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis // Chest. 2015. URL: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=2411217&resultClick=1> (дата обращения — 15.06.2015).

15. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. Identifier NCT02104947, Reversal of dabigatran anticoagulant effect with idarucizumab; 2015 Jan. URL: ClinicalTrials.gov (дата обращения — 03.02.2015).
16. Bitterman H. Диагностика венозной тромбоземболии: что нового? // Внутренняя медицина. 2009. № 17–18 (5–6). С. 48–50.
17. Eliquis apixaban tablets, 2.5 mg and 5 mg anticoagulant [product monograph]. Montreal: Bristol-Myers Squibb Canada; 2015 Feb. 20. Submission Control No. 178226. URL: <http://www.pfizer.ca/sites/> (дата обращения — 15.08.2015).
18. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D. et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. N 2. Suppl. P. S7–47.
19. Konstantinides S. V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. N 43. P. 3033–3069.
20. Nainggolan L. World Needs to ENDORSE Better VTE Prevention. Medscape medical news. 2008. URL: <http://www.medscape.com> (дата обращения — 15.06.2015).
21. Portola Pharmaceuticals, Inc. announces phase 3 ANNEXA-R study of andexanet alfa and factor Xa inhibitor Xarelto (rivaroxaban) met primary endpoint with high statistical significance // BioSpace: news. Centennial (CO): BioSpace; 2015 Jan. 9. URL: <http://www.biospace.com/> (дата обращения — 15.08.2015).
22. Pradaxa dabigatran etexilate capsules, 75 mg, 110 mg and 150 mg dabigatran etexilate (as dabigatran etexilate mesilate) anticoagulant [product monograph]. Burlington (ON): Boehringer Ingelheim Canada Ltd; 2015 Jan. 7. BICL CCDS # 0266-13.
23. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? // Vascul. Pharmacol. 2013. Vol. 59. N 3–4. P. 53–62.
24. Samama M. M., Kleber F. X. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients // Thromb. J. 2006. Vol. 4. URL: <http://www.thrombosisjournal.com/content/pdf/1477-9560-4-8.pdf> (дата обращения — 15.06.2015).
25. Stein P. D., Kayali F., Beemath A., Skaf E. et al. Mortality from acute pulmonary embolism according to season // Chest. 2005. Vol. 128. N 5. P. 3156–3158.
26. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. N 18. P. 2276–2315.
27. Xarelto rivaroxaban tablet, 10 mg, 15 mg and 20 mg anticoagulant [product monograph]. Toronto: Bayer Inc.; 2015 Feb. 20. Submission Control No. 172618. ■

Библиографическая ссылка:

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А., Талызин П. А. и др. Тромбоз легочной артерии: женщины в зоне риска // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 14–21.