

Глечиков Алексей Владимирович

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ
ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.04 – Внутренние болезни

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Автандилов Александр Георгиевич

Официальные оппоненты:

Чернов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГКУ «ГВКГ имени академика Н.Н.Бурденко МО РФ» РФ», врач-терапевт командования (главный терапевт).

Симоненко Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор, член – корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ», г. Москва, кафедра терапии неотложных состояний, профессор кафедры.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «23» мая 2019 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г.Москва, ул.Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета
Доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несмотря на многие десятилетия научно-клинического поиска тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается одним из самых катастрофических и драматически протекающих ургентных состояний, занимая третье место среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Heit J. et al. 2008; Cohen A.T. et al. 2007; Klok F.A. et al. 2010).

Отсутствие патогномоничных клинических признаков, нередко бессимптомное течение, объясняют весьма высокий процент как гипо-, так и гипердиагностики этого заболевания. Противоречивые данные о возможности заподозрить заболевание на основании клинической картины, а также отсутствие анализа эффективности различных программ профилактики ТЭЛА, обуславливают актуальность проблемы.

На протяжении длительного времени пожилой и старческий возраст рассматривался в качестве одного из независимых факторов риска ее развития. Пациентов моложе 40 лет относили к группе низкого риска развития ТЭЛА и им нередко не проводились профилактические антитромботические мероприятия. Однако, проведенные исследования под руководством Anderson F.A. и др. (2003) ставят под сомнение возраст в качестве независимого фактора риска развития ТЭЛА, объясняя рост заболеваемости увеличением количества сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии.

Данная проблема достаточно хорошо изучена у лиц среднего и пожилого возраста. В то же время, имеются единичные работы (Heit J. et al. 2000; Stein P.D. et al. 1995), посвященные особенностям тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста, причем исследования ограничены изучением клиники, установлением факторов риска преимущественно в женской популяции. Однако практически не встречаются в литературе особенности клиники, факторы риска ТЭЛА у мужчин молодого возраста, что также обосновывает актуальность избранной темы.

Степень разработанности проблемы. Данные литературы свидетельствуют, что в настоящее время активно ведется изучение распространенности, факторов риска, клинических особенностей тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста (Heit J. et al. 2000; Agnes Y.Y, 2003; Gussoni G., 2013; Kearon C., 2014 г.; Klok F.A. et al. 2010). Однако в литературе представлено мало данных по анализу причин развития и течения ТЭЛА у мужчин молодого возраста, которые представляют основу трудоспособного населения страны. Таким образом на сегодняшний день в этой области медицины существует проблема роста ТЭЛА у лиц молодого возраста, тема актуальна. Между тем, разработанный алгоритм прогноза летального исхода тромбоэмболии легочной артерии у мужчин молодого возраста позволил бы своевременно заподозрить развитие смертельной ТЭЛА для оптимизации неотложной медицинской помощи и профилактики развития ТЭЛА.

Цель исследования: определить факторы риска и основные клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии у мужчин молодого возраста для прогнозирования течения критического состояния и летального исхода.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости наиболее весомых факторов риска ТЭЛА у мужчин молодого возраста.
2. Изучить особенности клинической картины ТЭЛА у мужчин возрастной группы от 18 до 40 лет (т. е. молодых).
3. Установить причины фатальной ТЭЛА у мужчин до 40 лет.
4. Разработать эффективный алгоритм прогноза фатальной ТЭЛА у мужчин молодого возраста в зависимости от совокупности выявленных факторов риска, клинических признаков заболевания.

Научная новизна

Полученные автором данные сопоставимы с работами, опубликованными по данной проблеме ранее (Agnes Y.Y, 2003; Gussoni G., 2013; Kearon C., 2014), но в отличии от них в данной работе новизной отличаются следующие положения:

Установлено, что у всех мужчин молодого возраста с ТЭЛА имелась комбинация из, как минимум, двух факторов высокого риска,

у трети исследованных пациентов присутствовала комбинация наследственных тромбофилий.

Выявлено, что наиболее частой причиной развития фатальной ТЭЛА у мужчин молодого возраста является проведение больших хирургических операций, наличие проксимального флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей в анамнезе.

Доказано, что у мужчин молодого возраста ТЭЛА протекает тяжелее, с выраженным снижением артериального давления, синкопальными состояниями, ангинозными болями и часто заканчивается летальным исходом, тогда как у пожилых чаще имеет место поражение мелких ветвей легочной артерии и более благоприятное течение.

Доказано, что значения показателей мозгового натрийуретического пептида (BNP) и предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у молодых пациентов с летальным исходом достоверно отличались от молодых пациентов с благоприятным исходом и пожилых. У пациентов с летальным исходом ТЭЛА имеет место выраженная корреляция высокой легочной гипертензии с показателями BNP и NT-pro BNP.

С помощью многофакторного математического анализа и методов математического моделирования с выявлением наиболее весомых признаков по F-критерию Фишера, получено дискриминантное уравнение, позволяющее прогнозировать летальный исход в зависимости от сочетаний факторов риска, клинических признаков у мужчин молодого возраста.

Практическая значимость работы

Выявлены наиболее значимые комбинации факторов высокого риска развития ТЭЛА, изучены клинические особенности ТЭЛА у данной возрастной категории мужчин. Проведено сравнение факторов риска, особенностей клинической картины ТЭЛА у пациентов молодого и пожилого возраста.

Установлены основные клинические проявления дебюта фатальной ТЭЛА у мужчин молодого возраста: внезапная одышка, синкопальное состояние, ангинозный синдром.

Использование полученного уравнения развития летального исхода позволит снизить количество смертельных осложнений, проводить своевременную активную тромбопрофилактику.

Полученные в результате исследования данные позволяют

своевременно заподозрить развитие смертельной ТЭЛА у мужчин молодого возраста, выявить наиболее значимые факторы риска (проведение больших хирургических операций, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе), модифицировать лечение.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частой причиной развития фатальной ТЭЛА у мужчин молодого возраста является проведение больших хирургических операций, наличие флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей в анамнезе. У лиц молодого возраста ТЭЛА протекает неблагоприятно, с выраженным снижением артериального давления, синкопальными состояниями, ангинозными болями и часто заканчивается летальным исходом, тогда как у пожилых – чаще имеет место поражение мелких ветвей легочной артерии и более благоприятное течение. Что позволяет дифференцировать комплекс неотложных мероприятий.

2. Многофакторный математический анализ выявляет определенный набор клинических признаков, коррелирующих с исходом ТЭЛА. Использование наиболее значимых из них (резкое падение АД, дилатация и/или гипокинезия правого желудочка по данным ЭхоКГ, тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, повышенные значения показателей тропонинов Т и I, BNP или NT-proBNP) позволяет построить математическую модель, с помощью которой возможно достаточно точно прогнозировать развитие летального исхода у больных ТЭЛА данной возрастной группы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование «Клинические особенности и прогноз при тромбоэмболии легочной артерии у мужчин молодого возраста» соответствует формуле специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и области исследования: п. № 5 – «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Степень достоверности полученных результатов

Обеспечена комплексно–методологическим подходом к решению поставленных цели и задач, адекватным количеством пациентов (112 человек) с ТЭЛА, наличием группы сравнения, у которых было проведено обследование с применением современных, высокоин-

формативных методов диагностики. Использовались современные методики сбора и анализа исходной информации с использованием пакета программ современных электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики с использованием пакета Statistika (версия 6.0 для Windows). Достоверность результатов работы подтверждена актом проверки первичного материала от 14.07.2016 г.

Апробация диссертации состоялась 26 апреля 2018 года на расширенном заседании сотрудников кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, кафедры клинической фармакологии скорой медицинской помощи и терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, протокол № 456.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО 08 декабря 2016 года.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО от 17 октября 2018 г. (Протокол № 9).

Публикации и участие в научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Екатеринбург, 2008), на 19-ом международном конгрессе Европейского общества респираторных заболеваний (г. Вена, Австрия, 2009), на 21-ом международном конгрессе Европейского общества респираторных заболеваний (г. Амстердам, Нидерланды, 2011), на IV Научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (г. Москва 2012).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования применяются в работе кардиологических и кардиореанимационных отделений ГВКГ имени Н.Н. Бурденко и ГКБ имени С.П. Боткина (Акт внедрения в практику результатов диссертационной работы от 14.07.2016 г.).

Положения диссертации используются в лекционном курсе при реализации дополнительных профессиональных программ повышения квалификации врачей (ординатуры) по специальностям терапия, кардиология (Акт внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы от 15.09.2015 г.).

Личный вклад автора

Личное участие автора в получении содержащихся в диссертации научных результатов состоит в разработке идеи работы, проведении анализа состояния вопроса по данным современной литературы, обосновании степени разработанности проблемы, в постановке цели и задач исследования, выборе методов исследования, непосредственном участии в получении исходных данных, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, обосновании научных рекомендаций, выводов и практических рекомендаций, формулировании основных положений диссертации, выносимых на защиту, в подготовке публикаций по выполненной работе и апробации результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста (компьютерного набора) и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 23 рисунками, в приложении к диссертации имеется образец формализованной истории болезни. Список литературы состоит из 146 источников, включая 45 отечественных и 101 зарубежных.

Содержание диссертации

Общая характеристика больных и методы исследования

В соответствии с целью настоящего исследования проведен ретро – и проспективный анализ историй болезни 112 пациентов и 32 протоколов патологоанатомических вскрытий. Все больные были мужского пола. Пациенты I группы составили 60 человек молодого возраста (от 18 до 40 лет), у которых тромбоэмболия легочной артерии закончилась благоприятно, пациенты II группы – 32 человека молодого возраста (от 18 до 40 лет) с летальным исходом ТЭЛА и III группа (группа сравнения) – 20 человек пожилого возраста (от 65 до 75 лет), проходивших лечение в различных отделениях ГВКГ имени Н.Н.

Бурденко и ГКБ имени С.П. Боткина по поводу тромбоэмболии легочной артерии с 2000 по 2014 год.

Всем пациентам I и III групп проводились анализы на наследственные тромбофилии в медицинском центре «Городской фонд ДНК-исследований» (г.Москва). Особое значение придавалось результатам исследования генетических факторов: резистентности к активированному протеину С, мутации гена фактора свертывания G 20210A, фактора V Лейдена, гипергомоцистеинемии, дефициту анти-тромбина III, протеину С и протеину S.

Диагноз ТЭЛА устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2008 г.), рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008, 2014 гг.) и основывался на результатах комплексного клинико-инструментального обследования, включавшего оценку факторов риска, клинической вероятности, клинических проявлений заболевания, результатов основных методов диагностики ТЭЛА: компьютерной томографии (КТ) легких, эхокардиографии (ЭхоКГ) и определения Д-димера. В диагностике ТЭЛА также использовались традиционные (электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки (РгОГК)) и специальные (перфузионная сцинтиграфия легких (ПСЛ), ангиопульмонография (АПГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей) методы исследования.

Для определения тактики лечения, прогноза ТЭЛА определялись сердечные тропонины T и I, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), проводились лабораторные исследования (тромбоциты, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Клиническая вероятность у пациентов с подозрением на ТЭЛА определялась с помощью шкал Modified Well's и пересмотренной Женевской шкалы. Пациенты с низкой клинической вероятностью и отрицательным Д-димером исключались из исследования. Для определения показателей BNP и NT-proBNP использовался набор иммуноферментного определения BNP и N-терминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови (нормативные значения для мужчин до 45 лет – менее 100 пг/мл, старше 60 лет – 172 пг/мл). ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых стандартных отведениях в момент развития ТЭЛА и в динамике.

Рентгенографию органов грудной клетки выполняли с помощью палатных передвижных рентгеновских установок с высокочастотным генератором 40 кГц, мощностью 2,4/6 кВт: «СОМРАСТ 6» и «СОМРАСТ 30» Basic, а также стационарных рентгеновских аппаратов: «Definium 8000», Цифровой рентгенографический комплекс «FDR AcSelerate».

ЭхоКГ проводили на аппаратах «Acuson 128 XP/10» («Siemens») в одномерном, двухмерном и доплеровских режимах. Использовали прекардиальную, супрастернальную и субкостальную позиции датчика. У пяти пациентов проводилась чреспищеводная ЭхоКГ.

Диагностическое ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполнялось методом триплексного сканирования на аппаратах «Toshiba-140», «HDI-5500» в положении больного лежа на спине.

Компьютерная томография легких проводилась на мультиспиральных компьютерных томографах «MX8000 IDT 16» («Philips»), с целью определения уровня поражения легочной артерии, а также спиральная КТ-ангиография.

ПСЛ выполнялась для установления локализации и объема эмболического поражения, контроля за лечением. Исследование проводилось на гамма-камерах «Gammatom» (Франция) и «Toshiba GSA-7200 a/di» (Япония) в 6–8 проекциях.

Ангиографическое исследование выполнялось по методике, разработанной В.С.Савельевым и соавт. на ангиографических установках «Siemens», «CAS-8000» («Toshiba»).

В разработанную формализованную историю болезни включались паспортные данные и анамнестические сведения о больных; временные характеристики развития ТЭЛА и начала ее лечения; данные клинической картины в первые и последующие часы ее развития; данные лабораторных и инструментальных исследований; сведения об исходах ТЭЛА и своевременности ее диагностики для последующей математической обработки.

Статистические методы обработки результатов

Сравнение средних значений показателей осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики, корреляционного (с вычислением коэффициента корреляции по критериям Спирмена)

и дискриминантного анализа. Дискриминантный анализ (многофакторный математический анализ с выявлением наиболее весомых признаков, ранга их информативности по F- критерию Фишера и веса каждого признака) с использованием методов математического моделирования и описательной статистики применялся для получения дискриминантного уравнения прогноза развития летального исхода ТЭЛА у мужчин молодого возраста.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета Statistika (версия 6.0 для Windows) совместно с инженером-программистом информационно-вычислительного центра ГВКГ им Н.Н.Бурденко М.И. Барсовым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациентов I группы составил $30,8 \pm 7,42$; II группы $27,9 \pm 7,11$ лет, III группы – $69,1 \pm 5,31$ лет.

Наибольшее число случаев ТЭЛА у пациентов I и II групп наблюдалось в возрасте 36 – 40 лет и в III группе – в возрасте 65 – 70 лет. По данным литературы (Anderson F.A., Spencer F.A. et al. 2003) известно, что у пациентов старше 40 лет отмечается повышенный риск ТЭЛА по сравнению с молодыми людьми и с каждым последующим десятилетием жизни этот риск удваивается, то есть после 40 лет наблюдается линейная зависимость риска ТЭЛА от возраста. Пациентов моложе 40 лет относили в группу низкого риска развития ТЭЛА, и им нередко не проводились профилактические антитромботические мероприятия. Однако в нашем исследовании мы выявили, что треть пациентов (28,2 %) с ТЭЛА были моложе 30 лет. Объяснением этому, по всей видимости, является частая встречаемость тромбофилических состояний у этой возрастной группы в сочетании с комбинацией факторов риска (онкологические заболевания, ожирение высоких степеней, курение, ХСН с фибрилляцией предсердий, длительная иммобилизация в результате травм и операций).

Факторы высокого риска и их сочетания при тромбоэмболии легочной артерии у мужчин молодого возраста

Ретроспективный анализ выявил, что у всех больных присутствовали как минимум два фактора риска ТЭЛА. У преобладающего числа больных имело место сочетание нескольких факторов риска: оперативные вмешательства, ожирение, курение, наследственная тромбофилия, онкология, травмы, иммобилизация, положение сидя более шести часов в комбинации с фоновой

патологией: дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

В результате исследования получено, что почти половина пациентов II группы и три четверти пациентов I и III групп являлись курильщиками, половина пациентов I группы имела артериальную гипертензию, у половины пациентов с летальным исходом ТЭЛА имелась онкологическая патология. Половина пациентов II группы и три четверти пациентов III группы были подвержены иммобилизации. У половины пациентов II группы и трети пациентов I и III групп перед возникновением ТЭЛА проводились оперативные вмешательства различной длительности. Сердечной недостаточностью страдали более трети пациентов I и II групп и более чем три четверти пациентов III группы (см. рисунок 1). Однако в недавно проведенном во Франции мультицентровом исследовании показано, что почти в одном из двух случаев ТЭЛА и ТГВ развиваются в отсутствие перечисленных классических факторов риска .

У трети больных (38 %) I группы выявлена наследственная тромбофилия (антитела к кардиолипину, гипергомоцистеинемия и др.), причем у шести из них (10 %) - комбинация нескольких генетических мутаций. Таким образом, в результате проведенного исследования было получено четырехкратное увеличение количества наследственных тромбофилий у пациентов молодого возраста по сравнению с общей популяцией. Как видно на рисунке 1, у молодых пациентов с летальным исходом ТЭЛА преобладали по сравнению с остальными группами такие факторы риска: оперативные вмешательства накануне - 14 человек (43,8 %), онкологические заболевания - 14 человек (43,8 %), проксимальный флелотромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе - 25 человек (75 %), сахарный диабет - 5 человек (15,7 %), перенесенная ранее венозная тромбоэмболия - 12 человек (37,5 %). Среди факторов риска у III группы по сравнению с I группой пациентов достоверно чаще встречались иммобилизация (постельный режим) – 14 человек (70 %) и 9 (15 %) соответственно, ($p < 0,01$), сердечная недостаточность и/или фибрилляция предсердий - 16 пациентов (80 %) III группа и 23 (38,3 %) I группа , ($p < 0,05$), инсульт с формированием паралича – 12 (60 %) III группа и 9 (15 %) I группа, ($p < 0,01$), инфаркт миокарда у 7 пациентов (35 %) III группа и 5 (8,3 %) I группа, ($p < 0,01$).

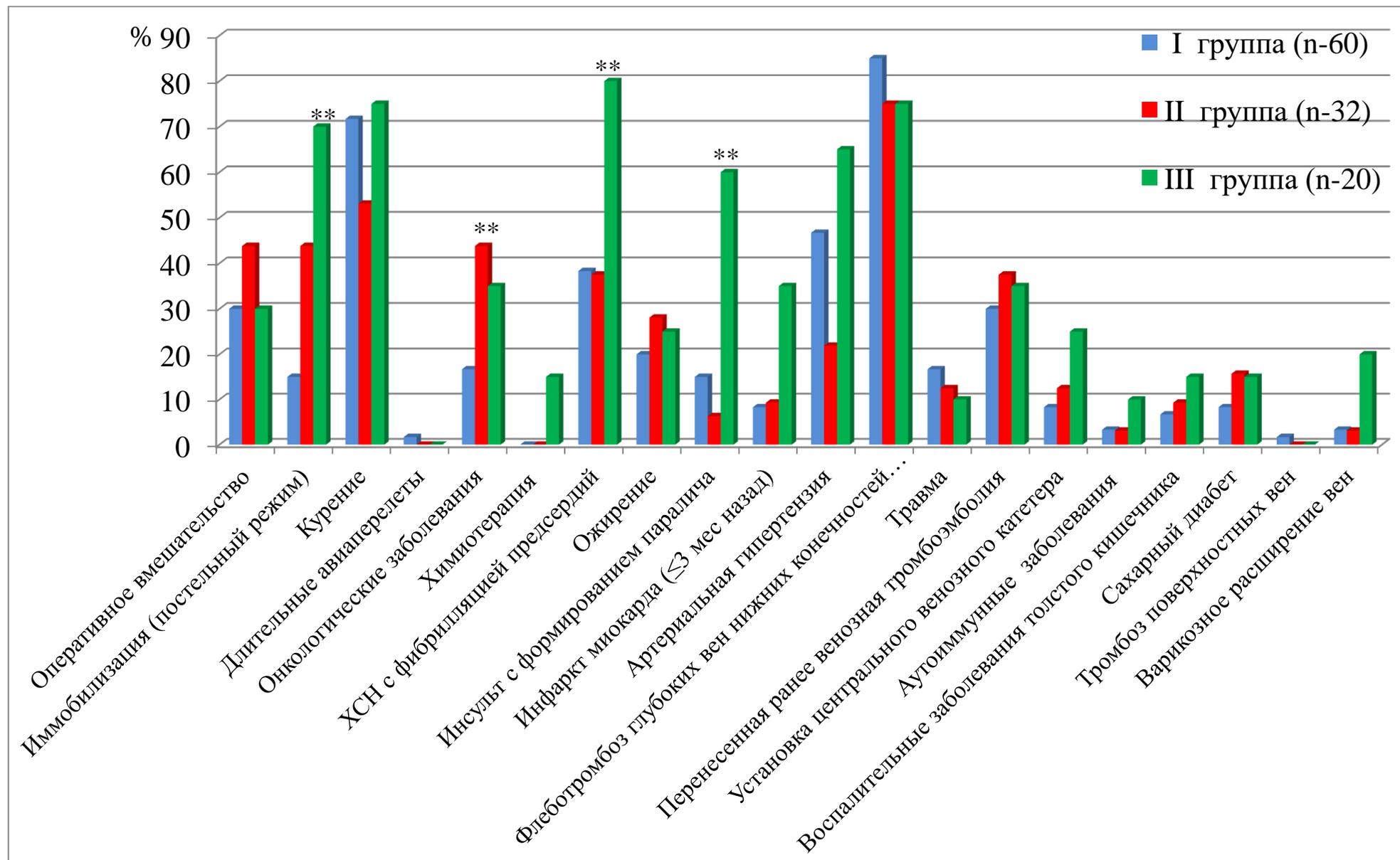


Рисунок 1. Факторы риска ТЭЛА у больных различного возраста (%);**-p<0,01

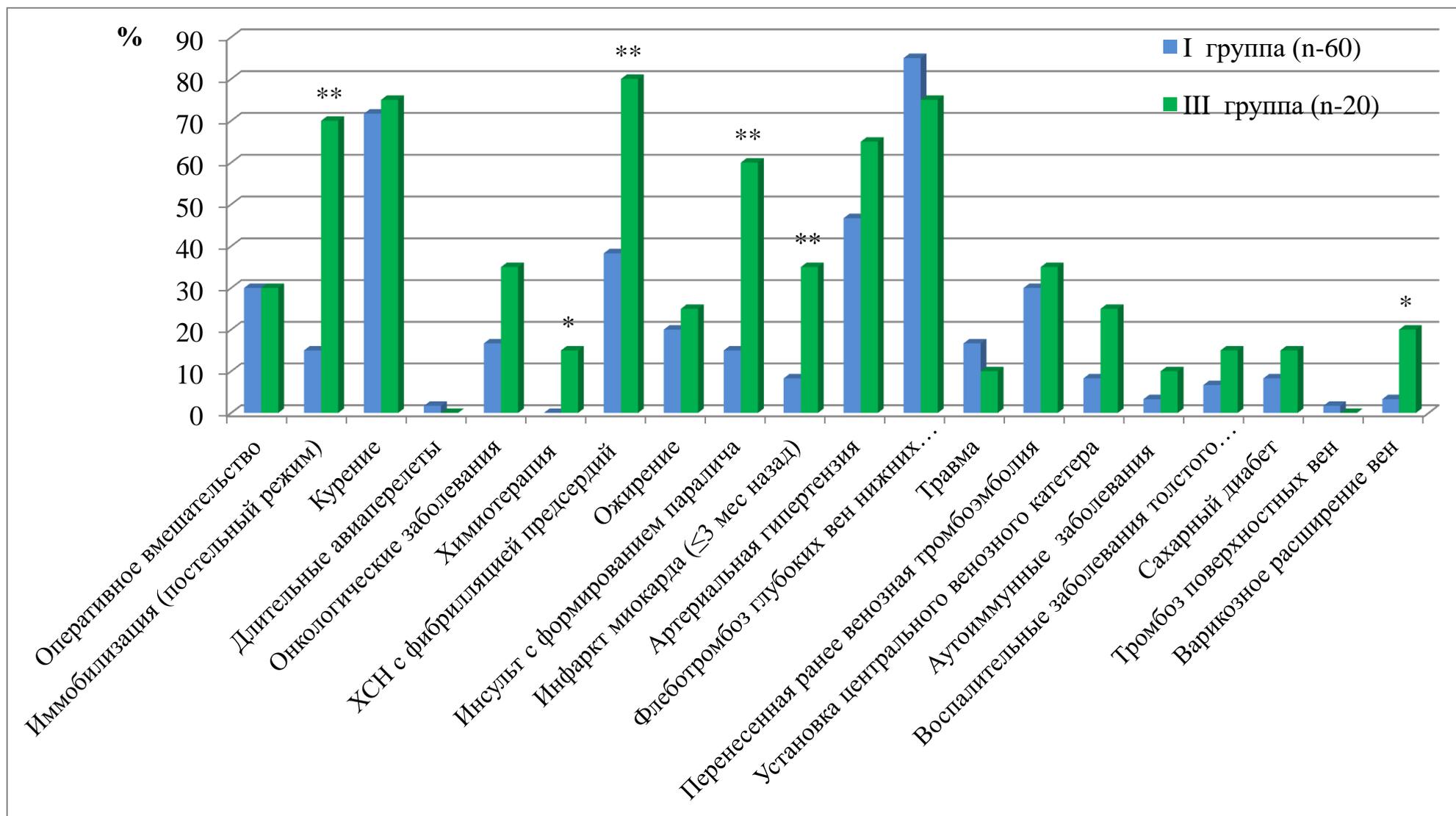


Рисунок 2. Факторы риска ТЭЛА среди пациентов I и III групп (%); *– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$

В результате проведенного исследования получено, что у пациентов II группы достоверно чаще наблюдалась констелляция трех, четырех и пяти факторов риска, что в сочетании приводило к тяжелому течению ТЭЛА с летальным исходом.

Таблица 1 – Наиболее значимые сочетания факторов риска ТЭЛАу пациентов разных групп

| Комбинация факторов риска | I группа | % | II группа | % | III группа | % |
|---|----------|------|-----------|------|------------|----|
| Сочетание 2-х факторов риска (ожирение III - IV степени, курение) | 5 | 8,3 | 5 | 16 | 3 | 15 |
| Сочетание 3-х факторов риска (ожирение III - IV степени, курение, АГ) | 7 | 11,6 | 4 | 12,5 | 3 | 15 |
| Сочетание 3-х факторов риска с фоновой патологией (ожирение III - IV степени, курение, онкология) | 4 | 6,6 | 9 | 28,1 | 1 | 5 |
| Сочетание 4 факторов риска (ожирение III - IV степени, курение, ХСН, травма) | 4 | 6,6 | 11 | 34,3 | 2 | 10 |
| Сочетание 5 факторов риска (ожирение III - IV степени, онкология, оперативное вмешательство, иммобилизация, проксимальный флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей) | 7 | 11,6 | 12 | 36 | 2 | 10 |

Источником ТЭЛА в проведенном исследовании явились флотирующие тромбы из проксимальных отделов глубоких вен нижних конечностей, которые имели место у 85 % пациентов I группы, 75 % пациентов II группы и 90 % III группы. У молодых больных с летальным исходом ТЭЛА чаще встречались илеофemorальный тромбоз и тромбоз НПВ.

Особенности клинической картины ТЭЛА у больных разных групп

Наиболее типичной жалобой у больных всех групп в большинстве случаев являлась одышка, причем у 8,3 % больных I группы и подавляющего числа больных – 65,6 % II группы, она достигала степени удушья. Жалобы на учащенное сердцебиение предъявляли 46,7 % больных I группы, 45 % больных III группы и 93,8% II группы (См.рисунок 4).

Ретроспективный анализ клинической картины выявил, что у 45 % больных II группы ТЭЛА дебютировала симптомами нарушения сознания (от кратковременной потери сознания у 27%, до развития коматозного состояния у 18 % больных, гипотония в дебюте заболевания отмечена у 21,7 % I группы и 96,9 % II группы больных. Данный факт, по всей вероятности, подчеркивает, что у мужчин молодого возраста значительно чаще, чем у больных других возрастных групп имеет место поражение крупных ветвей легочной артерии, ТЭЛА протекает тяжелее, с большим количеством летальных исходов. Тогда как в I и III группах достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению со II группой имели место признаки поражения мелких ветвей легочной артерии: «плевритная» боль в грудной клетке, кашель, кровохарканье,

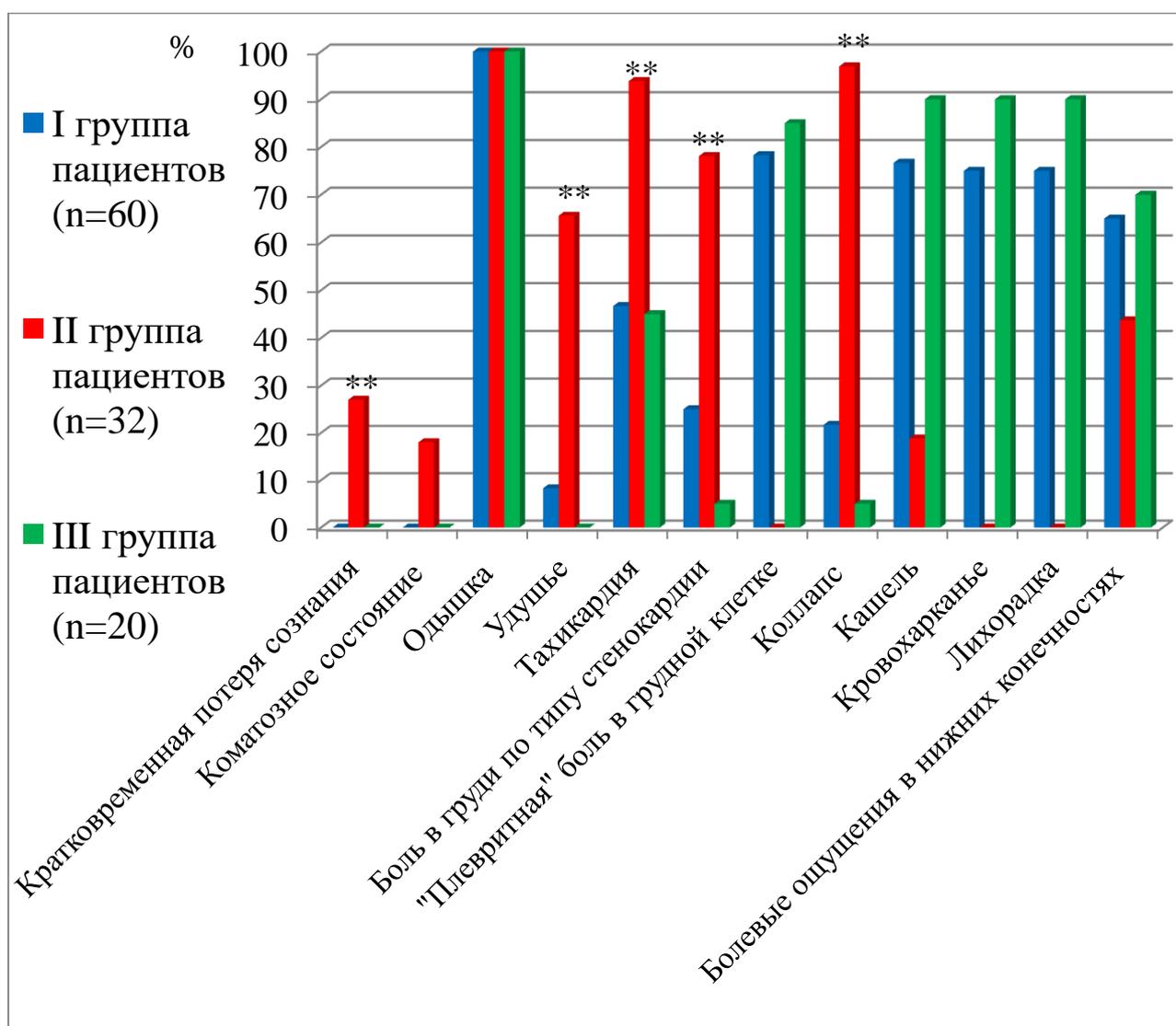


Рисунок 3. Жалобы при ТЭЛА у пациентов разных групп;
**** – $p < 0,01$**

Для выявления особенностей клинической картины и ее отличий у лиц пожилого возраста был проведен сравнительный анализ I и III группы (Рисунок 4). Достоверно чаще у больных I группы по сравнению с III группой ТЭЛА дебютировала ангинозными болями в грудной клетке по типу стенокардии, $p < 0,05$, остальные клинические проявления достоверно не различались.

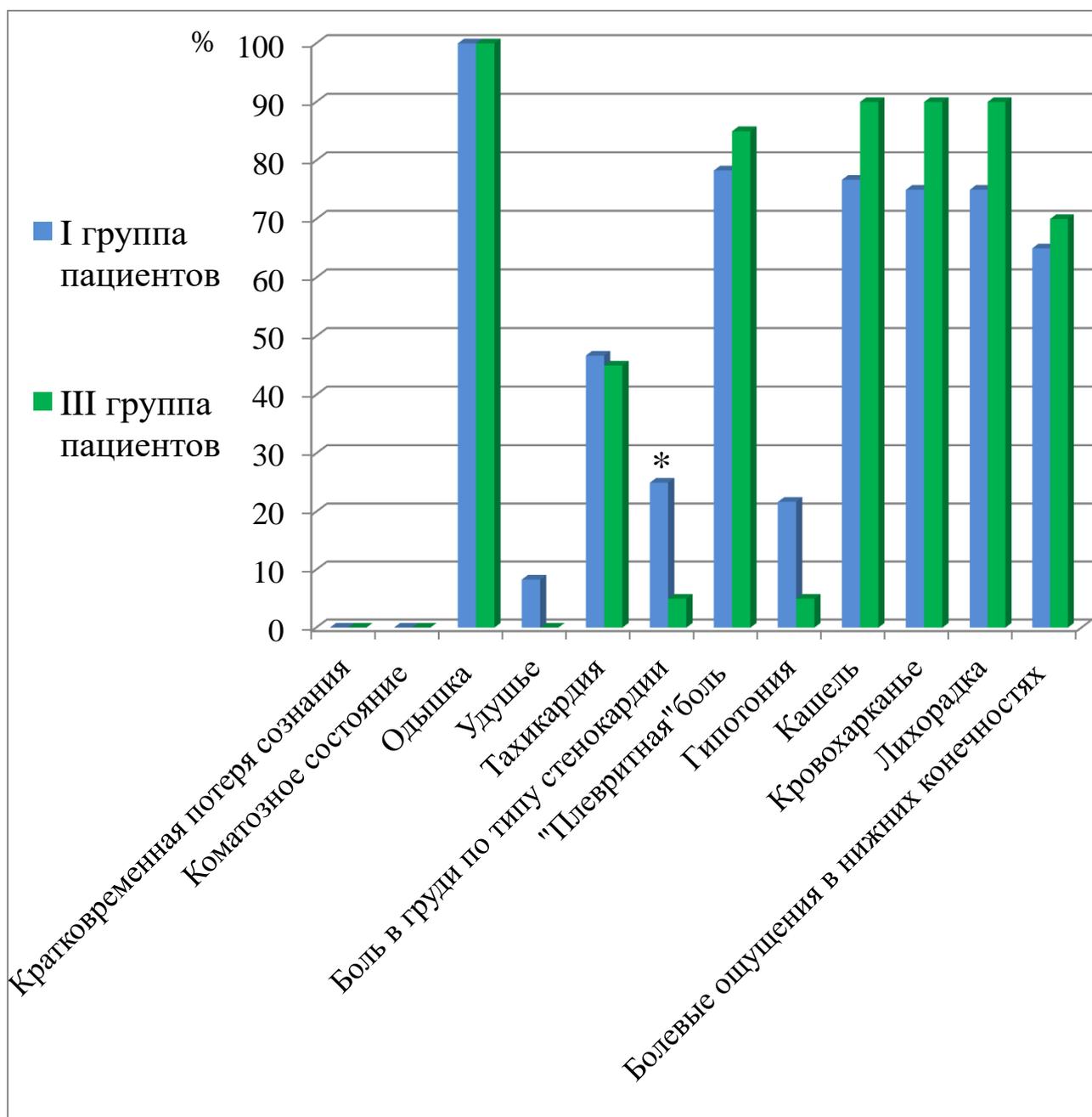
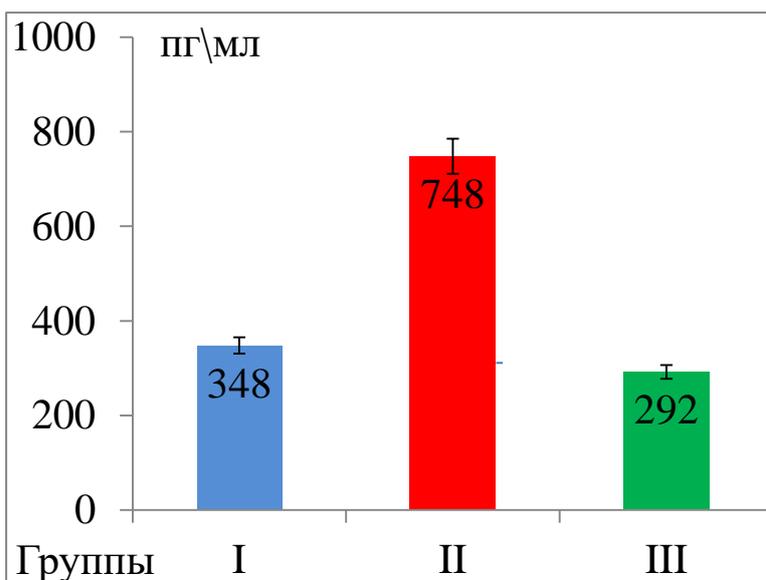


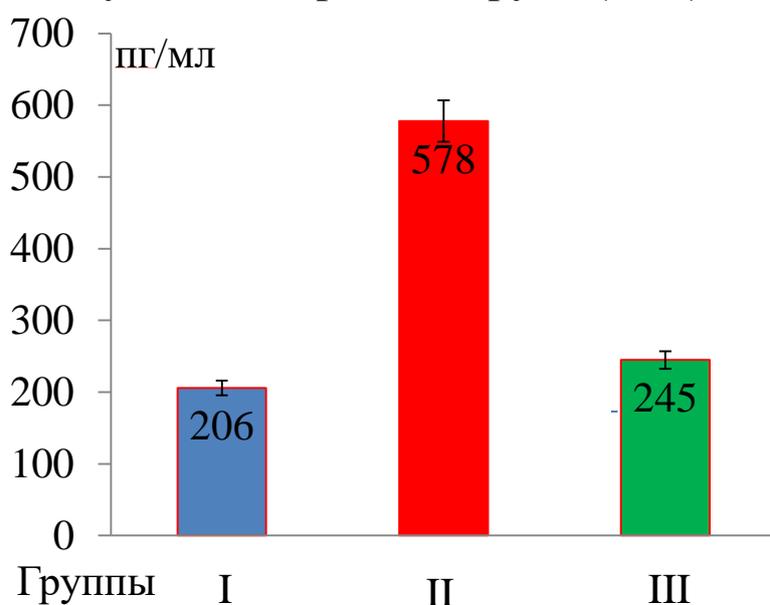
Рисунок 4. Сравнительная характеристика клинических особенностей дебюта ТЭЛА у больных I и III групп; *— $p < 0,05$

В проведенном исследовании позитивные сердечные тропонины Т и I зафиксированы у 13,3 % больных I группы, 87,5 % II группы и у 10 % III группы.



Повышенный уровень BNP отмечен у 3,3 % I группы, 75 % больных II группы, у 5 % III группы (рисунок 5).

Рисунок 5. Средние показатели BNP у больных разных групп ($m \pm \sigma$)



Повышенный уровень NT-proBNP отмечен у 1,7 % больных I группы, 40,6 % II группы, у 5 % III группы (рисунок 6). Как видно на рисунках 5, 6 у пациентов II группы с фатальным исходом наблюдаются максимальные цифры BNP и NT-pro BNP.

Рисунок 6. Средние показатели NT-proBNP у больных разных групп ($m \pm \sigma$)

В результате проведенного исследования получено достоверное различие лабораторных показателей $BNP_{ср.}$, $NT-proBNP_{ср.}$ ($p < 0,01$) между II и I группами, а также между II и III группами и недостоверные различия между I и III группами ($p > 0,05$).

В результате проведенного корреляционного анализа выявлены высокие уровни корреляции между показателями BNP, NT-

proBNP и ДЛА во всех трех группах, наиболее выраженные во II группе больных ($R_1=1,0$; $R_2=0,98$).

У 26,7 % больных I группы и 30 % больных III группы размеры правого желудочка (ПЖ) превышали норму 3,6 см (из 4-камерной позиции). У 8,3 % больных I группы, 10 % больных III группы размеры правого предсердия (ПП) превышали норму $3,8 \times 4,6$ см (из 4-камерной позиции). У 8 больных (40 %) III группы на ЭхоКГ наблюдалось увеличение левого предсердия (ЛП), что, вероятно, обусловлено длительным течением ИБС и/или наличием мерцательной аритмии. При летальном исходе от ТЭЛА на ЭхоКГ у половины обследованных больных выявлялась дилатация правого желудочка и остро развившаяся трикуспидальная регургитация III и IV степени, отмечалась высокая легочная гипертензия.

Следующим этапом нашей работы стала попытка построения математической модели прогнозирования течения ТЭЛА. Для прогноза развития летального исхода при тромбозе легочной артерии нами было построено дискриминантное уравнение.

Анализ клинического течения ТЭЛА проводился у 112 больных всех трех групп по 165 признакам из формализованной истории болезни. Из 165 отобраны 12, которые оказывали наибольшее влияние на фатальное течение ТЭЛА (таблица 2).

Таблица 2 – Прогностические признаки развития летального исхода при ТЭЛА, их вес и информативность

| Признак (X_i) | Вес признака (W_i) |
|---|------------------------|
| Флотирующие тромбы глубоких вен нижних конечностей/НПВ по данным УЗДС * 1-да, 0-нет | 1,6 |
| Повышенный уровень тропонинов Т и I *1-да, 0-нет | 6,5 |
| Снижение показателей сатурации (по данным пульсоксиметрии) менее 93% *1-да, 0-нет | 4,4 |
| Дилатация правого желудочка или гипокинезия правого желудочка по данным ЭХОКГ *1-да, 0-нет | 9,52 |
| Число дыхательных движений /мин *1-да, 0-нет | 0,18 |
| Повышенный уровень мозгового *1-да, 0-нет | 8,1 |

| | |
|--|-----------------------|
| натрийуретического пептида (BNP) или его N-терминального предшественника NT-proBNP | |
| Сердечная недостаточность в анамнезе | *1-да, 0-нет -2,8 |
| ХОБЛ в анамнезе | *1-да, 0-нет -1,12 |
| Шок или гипотония | *1-да, 0-нет 14,78 |
| Рак в анамнезе | *1-да, 0-нет 7,2 |
| Гиподиагностика ТЭЛА и/или позднее начало антикоагулянтной терапии | *1-да, 0-нет -1,17 |
| Частота сердечных сокращений (уд/мин) | 0,01 |
| Константа | 28,39 |

* – наличие признака – 1, отсутствие признака – 0.

Для прогноза развития летального исхода при тромбоэмболии легочной артерии методом математического моделирования с использованием F-критериев Фишера было построено дискриминантное уравнение. Классификационное правило имело следующий вид:

$G(X) = \sum_{i=1}^{n=12} X_i W_i \geq 28,39$, где X_i – признак, W_i – вес признака.

Если в результате умножения и сложения 12 значений всех вышеуказанных признаков это условие выполняется, то такому больному прогнозируется развитие летального исхода. Если же данное условие не выполняется, то есть $G(X) < 28,39$, то больному прогнозируется благоприятный исход тромбоэмболии легочной артерии. Из 60 больных I группы (с благоприятным исходом) 56 (93,3 %) классифицированы правильно, а 4 (6,7 %) отнесены к группе больных с неблагоприятным исходом. Из 32 больных II группы (с неблагоприятным исходом) 30 (93,8 %) классифицированы правильно. В этих случаях зафиксировано фатальное течение ТЭЛА, а 2 (6,2 %) больных отнесены к группе больных с благоприятным исходом ТЭЛА. Таким образом, общая точность прогноза составила 93,5 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом проведенное исследование позволило выявить нелинейную зависимость ТЭЛА от возраста у мужчин в возрасте 18 – 40 лет. При этом отмечено большее число случаев ТЭЛА у более молодых пациентов (до 30 лет).

У всех 100 % больных имелись факторы риска, у многих из них имела место комбинация трех, четырех и пяти факторов риска. В

результате исследования получено, что комбинации наследственных тромбофилий имелись у более трети (38 %) больных молодого возраста.

Подводя итог проделанной работе, следует подчеркнуть, что для успешного решения проблемы ТЭЛА у больных молодого возраста в многопрофильных стационарах необходимо придерживаться алгоритма диагностики с использованием международных шкал (Wells и модифицированной Женевской шкалы, их более упрощенных вариантов) для определения клинической вероятности, проведения дообследования. В дальнейшем следует определять прогноз развития летального исхода по предложенному уравнению.

У пациентов моложе 40 лет с ТЭЛА необходимо определять факторы риска ТЭЛА (в первую очередь наследственные тромбофилии, так как они преобладают именно у этой возрастной категории).

Выводы

1. У молодых пациентов с ТЭЛА среди отягощающих факторов риска летального исхода преобладают предшествующие оперативные вмешательства, а также онкологические заболевания, сахарный диабет, ожирение высоких степеней, ранее перенесенная венозная тромбоэмболия. Если такие факторы риска имеются, необходимо проводить своевременную профилактику ВТЭ.

2. Часть факторов риска ТЭЛА среди пожилых достоверно чаще встречаются, чем у лиц молодого возраста, а именно: ХСН, мерцательная аритмия, инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе, длительная иммобилизация. У пациентов молодого возраста в 38 % случаев наблюдались наследственные тромбофилии (практически в 4 раза больше, чем в общей популяции). Это имеет значение для дифференцированного подхода к оказанию медицинской помощи и профилактике.

3. Наиболее частой причиной развития фатальной ТЭЛА у мужчин молодого возраста явилось проведение хирургических операций (43,8% пациентов).

4. У больных молодого возраста основной отличительной чертой дебюта ТЭЛА является тяжелое течение и комбинация клинических нарушений в виде системной гипотонии, выраженной одышки до степени удушья, тахикардии, ангинозного синдрома, что позволяет дифференцировать комплекс неотложных мероприятий.

5. Неблагоприятный исход следует ожидать у больных с гипотонией и/или выраженным болевым ангинозным синдромом и дилатацией (гипокинезией) правого желудочка, в сочетании с лабораторными маркерами повреждения и дисфункции правого желудочка (положительными тропонинами Т и I, повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-терминального предшественника NT-proBNP).

6. У молодых мужчин с фатальной ТЭЛА основным источником ТЭЛА явились флотирующие тромбы глубоких вен проксимальных отделов нижних конечностей, что сопровождалось поражением легочной артерии на уровне ее главных ветвей.

7. Использование дискриминантного уравнения позволит прогнозировать исход заболевания в зависимости от комбинации признаков, среди которых ведущие: шок (гипотония), дилатация (гипокинез) ПЖ, повышенный уровень тропонинов Т и I, мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-терминального предшественника NT-proBNP.

Практические рекомендации

1. Лечение ТЭЛА и профилактика ее рецидивов у больных молодого возраста в стационаре должно осуществляться с учетом выявленных факторов риска. Поиск факторов риска должен проводиться не только с диагностической целью, но и для подбора адекватных профилактических мер.

2. У лиц пожилого возраста с длительной иммобилизацией необходима ранняя активизация и проведение профилактики ВТЭ.

3. Всем молодым больным с высоким риском летального исхода: гипотонией, выраженным болевым ангинозным синдромом, необходимо проводить ургентную тромболитическую терапию или тромбэктомия.

4. У пациентов групп промежуточного риска смерти от ТЭЛА необходимо провести определение тропонинов Т и I, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-терминального предшественника NT-proBNP, ЭхоКГ с целью выявления признаков дисфункции правого желудочка.

5. Для уточнения тактики лечения всем больным молодого возраста с ТЭЛА, наряду с общепринятыми критериями ЕОК 2014г., необходимо определять прогноз развития летального исхода на основании предложенного нами дискриминантного уравнения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Глечиков А.В. Факторы риска развития тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста /Глечиков А.В., Кучмин А.Н., Фесенко О.В.// Тезисы докладов//Научные труды ГИУВ МОРФ, г.Москва – 2008, том IX – С. 85 – 86.
2. Глечиков А.В. Особенности инфаркт-пневмонии при тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста /Глечиков А.В., Фесенко О.В., Кучмин А.Н., Никитин А.В. // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса, г. Москва – 2008, С.96.
3. Глечиков А.В. Особенности течения тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста / Глечиков А.В., Кучмин А.Н., Фесенко О.В. // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса, г. Москва – 2008, С. 97.
4. Глечиков А.В. Факторы риска развития тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста / Глечиков А.В., Фесенко О.В., Кучмин А.Н., Никитин А.В. // XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса, г. Москва – 2008, С. 97.
5. Glechikov A.V. Recognising poor prognosis community-acquired pneumonia in young adults with simple clinical measurements// European Respiratory Journal, 2011, Vol.33, Sup.53 Abstracts 21th ERS annual Congress Amsterdam, Netherlands, September 24 – 28, 2011.
6. Glechikov A.V. Pulmonary embolism in young people: risk factors and clinical presentation.//European Respiratory Journal, 2011, Vol.33, Sup.53 Abstracts 21th ERS annual Congress Amsterdam, Netherlands, September 24 –28, 2011.
7. Glechikov A.V. Fatal pulmonary embolism in young people: risk factors and clinical presentation.// European Respiratory Journal, 2009, Vol.34, Sup. 53 Abstracts 19th ERS annual Congress Vienna, Austria, September 12 – 16, 2009.
8. Глечиков А.В. Анализ летальных исходов при тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста / Глечиков А.В., Фесенко О.В. // IV Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы респираторной медицины»././ Тезисы докладов конференции 6 – 7 марта 2012, С.37-39.

9. Глечиков А.В., Синопальников А.И., Анализ летальных исходов при тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста, Терапевтический архив, 2012, № 3 - С.44-50; 7/3,5 с. ИФ-0,817.

10. Глечиков А.В., Фесенко О.В., Овсянников В.В., Проблемы дифференциального диагноза при внебольничной пневмонии, Медицинский совет, 2015, №16 С. 60-63; 4/1,3с. ИФ-0,435.

11. Глечиков А.В., Овсянников В.В., Фесенко О.В., Прогнозирование неблагоприятного исхода тромбоэмболии легочной артерии у мужчин молодого возраста, Военно-медицинский журнал 2016, № 4, С. 59-60; 2/0,7 с. ИФ-0,314.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------|---|
| аКЛ | антитела к кардиолипину |
| АИ | ангиографический индекс |
| АКТ | антикоагулянтная терапия |
| АПГ | ангиопульмонография |
| АПС | активированный протеин С |
| АТ | антитело |
| аФЛ | антитела к фосфолипидам |
| АФС | антифосфолипидный синдром |
| НМГ | низкомолекулярный гепарин |
| БПНПГ | блокада правой ножки пучка Гиса |
| ВА | волчаночный антикоагулянт |
| ВПВ | верхняя полая вена |
| ВТ | венозный тромбоз |
| ВТЭ | венозный тромбоэмболизм |
| ГЦ | гомоцистеин |
| ГГЦ | гипергомоцистеинемия |
| ГВКГ МО РФ | главный военный клинический госпиталь МО РФ |
| ГКБ | городская клиническая больница |
| ДЛА | давление в легочной артерии |
| ДЛАСр | давление в легочной артерии среднее |
| ЕОК | европейское общество кардиологов |
| КТ | компьютерная томография |
| КФ | кава-фильтр |
| КЩС | кислотно-щелочное состояние |
| ЛГ | легочная гипертензия |
| ЛСС | легочное сосудистое сопротивление |
| МЖП | межжелудочковая перегородка |
| МДКТ | мультидетекторная компьютерная томография |
| МКК | малый круг кровообращения |

| | |
|--------------|--|
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| НА | непрямые антикоагулянты |
| НМГ | низкомолекулярный гепарин |
| НПВ | нижняя полая вена |
| НФГ | нефракционированный гепарин |
| ОРИТ | отделение реанимации и интенсивной терапии |
| ПВ | протромбиновое время |
| ПЖ | правый желудочек |
| ПП | правое предсердие |
| Пр С | протеин С |
| Пр S | протеин S |
| ПСЛ | перфузионная сцинтиграфия легких |
| ПТИ | протромбиновый индекс |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция рентгенография |
| РгОГК | органов грудной клетки |
| РФМК | растворимый фибринмономерный комплекс |
| РФП | радиофармпрепарат |
| СВ | сердечный выброс |
| СКВ | системная красная волчанка |
| ТГВ | тромбоз глубоких вен |
| ТЛТ | тромболитическая терапия |
| ТС | тромбофилические состояния |
| ТЭЛА | тромбоэмболия легочной артерии |
| УЗДС | ультразвуковое доплеровское сканирование |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| фВ | фактор Виллебранда |
| фVIII | фактор восьмой свертывания крови |
| фX | фактор десятый свертывания крови |
| ФВ | фракция выброса |
| ХОБЛ | хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХПЛГ | хроническая постэмболическая легочная гипертензия |
| ЧДД | частота дыхательных движений |
| ЧСС | частота сердечных сокращени |
| ЭКГ | электрокардиография |
| ЭхоКГ | эхокардиография |