

УДК: 616-071: 616.9-036.2: 616-005.6: 616.24: 616.13: 615.771.6: 100.: 577

Клініко–епідеміологічні аспекти тромбоемболії легеневої артерії, вплив антикоагулянтної терапії на її перебіг та параметри якості життя.

Ю.М. Мостовий, Н.В. Цимбалюк, Н.С. Слепченко

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова***Ключові слова:** тромбоемболія легеневої артерії, динаміка поширеності, варфарин, клініка, гемоциркуляція, предиктори несприятливого прогнозу, якість життя.

Протягом кількох десятиріч тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) залишається актуальною проблемою медицини [1]. Після інфаркту міокарда і гострого порушення мозкового кровообігу ТЕЛА посідає 3 місце серед причин раптової смерті [2].

Відомо, що в Україні ТЕЛА виникає у 0,1 – 0,3 % пацієнтів після хірургічного втручання, а у хворих похилого віку терапевтичного профілю – більш, ніж у 20 %, і є однією з основних причин смерті [3]. Але питання, які стосуються статистичної звітності щодо ТЕЛА, динаміки її поширеності, особливостей перебігу ТЕЛА в статеві–віковому аспекті, залишаються недостатньо вивченими та потребують подальшого аналізу.

Невивченою залишається також проблема впливу непрямих антикоагулянтів на функціональний стан лівого і правого шлуночків та гемодинаміку малого кола кровообігу. Відомо, що тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, гіподинамія в післяопераційному періоді, серцево–судинні захворювання є факторами ризику розвитку ТЕЛА. Разом із тим, недостатньо вивчена роль інших чинників у виникненні фатального розвитку ТЕЛА, не висвітлені питання, які стосуються впливу комбінацій цих факторів на прогноз захворювання та на показники якості життя (ЯЖ). Проте показники якості життя пацієнтів після перенесеної ТЕЛА в Україні не розглядалися.

У зв'язку з цим вивчення питань щодо поширеності ТЕЛА, оцінки впливу варфарину на клінічний перебіг захворювання, функціональний стан лівого і правого шлуночків, гемодинаміку малого кола кровообігу, прогнозування перебігу ТЕЛА, оцінки параметрів якості життя пацієнтів, які перенесли ТЕЛА, є актуальним, має суттєве наукове та практичне значення.

Мета дослідження

- оптимізувати якість діагностики тромбоемболії легеневої артерії шляхом вивчення чинників, що призводять до розвитку патологічного стану, оцінки особливостей клінічного перебігу захворювання та гемодинамічних показників під впливом антикоагулянтної терапії.

Матеріал і методи

Відповідно до поставленої мети дослідження проводилось у декілька етапів. На першому етапі з метою вивчення динаміки поширеності ТЕЛА проводився ретроспективний аналіз 2260 історій хвороби пацієнтів терапевтичного та хірургічного профілів, померлих протягом 1993–2002 років. На другому етапі проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 96 хворих, у яких була діагностована ТЕЛА. Серед 96 пацієнтів було 80 хворих з ТЕЛА, які вижили, та 16 пацієнтів, які вижили, але згодом померли після перенесеної ТЕЛА.

Основну групу склали 42 пацієнти, які вижили після ТЕЛА та застосовували непрямий антикоагулянт – варфарин, інші 38 хворих, які вижили, та не застосовували варфарин, увійшли до складу групи порівняння. З метою визначення особливостей клінічного перебігу ТЕЛА використовувалась спеціально розроблена

карта обстеження хворого, що містила інформацію про скарги пацієнтів, об'єктивне обстеження на момент госпіталізації, на 14 добу знаходження в стаціонарі та на амбулаторному етапі через $(23,7 \pm 3,1)$ міс у пацієнтів основної групи, через $(25,1 \pm 3,7)$ міс у хворих групи порівняння.

З метою визначення предикторів несприятливого прогнозу ТЕЛА та впливу різних комбінацій незалежних прогностичних чинників на ймовірність настання смерті внаслідок серцево-судинних причин, було проаналізовано 96 історій хвороби пацієнтів, які перенесли це захворювання. Вихідним параметром вважали бінарний показник, який характеризував прогноз включених у дослідження хворих (0 – прогноз, сприятливий для життя; 1 – несприятливий прогноз у випадках настання смерті внаслідок серцево-судинних захворювань).

Оцінка параметрів ЯЖ у 80 пацієнтів, які вижили внаслідок ТЕЛА, проводилась на момент знаходження у стаціонарі та на амбулаторному етапі за допомогою опитувальника MOS SF-36. Динаміка показника представлена як медіана; у вигляді ступеня показана достовірна різниця між показниками за критерієм Вілкоксона; міжгрупова достовірність наведена за критерієм Манна-Уїтні; для визначення предикторів несприятливого прогнозу проведений багатофакторний аналіз.

Результати і обговорення

У результаті аналізу 2260 розтинів за період 1993–2002 років виявлено, що ТЕЛА в структурі патологоанатомічного діагнозу спостерігалась у 121 померлого (5,3 %). Серед них було 65 чоловіків (53,7 %) та 56 жінок (46,3 %), середній вік яких склав $(64,1 \pm 2,3)$ роки. Хворих терапевтичного профілю було 61 (50,4 %), хірургічного – 60 (49,6 %).

Встановлено, що динаміка показника поширеності ТЕЛА як причини смерті протягом 1993–2002 рр. мала хвилеподібний характер, коливалась від

3,3 % у 1993 році до 12,2 % у 1998 році.

Серед етіологічних чинників, що спричинили фатальний розвиток ТЕЛА у хворих терапевтичного профілю, були: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок – 25 випадків (41 %), атеросклероз, ішемічна хвороба серця – 21 (34,4 %), онкологічні захворювання внутрішніх органів – 11 (18 %).

Серед пацієнтів хірургічного профілю спостерігався інший розподіл ймовірних причин, що призвели до фатального розвитку ТЕЛА: превалювали онкологічні захворювання – 53 випадки (88,3 %), тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок – 3 (5 %), атеросклероз судин, ішемічна хвороба серця – 2 (3,3 %).

За 10-річний термін спостереження розходження клінічного та патологоанатомічного діагнозів спостерігалось у 44 випадках (36,4 %), з них 34 (77,3 %) серед хворих терапевтичного профілю; у пацієнтів хірургічного профілю розходження становило 10 випадків (22,7 %). Це свідчить про те, що ТЕЛА характеризується значним поліморфізмом клінічної картини та відсутністю настороги у лікарів, насамперед, терапевтичних стаціонарів щодо питань зажиттєвого виявлення, діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів.

Аналіз клінічних симптомів ТЕЛА у 80 пацієнтів, які вижили після ТЕЛА, продемонстрував, що клінічний перебіг ТЕЛА (біль у грудній клітці, акроціаноз, аускультативні зміни, збільшення печінки, акцент 2 тону на легеневій артерії, тахікардія) у чоловіків у порівнянні з жінками характеризувався більш вираженим характером.

Задишка під час звичайного фізичного навантаження на момент госпіталізації спостерігалась майже з однаковою частотою у 40 чоловіків (98 %) та 39 жінок (100 %), на 14 добу у чоловіків мав місце більш повільний регрес клінічних проявів захворювання – задишка спостерігалась у 40 осіб (98 %) у порівнянні з 33 жінками (85 %). У динаміці після виписки задишка під час звичайного навантаження турбувала достовірно менше чоловіків – 14 (34 %), ніж 25 жінок (64 %), $p = 0,03$.

При більш, ніж звичайному навантаженні задишка фіксувалась у 41 чоловіка (100 %) та 39 жінок (100 %) на момент госпіталізації, на 14 добу відмічалась у 40 чоловіків (98 %) у порівнянні з 35 жінками (90 %), після виписки турбувала достовірно меншу кількість осіб чоловічої статі – 18 (44 %) у порівнянні з 29 жінками (74 %), $p = 0,02$.

Задишка при звичайному фізичному навантаженні спостерігалась на момент госпіталізації у 41 пацієнта (98 %) основної групи та 38 хворих (100 %) групи порівняння, зберігалась на 14 добу у 7 хворих (17 %), які приймали варфарин, у порівнянні з 38 (100 %), які не застосовували варфарин. Після виписки задишка достовірно з меншою частотою турбувала 3 пацієнтів (7 %) основної групи у порівнянні з 36 хворими (95 %) групи порівняння, $p < 0,0001$.

Задишка при більш, ніж звичайному навантаженні на момент госпіталізації спостерігалась у 100 % пацієнтів в обох групах, після виписки продовжувала турбувати 9 хворих (21 %) основної групи і 38 осіб (100 %) групи порівняння, різниця достовірна ($p < 0,0001$).

Отримані результати свідчать про те, що призначення варфарину попереджає обструкцію легеневих судин, розвиток легеневої гіпертензії та опосередковано впливає на клінічну картину ТЕЛА.

Наступний етап дослідження був спрямований на вивчення динаміки внутрішньосерцевої гемоциркуляції та функціонального стану міокарда у хворих, які перенесли ТЕЛА, залежно від тактики лікування.

Виявлено, що тривала терапія варфарином позитивно впливає на гемодинаміку лівих і правих відділів серця. Проведений аналіз засвідчив, що у 42 пацієнтів, які застосовували варфарин, у порівнянні з хворими, які не застосовували непрямі антикоагулянти, прийом варфарину у дозі 3–5 мг (МНВ=2,0-3,0) протягом (23,7±3,1) міс асоціювався з: достовірним збільшенням величини фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (3,5 % проти -3,0 %, $p=0,04$); достовірно менш вираженим формуванням концентричної гіпертрофії ПШ, що характеризувалось значно меншим приростом товщини передньої стінки правого шлуночка (ПСПШ) (3,6 % проти 21,1 %, $p=0,001$); достовірним зменшенням розміру правого передсердя (ПП) (-4,8 % проти 2,8 %, $p=0,02$) і внаслідок цього формуванням умов для більш оптимального режиму його функціонування. Прийом варфарину обумовлює позитивну вірогідну гемодинамічну ефективність: регрес дилатації легеневої артерії (dЛА) (-25,9 % проти -3,5 %, $p=0,001$), зменшення співвідношення діаметра легеневої артерії до розміру правого передсердя (dЛА/ПП) (-24,4 % проти -2,8 %, $p=0,001$), систолічного трансстрикспідального градієнту (СТГ) (-34,7 % проти -6,0 %, $p<0,0001$) за рахунок зменшення систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) (-27,9 % проти -5,5 %, $p=0,002$). Результати дослідження довели, що тривала терапія варфарином у пацієнтів основної групи асоціюється з достовірним зменшенням частоти формування найбільш важкого типу перевантаження правого шлуночка – змішаного типу перевантаження ПШ (від 34 % до 9 %, $p=0,03$) – у порівнянні з хворими, які не застосовували варфарин (від 32 % до 26 %).

У подальшому ми вивчали предиктори несприятливого прогнозу ТЕЛА, вплив різних їх комбінацій на ймовірність розвитку смерті та розраховували ефективність прогнозування за допомогою відношення шансів (ВШ) подій. Важливим є той факт, що з усіх отриманих при кореляційному аналізі показників найбільш вагомий вплив на вихідний параметр виявило лише п'ять чинників: 1) наявність серцево-судинних захворювань, які розглядалися як етіологічна причина ТЕЛА; наявність цього чинника у 3,9 разів ($p=0,015$) підвищує ймовірність розвитку смерті у пацієнтів після перенесеної ТЕЛА протягом (16,9±3,3) міс; 2) ЕКГ-ознаки перевантаження ПШ – у 2,8 рази ($p=0,023$); 3) вік хворих понад 60 років – у 2,0 рази ($p=0,028$); 4) відсутність постійного прийому варфарину – у 1,8 рази ($p=0,034$) і 5) КДР ЛШ при первинному обстеженні ≥ 58 мм за даними ЕхоКГ-дослідження – у 1,5 рази ($p=0,043$). Встановлено, що найвищу ймовірність настання смерті у пацієнтів після перенесеної ТЕЛА виявила комбінація з усіх п'яти чинників – тоді вірогідність настання смерті зростає в 5,5 разів.

Аналіз показників якості життя передбачав вивчення фізичного статусу (ФС), психічного статусу (ПС), загального статусу (ЗС), показника здоров'я в порівнянні з тим, що було рік тому на стаціонарному й амбулаторному етапах у 80 пацієнтів, які вижили внаслідок ТЕЛА, в залежності від віку, статі, тяжкості захворювання та прийому варфарину.

Згідно з отриманими даними, при проведенні аналізу ефективності різних методів лікування і вивчення впливу варфарину на показники ЯЖ встановлено, що у пацієнтів основної групи та групи порівняння на момент знаходження в стаціонарі спостерігалось зниження всіх показників ФС, ПС, ЗС та параметри ЯЖ не відрізнялись між собою ($p>0,05$).

У пацієнтів, які застосовували варфарин у дозі 3–5 мг після перенесеної ТЕЛА, були вищими показники ФС, ПС, ЗС, ніж у хворих, які не застосовували варфарин, різниця достовірна ($p<0,05$) (рис. 3). У процесі дослідження ми виявили тенденцію до більш низьких показників ЯЖ у жінок в обох групах на стаціонарному та амбулаторному етапі, ніж у чоловіків. При проведенні аналізу вікової структури хворих, які перенесли ТЕЛА, ми отримали дані про те, що у пацієнтів у віці 45–60 років та старших 60 років, які застосовували варфарин після перенесеної ТЕЛА, усі показники ФС, майже усі показники ПС та ЗС були вищими на амбулаторному етапі, ніж на момент знаходження в стаціонарі. У пацієнтів обох вікових категорій, які не застосовували варфарин, спостерігались низькі показники ЯЖ на момент знаходження в стаціонарі та на амбулаторному етапі.

Показник загального здоров'я пацієнтів, які приймали варфарин після перенесеної ТЕЛА, був достовірно кращий (39,5±9,5) бали, ніж у тих хворих, які не застосовували антикоагулянтну терапію – (25,3±5,9) бали, $p<0,05$.

Висновки

1. Динаміка поширеності ТЕЛА як причини смерті у хворих терапевтичного та хірургічного профілю за період 1993–2002 рр. має тенденцію до зростання, коливається від 3,3 % до 12,2 %; середній показник поширеності ТЕЛА за 10 років спостереження, за нашими даними, дорівнює 5,3 %.

2. Найбільш вагомими чинниками, що призвели до смерті внаслідок ТЕЛА, були: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та оперативні втручання з приводу онкологічних захворювань.

3. Встановлена тенденція до малосимптомного розвитку та перебігу ТЕЛА, а також уповільнений регрес клінічних симптомів у осіб, старших за 60 років, у порівнянні з особами вікової групи 45–60 років. Клінічний перебіг ТЕЛА у чоловіків у порівнянні з жінками має більш виражений характер. Виявлено, що один з основних клінічних проявів ТЕЛА – задишка – достовірно зменшувалась у пацієнтів, які приймали варфарин на 14 добу та через (23,7±3,1) міс після перенесеної ТЕЛА у порівнянні з тими, які не застосовували антикоагулянтну терапію.

4. Тривала терапія варфарином ($23,7 \pm 3,1$) міс у дозі 3–5 мг позитивно впливає на гемодинаміку лівих і правих відділів серця. Має місце достовірне зростання скоротливої функції лівого шлуночка і збільшення фракції викиду (3,5 % проти -3,0 %, $p=0,04$); достовірно менша частота формування концентричної гіпертрофії правого шлуночка, що характеризується значно меншим приростом товщини передньої стінки правого шлуночка (3,6 % проти 21,1 %, $p=0,001$); достовірне зменшення систолічного тиску в легеневій артерії (-27,9 % проти -5,5 %, $p=0,002$), достовірне зменшення найбільш важкого типу перевантаження – змішаного типу перевантаження правого шлуночка (від 34 % до 9 %, $p=0,03$).

5. Найвищу ймовірність розвитку смерті у пацієнтів після перенесеної ТЕЛА спричиняє комбінація з п'яти чинників: наявність серцево-судинних захворювань, які виступають як етіологічна причина ТЕЛА, наявність ЕКГ-ознак перевантаження правого шлуночка в гострий період ТЕЛА, вік хворих понад 60 років, відсутність прийому варфарину, величина кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка ≥ 58 мм за даними ЕхоКГ дослідження. Вірогідність розвитку смерті при комбінації всіх п'яти чинників зростає у 5,5 разів.

6. У пацієнтів обох вікових категорій, які застосовували варфарин після перенесеної ТЕЛА, показники фізичного статусу, психічного статусу, загального статусу були достовірно вищими, ніж у хворих, які не приймали варфарин. Показник загального здоров'я пацієнтів, які приймали варфарин після перенесеної ТЕЛА, був достовірно кращий ($39,5 \pm 9,5$) бали, ніж у тих хворих, які не застосовували антикоагулянтну терапію – ($25,3 \pm 5,9$) бали, $p < 0,05$.

Таким чином, очевидно, що ТЕЛА залишається складною проблемою медицини. Наше дослідження певною мірою висвітлило ряд епідеміологічних і клінічних аспектів цього захворювання, що дозволить покращити курацію даного контингенту хворих.

Література

1. Тодуров, Б. М. Изменения в системе коагуляционного гемостаза при венозной тромбоэмболии [Текст] / Б. М. Тодуров // *Клінічна хірургія*. – 2005. - № 2. – С. 31-33.
2. Кузик, П. В. Фатальна тромбоемболія легеневої артерії при ішемічній хворобі серця [Текст] / П. В. Кузик // *Український кардіологічний журнал*. – 2005. - № 4. - С. 41-45.
3. Фактори, що спричиняють виникнення тромбоемболії легеневої артерії [Текст] / О. І. Осадчий [и др.] // *Клінічна хірургія*. – 2002. - № 5-6. – С. 94.
4. Клинико-эпидемиологические аспекты тромбоемболии легочной артерии, влияние антикоагулянтной терапии на её течение и параметры качества жизни.
5. Ю.М. Мостовой, Н.В. Цымбалюк, Н.С. Слепченко

Клинико-эпидемиологические аспекты тромбоемболии легочной артерии, влияние антикоагулянтной терапии на ее ход и параметры качества жизни

Ю.М. Мостовой, Н.В. Цымбалюк, Н.С. Слепченко

Статья посвящена изучению динамики распространённости тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), особенностей клинического течения ТЭЛА, параметров качества жизни, гемодинамических и прогностических эффектов антикоагулянтной терапии.

В исследовании установлена динамика распространённости ТЭЛА за десятилетний период и факторы, которые привели к фатальному развитию ТЭЛА, выявлены особенности клинического течения ТЭЛА зависимости от пола, возраста и тактики лечения.

Установлено, что длительная терапия варфарином ассоциируется с положительным влиянием на гемодинамику левых и правых отделов сердца.

Выявлены предикторы неблагоприятного прогноза у больных, которые перенесли ТЭЛА и проведена комплексная оценка вероятности неблагоприятного прогноза. Доказано, что применение варфарина в комплексной программе лечебно-реабилитационных мероприятий способствует достоверному улучшению параметров качества жизни.

Ключевые слова: тромбоемболия легочной артерии, динамика распространённости, варфарин, клиника, гемодинамика, предикторы неблагоприятного прогноза, качество жизни.

Clinical and epidemiologic aspects of pulmonary embolism, effect of anticoagulant therapy on its course and life quality

characteristics.

U.M. Mostovoy, N.V. Tsybalyuk, N.S. Slepchenko

The article is devoted to study the dynamics of popularity of pulmonary embolism, peculiarities of its clinical course, life quality characteristics, hemodynamic and prognostic effects of anticoagulant therapy.

The study found the dynamics of popularity of pulmonary embolism during 10 years, determined its dynamics as a cause of death, revealed factors leading to the development of fatal symptoms in pulmonary embolism, peculiarities of clinical course of pulmonary embolism depending on age and sex as well as therapeutic management were established.

Prolonged warfarin therapy was found to be associated with positive effect on hemodynamics of left and right parts of the heart.

Predictors of unfavourable prognosis for patients who have experienced pulmonary embolism were determined and complex evaluation of probability of unfavourable prognosis was made. The use of warfarin in complex program of therapeutic and preventive rehabilitation measures was demonstrated to promote significant increase of life quality characteristics.

Key words: pulmonary embolism, dynamics of popularity, warfarin, clinical course, hemocirculation, predictors, quality of life.