

## М. А. Крихтіна

### РИЗИК ФОРМУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ТРЕТЬОЇ ТА ЧЕТВЕРТОЇ КЛІНІЧНИХ ГРУП

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

#### РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ТРЕТЬЕЙ И ЧЕТВЕРТОЙ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

**М. А. Крихтіна**

Резюме

По сведениям литературы, больные негоспитальной пневмонией (НП) имеют повышенный риск возникновения артериального или венозного тромбоза.

*Цель работы* — определение риска формирования тромботических осложнений у больных НП 3 и 4 клинических групп.

*Материал и методы.* Обследовано 53 больных НП. Всем пациентам были проведены оценка риска возникновения тромботических осложнений с помощью шкалы прогнозирования Падуи, общеклинических исследований, коагулограммы, показателей системного воспаления (С-реактивный протеин, прокальцитонин), при возможности компьютерной томографии органов грудной полости с контрастированием.

*Результаты.* Установлено, что пациенты 4 клинической группы имеют очень высокий риск возникновения тромботических осложнений, в связи с чем данная категория больных нуждается в своевременной коррекции выявленных гемокоагуляционных нарушений. Пациенты 3 клинической группы имеют умеренный риск возникновения тромботических осложнений, поэтому вопрос о назначении антикоагулянтной терапии должен решаться индивидуально.

**Ключевые слова:** негоспитальная пневмония, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, осложнения.

**Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 1, С. 29–32.**

Крихтіна Марія Андріївна

Дніпропетровська медична академія МОЗ України

Кафедра внутрішньої медицини № 1

Аспірант

9, ул. Вернадского, г. Днепр, 49044, Украина, mariakryhtina@gmail.com

#### THE RISK OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF CLINICAL GROUPS 3 AND 4

**M. A. Krykhtina**

Abstract

According to literature data the patients with community acquired pneumonia (CAP) are at risk of arterial or venous thrombosis.

The *aim* of our study was to evaluate the risk of thrombotic complications in patients with CAP of 3 and 4 clinical groups.

*Material and methods.* We examined 53 patients with CAP. All patients were evaluated using the Padua Prediction Score and examined using general clinical methods, blood chemistry (C reactive protein, procalcitonin) coagulogramme, and computed tomography of the chest with contrasting (when possible).

*Results.* It was found that group 4 CAP patients had very high risk of thrombotic complications. Therefore, this group of patients needs timely correction of detected hemocoagulation disorders. Patients with moderate CAP from clinical group 3 had moderate risk of thrombotic complications and required individual approach for anticoagulant therapy administration.

**Key words:** community acquired pneumonia, thrombosis, pulmonary embolism, complications

**Ukr. Pulmonol. J. 2018; 1:29–32.**

Maria A. Krykhtina

State Establishment «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of Internal Medicine 1

Graduate student

9, Vernadskogo str., Dnipro, 49044, Ukraine, mariakryhtina@gmail.com

Незважаючи на впровадження у клініку найсучасніших антибактеріальних засобів, смертність від негоспітальної пневмонії (НП) залишається досить високою [1]. Очевидно, що однією із причин недостатньої ефективності лікування є орієнтація на застосування виключно антибактеріальних засобів та ігнорування засобами патогенетичної терапії через нез'ясованість окремих ланок патогенезу захворювання, а також відсутність діагностичних маркерів, що здатні допомогти запобігти виникненню ускладнень та прогнозувати перебіг хвороби [4, 5]. У зв'язку з цим на теперішній час викликає значний інтерес вивчення патогенетичних механізмів пневмонії з метою розробки фармакологічної корекції цих порушень.

Останнім часом все більше уваги приділяється вивченню впливу збудника на активацію коагуляції. Так, за даними деяких авторів відомо, що хворі на НП мають підвищений ризик виникнення артеріального або венозного тромбозу [5, 10]. Найбільш ймовірно це пов'язано з тим, що системний запальний процес впливає на функцію гемостазу, при цьому відмічається підвищення рівня фібриногену та деяких інших біохімічних показників

(гепариновий час, протромбіновий час, Д-димер). Крім того, існують дані, що ці порушення в системі гемокоагуляції є проявами першої фази синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [6, 12]. Однак, ці механізми вивчені не до кінця.

Саме тому *метою роботи* було визначити ризик тромботичних ускладнень у хворих на НП 3 та 4 клінічних груп за допомогою спеціальної шкали, показників коагулограми та рівня Д-димеру.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 53 хворих на НП, котрі були госпіталізовані до терапевтичних, пульмонологічних та реанімаційних відділень лікарень м. Дніпро протягом 2016–2017 рр. З подальшого дослідження було виключено 6 хворих, які мали тяжку супутню патологію (гостра форма ішемічної хвороби серця, гостре порушення мозкового кровообігу), а також пацієнти, котрим в ході обстеження було встановлено інший діагноз (рак легень, гострий бронхіт). Таким чином, основну групу склали 47 хворих з діагнозом НП, які були розподілені на 2 підгрупи у залежності від тяжкості перебігу: підгрупа 1 — 27 хворих на НП 3 клінічної групи (середній вік — 48,0 [36,0–62,0], років, чоловіків — 19 (70,3 %)), та

підгрупа 2 — 20 хворих на НП 4 клінічної групи (середній вік — 57,0 [49,5–64,0], років, чоловіків — 12 (55 %)). Хворі у підгрупах були співставимі за віком ( $p = 0,421$ ) та статтю ( $p = 0,648$ ).

Формулювання діагнозу, а також визначення ступеня тяжкості НП проводилось згідно з критеріями, викладеними у Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [2].

Проводились аналіз скарг, анамнезу, об'єктивних даних, оцінка показників загального аналізу крові та коагулограми (зокрема гепариновий час, гепариновий індекс, протромбіновий час, протромбіновий індекс, активований час рекальцифікації, фібриноген); додатково аналізувались маркери системного запалення: С реактивний протеїн (СРП), прокальцитонін (ПКТ) та Д-димер (за наявності). Отримані результати порівнювались зі встановленими нормами [8, 12].

При можливості хворим проводився мікробіологічний аналіз мокротиння: у хворих підгрупи 1 — 7 (25,9 %) пацієнтам, у хворих підгрупи 2 — 9 (45,0 %).

За необхідності виключення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) проводилась комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини (ОГП) з контрастним підсиленням. Дане дослідження було виконано у 7 (14,9 %) хворих.

Тяжкість хворих при госпіталізації було оцінено за допомогою шкали SMRT-CO [7]

Для оцінки ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень було використано шкалу прогнозування Падуї (модифікована Kucher) [11], що враховує 11 спільних факторів ризику тромбозу госпіталізованих терапевтичних хворих (табл. 1)

Таблиця 1

#### Фактори ризику венозної тромбоемболії у госпіталізованих терапевтичних хворих

Фактор ризику	Бали
Активний онкопроцес	3
Попередня венозна тромбоемболія (за виключенням тромбозу поверхневих вен)	3
Знижена рухливість	3
Уже відомий тромбофільний стан	3
Недавня травма та/або операція ( $\leq 1$ міс.)	2
Похилий вік ( $\geq 70$ років)	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарду та/або ішемічний інсульт	1
Гостра інфекція та/або ревматологічна хвороба	1
Ожиріння (індекс маси тіла $\geq 30$ )	1
Тривале гормональне лікування	1

Згідно з рекомендаціями за даною шкалою при отриманні результату менше 4 балів ризик виникнення тромбоемболії вважається низьким, у цьому випадку тромбопрофілактику слід розглядати індивідуально. При отриманні хворим 4 і більше балів ризик виникнення тромбоемболії є високим, тому даній категорії хворих призначення антикоагулянтної терапії є обов'язковим.

Отримані результати були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA). Нормальність розподілення кількісних ознак перевірялась за методом

наглядної оцінки відповідних гістограм. Розподілення вважалось нормальним при  $p > 0,05$ . За умови ненормального розподілу даних для кількісних ознак визначались медіани (Me) та верхні і нижні квартилі ([25–75 %]). Для аналізу ненормально розподілених ознак використовувалися непараметричні методи статистики. Для порівняння показників двох незалежних груп за умов ненормального розподілу даних використовувався тест Манна-Уїтні. Якісні ознаки були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відносних частот (p), що були виражені у частках одиниці або відсотках (%).

#### Результати та їх обговорення

При аналізі анамнестичних даних госпіталізованих хворих на НП тривалість захворювання серед хворих підгрупи 1 склала 4,0 [2,0–5,5] днів, серед хворих підгрупи 2 — 3,0 [2,0–7,0] днів ( $p = 0,980$ ).

Що стосується оцінки тяжкості хворих на момент госпіталізації за шкалою SMRT-CO, то у підгрупі 1 кількість балів становила від 0 до 2, а у підгрупі 2 — від 3 до 6 балів ( $p = 0,000$ ), що підтверджувало правильність розподілу хворих за підгрупами.

За результатами об'єктивних даних виявилось, що хворі підгрупи 1 та 2 достовірно не відрізнялись за температурою та артеріальним тиском, але при цьому було виявлено достовірну відмінність між підгрупами за частотою дихання, рівнями сатурації кисню та пульсом, що є закономірним, адже хворі підгрупи 2 мали прояви легеневої недостатності (табл. 2).

Таблиця 2

#### Деякі об'єктивні показники хворих на НП різної тяжкості, Me [25–75%]

Показник	Підгрупи хворих		p
	1	2	
Температура тіла, °C	38,5 [38,0–39,0]	38,9 [38,1–39,0]	0,530
Пульс	88 [82–96]	94 [88–108]	0,000
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	130 [110–130]	120 [90–140]	0,340
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	80 [70–80]	80 [60–80]	0,220
Частота дихання	20 [19–21]	24 [22–26]	0,000
Рівень сатурації кисню, %	94 [93–95]	92 [88–95]	0,000

Також за наявності у хворих мокротиння нами був проведений мікробіологічний аналіз у 16 хворих (7 (25,9 %) хворих підгрупи 1 та у 9 (45,0 %) хворих підгрупи 2). При цьому збудника вдалося виявити тільки у одного хворого підгрупи 1 (*Haemophilus parainfluenza*) та у трьох хворих підгрупи 2 (у двох пацієнтів — *Klebsiella pneumoniae* та у одного хворого — *Acinetobacter baumannii*). Враховуючи невелику кількість пацієнтів з виявленим збудником, більш детальний аналіз впливу патологічного агенту на виразність системного запалення та порушення з боку гемостазу нами проведено не було.

Дослідження показників загального аналізу крові

показало відсутність різниці між підгрупами хворих на НП за більшістю параметрів (табл. 3). Особливістю деяких хворих підгрупи 2 була наявність лейкопенії, котра була виявлена у 5 (25,0 %) хворих на тяжку НП, що не було характерним для хворих підгрупи 1.

Таблиця 3

**Деякі показники загального аналізу крові хворих на НП різної тяжкості, Ме [25–75%]**

Показник	Підгрупи хворих		р
	1	2	
Гемоглобін, г/л	131 [126–151]	135 [123–150]	р = 0,885
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	9,2 [8,0–10,6]	11,0 [5,0–14,7]	р = 0,734
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9 [7–11]	26,0 [10–40]	р = 0,000
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	25 [11–46]	26 [22–42]	р <sub>1</sub> = 0,386

Оцінюючи виразність системного запалення та порушень з боку деяких біохімічних показників, нами було встановлено, що у всіх госпіталізованих хворих на НП рівні СРП та ПКТ були достовірно вищими за нормальні значення (табл. 4), при цьому у хворих підгрупи 2 дані показники значно перевищували відповідні у хворих підгрупи 1.

Таблиця 4

**Деякі біохімічні показники хворих на НП різної тяжкості, Ме [25–75%]**

Показник	Підгрупи хворих		р
	1	2	
Зальний білок, г/л	67,7 [64,0–73,0]	61,5 [59,0–70,0]	р = 0,367
Креатинін, мкмоль/л	96,5 [83,5–107,5]	130,0 [98,0–153,0]	р = 0,092
СРП, мг/л	131,8 [95,8–188,0]	217,0 [164,1–298,7]	р = 0,021
ПКТ, нг/мл	1,6 [0,7–2,4]	6,4 [3,4–12,1]	р = 0,846

Рівні Д-димеру визначали тільки у 7 (25,9 %) хворих підгрупи 1 та у 6 (30,0 %) хворих підгрупи 2. Результат становив 950,0 [451,0–1186,9] нг/мл та 1802,1 [1040,0–4420,2] нг/мл відповідно (р < 0,05). У 7 хворих з вкрай високими показниками Д-димеру було запідозрено ТЕЛА та проведено КТ ОГП з контрастним підсиленням, втім її ознак (формування картини легеневого серця зі збільшенням розмірів правого передсердя, дуги легеневої артерії і тіні верхньої полої вени, розширення головних легених судин, асиметрія заповнення судин контрастною речовиною та інші [3]) виявлено не було.

Усім пацієнтам на НП було проведено оцінку показників коагулограми. У хворих обох підгруп було виявлено підвищення протромбінового часу (нор-

мальне значення 11,0–17,8), рівня фібриногену (норма 2–4) та зниження гепаринового часу (норма 50–60) й активованого часу рекальцифікації (норма 50–70) у порівнянні з нормальними показниками (табл. 5). Згідно з літературними даними, такі зміни свідчать про ризик тромбоемболії [8, 9, 13, 14]. Крім того, рівні протромбінового часу та гепаринового часу достовірно відрізнялись між хворими підгруп, що може вказувати на підвищений ризик тромбозу у хворих на тяжку НП.

Таблиця 5

**Деякі показники коагулограми серед у хворих на НП різної тяжкості, Ме [25–75 %]**

Показник	Підгрупи хворих		р
	1	2	
Протромбіновий час, с	19 [17–20]*	22 [20–24]*	р = 0,000
Протромбіновий індекс, %	78,0 [71,0–89,0]	81,5 [73,5–90,0]	р = 0,678
Гепариновий час, с	40 [37–40]	22 [21–39]	р = 0,013
Активований час рекальцифікації, с	100,0 [92,0–104,0]	94,0 [89,0–105,0]	р = 0,903
Фібриноген, г/л	6,5 [5,9–7,4]	10,4 [5,8–13,3]	р = 0,131

При комплексному визначенні ризику тромбоемболії у госпіталізованих хворих з використанням шкали прогнозування Падуї, виявилось, що серед хворих підгрупи 1 було лише 2 (7,4 %) особи, які набрали 4 бали, інші 25 (92,6 %) осіб отримали менше 4 балів, тоді як переважна більшість (18 (90,0 %)) хворих підгрупи 2 мали більше як 4 бали (р = 0,000). Отримані дані вказують на необхідність більш прискіпливої уваги до хворих з НП 4 клінічної групи, своєчасного визначення коагуляційних показників та вчасної корекції з використанням антикоагулянтів.

### Висновки

Хворі на НП 4 клінічної групи мають дуже високий ризик виникнення тромботичних ускладнень як за даними шкали RAM, так і за показниками коагулограми та рівнями Д-димеру; це свідчить про необхідність оцінки ризику тромбоемболії (за допомогою спеціальних шкал, визначення показників згортання крові) та вчасної корекції виявлених порушень з урахуванням їх динамічних змін.

Незважаючи на невисоку кількість балів за шкалою RAM, хворі на НП 3 клінічної групи мають помірний ризик виникнення тромбозу за даними показників коагулограми. Саме тому, враховуючи схильність пацієнтів із НП 3 та 4 клінічних груп до гіперкоагуляції, необхідно більш ретельно вивчати наявність супутньої патології у цієї категорії хворих та індивідуально підходити до призначення антикоагулянтної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Перцева ТО, Кіреєва ТВ, Белослудцева КО. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії». Укр. пульмонолог. журн. 2013;(2):26–30.
2. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Київ, 2007;146.
3. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів з ТЕЛА (2014), частина 1. Серце і судини. 2014;(4):7–14.
4. Национальный центр нормативной документации США. Руководство по лечению внебольничной пневмонии у детей. Укр. медичний вісник. 2007;(1):5–8.
5. Малеев ВВ, и др. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии. Инфекционные болезни. 2009;7(1):11–15.
6. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. Intensive Care Med. 2004;30:1032–1040.
7. Birnbaumer DM. SMART-COP: A Better Pneumonia Stratification Score? Journal Watch Emergency Medicine. 2008;1:375.
8. Lacom A, Bas A, Tudela P, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. 2014;32(3):140–146.
9. Kamal AH, Tefferi AH, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adult. Mayo Clin. Proc. 2007;82(7):864–873.
10. Cangemi R, et al. Low-grade endotoxemia and clotting activation in the early phase of pneumonia. Respirology. 2016;21(8):1465–1471.
11. Barbar S, et al. Padua Prediction Score for Risk of VTE. Available at: <https://www.mdcalc.com/padua-prediction-score-risk-vte>.
12. Milbrandt BE, Reade MC, MinJae L, Shook LS. Prevalence and Significance of Coagulation Abnormalities in Community-Acquired Pneumonia. Molecular Medicine. 2009;15(11):438–445.
13. Sachin Y, D'Angelo G, Mayr FI, Kellum JA. Elevated Hemostasis Markers after Pneumonia Increases One-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Deaths. The GenIMS Investigator Published. 2011.
14. Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? Eur. Resp. J. 2012;39(1):187–196.

## REFERENCES

1. Pertseva TO, Kireyeva TV, Byelosludtseva KO. Retrospektyvnyy analiz letalnykh vyypadkov tyazhkoji negospital'noyi pnevmonii: «masky tyazhkoji pnevmonii» (Retrospective analysis of lethal cases of severe hostile pneumonia: "Masks of Severe Pneumonia"). Ukr. pulmonol. zhurn. 2013;(2):26–30.
2. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomohy za spetsialnistyu «Pulmonologiya». Nakaz MOZ Ukrayiny № 128 vid 19.03.2007 (About the approval of clinical protocols for the provision of medical care in the specialty "Pulmonology". Order of the Ministry of Health of Ukraine № 128 dated 19.03.2007). Kyiv. 2007;146.
3. Rekomendatsiyi Yevropeyskoho tovarystva kardiologiv shchodo vedennya patsiyentiv z TELA (2014), chastyna 1 (Recommendations of the European Society of Cardiology for the management of patients with pulmonary embolism (2014), part 1). Sertse i sudyny. 2014;(4):7–14.
4. Natsionalnyy tsentr normativnoy dokumentatsii SSHA. Rukovodstvo po lecheniyu vnebolnichnoy pnevmonii u detey (National Center for Regulatory Documents USA. Manual for the treatment of community-acquired pneumonia in children). Ukr. medichniy visnik. 2007;(1):5–8.
5. Maleyev VV, et al. Sistema gemostaza i sostoyaniye endoteliya pri infektsionnoy patologii (System of hemostasis and the endothelium state in infectious diseases). Infektsionnye bolezni. 2009;7(1):11–15.
6. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. Intensive Care Med. 2004;30:1032–1040.
7. Birnbaumer DM. SMART-COP: A Better Pneumonia Stratification Score? Journal Watch Emergency Medicine. 2008;1:375.
8. Lacom A, Bas A, Tudela P, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. 2014;32(3):140–146.
9. Kamal AH, Tefferi AH, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adult. Mayo Clin. Proc. 2007;82(7):864–873.
10. Cangemi R, et al. Low-grade endotoxemia and clotting activation in the early phase of pneumonia. Respirology. 2016;21(8):1465–1471.
11. Barbar S, et al. Padua Prediction Score for Risk of VTE. Available at: <https://www.mdcalc.com/padua-prediction-score-risk-vte>.
12. Milbrandt BE, Reade MC, MinJae L, Shook LS. Prevalence and Significance of Coagulation Abnormalities in Community-Acquired Pneumonia. Molecular Medicine. 2009;15(11):438–445.
13. Sachin Y, D'Angelo G, Mayr FI, Kellum JA. Elevated Hemostasis Markers after Pneumonia Increases One-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Deaths. The GenIMS Investigator Published. 2011.
14. Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? Eur. Resp. J. 2012;39(1):187–196.