

А.Д. Шаляпина, Ю.Д. Шуя

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДЫШКОЙ

*Научные руководители: ст. преп. А.Ю. Крумкачева,
канд. мед. наук, доц. Ю.Ю. Панкратова*

*Кафедра внутренних болезней, гастроэнтерологии и нутрициологии с курсом
повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

A.D. Shalyapina, Y.D. Shuya

PREDICTION OF THE RISK OF PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH DYSPNEA

Tutors: senior lecturer H.Y. Krumkachova., PhD Y.Y. Pankratava

*Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition with Advanced Training
and Retraining Courses
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В данной статье изложены результаты ретроспективного исследования, в котором проанализированы особенности клинического течения заболевания у пациентов с одышкой в анамнезе и установлены достоверные признаки наличия тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Также была разработана собственная прогностическая модель риска развития ТЭЛА у пациентов с одышкой в анамнезе.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, одышка.

Resume. This article presents the results of a retrospective study that analyzed the clinical course of the disease in patients with a history of dyspnea and established reliable signs of pulmonary embolism (PE). A proprietary prognostic model for the risk of developing PE in patients with a history of dyspnea was also developed.

Keywords: pulmonary embolism, dyspnea.

Актуальность. ТЭЛА – жизнеугрожающее состояние, которое при отсутствии своевременной терапии может привести к острой правожелудочковой недостаточности, кардиогенному шоку и внезапной смерти. Исследования показывают, что у 30% недиагностированных пациентов с массивной ТЭЛА наступает летальный исход, в то время как при раннем начале антикоагулянтной терапии смертность снижается в 3–4 раза [1].

Одышка встречается у 85–90% пациентов с ТЭЛА, что делает ее одним из наиболее частых проявлений этого состояния (данные исследования PROPEL II). Однако аналогичный симптом наблюдается при множестве других заболеваний: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сердечной недостаточности, пневмонии, анемии и даже тревожных расстройствах. Это создает серьезные диагностические трудности, поскольку врачу необходимо быстро определить, является ли одышка признаком ТЭЛА или другого, менее опасного состояния [2].

Совершенствование алгоритмов обследования позволяет улучшить раннюю диагностику, снизить летальность и оптимизировать использование медицинских ресурсов. Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на

уточнение роли новых биомаркеров и методов визуализации в дифференциальной диагностике одышки у пациентов с подозрением на ТЭЛА.

Цель: оценить особенности течения ТЭЛА у пациентов с одышкой в анамнезе.

Задачи:

1. Сравнить клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов в выделенных группах.

2. Выявить наиболее значимые маркёры, указывающие на развитие ТЭЛА у пациентов с одышкой в анамнезе.

3. Создать модель прогнозирования вероятности развития ТЭЛА на основе полученных данных и оценить её эффективность.

Материалы и методы. На базе 10 ГКБ г. Минска был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с одышкой в анамнезе. В исследование было включено 100 пациентов. В зависимости от результатов спиральной компьютерной томографии с ангиографией (СКТА) лёгких они были разделены на 2 группы: 1-я – с подтвержденной на СКТА ТЭЛА (n=49) и 2-я – без ТЭЛА (n=51). В дальнейшем было проведено сравнение основных клинико-лабораторных показателей среди данных пациентов. В основные параметры для сравнения были включены критерии из Женевской шкалы и сопутствующая патология в виде фибрилляции предсердий. У пациентов проводились следующие лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма с определением Д-димеров, анализ газов крови и её кислотно-основного состояния (КОС), эхокардиография (ЭхоКГ). Оценивались чувствительность и специфичность наиболее статистически значимых лабораторных и инструментальных показателей с построением ROC-кривой. На основании полученных данных и применения метода диагностических коэффициентов, основанного на разностях частотностей, была разработана прогностическая модель риска развития ТЭЛА у пациентов с одышкой в анамнезе. Для оценки эффективности работы полученной модели был проведен сравнительный ROC-анализ с Женевской шкалой. Анализ проводился при помощи программ Excel-2019, Statistica 10 и MedCalc. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выделенные группы пациентов были сопоставимы по полу (49% [24] мужчин в группе пациентов с ТЭЛА и 55% [28] мужчин в группе пациентов без ТЭЛА, $p > 0,05$) и по возрасту (67 лет [61-74] и 66 лет [59-77], $p > 0,05$). По данным анамнеза тромбоз глубоких вен или ТЭЛА и злокачественное новообразование в анамнезе значимо чаще встречались у пациентов в группе с ТЭЛА ($p < 0,05$). Фибрилляция предсердий, напротив, значимо чаще была во второй группе, среди других причин, вызвавших одышку ($p < 0,05$).

Клинические данные статистически значимо не отличались в выделенных группах. Такие признаки тромбоза глубоких вен, как боль в ноге и ассиметричный отек нижних конечностей присутствовали в группе с ТЭЛА достаточно редко лишь в 3 и 2 случаях соответственно из 49 наблюдений ($p > 0,05$). Кровохарканье наблюдалось у 10% лиц из группы с ТЭЛА и у 2% из группы сравнения ($p > 0,05$). Тахикардия более 100 ударов в минуту встречалась в обеих группах с одинаковой частотой примерно в 30% случаев ($p > 0,05$) (таблица 1).

Табл. 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Пациенты с ТЭЛА (n=49)	Пациенты без ТЭЛА (n=51)	Достоверность различий, p
Пол Муж: %[n]	49% [24]	55% [28]	0,5535
Возраст(лет): Me[25%-75%]	67 [61-74]	66 [59-77]	0,1535
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе	46,94% [23]	0% [0]	0,0000
Злокачественное новообразование	18,37% [9]	3,92% [2]	0,021
Фибрилляция предсердий	20,41% [10]	58,82% [30]	0,0001
Боль в ноге	6,12% [3]	0% [0]	0,073
Кровохарканье	10,2% [5]	1,96% [1]	0,083
Асимметричный отёк нижних конечностей и болезненность при пальпации по ходу вен	4,08% [2]	0% [0]	0,145
ЧСС>100	28,6% [14]	29,4% [15]	0,9262

Для пациентов с ТЭЛА, в сравнение с группой пациентов без ТЭЛА, был характерен:

1. В общем анализе крови более высокий уровень лейкоцитов (9,2 [7,70-11,20] vs 7,44 [5,56-9,80]*10⁹/л, p=0,017); более высокий уровень абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов (0,5 [0,41-0,66] vs 0,34 [0,22-0,65]*10⁹/л, p=0,005); более высокий уровень абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов (6,44 [4,86-7,73] vs 4,71 [3,55-7,05]*10⁹/л, p=0,027); более высокий уровень абсолютного числа моноцитов (0,57 [0,42-0,77] vs 0,47 [0,37-0,61]*10⁹/л, p=0,046);

2. В биохимическом анализе крови более низкий уровень амилазы (32,5 [25,7-45,6] vs 44,3 [31,4-54,9] Е/л, p=0,038); более высокий уровень холестерина (4,62 [3,57-5,48] vs 3,93 [3,13-4,44] ммоль/л, p=0,005); более высокий уровень СРБ (38,3 [16,2-74,4] vs 14,3 [10,0-61,1] мг/л, p=0,027);

3. По данным коагулограммы более высокий уровень Д-димеров (8,9 [4,23-17,89] vs 2,14 [0,99-6,8] мг/л, p=0,00004), более высокая активность по Квику (92,9 [80,55-103,23] vs 84,0 [62,1-98,6] %, p=0,0092), более низкий уровень МНО (1,045 [0,99-1,115] vs 1,08 [1,03-1,25], p=0,024), более короткое протромбиновое время (11,5 [10,95-12,4] vs 12,0 [11,2-13,7] сек, p=0,0093);

4. В анализе КОС более высокий уровень НСО₃ (23,1 [20,6-26,4] vs 20,2 [15,7-22,8] ммоль/л, p=0,03); более высокий уровень ВЕесf (-1,3 [-4,3-1,0] vs -5,6 [-11,2-(-5,6)] ммоль/л, p=0,02),

5. По данным ЭхоКГ более малый передне-задний размер левого предсердия (35 [31,5-39] vs 42 [37,5-48] мм, p=0,0007).

Для выявления наиболее значимых лабораторных предикторов ТЭЛА, был проведён ROC-анализ (таблица 2). В общем анализе крови хорошей способностью определять пациентов с положительным диагнозом ТЭЛА при уровне маркера выше указанной точки отсечения обладают лейкоциты, сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы.

Табл. 2. Результаты ROC-анализа

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Точка отсечения
Общий анализ крови			
Сегментоядерные нейтрофилы	79,6 %	51,0 %	$>4,71 \cdot 10^9/\text{л}$
Лейкоциты	77,6 %	51,0 %	$>7,44 \cdot 10^9/\text{л}$
Палочкоядерные нейтрофилы	77,6 %	59,6 %	$>0,37 \cdot 10^9/\text{л}$
Моноциты	59,2 %	68,6 %	$>0,53 \cdot 10^9/\text{л}$
Биохимический анализ крови			
СРБ	75,5 %	55,1 %	$>15,6 \text{ мг/л}$
Амилаза	64,4 %	69,2 %	$\leq 34,3 \text{ Е/л}$
Холестерин	53,5 %	81,6 %	$>4,58 \text{ ммоль/л}$
Коагулограмма			
Д-димеры	78,7 %	66,7 %	$>3,96 \text{ мг/л}$
МНО	93,7 %	31,4 %	$\leq 1,22$
Протомбиновое время	91,7 %	37,3 %	$\leq 13 \text{ сек}$
Активность по Квику	91,7 %	33,3 %	$>65,4\%$
КОС			
ВЕесf	71,4 %	71,4 %	$>-3,8 \text{ ммоль/л}$
НСО3	76,2 %	57,1 %	$>20,4 \text{ ммоль/л}$

В биохимическом анализе крови СРБ обладает наибольшей способностью определять пациентов с ТЭЛА при уровне маркера выше 15,6 мг/л. Данные коагулограммы показали высокую способность определять пациентов с ТЭЛА при соответствующем уровне маркера. В анализе КОС показатель избыток/дефицит оснований (ВЕесf) и уровень гидрокарбоната (НСО3) имеют хорошую способность определять пациентов с ТЭЛА при уровне маркера выше указанной точки отсечения. По данным ЭхоКГ при передне-заднем размере левого предсердия меньше 37 мм, с вероятностью 75% диагноз будет в пользу ТЭЛА.

На основании полученных данных с помощью метода диагностических коэффициентов была разработана прогностическая модель риска развития ТЭЛА у пациентов с одышкой в анамнезе (таблица 3).

Табл. 3. Шкала прогнозирования риска развития ТЭЛА у пациентов с одышкой

Признак	Значение	Прогностический коэффициент
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе	Есть	+9,0
	Нет	-2,5
Фибрилляция предсердий	Есть	-4,6
	Нет	+2,9
Злокачественное новообразование	Есть	+6,7
	Нет	-0,7
Д-димеры, мг/л	$>3,96 \text{ мг/л}$	+4,7
	$\leq 3,96 \text{ мг/л}$	-4,0
Передне-задний размер левого предсердия, мм	$\leq 37 \text{ мм}$	+5,7
	$>37 \text{ мм}$	-4,0

Интерпретация суммы баллов по всем признакам:
 -15,8 баллов – маловероятный риск;

-8,4 – 8,8 баллов – промежуточный риск;
10,1 – 29 баллов – высокий риск.

Для оценки эффективности работы полученной модели был проведен сравнительный ROC-анализ с Женевской шкалой (рисунок 1).

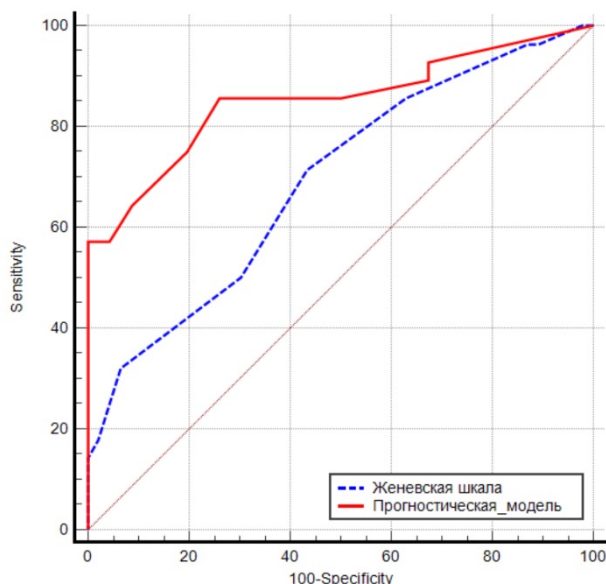


Рис. 1 – Чувствительность и специфичность анализируемых шкал в диагностике ТЭЛА

Полученная модель лучше выявляет пациентов с ТЭЛА, снижая долю ложноотрицательных результатов (чувствительность 85,7% vs 74,1%), точнее исключает пациентов без ТЭЛА, уменьшая количество ложноположительных заключений (специфичность 73,9% vs 56,5%), обладает хорошей дискриминативной способностью ($AUC > 0,8$), тогда как Женевская шкала имеет умеренную ($AUC > 0,7$) (площадь под ROC-кривой 0,851 vs 0,691).

Выводы:

1. У пациентов с ТЭЛА по сравнению с группой контроля выявлены статистически значимые изменения лабораторных показателей, отражающих системный воспалительный ответ и гиперкоагуляцию.

2. Наиболее значимыми маркерами, указывающими на развитие ТЭЛА у пациентов с одышкой, являются тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе, наличие злокачественного новообразования, отсутствие фибрилляции предсердий, уровень Д-димеров выше 3,96 мг/л и передне-задний размер левого предсердия меньше 37 мм.

3. Разработанная нами прогностическая модель продемонстрировала более высокую диагностическую эффективность по сравнению с Женевской шкалой.

Литература

1. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // *Lancet*. - 2012. - Vol. 379, No. 9828. - P. 1835-1846.
2. Stein P.D., Beemath A., Matta F. [et al.] Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II // *American Journal of Medicine*. - 2007. - Vol. 120, No. 10. - P. 871-879.