

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» Минздрава 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 THROMBOSIS 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 тромбоземболических 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 тромболитизис 15 больным, катетерная фрагментация и тромболитизис с последующей тромбэмболизацией из ветвей легочных артерий – двум пациентам, в одном случае тромбэмболизацией 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 %) тромболитизис был неудовлетворительный. В этих случаях больным, учитывая прогрессирующую дыхательную недостаточность, была выполнена тромбэмболизацией 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 непрямые антикоагулянты в постоянном режиме.

Больному с гипергомоцистеинемией дополнительно был назначен комплекс витаминов, принимаемых внутрь в суточной дозе: 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина B<sub>6</sub> и 6 мкг витамина B<sub>12</sub> (комбинированный витаминный препарат Ангиовит) в течение двух месяцев с последующим контролем уровня го-моцистеина 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.