

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ

Вардугина Н.Г.<sup>1</sup>, Вавилов В.В.<sup>2</sup>, Пономарева С.Ю.<sup>1</sup>, Кузин А.И.<sup>1</sup>, Зарипова Г.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: centrproff@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск, e-mail: vvv23@74.ru

Проанализирован 61 случай развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у женщин в возрасте до 55 лет, госпитализированных в клинику. Из факторов риска у женщин с перенесенной ТЭЛА найдена большая частота ожирения (63,6%), артериальная гипертония у 52,6% лиц, и применение комбинированных оральных контрацептивов выявлено у 84,6% обследованных женщин. Осложненный акушерский анамнез (наличие выкидышей) имел место у 28,0% человек. Наличие венозного тромбоза сосудов нижних конечностей наблюдалось в 68,0% случаев. Выявлено преобладание двусторонней локализации ТЭЛА над односторонней ( $p < 0,05$ ). Поражение сосудов крупного калибра встречалось чаще по сравнению с сосудами II и III порядков ( $p < 0,05$ ). Повышение лабораторного показателя Д-димера зарегистрировано в 100,0% случаев во всех возрастных группах. Повышение тропонина наблюдалось у 50,0% женщин. Других значимых отклонений в лабораторных показателях не выявлено.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, женщины, факторы риска.

## CLINIC RISK FACTORS AND PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF PULMONARY EMBOLISM IN WOMEN OVER THE AGE OF 55 YEARS

Vardugina N.G.<sup>1</sup>, Vavilov V.V.<sup>2</sup>, Ponomareva S.Y.<sup>1</sup>, Kuzin A.I.<sup>1</sup>, Zaripova, G.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ IN "South Ural State Medical University" Ministry of health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: centrproff@yandex.ru;

<sup>2</sup>GBUZ "Regional clinical hospital № 3", Chelyabinsk, e-mail: vvv23@74.ru

The 61 cases of pulmonary embolism (PE) development in women under the age of 55 years who admitted to the hospital have been analyzed. Among the risk factors in women with a history of pulmonary embolism has been found a higher frequency of obesity (63,6%), arterial hypertension in 52.6% of individuals, and the oral contraceptive use was detected in 84.6% of examined women. Complicated obstetric history (miscarriage) occurred in 28.0% women. The presence of lower extremities venous thrombosis was observed in 68.0% cases. There was a predominance of bilateral localization over unilateral pulmonary embolism ( $p < 0.05$ ). The large caliber vessels injury more often met in comparison with the vessels of II and III magnitude orders injury ( $p < 0.05$ ). The laboratory elevated D-dimer level was identified in 100,0% cases at all age groups. The Troponin elevation was observed in 50,0% women. There were no other significant laboratory abnormalities revealed.

Keywords: pulmonary embolism, women, risk factors.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из самых грозных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1-3]. Проблема развития ТЭЛА особенно актуальна у женщин. Беременность и роды, ожирение, наличие варикозной болезни нижних конечностей, прием гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии (ЗГТ) создают дополнительные риски развития ТЭЛА у женщин [3]. А такие состояния, как антифосфолипидный синдром, врожденная тромбофилия, вторичные гиперкоагуляционные нарушения гемостаза, создают триггерный механизм для развития ВТЭО у женщин [3; 4]. Все это требует дифференцированного подхода к диагностике и профилактике таких состояний [5-7]. На сегодняшний день отсутствует стратификация рисков развития ВТЭО у женщин [6], которая бы включала в себя особенности

гемостазиограммы и генетические маркеры тромботических осложнений, не разработаны подходы и превентивные мероприятия в аспекте персонализированной медицины, что, несомненно, повышает актуальность и интерес к этой проблеме.

**Цель исследования:** выявить частоту клинических факторов риска и этиологические и патогенетические особенности развития тромбоза легочной артерии у женщин в возрасте до 55 лет.

#### **Материал и методы**

Изучены истории болезни женщин (n= 61) в возрасте от 17 до 55 лет, госпитализированных в клинику с диагнозом ТЭЛА с 2014 по 2017 г. Шаблон историй болезни был создан и внедрен в практику сотрудниками Южно-Уральского государственного медицинского университета и включал в себя подробные вопросы анамнеза болезни и жизни пациента, уточняющие вопросы о наличии факторов риска, данные объективного осмотра.

Все исследуемые женщины были разделены на три возрастные группы (табл. 1).

Таблица 1

Возрастная характеристика женщин, перенесших ТЭЛА

Женщины	1 группа	2 группа	3 группа
Возрастные группы	17-35 (n=20)	36-45 (n=18)	46-55 (n=23)
Средний возраст	28,4±5,0	40,6±2,4	50,7±3,4
ВСЕГО (17–55 лет)	n=61 (40,4±10,1)		

Диагноз ТЭЛА устанавливался по клинике, данным мультиспиральной компьютерной томографии легких с контрастированием (МСКТ), электрокардиографическим критериям, эхокардиографии и лабораторным показателям. По данным МСКТ определялась локализация ТЭЛА, калибр легочных артерий, пораженных тромбами. Легочные артерии крупного калибра оценивались как сосуды I порядка, среднего калибра – артерии II порядка и мелкого калибра – артерии III порядка. Для подтверждения или исключения тромбоза вен нижних конечностей применялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей.

В анамнезе учитывался фактор перенесенной травмы за последние три месяца: переломы конечностей, тупые повреждения грудной клетки и брюшной полости. Проводился опрос на выявление оперативных вмешательств в предшествующий месяц перед госпитализацией: аборты, операции на суставах и позвоночнике, полостные операции. Собирался анамнез о применении комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или использовании ЗГТ в виде отрицания или подтверждения самими обследуемыми. Учитывались анамнестические данные о перенесенных тромботических осложнениях:

перенесенная ТЭЛА, острые тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Из факторов риска оценивались ожирение, определяемое по индексу Кетле, при индексе массы тела (ИМТ) более 27, наличие артериальной гипертензии (АГ) по анамнестическим данным. Фактор курения регистрировался при ежедневном выкуривании 1 сигареты в день, по рекомендациям ВОЗ. К осложнениям акушерского анамнеза отнесены выкидыши на различных сроках беременности. Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) устанавливалась после консультации сосудистого хирурга и/или проведения УЗДГ вен нижних конечностей при выявлении несостоятельности клапанов вен. Злокачественные новообразования (ЗНО) констатировались по анамнезу. У всех исследуемых оценивались лабораторные показатели крови в первый день поступления в стационар: уровень гемоглобина (г/л), тромбоцитов ( $10^9$ /л), гематокрита (%), фибриногена (г/л), а также уровни маркеров тромбоза. Уровень D-димера в крови трактовался как повышенный при  $> 0,5$  мг/л, тропонина - при превышении его  $> 0,01$  мкг/л.

Статистический анализ проведен с помощью прикладной статистической программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для оценки межгрупповых различий применялся t-критерий Стьюдента. Уровень достоверности оценивался при  $p < 0,05$  (односторонний и двусторонний). Средние величины выражались в виде среднего (M) и стандартного отклонения  $\sigma$  ( $M \pm \sigma$ ).

### Результаты

Из факторов риска ожирение имело место у большей половины женщин – 63,6% человек. Чаще всего ожирение регистрировалось в третьей (3) возрастной группе (81,0% случаев), что было больше по сравнению с 1 возрастной группой ( $p=0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска у женщин с ТЭЛА

	1 группа (17-35 лет)	2 группа (36-45 лет)	3 группа (46-55 лет)	ВСЕГО (17-55 лет)
КОК/ЗГТ	7 (87,5%) n=8	3 (75,0%) n=4	1 (100,0%) n=1	11 (84,6%) n=13
Ожирение	10 (52,6%)* n=19	8 (53,3%) n=15	17 ( <b>81,0%</b> )* n=21	35 (63,6%) n=55
АГ	6 (31,6%)* n=19	6 (37,5%)* n=16	18 ( <b>81,8%</b> )* n=22	30 (52,6%) n=57
Осложненный акушерский анамнез	3 (25,0%) n=12	3 (33,3%) n=6	1 (14,3%) n=7	7 (28,0%) n=25
Тромбозы сосудов в анамнезе	2 (10,5%) n=19	2 (11,8%) n=17	4 (19,0%) n=21	8 (14,0%) n=57
ВБНК	1 (6,2%) n=16	1 (7,1%) n=14	3 (21,4%) n=14	5 (11,4%) n=44
ЗНО	0	1 (7,1%)	2 (11,8%)	3 (6,3%)

	n=17	n=14	n=17	n=48
--	------	------	------	------

\* -  $p < 0,05$  в сравнении 3 группы с 1 и 2 группами.

Среди третьей (3) возрастной группы также чаще встречалась АГ при сравнении с частотой АГ в 1 ( $p=0,001$ ) и 2 ( $p=0,04$ ) возрастных группах (табл. 2). Курение зарегистрировано по одному случаю во всех возрастных группах. Осложненный акушерский анамнез выявлен у 28,0% всех исследуемых женщин. Тромбозы сосудов различной локализации в анамнезе имели место у 8 (14,5%) человек. ВБНК и ЗНО выявлены в единичных случаях (табл. 2).

По данным МСКТ грудной клетки чаще выявлялась двусторонняя локализация ТЭЛА (63,0%) по сравнению с односторонней ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Частота различных локализаций тромбоэмболии легочной артерии у женщин

Возрастные группы	Локализация ТЭЛА			
	двусторонняя	справа	слева	ВСЕГО
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 группа (17-35 лет)	10 (52,6%)	<b>8 (42,1%)*</b>	1 (5,3%)	19 (100,0%)
2 группа (36-45 лет)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0 (0,0%)	15 (100,0%)
3 группа (46-55 лет)	13 (65,0%)	2 (10,0%)*	5 (25,0%)	20 (100,0%)
ВСЕГО (17–55 лет)	<b>34 (63,0%)**</b>	14 (25,9%)**	6 (11,1%)**	54 (100,0%)

\* -  $p = 0,005$  в сравнении 1 группы с 3 группой; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с односторонней локализацией.

Молодые женщины 1 группы чаще имели правостороннюю локализацию ТЭЛА по сравнению с женщинами 3 группы – 42,1% и 10,0% лиц ( $p=0,005$ ).

Поражение легочных сосудов крупного калибра (I порядка) встречалось чаще по сравнению с поражением сосудов 2 и 3 порядков во всех возрастных группах ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Калибр поражения легочных артерий

Возрастные группы	Калибр 1 порядка (крупные)	Калибр 2 порядка (средние)	Калибр 3 порядка (мелкие)	ВСЕГО
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 группа (17-35 лет)	12 (63,2%)	6 (31,6%)	1 (5,3%)	19 (100,0%)
2 группа (36-45 лет)	13 (76,5%)	0 (0,0%)	4 (23,5%)	17 (100,0%)
3 группа (46-55 лет)	16 (76,2%)	4 (19,0%)	1 (4,8%)	21 (100,0%)
ВСЕГО (17–55 лет)	<b>41 (71,9%)*</b>	10 (17,5%)*	6 (10,5%)*	57 (100,0%)

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с калибром 2 и 3 порядков.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей у женщин с ТЭЛА по данным УЗДГ выявлен в 68,0% случаев (табл. 5).

Таблица 5

Результаты данных УЗДГ вен нижних конечностей

Возрастные группы	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	ВСЕГО обследовано
	n (%)	n (%)
1 группа (17-35 лет)	8 (61,5%)	13 (100,0%)
2 группа (36-45 лет)	10 (58,8%)	17 (100,0%)
3 группа (46-55 лет)	16 (80,0%)	20 (100,0%)
ВСЕГО (17-55 лет)	34 (68,0%)	50 (100,0%)

За время стационарного лечения были установлены кава-фильтры у 10 (21,3%) из 47 женщин с ТЭЛА (табл. 6).

Таблица 6

Число кава-фильтров, установленных женщинам с ТЭЛА в возрастных группах

Возрастные группы	Установлены кава-фильтры	ВСЕГО исследовано
	n (%)	n (%)
1 группа (17-35 лет)	5 (33,3%)	15 (100,0%)
2 группа (36-45 лет)	2 (13,3%)	15 (100,0%)
3 группа (46-55 лет)	3 (17,6%)	17 (100,0%)
ВСЕГО (17-55 лет)	10 (21,3%)	47 (100,0%)

Указание в анамнезе на травму было у 4 (8,3%) из 48 женщин с ТЭЛА, среди них были три женщины третьей (3) возрастной группы. Перенесенные оперативные вмешательства ассоциировались с ТЭЛА в целом у 17,0% исследуемых женщин (табл. 7).

Таблица 7

Частота оперативных вмешательств у женщин с перенесенной ТЭЛА

Возрастные группы	Оперативные вмешательства	ВСЕГО обследовано
	n (%)	n (%)
1 группа (17-35 лет)	3 (17,6%)	17 (100,0%)
3 группа (36-45 лет)	3 (21,4%)	14 (100,0%)

4 группа (46-55 лет)	2 (12,5%)	16 (100,0%)
ВСЕГО (17–55 лет)	8 (17,0%)	47 (100,0%)

Лабораторные показатели крови у женщин с ТЭЛА представлены в таблице 8.

Таблица 8

Лабораторные показатели у женщин, перенесших ТЭЛА

Показатели		1 группа (17-35 лет)	2 группа (36-45 лет)	3 группа (46-55 лет)	ВСЕГО (17–55 лет)
D-димер (мг/л)	M±σ	24,1±33,0	12,7±21,5	11,6±15,1	16,6±25,2
Всего обследовано	n	n=19	n=14	n=17	n=50
Тропонин (мкг/л)	M±σ	0,09±0,08	3,6	0,05±0,03	0,30±0,91
Повышение	n(%)	4 (57,1%)	1 (12,5%)	10 (66,7%)	15 (50,0%)
Всего обследовано	n	n=7	n=8	n=15	n=30
Фибриноген (г/л)	M±σ	3,8±1,8	3,1±0,3	4,3±1,8	3,6±1,4
	n	n=7	n=6	n=4	n=17
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	M±σ	227,9±85,9	256,6±53,4	229,1±4,3	236,7±76,4
	n	n=20	n=17	n=23	n=58
Гематокрит (%)	M±σ	34,9±4,8	33,8±5,8	33,0±5,9	33,9±5,4
	n	n=20	n=17	n=23	n=58
Гемоглобин (г/л)	M±σ	119,4±17,1	113,5±23,5	112,9±21,0	115,2±20,4
	n	n=20	n=17	n=23	n=58

Повышение D-димера наблюдалось у всех обследованных женщин (n=50). Повышение тропонина имело место в половине случаев – у 50,0% женщин.

**Обсуждение и результаты**

Женщины в возрасте до 55 лет, перенесшие ТЭЛА, отличались высокой частотой ожирения (63,6%), наличием АГ (52,6%), приемом КОК/ЗГТ (84,6%) и осложненным акушерским анамнезом (28,0%), что согласуется с литературными данными [5; 6]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей выявлен у 68,0% женщин, чаще всего он наблюдался у лиц 3 возрастной группы - до 80,0%. Это подтверждает данные литературы о ведущей роли тромбоза глубоких вен нижних конечностей в развитии ТЭЛА у лиц старшего возраста [1-3; 6]. Травмы и оперативные вмешательства, ассоциированные с ТЭЛА, имелись у 8,3% и 17,0% женщин соответственно. Остальные факторы, такие как ВБНК и ЗНО, выявлялись реже, в 11,4% и 6,3% случаев соответственно. Влияние на прогноз различной локализации тромбоза легочных сосудов еще требует изучения [6-8]. В нашем исследовании двустороннее поражение легких при ТЭЛА встречалось чаще (p<0,05) в сравнении с односторонней

локализацией. Среди лиц с правосторонней локализацией ТЭЛА преобладали молодые женщины 1 группы в сравнении с женщинами 3 группы, лицами старше 45 лет ( $p=0,005$ ). У обследуемых женщин наблюдалось преимущественное поражение легочных сосудов крупного калибра (71,9% случаев) в сравнении с поражением сосудов 2 и 3 калибров ( $p=0,05$ ).

При анализе лабораторных показателей крови не выявлено различий между возрастными группами по содержанию гемоглобина, тромбоцитов, уровню гематокрита, фибриногена. Повышение D-димера наблюдалось у всех обследованных женщин ( $n=50$ ), что было значительно чаще по сравнению с литературными данными [6; 7; 9].

Учитывая, что проанализированные факторы риска и лабораторные показатели крови не позволяют во всех случаях уточнить этиологию и патогенез развития ТЭЛА, необходимо отдельное углубленное исследование нарушений гемостаза у женщин репродуктивного возраста.

### **Выводы**

1. Среди женщин, перенесших ТЭЛА, выявляется высокая частота ожирения (63,6%) и артериальной гипертензии (52,6%).
2. Прием пероральных контрацептивов наблюдался у 84,6% женщин с перенесенной ТЭЛА.
3. Среди обследованных женщин с ТЭЛА тромбоз глубоких вен нижних конечностей выявлен у 68,0% лиц.
4. Положительные маркеры тромбоза в виде повышения D-димера найдены у всех обследованных женщин в 100,0% случаев.
5. У женщин, перенесших ТЭЛА, чаще встречалось двустороннее поражение легких - 63,0% случаев в сравнении с другими локализациями ( $p<0,05$ ), с преимущественным поражением легочных сосудов крупного калибра ( $p<0,05$ ).
6. Среди лиц с правосторонней локализацией ТЭЛА чаще всего регистрировались молодые женщины в возрасте до 36 лет ( $p=0,005$ ).

### **Список литературы**

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015; № 4, вып. 2. С. 52.
2. Penaloza A., Soulié C., Moumneh T. et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study // Lancet Haematol. 2017 Nov 14. pii: S2352-3026(17)30210-7.

3. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации // Акушерство и гинекология. 2014; 10: приложение:1-18.
4. Hugon-Rodin J., Horellou M.H., Conard J. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women // *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96 (34):e7734.
5. Prabhu W., Soukas P.A. Pulmonary Embolism in 2017: Increasing Options for Increasing Incidence // *R I Med J*. 2017 May 1; 100 (5):27-32.
6. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *European Heart Journal*. 2014; August 29, 48.
7. Stein P.D., Matta F., Hughes K.E. CT Pulmonary Angiography in Young Women // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Jan 1:1076029617707038.
8. Senturk A., Ozsu S., Duru S. Prognostic importance of central thrombus in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism // *Cardiol J*. 2017; 24 (5):508-514.
9. Author information Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism // *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017. Sep; 20 (3):135-140.