

УДК 616.131-005.6/.7-002-073.432.19

Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневих артерій

В.Й. Целуйко, С.М. Сухова, Л.М. Яковлева, К.Ю. Кіношенко

*Харківська медична академія післядипломної освіти***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тромбоемболія легеневих артерій, лікування, віддалений прогноз

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – третє за поширеністю захворювання серцево-судинної системи із загальною щорічною захворюваністю 100–200 випадків на 100 тисяч населення [1, 19]. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), як вияв ВТЕ, характеризується несприятливим прогнозом та високою загальною летальністю, яка становить близько 30 % та при ТЕЛА високого ризику може сягати 70 % [10, 28]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2014 р., прогноз у пацієнтів з ТЕЛА поділяється на короткостроковий, який охоплює догоспітальну та лікарняну летальність, та довгостроковий – 90 діб та більше від початку антикоагулянтної терапії (АКТ) [1].

За даними реєстру RIETE, до якого увійшло понад 15 тисяч пацієнтів з ВТЕ, ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом найближчих трьох місяців у 17,5 разу вищий у хворих з ТЕЛА з високим ризиком та у 5 разів – помірним, порівняно з пацієнтами з ізольованим тромбозом глибоких вен (ТГВ) [19]. За даними реєстру, іншими незалежними предикторами несприятливого прогнозу, зокрема рецидиву ТЕЛА, були наявність онкологічних захворювань, вік понад 75 років та пролонгована іммобілізація з приводу неврологічного захворювання [19]. В іншому дослідженні як незалежний маркер несприятливого 90-денного прогнозу розглядали наявність ТГВ після верифікації діагнозу ТЕЛА [3].

А. Ribeiro та співавтори вивчали довгостроковий прогноз у хворих з ТЕЛА з використанням

таких ехокардіографічних показників, як середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) та дисфункція правого шлуночка (ПШ). Проаналізовано п'ятирічне виживання хворих та встановлено, що рівень СТЛА понад 35 мм рт. ст. на шостий тиждень після діагностики ТЕЛА асоціюється з високим ризиком розвитку хронічної післятромботичної легеневої гіпертензії. Авторами отримані дані про те, що рівень п'ятирічного виживання, який у цьому дослідженні становив 83,6 %, асоціюється з наявністю злоякісних новоутворень, старечим віком та рівнем СТЛА вище 35 мм рт. ст. [25].

Окрім цього, прогноз при ТЕЛА визначається також розвитком кровотеч. Так, згідно з даними ZATPOL Registry, масивна кровотеча, нарівні з гіпотензією, шоком та активним онкологічним захворюванням, була окремим незалежним потужним предиктором негативного прогнозу з підвищенням як внутрішньогоспітальної, так і тримісячної летальності [4].

Мета роботи – дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з розвитком рецидивів венозного тромбоемболізму та кровотеч у хворих з тромбоемболією легеневих артерій протягом 4 місяців після виписування зі стаціонару.

Матеріал і методи

Обстежено 104 хворих віком у середньому (62,9±13,5) року, які послідовно були госпіталізовані до Харківської міської клінічної лікарні № 8

з 1 вересня 2014 р. до 1 квітня 2016 р. з діагнозом гострої ТЕЛА, верифікованим за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легеневих артерій [11]. Внутрішньогоспітальна летальність у вибірці обстежених хворих становила 13,5 % (14 пацієнтів), ці хворі були вилучені з подальшого аналізу.

Усім пацієнтам, окрім загальноклінічного обстеження, проводили стратифікацію раннього ризику смерті від ТЕЛА [1], оцінку прогнозу за шкалою індексу тяжкості ТЕЛА PESI (оригінальна версія) [7] та визначали ризик розвитку кровотеч за шкалою HAS-BLED [21].

У першу добу перебування в стаціонарі визначали маркер пошкодження міокарда – рівень тропоніну I – імунохемілюмінесцентним методом та рівень креатиніну з подальшим розрахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD [26].

Ехокардіографічне дослідження проводили на апараті Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,0 МГц, за стандартним протоколом. Вимірювали розміри лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердя, кінцевосистолічний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), розміри ПШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном. Також визначали СТЛА за формулою A. Kitabatake за відношенням часу прискорення кровоплину у вихідному тракті ПШ до часу вигнання крові з ПШ [8, 16, 18].

2D-спекл-трекінг ехокардіографію (2D-СТЕ) виконували за допомогою апарата Acuson X2000 (Siemens, Німеччина). Враховуючи, що в раніше проведених нами дослідженнях найбільш інформативними щодо діагностики дисфункції ПШ у хворих з гострою ТЕЛА були глобальна повздовжня деформація вільної стінки ПШ та сегментарна фракція викиду (СФВ) апікального правошлуночкового сегмента (АПШС), оцінювали ці два показники [2].

Дуплексну ультразвукову сонографію вен (ДУЗС) у режимі сканування виконували на апараті S20Pro в положенні хворого лежачи на спині, на животі, а також стоячи, із застосуванням проб Вальсальви на стегні та компресійних проб Сігела на гомілці. Для дослідження вен стегна, підколінної вени, вен гомілки, а також великої та малої підшкірних вен використовували лінійний датчик з частотою 5–15 МГц, для візуалізації клубових вен і нижньої порожнистої вени використовували конвексний датчик з частотою 3,5 МГц.

Основним ультразвуковим критерієм виявлення венозного тромбозу була нездатність стиснення просвіту вени при легкому натискуванні датчика та/або втрата фазової структури кровоплину з появою безперервної позитивної відповіді при компресійних пробах [29, 31].

Показники ехокардіографії, 2D-СТЕ та ДУЗС оцінювали в першу добу після госпіталізації та після проведеної АКТ.

У 45 (42,3 %) хворих з ТЕЛА з високим ризиком ранньої смерті згідно з рекомендаціями ЄТК 2014 р. провели тромболітичну терапію (ТЛТ), з них 9 (20 %) пацієнтам ТЛТ проводили двічі [1]. У 34 (75,6 %) з них тромболітичним агентом була стрептокіназа, у 11 (24,4 %) застосували актилізе. АКТ при госпіталізації хворих з ТЕЛА призначали методом конвертів: ривароксабан отримали 57 (54,8 %) пацієнтів, варфарин – 47 (45,2 %) хворих. Ривароксабан призначали в дозі 15 мг двічі на добу протягом 21 доби, далі 20 мг на добу. Титрування дози варфарину проводили на тлі призначення еноксапарину в дозі 1 мг/кг двічі на добу до досягнення цільового значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) протягом двох діб поспіль. За необхідності (ШКФ менше ніж 40 мл/(хв · 1,73 м²) та вік понад 75 років) доза еноксапарину була скоригована. До початку терапії ривароксабаном за означеною вище схемою, після проведеної ТЛТ, хворі отримували еноксапарин протягом 5 діб. Варфарин на тлі введення еноксапарину було призначено на другу добу після ТЛТ. Пацієнтам, яким не проводилася ТЛТ, одразу призначали або ривароксабан, або варфарин на тлі введення еноксапарину.

Тривалість АКТ становила щонайменше 3 міс (у середньому (4,2±0,9) міс). Пацієнтам, що приймали варфарин, рівень МНВ визначали не рідше одного разу на 2 тижні; у 81,9 % осіб цей показник утримувався в межах терапевтичного діапазону. У всіх пацієнтів розраховували комплаєнс – як відсоток кількості фактично прийнятого препарату до розрахованої належної кількості: у I групі цей показник становив 94,8 %, у II – 96,4 %.

Рецидив ВТЕ визначали як вияв нових ознак венозного тромбозу за даними ДУЗС та/або мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легеневих артерій. У нашому дослідженні спостерігали 2 рецидиви ТЕЛА та 4 рецидиви симптомного ТГВ.

Оцінку тяжкості кровотеч проводили за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction).

Критеріями тяжкої або великої кровотечі були внутрішньочерепні кровотечі, тампонада серця або будь-які видимі кровотечі (зокрема виявлені за допомогою різних методів візуалізації) зі зниженням рівня гемоглобіну більш ніж на 50 г/л або гематокриту на 15 % та більше, а також випадки, коли кровотечу було визнано причиною смерті. Кровотечі вважали помірними, якщо відбувалося зниження рівня гемоглобіну на 30–50 г/л, або гематокриту на 10 % та більше (або на 40 г/л та 12 % відповідно за відсутності видимої кровотечі). Мінімальну кровотечу встановлювали за відсутності вищезгаданих критеріїв [22]. У проведеному дослідженні великих та помірних кровотеч не зареєстровано.

Статистичну обробку отриманих даних виконували з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Excel 2013. Оскільки при попередньому аналізі кількісних ознак відхилень від нормального розподілу не виявлено, вони представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$), для порівняння середніх двох вибірок використовували U-тест Манна – Уїтні. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням точного критерію Фішера. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Для виявлення зв'язку між показниками, що вивчали, проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти – β і звичайні регресійні коефіцієнти – B , які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Для визначення тенденції до кровотеч у хворих з ТЕЛА залежно від вибраного методу лікування (варфарин або ривароксабан) проводили аналіз виживання цих груп за Капланом – Мейером з побудовою кумулятивних кривих. Оцінку статистичної значущості моделей проводили за тестами Гехана, Вілкоксона – Пето, Кокса – Манта, F-критерієм Кокса та логранговим критерієм. Розбіжності між кумулятивними кривими груп, що порівнювали, вважали статистично значущими при $P < 0,05$ за вказаними вище критеріями.

Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження обстежених хворих з ТЕЛА розділили на дві групи: I група – 6 (6,7 %) хворих з рецидивом ВТЕ протягом

($4,2 \pm 0,9$) міс після виписування зі стаціонару, II група – 84 (93,3 %) пацієнти без рецидиву. Середній вік хворих I групи становив ($50,8 \pm 9,0$) року та був статистично значуще меншим, ніж у II групі: ($62,3 \pm 13,3$) року ($P = 0,03$; табл. 1). У II групі статистично значуще більшою, ніж у I, була частка хворих похилого віку: 51 (60,7 %) проти 1 (16,7 %) пацієнта ($P = 0,04$). Отримані нами результати відрізняються від даних реєстрів, що може бути пов'язаним з особливостями вибірки [14, 25].

У I групі статистично значуще більшою, ніж у II, була частка хворих, які до залучення в дослідження вже мали в анамнезі епізоди ТЕЛА: 3 (50 %) проти 15 (17,9 %) пацієнтів відповідно ($P = 0,05$).

Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих I групи був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів II групи: ($96,7 \pm 17,5$) проти ($118,5 \pm 27,0$) мм рт. ст. ($P = 0,03$). Також у групі з рецидивами ВТЕ було статистично значуще більше, ніж у II групі, пацієнтів з високим ризиком ранньої смерті від ТЕЛА за PESI: 5 (83,3 %) проти 24 (28,6 %) хворих ($P = 0,01$). Отримані нами дані збігаються з даними реєстру RIETE, в якому найвищий ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом 90 днів був у групі хворих з високим ризиком ранньої смерті, порівняно з пацієнтами тільки з ТГВ [19].

У I групі обстежених хворих, порівняно з II, було більше пацієнтів з фібриляцією передсердь: 4 (66,7 %) проти 15 (17,9 %) осіб ($P = 0,01$).

У I групі статистично значуще частіше, ніж у II, реєстрували такий чинник ризику виникнення ВТЕ, як варикозне розширення вен: 6 (100 %) проти 43 (51,2 %) випадків ($P = 0,02$). За даними ДУЗС у групі пацієнтів з рецидивом ВТЕ, статистично значуще частіше спостерігалася також локалізація тромбу в загальних стегнових венах: 4 (66,7 %) проти 16 (19,0 %) випадків відповідно ($P = 0,03$; табл. 2). Ці показники збігаються з результатами інших досліджень, у яких доведено, що рецидиви ВТЕ частіше виникають за наявності проксимального ТГВ [9, 23].

Неспровокований ВТЕ та наявність активного онкологічного процесу є основними чинниками ризику рецидиву захворювання [13, 24]. У нашому дослідженні не встановлено статистично значущих відмінностей між групами, що може бути пояснено особливостями вибірки.

За результатами ехокардіографії та 2D-СТЕ при госпіталізації обстежені групи хворих були

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих з рецидивом та без рецидивів венозного тромбоемболізму

Показник	I група	II група
Вік	50,8±9,0	62,3±13,3*
Чоловіки	5 (83,3 %)	45 (53,6 %)
Жінки	1 (16,7 %)	39 (46,4 %)
Уперше виявлена ТЕЛА	3 (50 %)	69 (82,1 %)
Епізоди ТЕЛА в анамнезі	3 (50 %)	15 (17,9 %)*
<i>Стратифікація раннього ризику смерті від ТЕЛА у обстежених групах</i>		
Високий	5 (83,3 %)	24 (28,6 %)**
Помірно високий	1 (16,7 %)	34 (40,5 %)
Помірно низький	0	18 (21,4 %)
Низький	0	8 (9,5 %)
<i>Супутня патологія</i>		
Ішемічна хвороба серця	1 (16,7 %)	34 (40,5 %)
Артеріальна гіпертензія	3 (50 %)	55 (65,5 %)
Цукровий діабет	0	10 (11,9 %)
<i>Фактори ризику ТЕЛА</i>		
Хронічна серцева/дихальна недостатність	1 (16,7 %)	24 (28,6 %)
Злоякісна пухлина	0	10 (11,9 %)
Епізоди ВТЕ в анамнезі	5 (83,3 %)	46 (54,8 %)
Ліжковий режим більше 3 днів	0	19 (22,6 %)
Похилий вік	1 (16,7 %)	51 (60,7 %)*
Ожиріння	1 (16,7 %)	9 (10,7 %)
Варикозне розширення вен	6 (100 %)	43 (51,2 %)*
Неспровокований ВТЕ	2 (33,3 %)	13 (15,5 %)
<i>Клінічні дані</i>		
Частота скорочень серця за 1 хв	106,7±12,0	98,5±22,0
САТ, мм рт. ст.	96,7±17,5	118,5±27,0*
ДАТ, мм рт. ст.	64,2±12,0	72,8±19,3
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,7±8,2	28,4±4,3
<i>Дані ЕКГ</i>		
Синусовий ритм	2 (33,3 %)	61 (72,6 %)
Фібриляція передсердь	4 (66,7 %)	15 (17,9 %)**
Тріпотіння передсердь	0	1 (1,2 %)
<i>Лабораторні показники</i>		
Тропонін, нг/мл	0,03±0,02	0,05±0,06
Креатинін, мкмоль/л	113,7±18,5	114,5±32,2
ШКФ (за формулою MDRD), мл/(хв · 1,73 м ²)	57,8±13,9	53,8±18,7
Фібриноген, г/л	3,2±0,8	3,3±1,8
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	216,0±100,4	256,5±85,6
<i>Антикоагулянтна терапія</i>		
Варфарин	4 (66,7 %)	29 (34,5 %)
Ривароксабан	2 (33,3 %)	55 (65,5 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

порівнянними, за винятком рівня СТЛА ((72,3±18,9) мм рт. ст. у I групі проти (53,8±16,7) мм рт. ст. у II групі ($P=0,03$)), що може бути пояснено більшою часткою хворих з наявністю епізодів ТЕЛА в анамнезі.

За даними ехокардіографії після проведеної АКТ у I групі обстежених хворих середнє значення поперечного розміру ПШ було статистично значуще більшим, ніж у II (табл. 3; $P=0,05$), за результатами 2D-СТЕ – середнє значення СФВ

Таблиця 2

Локалізація тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен у групах обстежених хворих

Локалізація	I група	II група
Загальна стегнова вена	4 (66,7 %)	16 (19,0 %)*
Підколінна вена	2 (33,3 %)	36 (42,9 %)
Вени гомілок	0	11 (13,1 %)
Одна нижня кінцівка	5 (83,3 %)	53 (63,1 %)
Обидві нижні кінцівки	1 (16,7 %)	10 (11,9 %)

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих I групи ($P=0,03$).

АПШС статистично значуще меншим (див. табл. 3; $P=0,01$). За іншими показниками внутрішньосерцевої динаміки, що оцінювали, групи обстежених хворих були порівнянними.

З метою виявлення незалежних чинників, які можуть бути пов'язані з виникненням рецидивів ВТЕ у хворих з ТЕЛА, проведено покроковий регресійний аналіз (табл. 4). Отримано статистично значущу регресійну модель ($P<0,05$), згідно з якою відносний внесок щодо

виникнення рецидивів ВТЕ протягом ($4,2\pm 0,9$) міс на тлі АКТ таких показників, як стегнова локалізація тромбу за даними ДУЗС, становить 12,1 % ($P=0,006$), наявність фібриляції передсердь – 11,1 % ($P=0,003$), варикозного розширення вен – 6,3 % ($P=0,01$), рецидивів ТЕЛА в анамнезі – 5,9 % ($P=0,01$) та значення СФВ АПШС менше 65 % – 4,2 % ($P=0,01$).

У дослідженні не виявлено статистично значущих відмінностей між хворими, яким були призначені ривароксабан або варфарин, за ризиком розвитку кровотеч, який оцінювали за шкалою VTE-BLED; також порівнянню була частка хворих, яким проведено ТЛТ.

На другому етапі дослідження обстежених розділили на дві групи залежно від виникнення кровотечі: 1-ша група – 10 (11,1 %) пацієнтів, у яких за означений період спостереження на тлі АКТ були зареєстровані кровотечі, 2-га група – 80 (88,9 %) пацієнтів без цього ускладнення.

При проведенні порівняльного аналізу (табл. 5, 6) встановлено, що пацієнти 1-ї групи

Таблиця 3

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у групах обстежених хворих за даними ехокардіографії та 2D-спекл-трекінг ехокардіографії ($M\pm\sigma$)

Показник	При госпіталізації		Після АКТ	
	I група	II група	I група	II група
ЛП, см	3,9±0,9	4,2±0,6	4,1±0,3	4,1±0,5
ПП, см	5,2±0,9	4,7±0,8	4,3±0,5	4,1±0,7
КДР ЛШ, см	4,5±0,8	4,7±0,7	4,7±0,4	4,9±0,7
КСР ЛШ, см	3,0±0,6	3,4±0,8	3,0±0,4	3,4±0,8
ПШ, см	4,0±0,8	3,4±0,8	2,9±0,4	2,6±0,9*
ТМШПд, см	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0±0,2
ТЗСЛШд, см	1,1±0,2	1,0±0,2	1,1±0,3	1,0±0,1
ФВ ЛШ, %	61,0±9,5	55,5±11,2	67,4±3,5	59,1±8,7
СТЛА, мм рт. ст.	72,3±18,9	53,8±16,7*	40,8±26,3	27,5±14,8
СФВ АПШС, %	46,7±19,9	55,9±15,5	53,0±3,4	71,4±15,6**
ГПДПШ, %	-12,7±6,1	-14,8±7,6	-18,7±8,0	-18,5±6,6

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи на відповідному етапі: * $P<0,05$; ** $P<0,01$. ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ГПДПШ – глобальна поздовжня деформація правого шлуночка.

Таблиця 4

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників з рецидивом тромбоемболії легеневих артерій в обстежених хворих (регресійний аналіз) ($R^2=0,49$)

Показник	$\beta \pm SD$	$B \pm SD$	P	% внеску
Стегнова локалізація тромбозу	0,58±0,14	0,02±0,01	0,006	12,1
Фібриляція передсердь	0,53±0,14	0,21±0,06	0,003	11,1
Наявність варикозного розширення вен	0,30±0,11	0,16±0,06	0,01	6,3
Наявність рецидивів ТЕЛА в анамнезі	0,28±0,11	0,04±0,01	0,01	5,9
СФВ АПШС менше 65 %	0,22±0,09	0,01±0,004	0,02	4,2

Таблиця 5

Порівняльна характеристика груп хворих залежно від наявності кровотеч

Показник	I група	II група
Середній вік	65,6±11,7	61,0±13,5
Чоловіки	5 (50 %)	45 (56,3 %)
Жінки	5 (50 %)	35 (43,7 %)
Уперше виявлена ТЕЛА	8 (80 %)	64 (80 %)
Епізоди ТЕЛА в анамнезі	2 (20 %)	16 (20 %)
Супутня патологія		
Ішемічна хвороба серця	4 (40 %)	31 (38,8 %)
Артеріальна гіпертензія	9 (90 %)	49 (61,3 %)*
Цукровий діабет	2 (20 %)	8 (10 %)
Чинники ризику ТЕЛА		
Хронічна серцева/дихальна недостатність	3 (30 %)	22 (27,5 %)
Злоякісна пухлина	1 (10 %)	9 (11,3 %)
Епізоди ВТЕ в анамнезі	5 (50 %)	46 (57,5 %)
Ліжковий режим більше 3 днів	1 (10 %)	18 (22,5 %)
Похилий вік	7 (70 %)	45 (56,3 %)
Ожиріння	2 (20 %)	8 (10 %)
Варикозне розширення вен	6 (60 %)	43 (53,8 %)
Середній бал за шкалою VTE-BLED	1,7±0,8	1,3±0,8
Частота скорочень серця за 1 хв	98,7±16,7	99,0±22,1
САТ, мм рт. ст.	108,8±25,8	118,1±27,0
ДАТ, мм рт. ст.	66,6±16,6	72,9±19,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,2±4,6	28,1±4,6
Лікування		
Час до початку АКТ, доба	11,4±11,4	13,3±10,1
Тромболізис	6 (60 %)	36 (45,0 %)
Стрептокіназа	6 (60 %)	24 (30 %)*
Альтеплаза	1 (10 %)	11 (13,8 %)
Варфарин	7 (70 %)	26 (32,5 %)*
Ривароксабан	3 (30 %)	54 (67,5 %)*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи ($P < 0,05$).

статистично значуще частіше, ніж 2-ї групи, страждали на артеріальну гіпертензію: 9 (90 %) проти 49 (61,3 %) осіб ($P=0,03$). Також у 1-й групі статистично значуще більшою, ніж у 2-й, була частка хворих, яким проведено тромболізис стрептокіназою: 6 (60 %) проти 24 (30 %) осіб відповідно ($P=0,03$), та частка осіб, які як АКТ приймали варфарин: 7 (70 %) проти 26 (32,5 %), відповідно ($P=0,03$). Частка пацієнтів, що отримували ривароксабан, у 2-й групі була статистично значуще більшою, ніж у 1-й: 54 (67,5 %) проти 3 (30 %) осіб ($P=0,03$). Ризик розвитку кровотеч за шкалою VTE-BLED був порівнянний у

Таблиця 6

Порівняння даних інструментальних і лабораторних досліджень у групах хворих залежно від наявності кровотеч

Показник	I група	II група
ЕКГ		
Синусовий ритм	8 (80 %)	58 (72,5 %)
Фібриляція передсердь	2 (20 %)	13 (16,4 %)
Тріпотіння передсердь	0 (0 %)	5 (6,3 %)
Ехокардіографія		
ЛП, см	4,2±0,4	4,2±0,6
ПП, см	4,8±0,9	4,8±0,8
КДР ЛШ, см	4,5±0,5	4,7±0,8
КСР ЛШ, см	3,0±0,3	3,4±0,8
ПШ, см	3,4±1,0	3,5±0,8
ТМШПд, см	1,0±0,2	1,1±0,2
ТЗСЛШд, см	1,0±0,2	1,0±0,2
ФВ ЛШ, %	61,2±4,7	55,3±11,6
СТЛА, мм рт. ст.	61,8±21,4	54,4±16,9
2D-СТЕ		
СФВ АПШС	56,3±12,3	64,8±16,7
ГПДПШ, %	-14,1±3,9	-14,6±5,6
Лабораторні показники		
Тропонін, нг/мл	0,04±0,03	0,05±0,06
Креатинін, мкмоль/л	123,8±26,4	113,2±31,9
ШКФ (MDRD), мл/(хв · 1,73 м ²)	47,0±16,2	55,0±18,5
Фібриноген, г/л	3,4±1,6	3,3±1,8
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	240,0±61,9	257,1±88,5

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$.

пацієнтів двох груп та становив (1,7±0,7) бала в 1-й групі та (1,3±0,8) бала в 2-й групі [17].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами кількох метааналізів, у яких доведено, що призначення будь-якого препарату з групи нових антикоагулянтів є безпечнішим порівняно з варфарином з точки зору ризику розвитку кровотеч, що пояснюється особливостями фармакокінетики молекул [5, 12, 20, 30].

У результаті регресійного аналізу отримано статистично значущу модель (табл. 7), за якою відносний внесок щодо розвитку кровотеч у хворих з ТЕЛА при терміні спостереження (4,2±0,9) міс таких чинників, як АКТ з використанням варфарину, становить 8,5 % ($P=0,007$), ТЛТ стрептокіназою – 7,9 % ($P=0,01$), наявність артеріальної гіпертензії – 8,2 % ($P=0,007$).

З метою виявлення впливу типу АКТ на розвиток кровотеч у хворих з ТЕЛА побудовано криві виживання Каплана – Мейера протягом (4,2±0,9) міс, залежно від призначення варфарину чи

Таблиця 7

Зв'язок клініко-анамнестичних показників з виникненням кровотеч у обстежених хворих з тромбоемболією легеневих артерій (регресійний аналіз; $R^2=0,33$)

Показник	$\beta \pm SD$	$B \pm SD$	P	% внеску
Прийом варфарину	0,3±0,11	0,10±0,03	0,007	8,5
Артеріальна гіпертензія	0,29±0,10	0,008±0,003	0,007	8,2
ТЛТ стрептокіназою	0,3±0,12	0,02±0,01	0,01	7,9

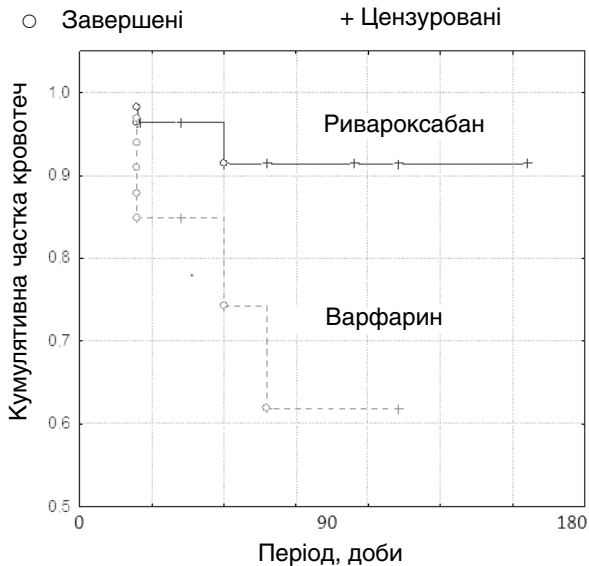


Рисунок. Криві виживання Каплана – Мейєра протягом (4,2±0,9) міс у хворих з тромбоемболією легеневих артерій залежно від антикоагулянтної терапії.

ривароксабану (рисунок). Статистично значущі розбіжності між порівнюваними групами були досягнуті за розрахованими критеріями: F-тест Коха – 4,39 ($P=0,01$); Вілкоксона – Пето – 2,38 ($P=0,01$); Гехана – Вілкоксона – 2,17 ($P=0,03$); Кокса – Мантела – 2,44 ($P=0,01$); логранговим критерієм – 2,41 ($P=0,01$).

Таким чином, віддалений прогноз у хворих з ТЕЛА визначається розвитком як епізодів ВТЕ, так і кровотеч. Згідно з отриманими нами даними ризик розвитку ВТЕ найвищий за наявності в пацієнтів таких чинників, як проксимальна локалізація тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен, варикозне розширення вен, фібриляція передсердь та епізоди ТЕЛА в анамнезі. Крім того, розвиток рецидивів асоціюється також з наявністю резидуальної дисфункції ПШ, яка може бути оцінена за допомогою 2D-СТЕ.

Ризик розвитку кровотеч асоціюється із застосуванням у хворих з ТЕЛА таких препаратів, як стрептокіназа та варфарин, і є найбільшим за наявності артеріальної гіпертензії.

Висновки

1. У 6,7 % хворих з тромбоемболією легеневої артерії протягом (4,2±0,9) міс після виписування зі стаціонару на тлі антикоагулянтної терапії виникають рецидиви венозного тромбоемболізму та в 11,1 % – кровотечі.

2. За результатами регресійного аналізу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії розвиток рецидиву венозного тромбоемболізму у віддалений період на 39,6 % ($P<0,05$) обумовлений наявністю таких чинників, як стегова локалізація тромбу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен, фібриляція передсердь, наявність варикозного розширення вен нижніх кінцівок та епізодів тромбоемболії легеневої артерії в анамнезі, а також значення сегментарної фракції викиду апікального правошлуночкового сегмента менше 65 % за результатами 2D-спекл-трекінг ехокардіографії.

3. За даними регресійного аналізу при довгостроковому спостереженні розвиток кровотеч у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на 8,5 % ($P=0,007$) пов'язаний з проведенням антикоагулянтної терапії з використанням варфарину, на 7,9 % – з проведенням тромболітичної терапії стрептокіназою ($P=0,01$) та на 8,2 % – з наявністю артеріальної гіпертензії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – В.Ц.; збір матеріалу – К.К., С.С.; опрацювання матеріалу, написання тексту – С.С.; статистичне опрацювання даних – С.С., Л.Я.; редагування тексту – В.Ц., Л.Я.

Література

1. Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М. Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій. – Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) А61В 8/00 № 2 2016 13385; заявлено 26.12.2016 р, опубл. 10.05.2017. – Бюл. № 9.
2. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Кіношенко К.Ю. та ін. Діагностичні можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки функції правого шлуночка у хворих з гострою

- тромбоемболією легеневої артерії // Серце і судини.– 2017.– № 1.– С. 5–11.
3. 2014 ESC 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 // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35, N 43.– P. 3033–3073. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
4. Budaj-Fidecka A., Kurzyna M., Fijałkowska A. et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL Registry data // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 168, N 4.– P. 3543–3549. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.003.
5. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Rodger M.A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism // Ann. Intern. Medicine.– 2010.– Vol. 152, N 9.– P. 578–589. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.
6. Cho J.H., Kutti S.G., Kim S.H. et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis // BMC Cardiovascular Disorders.– 2014.– Vol. 6, N 14.– P. 64–73. doi: 10.1186/1471-2261-14-64.
7. Donzé J., Le Gal G., Fine M.J. et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism // J. Thromb. Haemostasis.– 2008.– Vol. 100, N 5.– P. 943–948. doi:10.1160/TH08-05-0285
8. Feigenbaum H. Echocardiography.– Lippincott Williams & Wilkins, 2012.– 785 p.
9. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // Lancet.– 2012.– Vol. 379.– P. 1835 – 1846. doi: 10.1016/S0140-6736 (11)61904-1.
10. Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism // Nature Reviews Cardiology.– 2015.– Vol. 12, N 8.– P. 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83
11. Hofer M. CT Teaching Manual: a systematic approach to CT Reading.– 4th ed.– MEDIDAK Publishing GmbH, 2013.– P. 367.
12. Hutten B.A., Prins M.H. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism // Cochrane Database Systematic Reviews.– 2014.– Vol. 8.– CD001367. doi: 10.1002/14651858.CD001367.pub3.
13. Iorio A., Kearon C., Filippucci E. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review // Arch. Intern. Medicine.– 2010.– Vol. 170, N 19.– P. 1710–1716. doi: 10.1001/archinternmed.2010.367.
14. Jime'nez D., Aujesky D., Di'az G. et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism // Amer. J. Respiratory Critical Care.– 2010.– Vol. 181, N 9.– P. 983–991. doi: 10.1164/rccm.200908-1204OC.
15. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry // J. Amer. Coll. Cardiology – 1997.– Vol. 30, N 5.– P. 1165 – 171. doi:10.1016/s0735-1097 (97)00319-7.
16. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation.– 1983.– Vol. 68, N 2.– P. 302 – 309. PMID: 6861308.
17. Klok F.A., Hösel V., Clemens A. et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment // Eur. Respiratory J.– 2016.– Vol. 48, N 5.– P. 1369–1376. doi: 10.1183/13993003.00280-2016.
18. Kossaify A. Echocardiographic assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the «Right Way» to Explore the Forgotten Chamber // J. Clin. Med. Insig. Cardiology.– 2015.– Vol. 9.– P. 65–75. doi: 10.4137/cmcs.s27462.
19. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al., RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry // Circulation.– 2008.– Vol. 117, N 13.– P. 1711–1716. doi: 10.1161/circulationaha.107.726232.
20. Linkins L.A., Choi P.T., Douketis J.D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis // Ann. Intern. Medicine.– 2003.– Vol. 139.– P. 893–900. DOI: 10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00007.
21. Lip G.Y. Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2011.– Vol. 57, N 2.– P. 173–180. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
22. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials a consensus report from the bleeding academic research consortium // Circulation.– 2011.– Vol. 123.– P. 2736–2747. doi: 10.1161/circulationaha.110.009449.
23. Morris T. Natural history of venous thromboembolism // Critical Care Clinics.– 2011.– Vol. 27.– P. 869–884. doi: 10.1016/j.ccc.2011.09.001.
24. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // Blood.– 2002.– Vol. 100, N 10.– P. 3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
25. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis // Circulation.– 1999.– Vol. 99, N 10.– P. 1325–1330.
26. Schüick O., Smrcková J., Teplan V. et al. A new method to estimate glomerular filtration rate based on serum concentration of creatinine, urea and albumin (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease) // Vnitřní lékařství.– 2004.– Vol. 50, N 7.– P. 507–509. PMID: 15323257.
27. Sekhri V., Mehta N., Rawat N. et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism // Arch. Med. Science.– 2012.– Vol. 8, N 6.– P. 957–969. doi:10.5114/aoms.2012.32402.
28. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort // Amer. J. Medicine.– 2013.– Vol. 126, N 9.– P. 832–833. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024.
29. Tovey C., Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis Clinical review // Brit. Med. J.– 2003.– Vol. 26.– P. 1180–1184. doi:10.1136/bmj.326.7400.1180.
30. Van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemostasis.– 2014.– Vol. 12, N 3.– P. 320–328. doi: 10.1111/jth.12485.
31. Zierler B.K. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. // Circulation.– 2004.– Vol. 109, N 12 (Suppl. 1).– P. 9–14. doi:10.1161/01.cir.0000122870.22669.4a.

Факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острой тромбоэмболией легочных артерий

В.И. Целуйко, С.М. Сухова, Л.Н. Яковлева, К.Ю. Киношенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы – исследовать возможную связь клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных показателей с развитием рецидивов венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) и кровотечений у больных с тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) в течение 4 месяцев после выписки из стационара.

Материал и методы. Обследовано 104 больных с острой ТЭЛА. Госпитальная летальность составила 13,5 % (14 пациентов), эти больные были исключены из дальнейшего анализа. Всем пациентам проводили эхокардиографию, 2D-спекл-трекинг эхокардиографию и дуплексную ультразвуковую сонографию вен (ДУЗС); показатели оценивали при госпитализации и после проведенной антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтную терапию назначали методом конвертов: ривароксабан или варфарин. Рецидив ВТЭ устанавливали при появлении новых признаков венозного тромбоза по данным ДУЗС и/или мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии легочных артерий. Тяжесть кровотечений оценивали по шкале TIMI.

Результаты. Установлено, что в группе больных с рецидивами ВТЭ статистически значимо чаще наблюдаются варикозное расширение вен ($P=0,02$) с локализацией тромбоза в проксимальных отделах вен ($P=0,03$), фибрилляция предсердий ($P=0,01$) и рецидивы ВТЭ в анамнезе ($P=0,05$). У пациентов этой группы статистически значимо чаще отмечали нарушения гемодинамики: низкое систолическое артериальное давление ($P=0,03$), высокое среднее давление в легочной артерии ($P=0,03$) и значение сегментарной фракции выброса апикального правожелудочкового сегмента меньше 65 % как проявление дисфункции правого желудочка ($P=0,01$). Установлено, что у 11,1 % больных при проведении антикоагулянтной терапии возникают кровотечения. Среди таких пациентов статистически значимо выше удельный вес больных с артериальной гипертензией ($P=0,03$). Кроме того, риск кровотечений ассоциируется с применением таких препаратов, как стрептокиназа ($P=0,03$) и варфарин ($P=0,03$).

Выводы. У 6,7 % больных с ТЭЛА в течение ($4,2 \pm 0,9$) мес после выписки из стационара на фоне антикоагулянтной терапии возникают рецидивы ВТЭ и у 11,1 % – кровотечения. У больных с ТЭЛА развитие рецидива ВТЭ (по данным регрессионного анализа) на 39,6 % ($P<0,05$) обусловлено наличием таких факторов, как бедренная локализация тромба по данным ДУЗС, фибрилляция предсердий, наличие варикозного расширения вен, эпизоды ТЭЛА в анамнезе и значение сегментарной фракции выброса апикального правожелудочкового сегмента меньше 65 % по результатам 2D-спекл-трекинг эхокардиографии. По данным регрессионного анализа риск возникновения кровотечений связан с наличием артериальной гипертензии (8,2 %; $P=0,007$), применением варфарина (8,5 %; $P=0,007$) и стрептокиназы (7,9 %; $P=0,01$).

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий, лечение, отдаленный прогноз.

Factors associated with unfavorable long-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism

V.I. Tseluyko, S.M. Sukhova, L.M. Yakovleva, K.Yu. Kinoshenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to investigate the possible relation between anamnestic, instrumental, laboratory indicators and venous thromboembolism (VTE) recurrence and bleeding in patients with pulmonary embolism (PE) within 4 months after discharge from the hospital.

Material and methods. The study involved 104 patients with acute PE. Intra-hospital mortality was 13.5 % (14 patients that died were excluded from further analysis). All patients were examined by TTE, 2D STE and venous duplex ultrasound (VDU); indicators were assessed at the first day and after anticoagulant therapy. Anticoagulant therapy was prescribed by envelope method: rivaroxaban or warfarin. VTE recurrence was defined as the appearance of new signs of venous thrombosis according to the data of the VDU and/or computed tomography pulmonary angiography. The assessment of the severity of the bleeding was performed by the TIMI scale.

Results. In the group of patients with recurrent VTE, there were significantly more cases of the observe varicose veins ($P=0,02$) with thrombosis localized in the proximal veins ($P=0,03$), atrial fibrillation ($P=0,01$) and earlier VTE ($P=0,05$). Patients in this group were more likely to report hemodynamic disorders: low systolic pressure ($P=0,03$), high systolic pulmonary artery pressure ($P=0,03$), and segmental fraction of the apical RV segment release less than 65 %, as a sign

of right ventricular dysfunction ($P=0.01$). The bleedings occurred in 11.1 % of patients during anticoagulant therapy. Among them, there were significantly more patients with arterial hypertension ($P=0.03$). In addition, the risk of bleeding is associated with use of drugs, such as streptokinase ($P=0.03$) and warfarin ($P=0.03$).

Conclusions. VTE reoccurred in 6.7 % (bleeding – 11.1 %) of patients with pulmonary embolism during anticoagulant therapy during 4.2 ± 1.9 months after discharge from hospital. In patients with PE, VTE reoccurrence (regression analysis) is due to the presence of factors (39.6 % ($P<0.05$)), such as femoral vein thrombosis (according to VDU), atrial fibrillation, varicose veins, earlier PE episodes; the value of segmental fraction of the apical RV segment release is less than 65 % based on 2D STE. According to regression analysis, the risk of bleeding occurrence is related to the presence of arterial hypertension (8.2 %, $P=0.007$), the use of warfarin (8.5 %, $P=0.007$) and streptokinase (7.9 %, $P=0.01$).

Key words: pulmonary embolism, treatment, long-term prognosis.