Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПРОНИН
Андрей Геннадьевич

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

14.01.04- внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Тюрин
Владимир Петрович

Москва-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ВВЕДЕНИЕ 8

ГЛАВА 1. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 18

1.1. Исторические аспекты проблемы венозных тромбоэмболических осложнений 18

1.2. Патогенез тромбоэмболии легочной артерии 19

1.3. Классификация тромбоэмболии легочной артерии 22

1.4. Факторы, предрасполагающие к развитию тромбоэмболии легочной артерии 25

1.5. Симптомы тромбоэмболии легочной артерии 34

1.6. Шкалы оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии 37

1.7. Инструментальная и лабораторная диагностика тромбоэмболии легочной артерии 43

1.8. Лечение тромбоэмболии легочной артерии 51

1.9. Исходы тромбоэмболии легочной артерии 57

ГЛАВА 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 62

2.1. Характеристика больных и методики исследования 62

2.2. Критерии включения пациентов в исследование 72

2.3. Методы лабораторной диагностики биохимической коагуляции 73

2.4. Инструментальные методы исследования 74

2.5. Методы статистической обработки результатов 74

ГЛАВА 3. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАННЕЙ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ 76

3.1. Оценка объема поражения легочного русла и источников тромбов у больных с различным риском ТЭЛА-ассоциированной смерти 76

3.2. Сопоставление клинических симптомов и факторов риска у больных с высоким и не высоким риском ранней смерти от тромбоэмбоии легочной артерии 81

3.3. Сравнение ЭхоКГ и ЭКГ признаков дисфункции правого желудочка у больных тромбоэмболией легочной артерии различного риска ранней смерти 86

3.4. Лабораторные признаки тромбоэмболии лнгочной артерии у больных различного риска ранней смерти 92

ГЛАВА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ 97

4.1. ЭКГ критерии тромбоэмболии легочной артерии и их динамика в зависимости от суток развития заболевания. 97

4.2. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и объема поражения легочного русла по данным КТ-ангиопульмонографии 102

4.3. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и уровня тромбоза глубоких вен нижних конечностей как источника тромбоэмболии легочной артерии 107

4.4. Сопоставление ЭКГ и ЭхоКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии 108

4.5. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и маркеров острого повреждения миокарда 110

4.6. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и клинической картины заболевания 112

ГЛАВА 5. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ 115

5.1. Инструментальная диагностика тромбоэмболии легочной 115

артерии
5.1.1. КТ-ангиопульмонография 115
5.1.1.1. Частота поражения ветвей легочных артерий тромботическими массами 115
5.1.1.2. Определение значимости степени сужения просвета ветвей легочной артерии 117
5.1.2. Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей 135
5.1.3. Электрокардиография 139
5.1.4. Эхокардиография 141
5.2. Лабораторные признаки у больных с массивной и немассивной тромбоэмболией легочной артерии 146
5.2.1. Тропонин 146
5.2.2. Д-димер 148
5.2.3. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) 150
5.2.4. Общий анализ крови и фибриноген 154
5.2.5. Факторы тромбофилических состояний 158
5.3. Симптомы и факторы риска 159
5.4. Стратегия лечения больных тромбоэмболией легочной артерии 169
ГЛАВА 6. СОПОСТАВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ТЭЛА-АССОЦИИРОВАННОЙ СМЕРТИ И ОТСУТСВИЯ КРОВОТОКА В СЕГМЕНТАРНЫХ АРТЕРИЯХ 178
ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ 188
7.1. Ээффективности лечения больных тромбоэмболией легочной артерии при различных вариантах антикоагулянтной терапии. 188
7.2. Лечение больных тромбоэмболией легочной артерии согласно стратификации риска ранней смерти 194

7.3. Оценка эффективности лечение больных тромбоэмболией легочной артерии согласно предлагаемой схеме определения оптимальной тактики ведения 205

7.4. Отдаленные результаты лечения больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами 214

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 219

ВЫВОДЫ 232

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 235

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 237

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКТ – антикоагулянтная терапия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПГ – ангиопульмонография

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ III – антитромбин III

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – венозная недостаточность

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭ – венозный тромбоэмболизм

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГЗТ – гормональная заместительная терапия

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

МА – мерцательная аритмия

МЖП – межжелудочковая перегородка

НК – недостаточность кровообращения

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированный гепарин

НПВ – нижняя полая вена

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПП – правое предсердие

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СН – сердечная недостаточность

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛГ – хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКМ – кардиомонитор

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – Мозговой натрийуретический пептид

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

LA – левое предсердие

LV – левый желудочек

RA – правое предсердие

RV – правый желудочек

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – это внезапная частичная закупорка или полная окклюзия сосудов артериального русла лёгких (ствола, главных, долевых или сегментарных ветвей) тромботическими массами различного калибра, в результате чего прекращается кровоснабжение легочной паренхимы и появляются кардиореспираторные расстройства [25, 30, 56, 142, 305]. Источником ТЭЛА являются тромбы, образовавшиеся в венозной системе большого круга кровообращения: глубоких и поверхностных венах ног, илео-кавального сегмента, таза, бассейне верхней полой вены, правом желудочке или правом предсердии сердца [112, 107, 146].

ТЭЛА и тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) настоящее время объединяют общим термином «венозный тромбоэмболизм» (ВТЭ), поскольку оба состояния являются компонентами единого патологического процесса [182, 199, 305].

Венозный тромбоэмболизм представляет собой одну из важнейших проблем в современной медицине в связи с широкой распространенностью и высокой летальностью при ТЭЛА [23, 117]. Это заболевание встречается в практике врачей многих специальностей и не редко сопровождается высоким риском смертельного исхода [26, 41, 172]. ТЭЛА уносит жизней больше, чем автомобильные катастрофы, региональные конфликты и криминальные инциденты вместе взятые [39].

Согласно эпидемиологическим данным венозная тромбоэмболия диагностируется у 0,15–0,20% населения земного шара, причём смертельная эмболия регистрируется в 50 случаях на 100 000 населения [276, 305].

В развивающихся странах смертность по причине тромбоэмболии легочной артерии занимает второе место среди причин внезапной смерти, после остановки кровообращения вследствие сердечных заболеваний, и

третье по частоте смерти населения после сердечно-сосудистых заболеваний и онкологической патологии [20, 97, 101, 164, 244, 280]. Она является непосредственной причиной гибели одного из 1000 жителей планеты [305]. Тромбоэмболия легочной артерии на сегодняшний день – это причина смерти 1% всех пациентов, поступивших в стационар, или 2,2–15% всех госпитальных смертей связанны с этой патологией [12, 36, 82, 189].

Она является причиной более 3 миллионов случаев смертей в год в мире [289]. По данным литературы, ТЭЛА представляет собой одну из ведущих причин смерти в странах Запада: она обнаруживается на аутопсии у 12–15% пациентов [96, 210]. В США 350 000–600 000 смертей ежегодно связанно с ТЭЛА [245, 248, 291, 303]. В Европе ТЭЛА является непосредственной причиной гибели одного из 1500 жителей [305]. Общая летальность при ТЭЛА в течение 30 дней в западных странах колеблется от 9% до 30%, по данным разных авторов, а в течение 3 месяцев может достигать 17 % [23, 156, 242].

По России, в Томске по данным патологоанатомической службы ТЭЛА диагностировали в 5,7% из 7 791 аутопсий в 2003–2007 гг, а в Санкт-Петербурге она была причиной смерти у 6,7% из 13 250 аутопсий в 2004–2005 гг. [11, 39].

Летальность зависит от объема и уровня эмболической окклюзии [61, 181]. Как правило, у больных с массивным объемом поражения легочного русла заболевание характеризуется молниеносным течением, неблагоприятным прогнозом и высокой, в 18%–38,6% случаев, летальностью. По мере уменьшения просвета легочной артерии летальность уменьшается и при поражении сегментарных артерий составляет не более 2%, [30, 54, 61].

Распространенность не фатальной ТЭЛА колеблется в диапазоне от 23 до 250 случаев на 100 000 населения в год [29, 79, 125]. Это одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире. Так,

в США регистрируют 2 000 000 случаев ТЭЛА в год, в Европе – 700 000 случаев. Во Франции ТЭЛА ежегодно регистрируется 100 000 случаев, в Италии – 60 000 пациентов [25, 229].

В Российской Федерации частота легочной тромбоэмболии составляет 35–40 на 100 тысяч населения ежегодно, при этом 20–30% больных с этим диагнозом погибает [12, 30, 146].

По данным Минздрава РФ в 2012 и 2013 гг. по поводу флебита и тромбофлебита лечилось 1 231 896 и 1 230 630 больных соответственно, а ТЭЛА была установлена лишь у 3 580 и 3 990 пациентов. По данным формы №14 Минздрава РФ в стационарах России лечилось в эти же годы 9 312 и 9 993 больных соответственно с летальностью 28,5% – 25,6% [193]. В Нижнем Новгороде и Нижегородской области ожидаемая частота встречаемости ТЭЛА составляет 3,3 тыс. случаев в год, 2 тыс. из которых заканчиваются летально [54, 112]. В Свердловске летальность составляет 14,6% [52] .

Однако приведенные эпидемиологические данные являются в значительной степени приблизительными, так как точной статистики относительно распространенности ТЭЛА до настоящего времени нет. Это связано с тем, что чаще ТЭЛА ставится в рубрику осложнений, а не основного заболевания [60]. Также важно отметить, что у ряда пациентов ТЭЛА развивается уже после выписки из стационара, и такие случаи не попадают в статистику стационаров, а нередко и вовсе остаются не диагностированными [79]. Как правило, это происходит при малом поражении легочного русла. Связано это в первую очередь с тем, что ТЭЛА не имеет патогномоничных признаков, а около половины случаев болезни проходит мало- или асимптомно. Общие симптомы заболевания часто схожи с признаками других заболеваний, поэтому многим поколениям врачей ТЭЛА известна как «великий притворщик».

ТЭЛА остается самым нераспознаваемым заболеванием. По данным вскрытий легочная эмболия является основной причиной смерти среди

пациентов, умерших с неустановленным диагнозом. Около 20–40% случаев ТЭЛА – находка во время аутопсии [167].

При этом летальный исход напрямую зависит от своевременно начатой и, главное, адекватной терапии. У больных с массивным поражением легочного русла показатели летальности среди нелеченых больных с ТЭЛА варьируют в диапазоне от 40% до 70% [26]. При этом летальный исход в большинстве случаев наступает уже в первые два часа после развития эмболии [56]. Но при проведении этим пациентам адекватной терапии летальность не превышает 8–10% [243]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике, профилактике и лечении острых венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии за последние десятилетия, венозные тромбоэмболические осложнения остаются в категории фатальных заболеваний [307, 309]. Отчасти это связано с тем, что лишь 15% пациентов получают необходимый объем лечения [56].

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных тромбоэмболией легочной артерии вследствие внедрения усовершенствованных показаний к проведению тромболитической и антикоагулянтной терапии на основе комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Задачи исследования

1. Провести анализ стратификации риска ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) с определением нерешенных вопросов.
2. Разработать методику оценки объема тромботического поражения ветвей легочных артерий у больных ТЭЛА.
3. Определить клинические симптомы ТЭЛА сопряженные с неблагоприятными исходами заболевания.

4. Установить прогностически значимые лабораторные критерии ТЭЛА.

5. Определить инструментальные критерии проведения, тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных ТЭЛА.

6. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм выбора тактики лечения больных ТЭЛА.

7. Оценить выраженность реканализации легочного русла и динамики ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с массивным объемом поражения легочного русла на фоне терапии тромболитическими и антикоагулянтными препаратами.

8. Определить наиболее эффективный вариант антикоагулянтной терапии у больных с массивной ТЭЛА, при невозможности проведения системного тромболизиса.

9. Провести комплексный анализ отдаленных результатов лечения больных с массивной ТЭЛА на фоне терапии тромболитическими и антикоагулянтными препаратами.

Научная новизна

1. Стратификация риска ТЭЛА ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г), проведенная на большом клиническом материале, высоко информативна в выборе терапии для больных с высоким и низким риском ранней смерти, а для пациентов с умеренно-высоким и умеренно-низким риском не детализирована.

2. Впервые доказана наибольшая информативность оценки поражения легочного русла не по степени стенозирования или уровню проксимальной окклюзии легочных артерий, а по суммарному отсутствию кровотока в сегментарных артериях. Массивной ТЭЛА соответствует суммарное отсутствие кровотока в 10 и более сегментарных артериях, равнозначное окклюзии одной главной легочной артерии.

3. Впервые установлена корреляционная зависимость клинических симптомов, а также ЭКГ и ЭхоКГ критериев и динамики острой перегрузки правых отделов сердца от объема поражения легочного русла у больных ТЭЛА.

4. Научно обоснован новый подход принятия решения по избранию оптимальной тактики лечения пациентов с ТЭЛА на основании клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований.

5. Разработанная бальная шкала выбора оптимального варианта лечения позволяет уменьшить летальность и снизить вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у больных с массивной ТЭЛА.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования разработан ряд положений, позволяющих на практике существенно упростить выбор объема лечения больных с ТЭЛА, что позволило улучшить результаты терапии.

Установлен объем внутрисосудистой обструкции и количество пораженных ветвей легочной артерии, приводящие к гемодинамическим нарушениям у больных ТЭЛА. Впервые предложена система оценки объема поражения легочного русла, основанная не на проксимальном уровне окклюзии, а на суммарном отсутствии кровоснабжения в сегментарных артериях. Отсутствие кровотока в 10 сегментарных артериях тождественна окклюзии главной легочной артерии.

Установлена взаимосвязь, между объемом поражения легочного русла и клинической картиной заболевания.

Разработана балльная шкала оценки показаний к проведению тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных ТЭЛА, основанная на клинических, лабораторных, инструментальных данных с учетом объема поражения легочной артерии.

Согласно критериям Европейского общества кардиологов (2014г) и предлагаемой нами шкале больным с высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти показано проведение тромболитической, а низким риском – антикоагулянтной терапии. Для больных с умеренно-высоким и умеренно-низким рисками смерти предлагаемая шкала существенно расширяет и уточняет показания для проведения тромболитической терапии. Это достигается за счет использования в предлагаемой модели детализированных ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца, ЭКГ, лабораторных данных, объема поражения легочного русла при КТ-ангиопульмонографии, клинических симптомов. Пациентам, у которых, при оценке по данной шкале, имеет место наличие острой перегрузки правых отделов сердца, показано выполнение тромболитической терапии. При отсутствии острой правожелудочковой недостаточности показано лечение антикоагулянтными препаратами.

Применение данной шкалы позволяет определить оптимальный объем терапии, снизить летальность у пациентов умеренного риска ТЭЛА-ассоциированной смерти на 23%–50%, а также уменьшить вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, снижающие продолжительность и качество жизни, в 2,9 раза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У 23% больных умеренного риска смерти, по рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г), он занижен из-за отсутствия детализация ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца, учета объема поражения легочных артерий, быстрой нормализации повышенных значений тропонина и мозгового натрийуретического пептида.

2. Доказана высокая информативность учета объема поражения по суммарному отсутствию кровоснабжения в сегментарных артериях. Отсутствие кровотока в 10 и более сегментарных артериях сопоставимо с окклюзией главной легочной артерии и коррелирует с появлением острой

перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ и ЭхоКГ.

3. Установлена динамика ЭКГ критериев у больных ТЭЛА с гемодинамически значимым объемом поражения легочного русла. Для них характерно появление в первые двое суток феномена S_IQ_{III}, который полностью регрессирует к 5 суткам, за счет исчезновения глубокого зубца S в I отведении. Отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса наиболее часто регистрировались со вторых суток от начала заболевания и сохранялись у значительной части больных до выписки из стационара.

4. Для улучшения результатов лечения больных ТЭЛА разработана и внедрена в клиническую практику балльная шкала определения тактики ведения пациентов, которая оптимизирует принятие решения о проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных с умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г).

5. По динамике реканализации сосудов малого круга кровообращения на фоне как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии, установлена высокая корреляционная зависимость уменьшения объема тромботических масс в легочном русле от сроков начала антикоагулянтной терапии. Так, начало лечения наиболее эффективно в 1–3 дня от развития симптомов заболевания. Проведение тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА в эти сроки сопряжено со значительной редукцией выраженности признаков перегрузки правых отделов сердца, связанной с восстановлением кровотока в легочных артериях.

6. Применение антикоагулянтной терапии у больных ТЭЛА с суммарным отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях и признаками острого легочного сердца сопряжено с медленной регрессией ЭхоКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца, что повышает у таких пациентов вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Внедрение результатов исследования

На основе результатов проведенного исследования создана шкала для определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА, которая внедрена в процесс оказания медицинской помощи во всех профильных отделениях ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней, хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, кафедре анестезиологии и реаниматологии института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, а так же на кафедре внутренних болезней в филиале частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Москве.

Степень достоверности и апробация работы

Основные результаты исследований по теме настоящей диссертации были доложены на:

1. XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016);
2. Российском национальном конгрессе кардиологов 2017 (С.-Петербург, 2017);
3. Международной российско-белорусской конференции флебологов и сосудистых хирургов «Фундаментальные и прикладные аспекты флебологии» (Ростов-на-Дону, 2017);
4. Тринадцатой Евразийской научной конференции Донозология – 2017 (С.-Петербург, 2017);
5. VI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2018);
6. ECIM 2018 – 17-й Европейском конгрессе внутренней медцины (Германия, Вестбаден 2018);

7. WCIM 2018 – 34-й Мировом конгрессе внутренней медицины (Южная Африка, Кейптаун, 2018);

8. XXXIV Международной конференции «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» (Ярославль, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 36 печатных работ, в том числе 15 в изданиях утвержденных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, на 274 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 316 источников, в том числе 195 работ отечественных и 121 работу зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 65 таблицами и 48 рисунками. Содержит 5 клинических примеров.

Глава 1. Тромбоэмболия легочной артерии (обзор литературы)

1.1. Исторические аспекты проблемы венозных тромбоэмболических осложнений

О том, что кровь человека может образовывать кровяные сгустки при выходе из сосудистого русла, было известно давно. Об этом писали Гиппократ (460–377 гг. до н. э.) и Гален (130–200), а Аристотель (384–322 гг. до н. э.) выделил фибриллярные волокна, назвав их фибрином. Первые описания сгустков крови, образованных внутри сосуда были сделаны Джованни Баттиста Морганьи (1682–1771). Он же впервые предположил взаимосвязь легочной патологии с наличием поражения вен нижних конечностей. Также об этом говорили Джон Хантер (1728–1793), Жан Крювельé (1791–1874) и Карл Рокитанский (1804–1878). Позже Рене Лаеннек (1781–1826) впервые описал геморрагический инфаркт легкого. Его предположение, что тромбы вен нижних конечностей служат источником тромбоэмболии в легочные артерии, экспериментально доказал Рудольф Вирхов (1821– 1902). Триада, которую он описал, характеризует патогенетические факторы тромбообразования: травма сосудистой стенки, снижение скорости кровотока, повышение свертываемости крови [141, 311]. В России одним из первых венозные тромбоэмболические осложнения стал изучать И.Ф. Клейн (1837–1922). Все исследователи отмечали трудность верификации этой патологии у больных различного профиля. Диагностика ТЭЛА длительное время оставалась уделом патологоанатомов. Внедрение в практику контрастной ангиопульмонографии («золотого стандарта» диагностики) сделало обыденной прижизненную диагностику ТЭЛА. В последние десятилетия на смену контрастной ангиопульмонографии пришла компьютерная ангиопульмонография (КТ-ангиопульмонография), позволяющая в считанные минуты визуализировать объем и уровень ТЭЛА у большинства больных, не позволяя однако полностью выявить поражение на субсегментарном уровне. Несмотря на достигнутые успехи в изучении

этиологии, патогенеза, профилактике и диагностике тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА продолжает сохранять лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности населения [180]. Однако при своевременной диагностике и проведении адекватной терапии летальность не превышает 3% [117]. В настоящее время для определения лечебной тактики эксперты Европейского общества кардиологов (2014г) предложили выделять группы пациентов высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого и низкого рисков смерти, в зависимости от чего и принимать решение об объеме терапии [305]. Однако, данная классификация не учитывает объема выключения легочного русла из кровотока при окклюзии тромботическими массами. Особенно это актуально для пациентов с умеренно-высоким риском летального исхода, так как у этой категории больных возможно проведение как системной тромболитической терапии, так и лечение антикоагулянтами [199, 204]. В таких случаях решающую роль играет распространенность тромботических масс в малом круге кровообращения.

1.2. Патогенез тромбоэмболии легочной артерии

Тромбоэмболия легочной артерии рассматривается в тесной связи с тромбозом глубоких вен нижних конечностей так как эти два заболевания в настоящее время рассматриваются как проявления единого патологического процесса. Это связано с тем, что 70–90% случаев причиной ТЭЛА является тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в 10–30% – верхняя полая вена и ее притоки (1,5–2%), а также полости правых отделов сердца (3–15%) [25, 77, 182]. При этом более 50% всех ТЭЛА связано с наличием тромбоза в подколенно-бедренном и илео-кавальном сегментах глубоких вен нижних конечностей, особенно при наличии флотации верхушки тромба. В то же время тромбозы этой локализации в 50% случаев обладают нечеткой клинической картиной, что затрудняет диагностику, но их прогрессирование приводит к развитию

эмболических осложнений, которые имеются у 51% пациентов, причем чаще асимптомные [16, 77, 182, 297]. Поэтому появление у больных таких симптомов как: болевой синдром в нижних конечностях, который встречается в 50% случаев; одностороннее припухание голеней и стоп на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости у 80% пациентов; цианоза и локального повышения температуры кожных покровов у 6% больных, должны направлять мысль врача о возможности наличия у пациента ТГВ и, возможно, ТЭЛА [40].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей является острым состоянием, представляющим собой одну из главных проблем здоровья и является наиболее распространенным нарушением системы кровообращения [64, 78, 160, 182]. 3,8% всех случаев амбулаторных обращений к сосудистому хирургу связано с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [33]. По данным экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно фиксируется 80 000 случаев первичного ТГВ [24]. В первые 3 месяца после перенесенного тромбоза рецидив возникает в 5,5% случаев, в первые 2 года– 17,5%, через 8 лет эта цифра увеличивается до 30,3% случаев [182, 233, 236].

Длительное время считалось, что тромбоз глубоких вен является следствием варикозной болезни вен нижних конечностей и тромбофлебита, а также гиподинамии после хирургических и ортопедических операций, поэтому развитие лёгочной эмболии – прирогатива хирургических стационаров [189, 219]. Однако позже выяснилось, что в госпитальной практике частота ВТЭО составляет 43% у больных терапевтических и до 16% хирургических отделений различного профиля [82].

Эмболизацию вызывают свободно расположенные в просвете вены тромбы, сформировавшиеся локально в системе большого круга кровообращения, прикреплённые к её стенке лишь в зоне его основания (флотирующие тромбы). Сформировавшийся тромб может отделяться от

места своего образования и переноситься током крови сначала в нижнюю полую вену, затем в правое предсердие, правый желудочек и, наконец, обтурировать структуры артериального русла легких. Последствия этого зависят от размеров, количества эмболов, реакции лёгких и активности тромболитической системы организма.

Тромб большого размера может вызывать эмболизацию в области общего ствола или бифуркации легочной артерии, что приводит к острому нарушению кровообращения и газообмена. Наиболее важными факторами, определяющими развитие дисфункции правого желудочка у лиц с ТЭЛА, являются уровень обструкции сосудистого русла легких, а также их количества и наличие сердечно–сосудистых и респираторных заболеваний. С увеличением тяжести обструкции в системе легочной артерии давление в ней возрастает. Все это способствует развитию перегрузки правого желудочка давлением, увеличению напряжения его стенок и нарушению сократимости. Вследствие этого происходит смещение межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, что может способствовать нарушению его диастолического наполнения. В свою очередь, это приводит к снижению сердечного выброса и уровня артериального давления, а также уменьшению коронарной перфузии и развитию ишемии миокарда. Повышенное напряжение правого желудочка при массивной ТЭЛА, с одной стороны, существенно уменьшает кровоток в бассейне правой коронарной артерии, а с другой стороны, увеличивает потребность миокарда правого желудочка в кровоснабжении. Сочетание этих механизмов создает предпосылки для развития ишемии в этой зоне миокарда. Персистенция такого состояния потенциально угрожает развитием циркуляторного коллапса и летального исхода.

При эмболии некрупных ветвей легочной артерии чаще всего имеет место мало- или асимптомное течение. Нередко также встречается ТЭЛА с неустановленным первичным источником тромбоза. Это может быть обусловлено тем, что сам тромб в месте своего первоначального

нахождения уже отсутствует, а локальные изменения стенки вены просто не удается визуализировать при помощи инструментальных методов диагностики [41, 59].

1.3. Классификация тромбоэмболии легочной артерии

В разные годы было предложено множество классификаций тромбоэмболии легочных артерий, которые были основаны на объеме и степени поражения легочных артерий, степени нарушения перфузии легочной ткани, наличии осложнений, таких как инфаркт легкого, парадоксальная эмболия большого круга кровообращения, хроническая постэмболическая легочная гипертензия [12, 48, 149].

В международной классификации ТЭЛА 10-го пересмотра принято классифицировать ее по остроте развития патологического процесса, этиологии заболевания, наличию осложнений и объему поражения сосудов [195].

По остроте развития патологического процесса выделяют: острое развитие заболевания, характеризующееся внезапным началом, болью за грудиной, резко выраженной одышкой, падением уровня артериального давления, признаками острого легочного сердца; подострое течение, проявляющееся прогрессирующей дыхательной и правожелудочковой сердечной недостаточностью, признаками инфарктной пневмонии, кровохарканьем; рецидивирующее течение ТЭЛА, сопровождающееся повторными эпизодами одышки, обмороками, признаками пневмонии [41, 195].

По этиологии выделяют ТЭЛА: связанную с глубоким венозным тромбозом; амниотическая, связанную с абортом, внематочной беременностью, беременностью и родами; идиопатическую (без установленной причины) [152, 194, 195].

По наличию осложнений: с развитием инфаркта легкого; легочного сердца; без упоминания о легочном сердце [71, 195].

По объему поражения сосудов малого круга выделяют: массивную, субмассивную и немассивную ТЭЛА. Массивная ТЭЛА – это поражение более 50% объёма сосудистого русла лёгких. Встречается при эмболии тромбами лёгочного ствола или главных лёгочных артерий. Массивная ТЭЛА характеризуется развитием шока с систолическим артериальным давлением менее 90 мм рт. ст. или гипотонии со снижением систолического артериального давления на 40 мм рт. ст. и более от исходного в течение 15 мин. и более, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии, сепсиса. Кроме того, характерны одышка, диффузный цианоз; возможны обмороки. Субмассивная ТЭЛА – это закупорка нескольких долевых или многих сегментарных артерий легочного русла с поражением 30–50% объёма сосудистого русла лёгких. Она проявляется в виде появления признаков правожелудочковой недостаточности, которые подтверждаются при проведении ЭхоКГ. Немассивная ТЭЛА – это поражение менее 30% объёма сосудистого русла лёгких тромботическими массами. При таком объеме поражения у больных стабильны гемодинамические показатели, нет признаков правожелудочковой недостаточности клинически и при ЭхоКГ [41, 153].

Однако Европейским обществом кардиологов термины «массивная», «субмассивная», «немассивная» признаны некорректными и использовать их при жизни у больных с ТЭЛА не рекомендуется [304]. Более предпочтительной признана стратификация пациентов на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделяются подгруппы умеренного и низкого риска. Высоким риском считается риск ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после ТЭЛА), превышающий 15%, умеренным – до 15%, низким – менее 1% (Табл. 1.1) [44, 174, 305].

Распределение больных в эти группы основано на данных клинического течения заболевания и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Наиболее значимыми для стратификации риска ранней смерти у больных ТЭЛА являются такие

симптомы как: наличие у пациента снижения систолического АД менее 90 мм рт. ст. или падение АД на ≥ 40 мм рт. ст. в течение не менее чем 15 мин, вне связи с нарушениями ритма сердца, гиповолемией или сепсисом, симптомы острой перегрузки правых отделов сердца с дисфункцией миокарда правого желудочка по результатам ЭхоКГ и его острого повреждения, подтвержденного повышенными значениями тропонина.

Таблица 1.1

Классификация риска ранней смерти и тактика ведения больных ТЭЛА [305]

Риск ранней смерти	Факторы риска				Тактика
	Шок/ гипотония	Дисфункция ПЖ	Повреждение миокарда	Класс PESI	
Высокий	+	+	(+)	(III–V)	Тромболизис, эмболэктомия
Умеренно-высокий	–	+	+	III–V	Тромболизис, антикоагулянтная терапия
Умеренно-низкий	–	+/–	+/–	III–V	Антикоагулянтная терапия
Низкий	–	–	–	I–II	Ранняя выписка, амбулаторное лечение

Примечание: ( ) – необязательное условие

Дополнительно учитываются показатели индекса оценки тяжести ТЭЛА по шкале PESI или ее модификации sPESI, которые включают в себя такие клинические симптомы как тахикардия с ЧСС ≥ 110 ударов в минуту, тахипное с ЧДД ≥ 30 в минуту, ментальные нарушения,

гипооксигенация с сатурация кислорода < 90%. В по шкалах PESI и sPESI также оценивается наличие таких факторов риска как, возраст больных, значимым считается более 80 лет, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний: онкология, сердечная недостаточность, хронические заболевания легких [79, 158, 204].

Данная классификация не учитывает объема поражения легочного русла тромботическими массами. Это особенно актуально для пациентов со умеренно-высоким риском летального исхода, так как у этой категории больных возможно применение как реперфузионной тактики лечения (тромболитической терапии, эмболэктомии), так и консервативной терапии – лечение антикоагулянтами [134, 183, 204]. В этих случаях решающую роль играет распространенность тромботических масс в малом круге кровообращения. Так, назначение пациентам с большим объемом поражения легочного русла умеренно-высокого риска ранней смерти от ТЭЛА стандартной антикоагулянтной терапии сопряжено со смертностью в 5,6% у данной категории больных, или декомпенсации у них гемодинамики в течение первых 7 дней [305].

1.4. Факторы, предрасполагающие к развитию тромбоэмболии легочной артерии

Тромбоэмболия легочной артерии не имеет специфических симптомов, характерных для этого заболевания. Для диагностики ТЭЛА в настоящее время большое внимание обращают на наличие предрасполагающих в ВТЭО заболеваний и состояний, которые называют факторами риска. В тоже время следует отметить, что у 20–50 % пациентов ТЭЛА возникает без связи с какими–либо явными факторами риска. У остальных пациентов выявляются различные модифицируемые и не модифицируемые факторы риска [41, 59, 194]. Все факторы риска обладают той или иной значимостью в генезе ТГВ и ТЭЛА, в связи с этим

выделяют факторы, ассоциированные со значительным, умеренным и небольшим повышением риска ТЭЛА [138, 305].

У 64% больных ВТЭО возникает в течение 90 дней при условии наличия значительных факторов риска ТЭЛА: после перелома нижних конечностей, перенесенных обширных травм, повреждений позвоночника, протезирования тазобедренного или коленного сустава, при госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или нарушений ритма сердца в течение последних 3 месяцев, перенесенных ранее эпизодов ТЭЛА [86, 127, 190, 230, 253]. Факторы, ассоциированные с умеренным повышением риска ТЭЛА: артроскопическое вмешательство на коленном суставе, инфекции (особенно – пневмонии, инфекции мочевого тракта, ВИЧ), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, системные заболевания соединительной ткани, установленный центральный венозный катетер, трансфузии компонентов крови, применение эритропоэз-стимулирующих препаратов, перенесенный инсульт с параличами, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, использование оральных контрацептивов, процедура искусственного оплодотворения (особенно первый триместр индуцированной беременности), онкологические заболевания (особенно с метастазированием; наиболее высокий риск имеется при гематологических опухолях, раке легкого, желудочно–кишечного тракта, поджелудочной железы и головного мозга), химиотерапия в анамнезе, повышенная склонность к тромбообразованию, а именно: тромбофилии с дефицитом естественных ингибиторов коагуляции (мутация FV Лейдена, антитромбина III (АТ III), протеинов С или S, кофактора II гепарина, тромбомодулина, ингибитора внешнего пути свертывания) или дефекты системы фибринолиза (дефицит плазминогена, полиморфизм PAI1, дефицит XII, XIII, TAFI, гиперфибриногенемия), а также при нарушениях в коагуляционном звене, а именно повышение VIII и IX факторов свертываемости крови [130, 137, 158].

С небольшим повышением риска ТЭЛА-ассоциированы возраст больных, наличие сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, ожирения, первичного или вторичного антифосфолипидного синдрома, ограничения подвижности или постельный режим длительностью более 3 дней, варикозная болезнь нижних конечностей, беременность (особенно в третьем триместре и в течение 6–12 недель после родов) [121, 179, 294].

Также необходимо учитывать, что у 50% больных встречается не один, а два (у 40% пациентов), или три (10% пациентов) фактора риска [182]. В свою очередь, сочетания предрасполагающих факторов повышают категорию риска пациента [148]. Например, злокачественная опухоль и химиотерапия по отдельности являются факторами среднего риска, но их сочетание приводит к высокому риску ВТЭО [25].

Общепринятым считается, что с возрастом вероятность развития ВТЭО возрастает в несколько раз и достигает 100 – 500 случаев на 100 000 населения ежегодно [30]. Смертность от ТЭЛА у пожилых пациентов также больше, чем у лиц среднего возраста и составляет 60% против 42% [302].

Остается неясным порог, который следует считать влияющим на развитие ТЭЛА. Многие сходятся во мнении, что вероятность развития ТЭЛА возрастает у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет [53, 55, 63]. Однако, у пациентов в этой возрастной группе можно объяснить повышенную вероятность развития ВТЭО появлением хронических заболеваний, которые также могут являться факторами риска тромбоэмболизма.

Многие авторы описывают преобладание среди больных ТЭЛА мужчин или женщин в разных возрастных группах. Например, среди заболевших до 45 лет преобладает женский пол. Это отражает связь с такими наиболее часто встречаемыми независимыми факторами риска в молодом возрасте у женщин, как прием оральных контрацептивов и беременность [13, 186].

У пациентов в возрасте старше 60 лет процент заболевших мужчин и женщин практически равен и составляет 1,3 : 1,1 соответственно. Однако, у мужчин в этой возрастной группе смертность на 20–30% выше, чем у женщин [215]. Более высокая летальность зарегистрирована у женщин в возрастном периоде 70–79 лет [39].

Другим немаловажным фактором риска у пациентов любого пола и возраста является наличие в анамнезе хирургических или ортопедических операций, а также травм. Доля пациентов с этими факторами риска в структуре заболеваний осложнившихся ТЭЛА составляет 23,7% [15, 131].

Встречаемость ТЭЛА у больных, перенесших оперативное лечение наиболее высока в течение первых 2 недель после оперативного вмешательства. В дальнейшем она постепенно убывает в течение 2–3 месяцев. В этот период необходима особая настороженность врача, так как для послеоперационных тромбозов глубоких вен нижних конечностей характерно бессимптомное течение, проявляющееся впервые возникшей смертельной ТЭЛА [45, 69].

Объём вмешательства, продолжительность его более 1 часа, тип анестезии и длительность постельного режима до и после операции влияют на вероятность ВТЭО [104, 163].

Лидирующие позиции занимают онкологические операции различной локализации. У этих больных ТЭЛА развивается в 2–4 раза чаще, чем у пациентов, перенесших оперативное лечение по другому поводу [74].

Среди пациентов с травмами нижних конечностей и политравмами частота ВТЭО достигает 160 случаев на 100 тыс. населения, а ТЭЛА развивается в 2–10% случаев [262, 276, 290]. По данным патолого-анатомической службы, у 37,1% больных смерть от ТЭЛА наступала у лиц, перенесших травму нижних конечностей незадолго до развития заболевания [131].

Проведение хирургических или ортопедических операций, а также наличие травм у пациентов сопровождается, как правило, ограничением подвижности более чем на 24 часа, что само по себе является предрасполагающим фактором, способствующим замедлению тока крови в венозной системе организма, выступая одним из условий тромбообразования согласно триаде Р. Вирхова [262]. Сочетание гиподинамии и патологии в венозной системе нижних конечностей, таких как варикозная болезнь, увеличивает риск развития ТГВ и, соответственно, ТЭЛА [51, 54, 139, 151]. При этом у этих пациентов тромбообразование происходит крайне быстро, тромб растет до 15 см в сутки [104]. Поэтому одним из методов профилактики ВТЭО у больных после перенесенного хирургического лечения или травмы является ранняя активизация. Это помогает существенно снизить вероятность развития ТЭЛА [45, 138].

Ограничение двигательной подвижности нередко наблюдается и у людей без какой-либо патологии. Наиболее часто это случается при пребывании длительное время в вынужденном положении: длительные переезды в автомобиле или перелеты на самолете. В настоящее время еще не определена продолжительность такого вида ограничения подвижности, но ориентиром предлагается считать путешествие более 3–6 часов [120].

Среди пациентов терапевтического профиля гиподинамия присутствует у больных с такими хроническими заболеваниями, как парезы и параличи вследствие перенесенного ОНМК (30–55%), хроническая сердечная (30–35%) и дыхательная недостаточность (20–25%) [51, 110, 144, 286]. Все эти и другие хронические заболевания и сами являются факторами риска ТЭЛА. Данные заболевания у больных, страдающих хронической терапевтической патологией, значительно преобладают по частоте над хирургической патологией как в группе умерших, так и в группе с нелетальным исходом пациентов [12, 77]. Большинство из этих больных – это пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, для которых характерны не модифицируемые и

модифицируемые факторы риска, большинство из которых являются и факторами риска для ВТЭО. Например, артериальная гипертензия повышает вероятность развития ТГВ и ТЭЛА на 50 %, курение и гиперлипидемия – на 20 % [6, 32].

Около 80% всех больных терапевтического профиля с диагностируемой ТЭЛА страдают ИБС, 53% перенесли инфаркт миокарда в прошлом, артериальная гипертония отмечается у 76%, застойная сердечная недостаточность – у 36%, нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий – у 32%, при этом постоянная форма встречается в 3 раза чаще чем пароксизмальная [64, 135, 189, 263]. Наиболее часто у больных, имеющих эти кардиологические заболевания, тромботические массы при ТЭЛА поражают сегментарные артерии. Это может быть обусловлено тем, что у этих пациентов источником ТЭЛА чаще являются тромбы образовавшиеся в правых камерах сердца [37, 38].

Для расчета вероятности тромбоэмболии из правых камер сердца существует математическая модель, основанная на анализе массы тела, роста пациента, толщины стенки правого желудочка, факта наличия у него жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом, дилатации правого предсердия, постинфарктного кардиосклероза верхушки левого желудочка, массивного воспалительного процесса (пневмония, флегмона, абсцесс, перитонит, остеомиелит, сепсис) и сахарного диабета. Использование модели позволяет определить группу пациентов с высоким риском развития ТЭЛА из правых камер сердца, которой требуется углублённое обследования для исключения тромбоза правых камер сердца [39].

Классическим фактором внутрипредсердного и внутрисосудистого тромбообразования является снижение скорости кровотока у пациентов с ХСН. При этом риск возникновения ТГВ и ТЭЛА у больных с ХСН увеличивается пропорционально тяжести последней (в 1,9 раза – при I–II ФК по NYHA и в 5,1 раза – при III–IV ФК). Установлено, что величина ФВ

ЛЖ менее 20 % ассоциируется с возрастанием риска возникновения ВТЭО почти в 40 раз. Однако, явной корреляции возникновения ТЭЛА от степени снижения ФВ у больных ХСН не выявлено [86, 126]. Также обращает на себя внимание тот факт, что ВТЭО у пациентов с ХСН не верифицируются при жизни значительно чаще, чем в общей популяции [35, 72]. Это обусловлено трудностью дифференциальной диагностики этих заболеваний из-за схожести симптомов, которые присущи им: затрудненное дыхание, сердцебиение, отеки нижних конечностей, дифференциальная диагностика которых крайне затруднена [95, 98].

Не менее трудна диагностика ТЭЛА и у больных с хронической дыхательной недостаточностью вследствие ХОБЛ или бронхиальной астмы. У этих пациентов регистрируется чаще ТЭЛА без ТГВ [218, 267, 286].

Распространенность ТЭЛА у больных с ХДН не намного выше, чем в общей популяции, и составляет 376–1185 случаев на 100 000 населения в год. Сочетание этих заболеваний у одного пациента ухудшает прогноз, увеличивая летальность [201, 298].

Следующим фактором риска, который является фоновым для многих терапевтических заболеваний, является ожирение. Люди, страдающие избыточной массой тела, склонны к гиподинамии, у них чаще встречается варикозная болезнь вен нижних конечностей и другие сердечно-сосудистые заболевания. Учитывая это, в последнее время, все больше авторов считает, что само ожирение не сильно значимо для развития ВТЭО. Однако, его важность существенно увеличивается при присоединении других факторов риска [147, 257].

В качестве фактора риска развития ВТЭО у всех больных особо следует выделять онкологические заболевания, которые встречаются у 25–30% больных ТЭЛА. Общеизвестно, что риск развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных в несколько раз выше, чем у здоровых людей [9]. ВТЭО наиболее характерны для

опухоли головного мозга, аденокарциномы поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легкого, яичника, предстательной железы, почки и гематологических опухолей. При этом риск этот возрастает по мере увеличения срока жизни онкологических больных [70, 232]. У онкологических больных нередко имеет место частое рецидивирование ТГВ и ТЭЛА, которое оценивается на уровне 5–10% в течение первого года и примерно 2–3% в течение каждого последующего года [17, 239]. Возможно, это обуславливает то, что ВТЭО являются второй по частоте причиной смерти у онкологических пациентов [17, 73].

У женщин, особенно молодого возраста, ТЭЛА нередко развивается на фоне гинекологических заболеваний или беременности. В структуре всех ТЭЛА гинекологические заболевания составляют 2,8–9,2%, причем большая часть из этих больных - это беременные женщины [26]. Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 1,94 на 100 000 беременностей, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции, а летальность от ТЭЛА достигает 30% [6, 109, 281].

Беременность сама по себе является фактором риска ВТЭО, поскольку в процессе её течения в организме женщины происходят физиологические изменения в виде повышения продукции факторов свертывания крови, снижения продукции ингибиторов свертывания, изменения в системе фибринолиза и изменения кровотока в венах бедренно-подвздошного треугольника [13]. Поэтому чем выше срок беременности, тем больше риск ВТЭО. Так уже к 25–29 недели беременности на 50 % снижается скорость кровотока в венах нижних конечностей, а к 36 неделе она становится минимальной [194, 210]. Это приводит к появлению тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Тромбоз в левой нижней конечности развивается в 7–8 раз чаще, чем в правой. Это обусловлено тем, что во время гестации наблюдается сдавление левой подвздошной вены пересекающей ее правой подвздошной артерией [200, 210].

Помимо этого фактором риска ВТЭО в акушерской практике является неизбежное повреждение вен таза во время родоразрешения или при операции кесарева сечения. Это приводит к образованию тромботических масс, которые могут являться источником ТЭЛА, которая развивается в 80% случаев на 5–7-е сутки после родоразрешения или операции кесарева сечения. Это обусловлено тем, что к этому времени завершается формирование эмбологенного тромбоза, и начинается расширение физической активности, что приводит к отрыву тромба и развитию ТЭЛА [119, 200].

Помимо самой беременности на частоту возникновения ВТЭО у беременных оказывают влияние и другие факторы риска, которые могут присутствовать у этих пациентов. К ним относятся: возраст женщины старше 35 – 40 лет, роды до 36 недель, множественные беременности (как правило, больше 4) в анамнезе, угроза прерывания беременности и ограничение в связи с этим подвижности, тромбоцитоз после кесарева сечения, анемия, вторая группа крови, кровотечение, трансфузии [6, 316].

В гинекологической практике, помимо беременности, ТЭЛА нередко встречается при миомах матки. При этом четких указаний на размеры миоматозных узлов нет, хотя большинство исследователей считают наиболее тромбоопасным размеры, соответствующие 20 неделям беременности. При таких размерах присутствует риск сдавления маткой вен таза, как и при беременности. Другой причиной частых ВТЭО осложнений у женщин с миомой матки является кровоточивость миоматозных узлов, что приводит к дисбалансу систем коагуляции и антикоагуляции [21, 103].

Использование гормональных препаратов (эстрогенов, синтетические прогестинов, тамоксифена и ингибиторов ароматазы) в качестве гормональной контрацепции и лечения различных гинекологических заболеваний способствует развитию тромботических осложнений [143, 185]. Эти препараты изменяют концентрации в плазме

факторов коагуляционной и фибринолитической системы, что увеличивает риск ВТЭО в 3–6 раз, по сравнению с пациентами, не принимающими данный вид терапии [185].

Риск развития ВТЭО у всех пациентов всех возрастных групп, в том числе и у беременных или пациенток принимающих препараты гормональной контрацепции, многократно возрастает при наличии врожденных или приобретенных тромбофилических состояний [5, 6, 109].

Наибольшее клиническое протромбогенное значение, по мнению большинства исследователей, имеют наличие антифосфолипидного синдрома, мутации V фактора Лейдена (резистентность к активированному протеину С), мутации генов протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеина S. На фоне дефицита протеина С частота возникновения ТЭЛА составляет 12%, дефицита протеина S – 18%, V фактора Лейдена – 11%, мутации генов протромбина G20210A – 11%, дефицит антитромбина III – 17%. Также, имеют значение гомозиготные изменения по генам PAI-I, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIIa 1a/1b и фолатного цикла, увеличение VIII, IX факторов, фактора Виллебранда, наследственные дефекты фибринолиза [130, 137, 271].

1.5. Симптомы тромбоэмболии легочной артерии

Своевременное выявление ТЭЛА, правильная оценка объема поражения и возможных последствий эмболической окклюзии малого круга во многом определяют успех лечения [1]. Однако диагностика этого заболевания остается крайне затруднительной [114]. Это связано с мало- или асимптомностью течения заболевания, а также малой специфичностью симптомов ТЭЛА характерных для ряда других заболеваний: пневмонии, перикардита, плеврита, инфаркта миокарда и др [56, 222]. Тем не менее, в 90 % случаев предположение о ТЭЛА основывается на клинических симптомах [142, 270]. Они крайне разнообразны и неоднозначны, а выраженность их зависит от объема поражения легочного русла. Яркая

клиническая симптоматика свойственна окклюзии более 30 % легочного артериального русла, что приводит к резкому возрастанию сосудистой резистентности легочного русла, значительному увеличению преднагрузки правых отделов сердца. Это сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями с развитием шока, дыхательной недостаточности и гипоксии, цианоза верхней половины туловища. Сочетание этих симптомов наблюдается всего лишь у 23% больных с таким поражением легочного русла тромботическими массами [168, 247].

Наиболее часто встречающимися признаками ТЭЛА с любым объемом поражения являются: внезапное появление одышки, которая встречается у 50-80% пациентов; симптомы ТГВ – у 24–47% пациентов; боли в грудной клетке – у 39–47%; тахикардия – у 20–25%; пре- или синкопальное состояние – у 6–24%; гипотония и боли в грудной клетке – у 3–17%; кашель – у 4–23%; кровохарканье – у 5–8% [222, 247, 305].

Внезапная одышка без видимых причин может быть единственным проявлением ТЭЛА. Характер ее разнообразен: от легкой нехватки воздуха при физической нагрузке до степени удушья. Одышка при ТЭЛА может сопровождаться мучительным, непродуктивным кашлем и болевыми ощущениями в грудной клетке [105, 305].

Причиной болей в грудной клетке у больных ТЭЛА являются повреждение сердечной мышцы из-за острой перегрузки правого желудочка или развитие плевропневмонии вследствие инфаркта легкого. Эти виды болевых ощущений различаются по своему характеру и выраженности. При повреждении миокарда отмечаются интенсивные болевые ощущения за грудиной продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов. Если развивается эмболия основного ствола легочной артерии, то боль может носить раздирающий характер. Неинтенсивные болевые ощущения колющего характера, связанные с актом дыхания, обуславливаются развитием в зоне эмболии экссудативного реактивного плеврита. Как правило, этот вид боли сопровождается проявлениями

резорбтивного синдрома: повышением температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр [105, 260, 264]. Параллельно с этим может наблюдаться и еще один из главных признаков ТЭЛА – кровохарканье, свидетельствующий о развитии инфаркта легкого [256, 264].

Пресинкопальные и синкопальные состояния (обморок, потеря сознания) – нечастый, но важный ранний признак ТЭЛА, свидетельствующий о снижении гемодинамического резерва. 17% всех синкопальных состояний обусловлены ТЭЛА [285].

Синкопальные состояния, как правило, сопровождаются гипотонией. Этот неспецифический симптом служит предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Снижение уровня САД менее 100 мм рт.ст. у больных ТЭЛА сопряжено с высокой вероятностью летального исхода. У большинства больных ТЭЛА с наличием гипотонии имеются факторы риска ВТЭО, клинические проявления ТГВ, признаки острой перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ и ЭхоКГ. При тяжелых прогрессирующих расстройствах гемодинамики у больных ТЭЛА нарушается микроциркуляция, в результате чего присоединяются признаки полиорганной недостаточности: острая почечная недостаточность и церебральные нарушения (гипоксемия, судороги, рвота, сонливость, обмороки, кома) [30, 46, 305].

Снижение артериального давления у больных ТЭЛА сопровождается тахикардией с увеличением частоты сердечных сокращений более 120–150 ударов в минуту. Это тоже предиктор неблагоприятного исхода заболевания, в то время как величина ЧСС от 50 до 90 ударов в минуту соответствует минимальному риску развития осложнений ТЭЛА и смерти [30, 305].

Одним из симптомов, позволяющих заподозрить ТЭЛА являются признаки тромбоза вен нижних конечностей. Выраженность этих признаков зависит от уровня и вида тромбоза. Более 70% тромбозов вен

нижних конечностей в момент развития ТЭЛА протекает асимптомно [106].

Основными проявлениями венозного тромбоза подкожных вен являются локальная боль, гиперемия в проекции пораженной вены или участка конечности, местное повышение кожной температуры, гиперестезия кожных покровов, а также наличие шнуровидного, плотного при пальпации тяжа [182]. Более выраженная клиническая картина ТГВ наблюдается, когда тромбируются глубокие вены голени. У этих пациентов возникают резкие боли, чувство распирания, напряжения, отека голени, нередко сочетающиеся с цианозом кожных покровов.

При распространении тромботического процесса на подвздошно-бедренный (илео-феморальный) сегмент, который включает в себя тромбоз бедренной, наружной подвздошной и общей подвздошной вен, клиническая картина становится ярче: появляются признаки нарушения гемодинамики в венах пораженной конечности и таза в виде диффузного отека голени и бедра, цианоза кожных покровов.

Особое место занимает тромбоз вен таза, частота которого составляет 7–15% от всех тромбозов в системе нижней полой вены. Чаще с данной патологией сталкиваются акушеры-гинекологи [8, 34, 65, 66].

ТЭЛА не имеет патогномоничных симптомов. Отдельные клинические признаки, даже те, частота которых является значимой при этом заболевании, не могут гарантировать правильного диагноза. Вместе с тем, оценка совокупности симптомов, а также анализ факторов риска может иметь важное диагностическое значение, которое оценивается согласно шкалам клинической вероятности ТЭЛА [105, 305].

1.6. Шкалы оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии

Для усовершенствования и стандартизации диагностики ТЭЛА в настоящее время разработано большое количество шкал клинической

вероятности, математических моделей и алгоритмов диагностики данного заболевания для пациентов различного профиля [15, 66, 172]. Это позволяет сократить временные затраты на диагностику ТЭЛА [129, 168, 292].

Самые актуальные в настоящее время алгоритмы диагностики и шкалы клинической вероятности, согласно которым работает практически все мировое сообщество, представлены в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2014г) (рисунок 1.1).

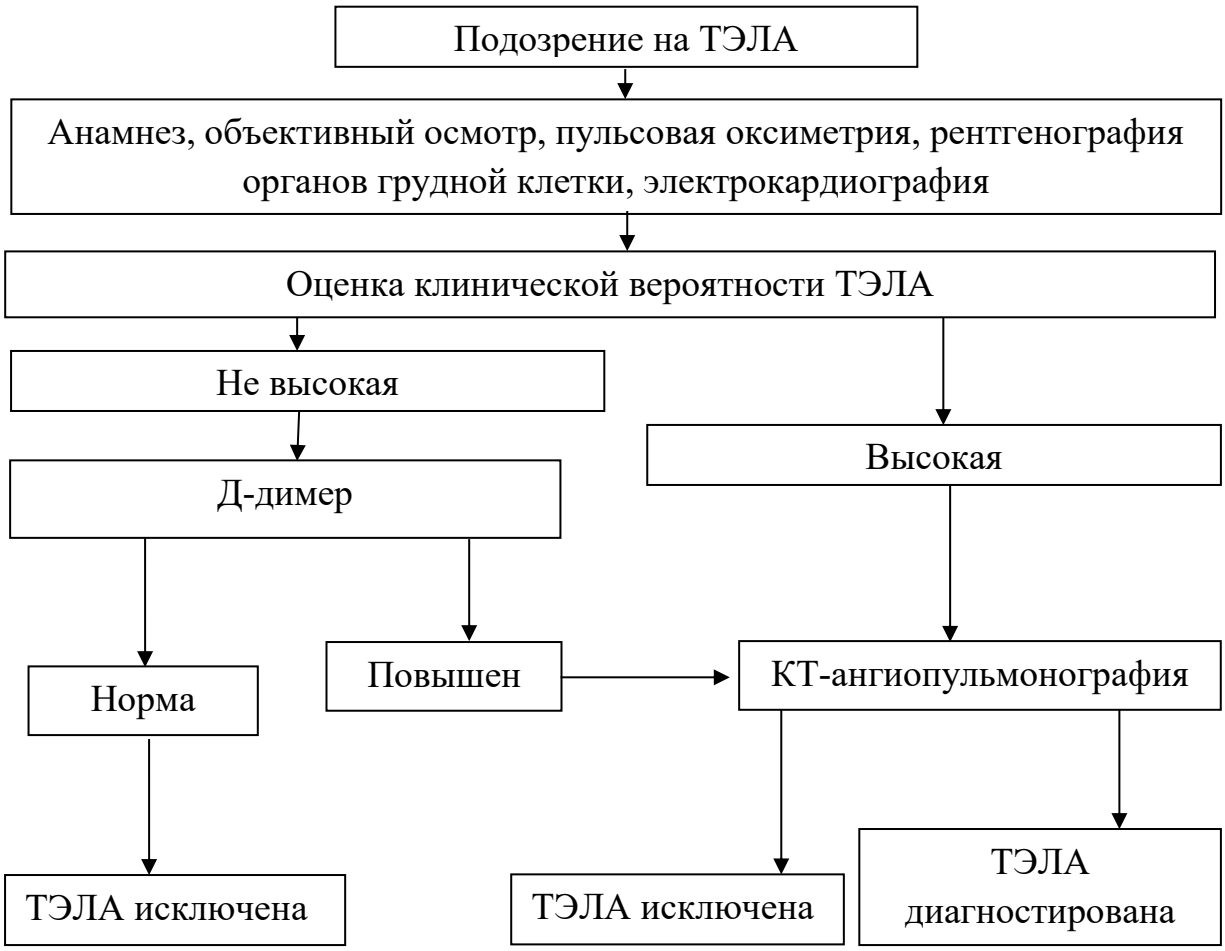


Рис. 1.1. Диагностический подход при подозрении на ТЭЛА [305].

Оценка клинической вероятности ТЭЛА в этом алгоритме осуществляется по валидизированным диагностическим шкалам. Наиболее известные из них: шкалы Wells (Табл. 1.2) и Geneva (Табл. 1.3) используются для оценки вероятности легочной эмболии в общей популяции [123, 191, 232].

Таблица 1.2

Индекс Wells, 2001г. [305]

Признак	**Баллы**
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5
Недавняя операция или иммобилизация	1,5
Рак	1
Кровохарканье	1
ЧСС > 100 ударов в минуту	1,5
Клинические признаки ТГВ	3
Другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3
Вероятность ТЭЛА:	
Низкая	0-1
Средняя	2-6
Высокая	≥ 7

Таблица 1.3

Модифицированный индекс Geneva, 2006г. [305]

Признак	**Баллы**
Возраст > 65 лет	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3
Большая операция или перелом в предшествующий месяц	2
Активный злокачественный процесс	2
Боль в ноге с одной стороны	3
Кровохарканье	2
ЧСС 75-94 ударов в минуту	3
ЧСС ≥ 95 ударов в минуту	5
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен в сочетании с односторонним отеком данной конечности	4
Вероятность ТЭЛА:	
Низкая (10%)	0-3
Средняя (30%)	4-10
Высокая (65%)	≥ 11

Шкалы Wells и Geneva не позволяют однозначно поставить диагноз, но помогают предварительно оценить вероятность наличия ТЭЛА у пациента по конкретной клинической картине и анамнестическим данным [250, 300, 305].

Эти шкалы обладают общим недостатком – это их произвольное построение на основании представлений авторов о значимости предрасполагающих факторов ВТЭО при отсутствии необходимой проверки их работоспособности на независимой выборке в клинических условиях. Многие авторы отмечают сложность их применения в практической деятельности [189]. Поэтому продолжается поиск наиболее оптимальной шкалы для диагностики ТЭЛА, которые удовлетворяли бы предъявляемым требованиям: стандартизированность, точность, простота [205, 206].

Данные об эффективности этих шкал довольно противоречивые. Многие авторы отмечают, что их применение у больных хирургического профиля выше, чем у пациентов терапевтического, где недооценивается наличие ТЭЛА у каждого восьмого – десятого пациента [20, 147, 210, 288]. Это связано с использованием в них неспецифичных параметров. Так, в шкале Wells имеется субъективный параметр «суждение врача о вероятности альтернативного диагноза», который имеет достаточно высокий вес, сопоставимый с клиникой ТГВ (3 балла). Это приводит к ложному повышению вероятности ТЭЛА, в особенности у больных терапевтического профиля. А ведь он не является стандартизированным и ориентирован на опыт и интуицию врача [287]. Немало внимания в этих шкалах уделяется и неспецифическим клиническим симптомам. Например, зависимость вероятности ТЭЛА от уровня частоты сердечных сокращений, в шкале Wells при ЧСС более 95 ударов в мин прибавляется 5 баллов, а в шкале Geneva при ЧСС более 100 ударов в мин – 1,5 балла, что приводит, как минимум, к определению умеренного риска у многих терапевтических больных при отсутствии ТГВ. Принимая во внимание, что у 30–35%

пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА не выявляются признаки тромбоза глубоких вен, а многие остальные параметры, неспецифичны и широко встречаются при другой патологии внутренних органов, частота определения «ложно повышенной» вероятности ТЭЛА возрастает [237, 300, 315]. С другой стороны, низкая клиническая вероятность ТЭЛА по оценочным шкалам может вводить в заблуждение врача, тем более что в ряде клиник пациентам с низкой вероятностью не проводится контроль уровня Д-димера и дальнейшее инструментальное обследование [93, 300].

Кроме общепринятых шкал оценки вероятности ТЭЛА, существуют и другие, менее распространенные, но также применяемые в клинической практике шкалы Charlotte, Miniati, Caprini, Padua, Domaning, Khorana, Ottawa и таблица диагностических критериев ТЭЛА у больных без признаков гипотонии [123, 191, 232]. Многие из этих моделей диагностики учитывают предрасполагающие, провоцирующие факторы ТЭЛА, данные осмотра и лабораторно-инструментального обследования, а также кумуляцию этих параметров. Однако диагностические характеристики у этих шкал приблизительно одинаковы и с большой вероятностью свидетельствуют о ТЭЛА высокого риска смерти, и с низкой – при низкой вероятности ТЭЛА-ассоциированной смерти [15, 128, 208, 258]. Поэтому все эти диагностические модели ВТЭО нельзя назвать по-настоящему валидизированными [207, 313].

Шкалы оценки вероятности ТЭЛА необходимы для верификации диагноза и проведения адекватной терапии. В настоящее время для определения оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА необходима оценка риска смерти, связанного с данным заболеванием [205, 225, 313]. Для стратификации риска ранней, в течение первых 30 дней от начала заболевания, смерти от ТЭЛА используется индекс PESI (Pulmonary Embolism Survival Index) (Табл. 1.4) или его упрощенная модель sPESI (Табл. 1.5). sPESI не уступает расширенному варианту в достоверности и может использоваться в рутинной практике [305].

Таблица 1.4

Индекс оценки тяжести ТЭЛА PESI [305]

Признак		**Баллы**
Возраст		Балл равен числу лет
Мужской пол		10
Рак		30
Сердечная недостаточность		10
Хронические заболевания легких		10
ЧСС ≥ 110 ударов в минуту		20
САД < 100 мм рт.ст.		30
ЧДД ≥ 30 в минуту		20
Температура тела < $36,0^0$ С		20
Ментальные нарушения		60
Сатурация кислорода < 90%		20
Класс	**Число баллов**	**Риск 30-дневной смерти**
I – очень низкий риск	≤ 65	0,8%
II – низкий риск	66-85	2,5%
III – умеренный риск	86-105	4,3%
IV – высокий риск	106-125	9,9%
V – очень высокий риск	> 125	27,1%

Таблица 1.5

Упрощенный индекс оценки тяжести ТЭЛА sPESI [305]

Признак	**Баллы**
Возраст > 80 лет	1
Рак	1
Хронические заболевания сердца и/или легких	1
ЧСС ≥ 110 ударов в минуту	1
САД < 100 мм рт.ст.	1
Сатурация кислорода < 90%	1
Риск 30-дневной смерти	
Низкий (1,1%)	0
Высокий (8,9%)	≥ 1

Использование этих шкал позволяет с достаточно высокой вероятностью выделить больных с высоким риском ранней смерти и своевременно начать агрессивную, но жизнеспасающую терапию [132, 255, 284, 310] .

1.7. Инструментальная и лабораторная диагностика тромбоэмболии легочной артерии

Клиническое подозрение на наличие ТЭЛА необходимо подтверждать при помощи лабораторных и инструментальных методов диагностики. Они разделены на 3 группы: обязательные, верифицирующие и уточняющие. К обязательным методам исследования относятся регистрация электрокардиограммы, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, анализ газов крови, определение уровня плазменной концентрации Д-димера, тропонина, мозгового натрийуретического пептида. Верифицирующими исследованиями считаются КТ-ангиопульмонография, спиральная компьютерная томография и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Уточняющими – чреспищеводная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей [1, 90, 192].

Самыми чувствительными и специфичными из всех методов диагностики этой патологии считаются определение плазменной концентрации Д-димера, ЭхоКГ, КТ-ангиопульмонография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, а также методы диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей – ультразвуковое дуплексное сканирование [38, 41] .

Обычно у больных ТЭЛА невысокого риска ранней смерти эти исследования выполняются в определенном порядке. Вначале выполняют рутинные исследования: рентгенографию и ЭКГ. Далее проводится целенаправленная косвенная диагностика, которая включает в себя определение уровня Д-димера в крови, эхокардиографию, ультразвуковое

дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Окончательный диагноз может быть поставлен только после проведения одного из верифицирующий методов исследования. Наиболее часто это КТ-ангиопульмонография, которая выполняется в заключение диагностического поиска [25, 159].

Определение уровня плазменной концентрации Д-димера в настоящее время является наиболее широко используемым в клинической практике лабораторным тестом в диагностике ТЭЛА. Этот тест основан на принципе выявления признаков эндогенного фибринолиза, степень выраженности которого не позволяет предотвратить развитие тромботических масс, но достаточна для расщепления части содержащегося в тромбе фибрина на Д-димеры [42, 187]. При наличии свежего тромба уровень данного маркера повышается и становится более 500 мкг/л [25, 283]. Однако его специфичность составляет всего лишь 53%, поскольку уровень Д-димера может повышаться при патологиях не связанных с тромбообразованием, например, при инфаркте миокарда, сепсисе, опухолях, инфекциях, травмах, расслаивающей аневризме аорты [22, 30]. Несмотря на это, чувствительность повышения уровня Д-димера в диагностике ТЭЛА достигает 99%. Д-димер обладает высоким отрицательным прогностическим значением [184]. Это означает, что отрицательный результат позволяет с высокой достоверностью исключить наличие ТЭЛА, а положительный – не может считаться верификацией диагноза и требует дальнейшего обследования больного. Однако в тех случаях, когда наличие ТЭЛА высоковероятно, отрицательный результат Д-димера не должен служить причиной прекращения диагностического поиска [184, 187, 269].

Учитывая частый ложноположительный результат Д-димера, особенно у пациентов старше 50 лет, было предложено изменить уровень верхнего референсного интервала Д-димера с учетом возраста пациента. Для этого предлагается возраст в годах умножать на 10 мкг/л, в результате

чего получается корректированный верхний пороговый уровень концентрации Д-димера. В результате использования такой коррекции удалось повысить специфичность Д-димера, а необходимость проведения КТ-ангиопульмонографии у больных с подозрением на ТЭЛА уменьшилась на 20%. При этом точность отрицательного прогностического значения Д-димера осталась прежней [154, 295, 299].

Из лабораторных показателей у больных ТЭЛА большое внимание уделяется уровню тропонина. Его повышение свидетельствует о повреждении дилатированного правого желудочка вследствие резкого увеличения давления в легочной артерии или об уменьшении коронарной перфузии вследствие выраженных нарушений процессов перфузии лёгких. Повышение уровня сердечных тропонинов при ТЭЛА обычно небольшое. Примерно у половины пациентов с ТЭЛА уровень тропонина Т не превышает 0,5 нг/мл, а длительность его повышения обычно составляет около 3 дней [25, 41]. Еще одной особенностью повышения уровня тропонинов при ТЭЛА является то, что выброс их в кровоток уменьшается при проведении тромболизиса или эмболэктомии [214].

В ответ на перегрузку камер сердца объемом или давлением также повышается в крови уровень натрийуретических гормонов [84, 265]. В ряде исследований показано, что их концентрация отражает тяжесть дисфункции правого желудочка и угнетение гемодинамики [79, 84]. Период полувыведения натрийуретических гормонов составляет около 2 часов, в связи, с чем их концентрация позволяет оценить состояние сердечной мышцы только в момент определения.

В большинстве случаев повышение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ТЭЛА значительно меньше, чем у больных ХСН, и не превышает 2500 пг/мл. Уровень же NT-pro-BNP более 2500 пг/мл принято расценивать как прогностически неблагоприятный, так как он ассоциирован с возрастанием 30-дневной

летальности на 10% и риска серьезных клинических осложнений на 23% [184, 277].

Наиболее распространенными инструментальными методами диагностики ТЭЛА, позволяющими установить наличие признаков перегрузки правых отделов сердца, являются ЭКГ и ЭхоКГ.

На ЭКГ классическими признаками перегрузки правых отделов сердца являются: наличие глубоких зубцов S_I и Q_{III}, инверсия зубца Т в отведениях III, aVF, V_1–V_3, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса. Однако, ЭКГ является малоспецифичным методом диагностики, так как признаки перегрузки правых отделов сердца возникают и при другой острой патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем (крупозная пневмония, тяжёлый приступ бронхиальной астмы, инфаркт миокарда правого желудочка) [174, 222]. Малая специфичность изменений ЭКГ обусловлена тем, что у 70-75% пациентов с ТЭЛА, в том числе и с массивным объемом поражения легочного русла, они могут отсутствовать [30, 305].

С учетом того, что примерно у половины больных с ТЭЛА при эхокардиографическом исследовании не выявляется отклонений от нормы, ЭхоКГ также является косвенным методом диагностики ТЭЛА. Этот метод не рассматривается в качестве рутинного диагностического теста, подтверждающего наличие ТЭЛА, но он имеет большое значение для дифференциации с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой клапанной недостаточностью, тампонадой перикарда, расслаивающей аневризмой аорты и перикардитом [140].

Косвенным признаком ТЭЛА, выявляемым при эхокардиографии, является перегрузка правых камер: дилатация правого желудочка и правого предсердия, гипокинез свободной стенки правого желудочка (особенно гипокинез его свободной стенки при сохранной подвижности верхушки – признак Макконнелла), повышение давления в легочной

артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка и трикуспидальная регургитация ≥ 2 степени. ЭхоКГ позволяет выявлять тромбы в правых камерах сердца, а также оцнить функцию миокарда левого желудочка, состояние клапанов и центральных сосудов. Эти изменения, как правило, появляются только у больных с массивным объемом поражения легочного русла. Однако не установлено корреляционной зависимости между частотой фатального исхода и наличием на ЭхоКГ правожелудочкой дисфункции [70, 235].

Помимо косвенных признаков острой перегрузки правого желудочка, ЭхоКГ позволяет непосредственно выявлять тромбы в правых камерах сердца, стволе и главных ветвях легочной артерии, особенно часто у гемодинамически нестабильных пациентов, и этим прямо подтвердить диагноз. Смертность среди этих пациентов составляет 30% в течение 24 ч [59].

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей позволяет установить источник ТЭЛА. УЗДГ визуализирует проксимальную границу тромба и определяет его характер (окклюзирующий, пристеночный, флотирующий) [4, 174]. Чувствительность методики в отношении ТГВ составляет 90%, а специфичность – 95% [34, 272].

Проявлениями тромбоза являются: невозможность компрессии сосуда при нажатии датчиком до полного исчезновения просвета сосуда; наличие тромботических масс в просвете вены; отсутствие кровотока при проведении исследования в допплеровском или цветовом режиме (окклюзивный тромб); сохранение кровотока в просвете сосуда между тромботическими массами и венозной стенкой, что видно в поперечной проекции при проведении функциональных проб в цветовом режиме (неокклюзивный тромб); наличие в просвете сосуда однородных структур, не связанных со стенкой вены, фиксированных только у основания (флотирующий тромб) [67, 124]. Именно флотирующие тромбы являются

основными источниками ТЭЛА, а оценка их ультразвуковой плотности и конфигурации является прогностическим критерием эмболоопасности. Нечеткий размытый контур, свидетельствует о «молодости» верхушки тромба, а его низкая плотность делает вероятность эмболоопасности высоким. Также эмболоопасность может оцениваться по ультразвуковому интегральному показателю – «степени подвижности тромба». Этот показатель определяется не только длиной флотирующей части, но и степенью стеноза вены. Согласно данному показателю, высокая эмболоопасность наблюдается при стенозе вены тромбом менее 50% и его длине более 5 см. Низкая подвижность, соответственно, при стенозе вены тромбом более 50% и его длине менее 5 см. Таким образом, ультразвуковыми критериями эмбологенных тромбов является не только длина, но и его наименьший поперечный размер, неровный контур, гетерогенная или анэхогенная структура верхушки тромба [49, 50].

Несмотря на полученные предварительные клинико-инструментальные данные, диагноз ТЭЛА при выполнении КТ-ангиопульмонографии не подтверждается в 30–50% случаев [25, 41, 183].

КТ-ангиопульмонография (КТ-АПГ) на сегодняшний день экспертами Европейского общества кардиологов признана наиболее высокоточным методом диагностики ТЭЛА, который может использоваться как рутинный метод обследования [134, 183]. Чувствительность КТ-АПГ достигает 98% [80]. Этот метод позволяет определять локализацию, размеры тромба и распространенность процесса [188]. КТ-АПГ визуализирует тромботические массы в просвете легочного ствола, главных, долевых, сегментарных и также субсегментарных ветвях легочных артерий с точной локализацией тромбов малых размеров (до 1–2 мм) [99, 155].

Критериями ТЭЛА при проведении данного исследования являются признаки дефекта наполнения сосуда, обусловленное наличием тромботических масс в просвете ветвей легочной артерии. Отсутствие

контрастного усиления в исследуемых сосудах малого круга кровообращения выявляются при полной окклюзии. При неполной обтурации ветвей легочной артерии отмечается снижение скорости наполнения дистальнее расположенных артерий. О степени обструкции можно косвенно судить по скорости и объему наполнения более дистально расположенных артерий. Наличие кальцинатов в области сужения просвета сосуда позволяет судить о давности ТЭЛА [99, 170].

КТ–ангиопульмонография позволяет также проводить дифференциальную диагностику ТЭЛА с другими патологическими состояниями органов грудной клетки, которые могут сочетаться с ТЭЛА или характеризоваться клинической картиной, схожей с этим заболеванием, например: пневмония, абсцесс легкого, пневмоторакс, пневмомедиастинум, плевральный или перикардиальный выпот, диссекция аорты, медиастинит, медиастинальный абсцесс, повреждение пищевода, интерстициальные заболевания легких [134, 158, 170].

Общепринятым считается, что нет значимой корреляционной зависимости между степенью внутрисосудистой обструкции ветвей легочных артерий с клинической картиной и нарушениями гемодинамических показателей. При массивном поражении легочного русла по результатам КТ-ангиопульмонографии у многих больных нет клинических проявлений шока и наоборот. Это подтверждает факт того, что не каждый тромб, находящийся в сосудах малого круга кровообращения, приводит к выраженным нарушениям гемодинамических показателей. Наличие тромботических масс в просветах ветвей легочных артерий, даже если они не окклюзируют его, требует проведения лечения. В противном случае возможно увеличение степени внутрисосудистой обтурации и вовлечение в патологический процесс ветвей большего калибра за счет образования вторичного местного тромба [155, 158].

В последнее время было предпринято много попыток определить взаимосвязь объема поражения легочного русла и степени выраженности

клинической картины, а также лабораторно-инструментальных показателей для того, чтобы создать оптимальный алгоритм тактики ведения пациентов с ТЭЛА.

Савельев В.С., еще в 1979г. предлагал более агрессивные методы лечения, вплоть до хирургических, для больных ТЭЛА с выраженной правожелудочковой недостаточностью [145]. Воробьева Н.А. предлагала проводить ЭхоКГ обследование с измерением размеров правого и левого предсердий, после чего определять их соотношения, по значению которых прогнозировать тяжесть течения тромбоэмболии легочных артерий. Однако использование данной методики может служить только дополнением к КТ-ангиопульмонографии, так как ЭхоКГ не относится к визуализирующим методам диагностики ТЭЛА, как компьютерная томография [43].

Кривоногов Н.Г. для диагностики тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии после проведения ингаляционной сцинтиграфии легких предлагал определять альвеолярную проницаемость правого и левого легкого в задне-прямой проекции в статическом режиме [88, 89]. Однако метод требует наличия специального радиофармпрепарата. Выполнение перфузионной сцинтиграфии характеризуется высоким количеством ложноположительных результатов, что ограничивает ее применение [88, 89].

Одна из наиболее работоспособных из предложенных шкал – балльная схема объективизации поражения легочного русла при компьютерной томографии, которая предполагает не только морфологическую оценку распространенности эмболической окклюзии, но и функциональную, определяя тяжесть гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения. Это обеспечивает правильный выбор лечебных мероприятий. Согласно ей проводится начисление баллов в зависимости от того, какая ветвь поражена. Минимальное количество баллов – 1, при поражении сегментарной артерии. Максимальное – 17 при

окклюзии легочного ствола. Баллы суммируются и, исходя из полученного результата, с учетом соотношения поперечных размеров правого желудочка ПЖ к левому ЛЖ, который отражает выраженность перегрузки правого желудочка, определяется объем лечения пациента. Антикоагулянтную терапию с назначением гепарина проводят при сумме баллов от 1 до 6 или при сумме баллов от 7 до 10 и значении отношения поперечных размеров правого желудочка к левому менее 1,2. Тромболитическую терапию проводят при сумме баллов от 7 до 10 и значении упомянутого отношения размеров более 1,2 или при сумме баллов от 11 до 17 [105, 116]. Данный метод позволяет одновременно оценить объем эмболического поражения легочного русла и выраженность правожелудочковой недостаточности. Однако он не учитывает остальные клинические или инструментальные критерии диагностики ТЭЛА.

1.8. Лечение тромбоэмболии легочной артерии

Лечение подтвержденной тромбоэмболии легочной артерии разделяется на симптоматическое и специфическое.

В рамках симптоматической терапии проводятся: реанимационные мероприятия (оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких (при нарастающей гипоксемии, paO2 < 60 мм рт. ст.); при падении уровня систолического артериального давления < 90 мм рт. ст., показано внутривенное введение гидроксиэтилированного крахмала объемом не более 500 мл (до достижения САД более 100 мм рт. ст.), с инотропной целью используют допамин, добутамин; для купирования болевого синдрома применяют фентанил с дроперидолом, морфин (при развитии отека легких и неэффективности других препаратов). Для купирования бронхоспазма и артериолоспазма вводится внутривенно 1 мл PgE2 (простенон, простин). Если эффекта не последовало показано повторное внутривенное введение 1 мл PgE2, а также возможно применение атропина

дозе 0,5 мл 1 % раствора. Показано назначение ингибиторов фибринолиза (внутривенно капельно вводятся трасилол или контрикал в дозе 20000–50000 ЕД). Для предупреждения развития инфаркт-пневмонии применяются антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины и др.) [201, 245, 247, 260].

Для проведения специфического (патогенетического) лечения в настоящее время используются антикоагулянты или фибринолитики [157].

Выбор терапии осуществляется на основании стратификации риска ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г). Пациентам с высоким риском ранней смерти от ТЭЛА требуется проведение агрессивной терапии (тромболизис или эмболэктомия в сочетании с антикоагулянтной терапией) с последующим назначением антикоагулянтной терапии для профилактики ретромбоза. При клинической картине ТЭЛА невысокого риска ранней смерти (умеренно-низкого и низкого риска) со стабильной гемодинамикой и немассивным объёмом поражения основой лечения является применение антикоагулянтных препаратов [305].

Существуют разные препараты и режимы введения фибринолитиков:

- Стрептокиназа – нагрузочная доза 250 000 МЕ в течение 30 минут, затем 100 000 МЕ в час в течение 12–24 часов или ускоренная схема 1,5 млн МЕ в течение 2 часов;
- Урокиназа – нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела в течение 10 мин, затем 4400 МЕ/кг массы тела в час в течение 12–24 часов или ускоренная схема 3 млн МЕ в течение 2 часов;
- Альтеплаза – 100 мг на протяжении 2 ч или ускоренная схема 0,6 мг/кг массы тела на протяжении 15 мин (максимальная доза 50 мг). Ускоренная схема применяется для лечения больных с явлениями кардиогенного шока [30, 41, 158].

При возможности выбора тромболитического средства предлагается отдавать предпочтение актилизе либо урокиназе, однако

однозначного мнения в отношении приоритетного препарата в настоящее время нет.

При выборе препарата и схемы введения тромболитического препарата необходимо помнить, что системный тромболизис, проводимый в первые 24–72, часа максимально эффективен. Также эффективность повышает быстрое введение препарата, но такая схема сопровождается более высоким риском геморрагических осложнений, которые, в среднем, составляют 12% [46, 94].

Геморрагические осложнения подразделяются на малые (носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематурия) и большие (геморрагические инсульты, желудочные кровотечения, гематомы) кровотечения. Тромболитическая терапия при ТЭЛА в 1,8% случаев сопровождается развитием внутримозгового кровоизлияния и в 13% случаев желудочными кровотечениями [161, 227].

С целью снижения вероятности геморрагических осложнений проводится оценка возможности проведения тромболитической терапии с учетом противопоказаний.

К противопоказаниям относятся: внутренние кровотечения, перенесенные в анамнезе внутричерепные кровоизлияния, перенесенный ишемический инсульт в течение предшествующих заболеванию 3 месяцев, первые 15 суток послеоперационного, посттравматического и послеродового периода, артериальная гипертензия с уровнем систолического АД выше 180 мм рт. ст. и/или диастолического – выше 110 мм рт. ст., наличие у пациента перикардита или гидроперикарда, беременность, возраст старше 75 лет, масса тела менее 60 кг [222, 305].

При противопоказаниях к тромболизису, малоэффективной тромболитической терапии и сохранении явлений гипотонии или шока в течение более чем 1 час после проведения тромболитической терапии в случаях центрального расположения окклюзии прибегают к оперативным вмешательствам направленным на восстановление легочной перфузии

[111, 113, 115]. К ним относятся: механическая фрагментация тромба стандартным катетером для легочной артерии; пульверизация тромба ротационным «корзиночным» катетером; эмболэктомия с использованием ротационного катетера типа «свиной хвост» (pigtail). Эффективность оперативного лечения в таких случаях подтверждена значительным снижением систолического давления в легочной артерии в 2–2,5 раза у прооперированных пациентов, улучшением их клинического состояния [111, 113, 262].

Противопоказаниями к экстренной легочной эмболэктомии являются наличие тяжелых сопутствующих и фоновых заболеваний с неблагоприятным или неясным прогнозом (IV стадия злокачественных новообразований, выраженная недостаточность кровообращения кардиогенного генеза и др.), а также тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия [79].

При клинической картине ТЭЛА невысокого риска летального исхода (умеренно-низкого и низкого риска) со стабильной гемодинамикой и немассивным объёмом поражения основой лечения является применение антикоагулянтных препаратов [199, 221, 224, 288].

Парентеральные антикоагулянты применяются более 5 суток до наступления эффекта варфарина, достижения и удержания в течение 2 суток подряд целевых значений МНО более 2,0. Нефракционированный гепарин внутривенно 5000 ед. болюсом, далее 18 ед/кг в час. Нефракционированный гепарин подкожно 333 ед/кг, далее 250 ед/кг 2 раза в сутки. Фондапаринукс 1 раз в сутки подкожно, с зависимостью дозы от массы тела пациента. При весе больного менее 50 кг вводится 5 мг, при весе 50-100 кг – 7,5 мг, при массе тела более 100 кг доза составляет 10 мг. Эноксапарин 1 мг/кг 2 раза или 1.5 мг/кг 1 раз в сутки подкожно.

Пероральные антикоагулянты при ТЭЛА назначаются по следующим схемам:

Ривароксабан с первых суток 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель,

затем 20 мг 1 раз в сутки в течение минимум трех месяцев;

Апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение минимум трех месяцев;

Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, только после предшествующей терапии парентеральными антикоагулянтами.

В настоящее время не доказано превосходство того или иного препарата или их комбинаций в лечении ТЭЛА невысокого риска смерти. Результаты исследований по эффективности и безопасности применения антикоагулянтной терапии носят противоречивый характер. Снижение риска вероятности развития кровотечений, кровоизлияний в головной мозг, уменьшение кратности приема, стандартизация дозировки препарата, отсутствие необходимости лабораторного контроля, низкие риски лекарственных и пищевых взаимодействий – это требования, которые в настоящее время предъявляются к применяемым препаратам и схемам их приема [199, 204, 212]. Данные аспекты терапии направлены на повышение приверженности пациентов к длительному лечению.

В течение последних 5–7 лет прослеживается тенденция к удлинению продолжительности антикоагулянтной терапии. В рекомендациях по диагностике и лечению ТЭЛА в отношении длительности приёма антикоагулянтов при некоторых клинических ситуациях рекомендуется «принимать неопределённо долго» [68, 174, 305].

С внедрением в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов произошли существенные изменения в лечении ТЭЛА [92, 246, 308]. Эти препараты сравнимы по эффективности и безопасности с варфаринотерапией, но обладают рядом преимуществ: фиксированная доза, отсутствие контроля показателей коагулограммы, низкие риски лекарственных и пищевых взаимодействий [204, 252, 254].

Предложена коррекция схем терапии на основании результатов многоцентровых исследований с учетом эффективности и безопасности новых антикоагулянтов. При использовании ривароксабана и апиксабана

допускается их использование как в монотерапии, так и с предшествующей двухдневной терапией парентеральными антикоагулянтами [177, 274].

В исследовании AMPLIFY было доказано, что применение апиксабана в качестве монотерапии в остром периоде ВТЭО, столь же эффективно, как и применение стандартной терапии эноксапарином и варфарином, но при этом более безопасна и ассоциируется с относительным снижением риска возникновения больших кровотечений на 69% [198, 199, 203, 275].

Подобный дизайн был использован в исследованиях с ривароксабаном EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, по данным которых, монотерапия ривароксабаном оказалась эффективнее стандартного лечения эноксапарином и варфарином только у больных с ТГВ. В подгруппе больных с ТЭЛА не было обнаружено ее преимуществ перед стандартной терапией [212, 220].

Метаанализ, объединивший все исследования с новыми антикоагулянтами при ТЭЛА, подтвердил, что новые антикоагулянты, как минимум, также эффективны в качестве лечения как комбинация парентеральных препаратов с варфарином. В то же время они более безопасны с точки зрения кровотечений [133, 231, 308].

В исследованиях, посвященных сравнению эффективности ривароксабана и апиксабана, существенных различий за период 30-дневного наблюдения не установлено. Вместе с этим апиксабан был наиболее безопасен в отношении риска геморрагических осложнений, что является самым значимым его преимуществом перед другими препаратами [223, 259].

Применение низкомолекулярных гепаринов, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана может быть ограничено при нарушениях функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, высоком риске кровотечения, планирующемся оперативном

вмешательстве, беременности [126, 240]. В этих случаях целесообразно рассматривать вопрос о назначении нефракционированного гепарина внутривенно под контролем АЧТВ с последующим переходом на варфарин под контролем МНО, целевыми значениями которого являются 2,0 – 3,0 [122, 165, 197]. Такая схема признана «золотым стандартом» уже более 50 лет, однако и она имеет ряд отрицательных моментов, к которым относятся: тяжелый подбор дозы и контроля препарата, высокие риски лекарственных и пищевых взаимодействий [65, 102, 251]. Все это приводит к тому, что приверженность к лечению варфарином соблюдают 23–31% пациентов, что, в свою очередь, сопряжено с развитием рецидивов ВТЭО или геморрагических осложнений [118, 173, 175, 228, 312].

Геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии ежегодно составляют до 13%, а фатальные кровотечения – 5% [161, 166, 227, 296].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г), у больных с умеренно-высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти возможно проведение как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии [305]. При этом нет четких указаний, в каком случае следует отдавать предпочтение тому или иному виду терапии. В настоящее время этот вопрос остается открытым. Некоторые авторы считают, что лучшими результатами обладает применение антикоагулянтов, другие утверждают о большей эффективности тромболизиса с дальнейшим использованием стандартной антикоагулянтной терапии [94, 226, 268].

1.9. Исходы тромбоэмболии легочной артерии

Исходы ТЭЛА зависят от объёма поражения сосудистого русла, времени прошедшего от начала заболевания, адекватности проводимой терапии [46, 94, 216]. При своевременно начатой адекватной терапии у больных ТЭЛА с немассивным объемом поражения исход, как правило,

благоприятный, вплоть до полной реканализации легочных артерий. У больных с окклюзией ветвей крупного калибра (ствол или главные легочные артерии) ТЭЛА нередко приводит к смерти. Как правило, это связано с молниеносным течением, и такие пациенты зачастую погибают на догоспитальном этапе [49, 52]. У больных с массивным объемом поражения в ряде случаев после перенесенной ТЭЛА не происходит полноценной реканализации легочного русла. Эмболические массы лизируются частично, замещаются соединительной тканью и изменяют просвет легочных сосудов. Это приводит к развитию хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) малого круга кровообращения, со средним давлением в легочной артерии более 25 мм рт. ст. [2, 216, 241]. Самыми главными предрасполагающими к этому факторами являются: неадекватный объем терапии и рецидивирующее течение заболевания [71, 282].

Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия – редкое заболевание. Частота ее встречаемости составляет 5–10 случаев на 1 млн населения в год. Она диагностируется у 0,01 – 8,8% пациентов перенесших ТЭЛА [241, 314]. У пациентов после перенесенного первого эпизода ТЭЛА через 3 месяца признаки ХТЭЛГ отмечаются у 0% больных, через 6 месяцев – у 1%, через год – у 3,1%, а через 2 года – у 3,8% [83].

Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия – это вид инвалидизации пациентов, перенесших ТЭЛА. Она является прогрессирующим заболеванием с развитием хронического легочного сердца с постепенным увеличением дилатации правых камер сердца, нарастанием сердечной недостаточности, что приводит к значительному снижению качества жизни и впоследствии к смерти пациента [71, 178, 282]. Средняя продолжительность жизни у этих пациентов с момента постановки диагноза составляет 2,8 года [136, 150, 261].

Другим серьезным осложнением ВТЭО является развитие хронической венозной недостаточности нижних конечностей –

посттромбофлебитического синдрома, который развивается у 40–90% пациентов, перенесших ТГВ [77, 153, 182]. Пациенты с проксимальной локализацией ТГВ в большей степени подвержены риску развития посттромбофлебитического синдрома, чем при дистальном тромбозе [153]. Сам по себе посттромбофлебитический синдром и его последствие, хроническая венозная недостаточность, считаются неопасными для жизни пациентов, но их наличие создает предпосылки для рецидивирования тромбозов и ТЭЛА [169].

Для предотвращения рецидивов ВТЭО необходимо проводить профилактику антикоагулянтами: варфарином, апиксабаном, ривароксабаном, дабигатраном. Выбор препарата осуществляется на основании сопутствующих заболеваний у пациента и риском развития геморрагических осложнений [209, 211]. В дополнение к медикаментозной профилактике рекомендуется использование компрессионного трикотажа [100].

Больным с высоким риском рецидива ТЭЛА из эмболоопасных вен и при абсолютных противопоказаниях к антикоагулянтной терапии возможна установка кава-фильтра в нижнюю полую вену [176]. Однако, если есть альтернатива, то предпочтение стоит отдавать профилактике ВТЭО антикоагулянтными препаратами, так как в отдаленном периоде имплантация кава-фильтра не имеет преимуществ над антикоагулянтной терапией [57, 249]. Даже скорее наоборот, имплантации кава-фильтра в определенных случаях, несмотря на постоянный прием антикоагулянтов и дезагрегантов, осложняется тромбозом фильтра с развитием синдрома нижней полой вены [162].

Хирургическим способом профилактики ТЭЛА при проксимальном тромбозе вен нижних конечностей является перевязка заинтересованных вен. В настоящее время количество пациентов, которым проводится консервативная терапия даже с наиболее эмболоопасными – флотирующими тромбозами, увеличилось с 0% до 46% случаев, а

хирургическая тактика уменьшилась с 96% до 66% случаев [133, 202].

Таким образом, анализируя данные литературы по эпидемиологии ТЭЛА и ее последствиям, можно отметить высокую частоту смертности, заболеваемости и инвалидизации при данном заболевании, которые можно существенно снизить при своевременной диагностике и адекватной терапии. Для стандартизации тактики ведения пациентов с ТЭЛА Европейское общество кардиологов (2014г) определила критерии стратификации риска ранней смерти от этого заболевания. Распределение больных в эти группы основано на данных клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Дополнительно учитываются показатели индекса оценки тяжести ТЭЛА по шкале PESI или ее модификации sPESI. Стратификация риска ранней смерти наиболее точна при поступлении больного в стационар в первые сутки развития симптомов заболевания. В это время наиболее информативны показатели плазменной концентрации тропонина и мозгового натрийуретического пептида, которые нормализуются к 3 и 5 суткам соответственно. При госпитализации в более поздние сроки данные лабораторные показатели малоспецифичны в стратификации риска смерти.

Это приводит к заниженной оценке риска смерти, и, что может обусловить не вполне адекватный выбор тактики ведения этих пациентов. Особенно это актуально для пациентов со умеренно-высоким риском летального исхода, так как у этой категории больных возможно проведение как системной тромболитической терапии, так и лечение антикоагулянтами. В этих случаях решающую роль может оказать распространенность поражения тромботическими массами артерий малого круга кровообращения, которое не учитывается в критериях Европейского общества кардиологов (2014г).

В оценке объема поражения легочного русла тромботическими массами тоже не все однозначно. Общепринято оценивать уровень поражения легочных артерий по проксимальному уровню окклюзии.

Однако нередко при КТ-ангиопульмонографии выявляется неполная обтурация просвета ветвей легочной артерии любого порядка. Это, необоснованно завышает настороженность по поводу неблагоприятного исхода, в то время как такой вид поражения, даже при наличии тромботических масс в главных легочных артериях, нередко не приводит к выраженным нарушениям гемодинамики. У этих пациентов зачастую имеет место наличие большого количества тромботических масс, окклюзирующих артерии меньшего калибра: долевые и сегментарные.

Определение взаимосвязи объема поражения легочного русла и степени выраженности клинических симптомов, а также инструментальных критериев заболевания для создания оптимального алгоритма тактики ведения пациентов с ТЭЛА остается актуальной и пока нерешенной задачей.

В последнее время было предпринято множество попыток в этом направлении и создано большое количество алгоритмов и шкал, но все они позволяют одновременно оценить объем эмболического поражения легочного русла и только выраженность оного какого-либо признака клинической или инструментальной диагностики ТЭЛА.

Работы в направлении усовершенствования диагностики ТЭЛА и определении оптимальной тактики лечения продолжаются. Особую актуальность представляют попытки дальнейшей детализации стратификации риска пациентов, позволяющие выявлять случаи, нуждающихся в проведении тромболитической терапии, а также диагностировать случаи ТЭЛА, требующие лечебно-профилактического применения антикоагулянтов.

Глава 2.Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика больных и методики исследования

Проанализировано течение заболевания у 371 пациента с ТЭЛА, находившихся на лечении в НМХЦ с 2005 по 2017гг. Возраст колебался от 23 до 95 лет, средний возраст составил 56,3±16,1 лет. Женщин было 176 (47,3%), мужчин 195 (52,7%) человек. Демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту и полу больных ТЭЛА

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	10	30	35	58	31	27	4	195
Женщины	12	20	26	36	31	34	17	176
Всего	22	50	61	94	62	61	21	371

Для проведения первого этапа исследования, описанного в главе 3, было проведено распределение больных по критериям предлагаемым Европейским обществом кардиологов (2014г). Установлено, что высокий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти был у 31 больного. Мужчин было 16 (51,6%), женщин – 15 (48,4%). Возраст пациентов колебался от 23 до 86 лет, средний возраст составил 54,5±20,2 лет (Табл. 2.2).

Таблица 2.2

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	0	0	4	11	1	0	0	16
Женщины	1	0	9	1	0	3	1	15
Всего	1	0	13	12	1	3	1	31

Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артерий было следующим: главные легочные артерии – 16,1%, долевые – 54,8%, сегментарные артерии – 29,1%.

Умеренно-высокий риск ранней смерти был у 37 больных ТЭЛА, в возрасте от 29 до 78 лет, средний возраст составил 59,8±14,6 лет(Табл. 2.3). Мужчин было 20 (54,1%), женщин – 17 (45,9%).

Таблица 2.3

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с умеренно-высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	0	2	3	8	4	3	0	20
Женщины	4	2	2	3	5	1	0	17
Всего	4	4	5	11	9	4	0	37

Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артериях было следующим: главные легочные артерии – 24,4%, долевые – 45,9%, сегментарные артерии – 29,7%.

Умеренно-низкий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти был у 52 больных. Мужчин было 24 (46,2%), женщин – 28 (53,8%). Возраст их составил от 28 до 86 лет, средний возраст – 59,4±14,9 лет (Табл. 2.4).

Таблица 2.4

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с умеренно-низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	3	2	4	8	3	4	0	24
Женщины	0	4	4	6	5	5	4	28
Всего	3	6	8	14	8	9	4	52

Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артериях было следующим: главные легочные артерии – 17,3%, долевые – 53,9%, сегментарные артерии – 28,8%.

Низкий риск смерти от ТЭЛА был у 251 больного. Мужчин было 135 (53,8%), женщин – 116 (46,2%). Возраст их колебался от 28 до 95 лет, средний возраст составил 55,5±16,3 лет (Табл. 2.5).

Таблица 2.5

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	7	26	24	31	23	20	4	135
Женщины	7	14	11	26	21	25	12	116
Всего	14	40	35	57	44	45	16	251

Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артериях было следующим: главные легочные артерии – 4,4%, долевые – 15,9%, сегментарные артерии – 59,7%.

Для проведения 2 этапа исследования, описанного в главе 4, – оценки степени выраженности и взаимоотношения клинических, лабораторных и инструментальных критериев ТЭЛА было проанализировано течение заболевания у 87 пациентов, которые были госпитализированы в первые сутки от развития заболевания. Мужчин было 41, женщин – 46. Возраст больных колебался от 23 до 94 лет, средний возраст составил 55,5±15,4 лет. Распределение по уровню проксимальной окклюзии было следующим: главные легочные артерии – 16%, долевые – 54%, сегментарные артерии – 30%.

Всем больным проводили лечение антикоагулянтными препаратами: новыми оральными антикоагулянтами, нефракционированным или низкомолекулярным гепарином с последующим переходом на варфарин.

Больные были разделены на имеющих в первые сутки развития заболевания ЭКГ критерии перегрузки правых отделов сердца – глубокие зубцы S в I и Q в III отведениях (ТЭЛА с S_IQ_{III}) и пациентов, у которых этого симптома не было (ТЭЛА без S_IQ_{III}). В группу ТЭЛА с S_IQ_{III} вошел 31 пациент. Мужчин было 15, женщин – 16. Возраст больных колебался от 24 до 83 лет, средний возраст составил 54,7±14,9 лет (Табл. 2.6). Группа ТЭЛА без S_IQ_{III} представлена 56 больными (26 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 23 до 94 лет, средний возраст – 56,0±15,7 лет (Табл. 2.7).

Таблица 2.6

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных ТЭЛА с S_IQ_{III}

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	0	1	2	7	2	1	2	15
Женщины	1	1	3	5	4	2	0	16
Всего	1	2	5	12	6	3	2	31

Таблица 2.7

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных ТЭЛА без S_IQ_{III}

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	2	4	8	7	4	1	0	26
Женщины	1	5	5	7	5	4	3	30
Всего	3	9	13	14	9	5	3	56

Третьим этапом, описанным в главе 5, полученные данные были проанализированы на всех больных с целью установления параметров уточнения критериев стратификации риска смерти у больных тромбоэмболией легочных артерий с учетом объема поражения легочного

русла. Для этого было выделено 2 группы пациентов:

– С массивным уровнем поражения легочных артерий, с отсутствием кровотока к 10 и более сегментарным артериям (143 больных). Мужчин было 75, женщин – 68. Возраст больных колебался от 23 до 85 лет, средний возраст составил 56,2±15,4 лет (Табл. 2.8).

Таблица 2.8

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с массивной ТЭЛА

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	3	8	12	32	9	11	0	75
Женщины	5	9	6	17	12	15	4	68
Всего	8	17	18	49	21	26	4	143

– С немассивным уровнем поражения, с отсутствием кровоснабжения менее 10 сегментарных артерий (228 больных). Мужчин было 121, женщин – 107. Возраст больных колебался от 27 до 95 лет, средний возраст составил 56,1±16,5 лет (Табл. 2.9).

Таблица 2.9

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с немассивной ТЭЛА

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	7	20	25	28	20	17	4	121
Женщины	4	13	21	19	19	18	13	107
Всего	11	33	46	47	39	35	17	228

Проведена оценка степени выраженности и взаимоотношения клинических, лабораторных и инструментальных критериев ТЭЛА у пациентов этих групп для выявления дополнительных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей в оценке

тяжести заболевания, а также определения наиболее удобной и эффективной шкалы для определения тактики лечения пациентов.

На всех этапах проводился сравнительный анализ по 245 параметрам, включавшим:

– характеристику ТЭЛА (длительность госпитализации и сутки на которые была диагностирована ТЭЛА от момента поступления в стационар, давность возникновения ТЭЛА, если удавалось установить клинически, госпитальная или внегоспитальная с установлением источника или без него);

– степень риска смерти (наличие шока, гипотензии, дисфункции правого желудочка, повышенного уровня тропонина);

– проводимую на догоспитальном этапе профилактику с названием препарата и ее длительность;

– проводимое ранее оперативное лечение по поводу ТГВ (имплантация кава-фильтра, тромбэктомия, перевязка вен) и сроки его проведения;

– наличие осложнений ТЭЛА или ее лечения (пневмония, кровотечения, геморрагический инсульт, тромбоз кава-фильтра, гепарин-индуцированная тромбоцитопения);

– анамнестические факторы (наличие ранее переносимых тромбозов и ТЭЛА, ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, хронических заболеваний легких и хронической дыхательной недостаточности, варикозной болезни вен нижних конечностей);

– предрасполагающие факторы (переломы длинных трубчатых костей с указанием локализации или оперативные вмешательства в течение последнего месяца, онкология, химио- или лучевая терапия, ХСН в анамнезе, наличие парезов и параличей, ТЭЛА/ТГВ, болезни легких, постельный режим более 48 часов, острый инфекционный процесс любой локализации, возраст > 40 лет, ожирение с указанием

индекса массы тела);

– клинические признаки (синкопальные и пресинкопальные состояния, наличие боли в нижних конечностях, боли в грудной клетке, кашля, кровохарканья, одышки с указанием частоты дыхательных движений и сатурации кислорода артериальной крови, цианоза, набухания шейных вен, отеков нижних конечностей с указанием их предположительного генеза, положительных симптомов Мозеса и Хоманса, увеличения печени, значения частоты сердечных сокращений и артериального давления при поступлении);

– лабораторные данные (качественные и количественные показатели Д-димера, гомоцистеина, антитромбина III, протеина S, протеина C, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина, фибриногена);

– инструментальные данные (наличие S_IQ_{III}, отрицательных зубцов T, блокады правой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме; ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей с указанием уровня поражения и степени окклюзии, а также наличия флотации тромба; качественные и количественные характеристики дилатации правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации, фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии; объем поражения легочного русла по данным КТ-ангиопульмонографии);

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ лечения больных ТЭЛА.

Первоначально была проведена оценка эффективности лечения больных ТЭЛА при различных вариантах антикоагулянтной терапии. Это исследование проводилось среди всех групп больных, которым были назначены антикоагулянтные препараты согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г), а именно: 333 пациентам из

которых 30 больных относились к группе умеренно-высокого, 52 пациента – умеренно-низкого и 251 пациент – низкого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти.

Все пациенты на основании проводимой антикоагулянтной терапии были разделены на следующие группы: 1) Нефракционированный гепарин с последующим переходом на варфарин под контролем МНО (НФГ + варфарин) – 116 пациентов;

2) Низкомолекулярный гепарин (фраксипарин в лечебной дозировке) с последующим переходом на варфарин под контролем МНО (НМГ + варфарин) – 50 пациентов;

3) Ривароксабан в дозе 30 мг в сутки в течение 3 недель, с рекомендацией последующего перевода на дозу 20 мг в сутки – 110 пациентов;

4) Апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в течение первых 7 суток, в последующем 5 мг 2 раза в день получали 57 пациентов.

Группы были сопоставимы по давности развития ТЭЛА, объему поражения легочного русла, сопутствующим заболеваниям и длительности проведения терапии, которая составила: 12,4±6,2 дней, 11,7±7,5 дней, 11,9±7,9 дней, 11,2±6,7 дней в первой, второй, третьей и четвертой группах соответственно ($p>0,05$).

Следующим этапом был проведен сравнительный анализ лечения больных ТЭЛА согласно стратификации риска ранней смерти. Всем больным высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти проводилась тромболитическая терапия. В основном использовался препарат Актилизе в дозе 100 мг. В последующем этим пациентам проводилась терапия нефракционированным гепарином, в среднем, в течение 3 дней, с последующим переходом на варфарин под контролем МНО или другой пероральный антикоагулянт (ривароксабан; апиксабан; дабигатран).

Больным ТЭЛА низкого и умеренно-низкого рисков ранней смерти назначались антикоагулянтные препараты. Использовались как

парентеральные (нефракционированный гепарин – НФГ или низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, эноксапарин) с последующим переходом на варфарин), так и пероральные антикоагулянты (ривароксабан; апиксабан; дабигатран). Больные во всех группах были сопоставимы по количеству больных принимающих тот или иной вид антикоагулянтной терапии, срокам развития ТЭЛА, сопутствующей патологии, развернутости клинической картины и результатам лабораторных и инструментальных исследований.

Наибольший интерес представляли пациенты группы умеренно-высокого риска летального исхода, так как у этой категории больных мы применяли как агрессивную тактику – тромболитическую терапию, выполнена у 7 (18,9%) больных, так и неагрессивную – у 30 (81,1%) пациентов, лечение проводили теми же антикоагулянтными препаратами, что и у больных с низким и умеренно-низким рисками ранней смерти от ТЭЛА. Так как в группе больных умеренно-высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти было нерепрезентативное число больных, которым проводилась тромболитическая терапия – эти данные были исключены из анализа на этом этапе исследования.

Была проведена оценка эффективности лечения больных ТЭЛА согласно разработанной нами шкале определения оптимальной тактики ведения 38 (53,5%) больных ТЭЛА с проведенной тромболитической терапией препаратом актилизе в дозе 100 мг и 33 (45,5%) больных, которым могла быть назначена ТЛТ согласно предлагаемой шкале, но была проведена терапия антикоагулянтными препаратами.

Для оценки эффективности лечения больных ТЭЛА, получавших различные варианты терапии проведен сравнительный анализ результатов при поступлении и в динамике через 10–12 дней терапии: общеклиническое и биохимическое исследования крови, уровень Д-димера, ЭхоКГ- и ЭКГ-критерии перегрузки правых отделов, динамика реканализации вен нижних конечностей по данным ультразвукового

дуплексного сканирования и уменьшение количества и объема тромботических масс в легочных артериях по данным КТ-ангиопульмонографии.

Критериями эффективности служили:

– динамика перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ: уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, степени трикуспидальной регургитации,

– уменьшение количества и объема тромботических масс в легочных артериях по данным КТ-ангиопульмонографии.

Для оценки объема поражения легочного русла применялась математическая модель, разработанная в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, согласно которой, в зависимости от процента перекрытия просвета и калибра артерии, присваивается разное количество баллов (Табл. 2.10).

Таблица 2.10

Математическая модель оценки степени обструкции легочных артерий

Калибр артерии	Процент перекрытия просвета артерии тромботическими массами	Баллы	Количество пораженных артерий
Главная легочная артерия	> 50 %	20	
	< 50 %	10	
Долевая легочная артерия	> 50 %	7	
	< 50 %	4	
Сегментарная легочная артерия	> 50 %	2	
	< 50 %	1	
Итого баллов:			

Данная модель является условной, так как не отражает истинной тяжести поражения легочной артерии, но может использоваться для

оценки массивности объема тромботических масс при поступлении больного в стационар и в динамике в процессе лечения.

ТЭЛА и тромбоз глубоких вен нижних конечностей являются проявлением одного патогенетического процесса, а антикоагулянтные препараты оказывают системное действие. В связи с этим дополнительным косвенным критерием оценки эффективности проводимой терапии может служить степень реканализации вен нижних конечностей по данным ультразвукового дуплексного сканирования.

Применяли следующую градацию степеней реканализации, предложенную А.И. Кириенко в 2006г.:

1. Выраженная реканализация – уменьшение объема внутрисосудистых тромботических масс до 2/3 сечения просвета вены;
2. Начало реканализации – появление в вене единичных разобщенных потоков крови пристеночно и в просвете сосуда до половины сечения просвета вены;
3. Нет реканализации – отсутствие динамики по сравнению с изначальными данными.

2.2. Критерии включения пациентов в исследование

В исследование были включены пациенты с ТЭЛА, независимо от этиопатогенетических факторов, вызвавших заболевание.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше;
2. Достоверно подтвержденная при КТ-ангиопульмонографии тромбоэмболия легочной артерии;
3. Выполнение всех необходимых* для верификации и оценки тяжести состояния лабораторных и инструментальных исследований;
4. Выполнение всех необходимых* контрольных лабораторных и инструментальных исследований по завершении стационарного этапа лечения.

* Общий и биохимический анализы крови; гемокоагулограмма; анализ крови на определение уровня плазменной концентрации Д-димера, тропонинов, мозгового натрийуретического пептида; ультразвуковое ангиосканирование вен, которые подозревались как источник ТЭЛА; электрокардиография, эхокардиография; КТ-ангиопульмонография.

Критерии исключения:

1. Неполный объем лабораторных и инструментальных исследований;
2. Смерть или выписка пациента из стационара до проведения всех необходимых исследований в полном объеме.

2.3. Методы лабораторной диагностики биохимической коагуляции

Всем больным проводили общий анализ крови при помощи гематологического анализатора «SysmexXT- 2000i», биохимический анализ крови на автоматическом биохимическом анализаторе «OlympusAU640». Гемокоагулограмму выполняли на автоматическом анализаторе гемостаза «STACompact (Roche)».

Уровень Д-димера определяли всем больным с подозрением на ТЭЛА в первые сутки поступления больного в стационар. Для этого использовались аппараты для количественного измерения Д-димера: иммунохимический экспресс-анализатор «Cardiacreader (Roche)» и иммунохемилюминесцентный анализатор «PATHFAST». При исследовании уровня Д-димера на аппарате «Cardiacreader (Roche)» использовался количественный иммунологический тест, в основе которого лежит ИФА «сэндвич-формата». При проведении определения уровня Д-димера при помощи аппарата «PATHFAST» измерения проводили в формате хемиолюминисцентного иммуноферментного анализа (CLEIA). Оба метода исследования обладают высокой чувствительностью.

Уровень мозгового натрийуретического пептида, его концевого фрагмента NT-proBNP определяли при помощи аппарата «PATHFAST» по

методу хемиолюминисцентного иммуноферментного анализа (CLEIA).

2.4. Инструментальные методы исследования

КТ-ангиопульмонографию выполняли на аппарате «PhillipsBrilliance» (64 спирали) с использованием контраста Optiray в количестве 100 мл, с концентрацией йода в препарате 350 мг/мл. Повторное исследование с целью оценки эффективности лечения проводили на 10–14 сутки от момента постановки диагноза и начала лечения.

ЭхоКГ выполняли на аппаратах «SonoSiteM-Turbo» и «GEHealthcareVivid 7» в 1 сутки поступления в стационар и в динамике через 7–10 дней.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей выполняли на аппаратах «SonoSiteM-Turbo» и «GEHealthcareVividE9» в 1–2 сутки поступления и через 7–10 дней для контроля эффективности проводимой терапии.

2.5. Методы статистической обработки результатов

Была составлена групповая таблица, включающая в себя 245 критериев характеризующих параметры и течение заболевания каждого пациента. В дальнейшем проводилась математическая обработка полученных данных. Определялись частота встречаемости того или иного признака в среде исследуемых качественных явлений. Для показателей, имеющих изменяющиеся количественные признаки (такие как возраст, количественные показатели лабораторных данных и т.д.), для параметрических данных определялась средняя величина (M), и среднее квадратическое отклонение для данного признака (σ), как основной меры оценки разнообразия ряда, для непараметрических признаков вычислялась медиана. Полученные результаты в сравниваемых группах больных были подвергнуты корреляционному анализу по всем показателям (по Пирсону

для параметрических признаков, по Спирмену – для непараметрических). Для оценки достоверности результатов исследования использовался критерий t – Стьюдента. Разность считалась статистически достоверной при вероятности безошибочного прогноза, равной 95% и более ($p<0,05$). Для сравнения непараметрических данных использовались критерии Манна-Уитни. По отдельным наиболее значимым параметрам проводилась оценка корреляционной зависимости по Пирсону и Спирмену и логистический регрессионный анализ, а также анализ выживаемости (по методу Каплан-Мейера).

Все расчеты проводились при помощи компьютерной программы StatSoftStatistica 6.0.

Результаты исследования

Глава 3. Нерешенные вопросы стратификации риска ранней смерти больных тромбоэмболией легочных артерий

3.1. Оценка объема поражения легочного русла и источников тромбов у больных с различным риском ТЭЛА-ассоциированной смерти

Для оценки распространенности высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого и низкого рисков смерти ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов от 2014г., и последующего определения эффективности данной классификации все больные были разделены на группы. Установлено, что высокий риск ранней смерти был у 31 (8,4%) больного ТЭЛА, умеренно-высокий – у 37 (10%) больных, умеренно-низкий – у 52 (14%) больных, низкий риск смерти – у 251 (67,6 %) больного. Из этого следует, что наиболее часто у больных имеет место заболевание, сопряженное с низкой вероятностью смертельного исхода.

У больных во всех группах была проведена оценка уровня проксимальной окклюзии по результатам КТ-ангиопульмонографии. При сравнении полученных данных установлено, что статистически достоверное различие по объему поражения легочного русла было только у пациентов с низким риском ранней смерти. У этих пациентов преобладало поражение на уровне сегментарных артерий, в то время как в остальных группах статистически достоверно чаще было поражение главных и долевых артерий. При этом достоверных различий в группах высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого риска ТЭЛА ассоциированной смерти не установлено (Табл. 3.1).

Косвенно это может быть подтверждено распространенностью инфаркт – пневмонии у этих пациентов. При сравнении больных группы высокого риска ранней смерти от ТЭЛА с группами умеренно-высоким и

умеренно-низким рисками статистически значимой разницы в частоте развития инфаркт – пневмонии не получено (p=0,76 и p=0,98 соответственно), также как и при сравнении групп пациентов умеренно-высокого и умеренно-низкого риска между собой (p=0,74). А у больных с низким риском статистически достоверно реже отмечалось развитие пневмонии на фоне ТЭЛА, чем в остальных группах (p=0,04, p=0,08 и p=0,01 соответственно) (Рисунок 3.1).

Таблица 3.1

Распределение уровня проксимальной окклюзии у больных ТЭЛА высокого и невысокого рисков смерти

Группа больных	Уровень проксимальной окклюзии легочных артерий		
	главные	долевые	сегментарные
Высокий риск смерти (n=31)	16,1%	54,8%	29,1%
Умеренно-высокий риск смерти (n=37)	24,4%	45,9%	29,7%
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	17,3%	53,9%	28,8%
Низкий риск смерти (n=251)	4,4%	15,9%	59,7%
p_1	0,4	0,47	0,96
p_2	0,89	0,94	0,98
p_3	<0,01	<0,01	<0,01
p_4	0,41	0,46	0,93
p_5	<0,01	<0,01	<0,01
p_6	<0,01	<0,01	<0,01

Примечание: сравнение уровня проксимальной окклюзии у больных ТЭЛА-ассоциированной рисков смерти: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – высокого и низкого; p_4 – умеренно-высокого и умеренно-низкого; p_5 – умеренно-высокого и низкого; p_6 - умеренно-низкого и низкого.

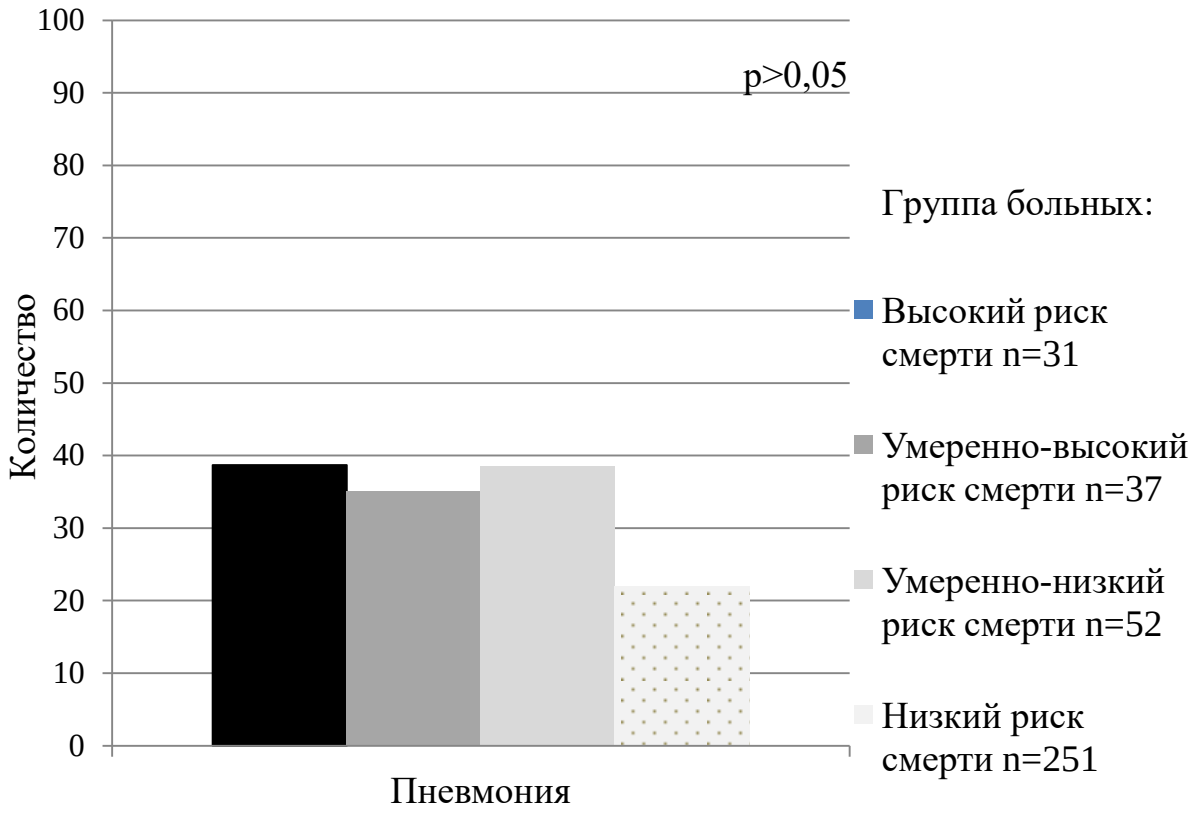


Рис. 3.1 Частота встречаемости инфаркт – пневмонии.

При проведении анализа корреляционной зависимости уровня окклюзии сосудов легочного русла и риска ТЭЛА-ассоциированной смерти во всех группах установлена только слабая корреляционная зависимость (Табл. 3.2).

Таблица 3.2

Корреляционная зависимость уровня окклюзии сосудов легочного русла и риска ТЭЛА-ассоциированной смерти

Группа больных	Уровень проксимальной окклюзии легочных артерий		
	главные	долевые	сегментарные
Высокий риск смерти (n=31)	0,24	0,19	0,19
Умеренно-высокий риск смерти (n=37)	0,28	0,19	0,15
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	0,12	0,11	0,09
Низкий риск смерти (n=251)	0,04	0,04	0,02

У пациентов во всех группах с практически одинаковой частотой источником ТЭЛА наиболее часто являлись вены нижних конечностей (Рисунок 3.2).

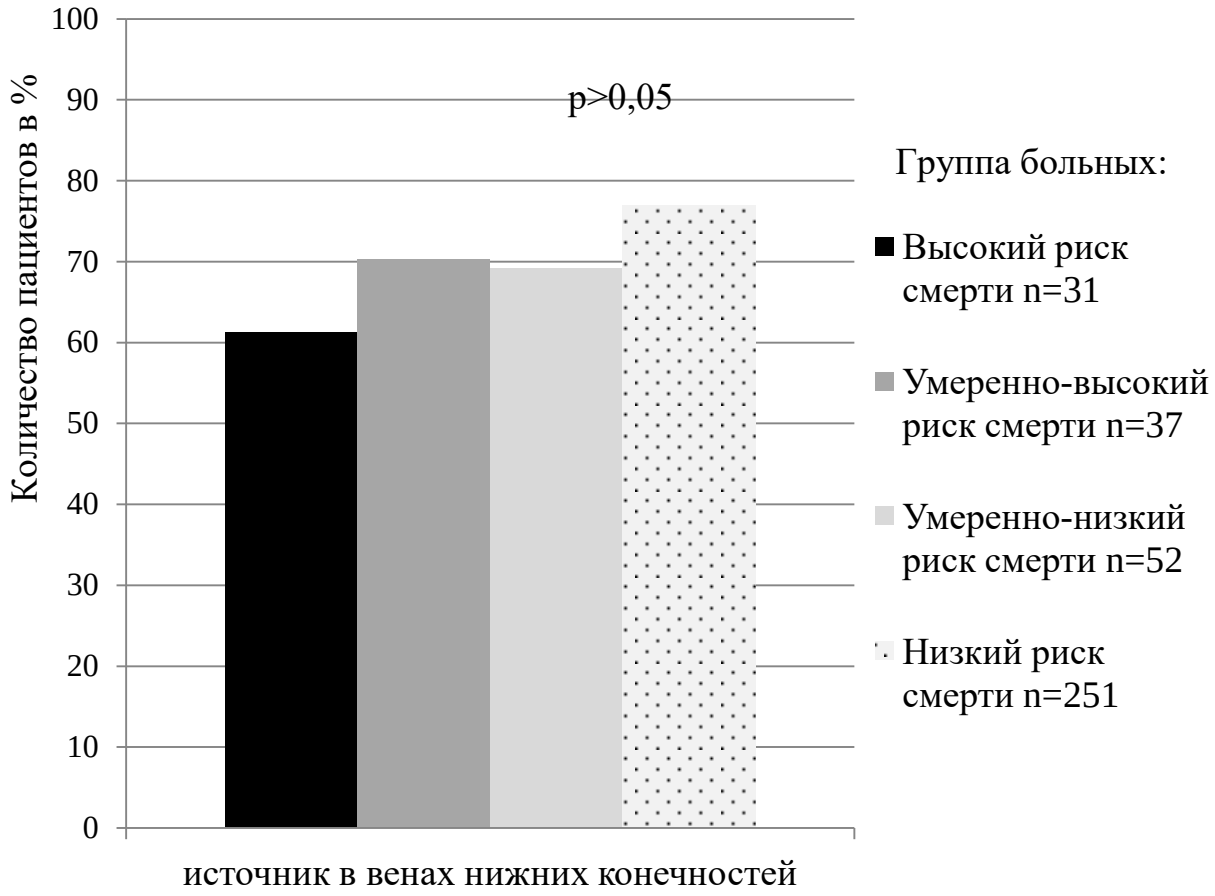


Рис. 3.2 Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных ТЭЛА высокого и невысокого рисков смерти.

При сравнении уровней тромбоза вен нижних конечностей у больных ТЭЛА в сравниваемых группах не было установлено статистически достоверных различий (Рисунок 3.3).

При проведении корреляционного анализа, было подтверждено значение уровня тромбоза для тяжести течения ТЭЛА. У больных низкого и умеренно-низкого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти не установлено значимой корреляции от уровня ТГВ ($r<0,3$). А в группах высокого и умеренно-высокого рисков ранней смерти установлено, что чем выше уровень тромбоза, тем более значимо такое поражение для тяжести течения заболевания (Табл. 3.3).

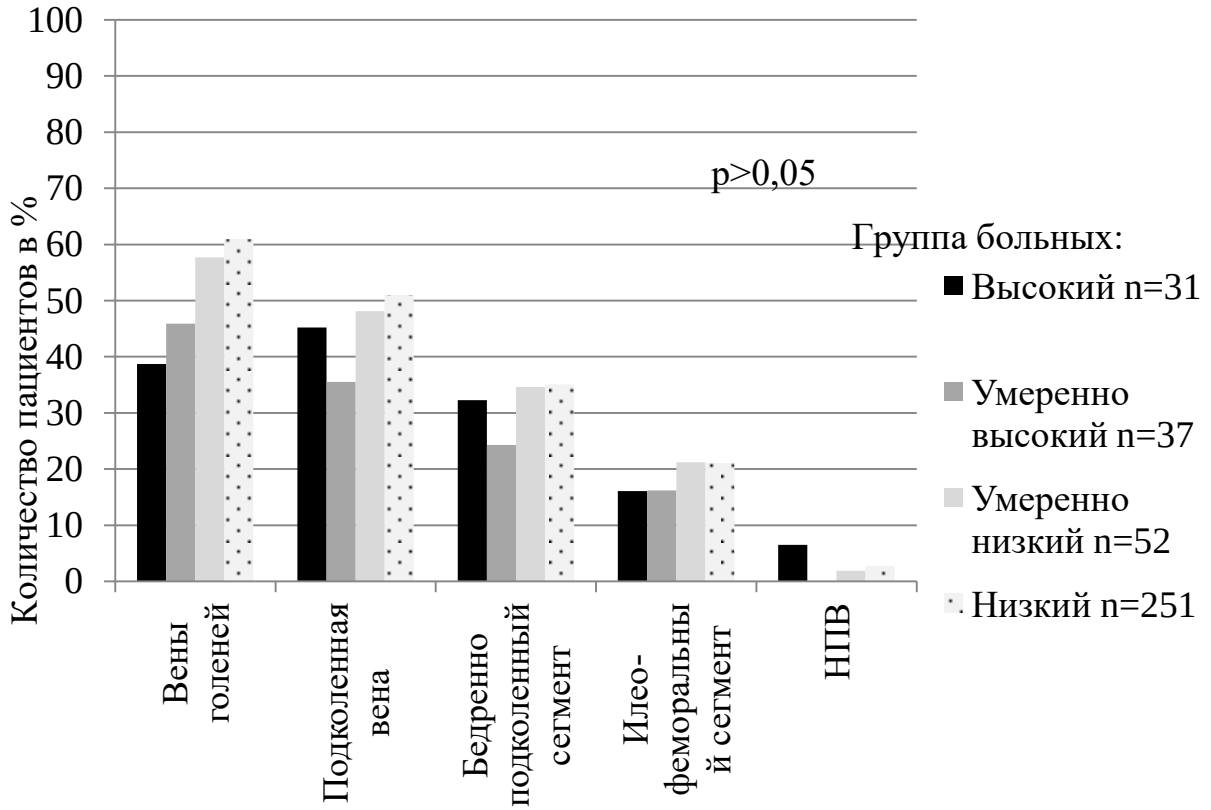


Рис. 3.3. Уровень тромбоза вен нижних конечностей у больных ТЭЛА высокого и невысокого рисков ранней смерти.

Таблица 3.3

Корреляция уровней ТГВ как источник ТЭЛА у больных высокого и умеренного рисков смерти

Группа больных	Уровень тромбоза			
	Вены голеней	Подколенная вена	Бедренные вены	Илео-феморальный сегмент
Высокий риск смерти (n=31)	0,3	0,32	0,44	0,46
Умеренно-высокий риск смерти (n=37)	0,36	0,42	0,52	0,48
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	0,12	0,15	0,11	0,18
Низкий риск смерти (n=251)	0,1	0,12	0,16	0,13

При этом у пациентов высокого риска ранней смерти от ТЭЛА установлены корреляционные зависимости уровней ТГВ и окклюзии сосудов легочного русла. Для окклюзии главной легочной артерии умеренная корреляция была при наличии тромбоза вен голеней (r=0,36) и подколенного и бедренного сегментов (r=0,46), высокая – при поражении илео-феморальных вен (r=0,77). В этой же группе была умеренная корреляционная зависимость окклюзии долевых артерий при ТГВ на уровне бедренного (r=0,32) и илео-феморального сегментов (r=0,46). У больных умеренного риска ТЭЛА-ассоциированной смерти значимая корреляционная зависимость установлена между окклюзией главной легочной артерии и тромбозом бедренного (r=0,56) и илео-феморального сегментов (r=0,69), а также между долевой артерией и бедренным сегментом (r=0,52). Умеренная корреляционная зависимость у больных этой же группы была между окклюзией главной легочной артерией и тромбозом вен голеней (r=0,43) и подколенного сегмента (r=0,45), а также окклюзией долевых артерий и тромбозом подколенной вены (r=0,38). У больных в группах высокого и умеренно-высокого риска смерти установлена только слабая корреляция между уровнем тромбоза глубоких вен нижних конечностей и сегментарным уровнем окклюзии. Из этого следует, что размер тромба и его нахождение соответствует размеру соответствующего сегмента легочной артерии.

3.2. Сопоставление клинических симптомов и факторов риска у больных с высоким и невысоким риском ранней смерти от тромбоэмболии легочной артерии

Выявление клинических симптомов и факторов риска заболевания играет важную роль в определении вероятности наступления раннего смертельного исхода. Для определения значимости каждого из клинических признаков ТЭЛА у больных с высоким и не высоким риском ранней смерти проведено сравнение их выраженности (Табл. 3.4).

Таблица 3.4

Частота встречаемости клинических симптомов заболевания у больных ТЭЛА высокого и невысокого рисков смерти

Клинический симптом	Группа больных				p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
	Высокий (n=31)	Умеренно-высокий (n=37)	Умеренно-низкий (n=52)	Низкий (n=251)						
Гипотония менее 90/60 мм рт. ст. (%)	100	0	0	0	<0,01	<0,01	<0,01	0,99	0,99	0,99
Синкопе (%)	45,2	37,8	9,6	3,2	0,54	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,04
Тахикардия более 100 в мин (%)	48,4	37,8	1,9	1,2	0,38	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,69
Тахипное более 20 в мин (%)	54,8	64,9	42,3	19,9	0,4	0,27	<0,01	0,04	<0,01	<0,01
Сатурация крови менее 90% (%)	45,2	45,9	30,8	7,9	0,95	0,19	<0,01	0,16	<0,01	<0,01
Набухание вен шеи (%)	16,1	18,9	1,9	1,2	0,76	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	0,69
Акцент 2 тона над лег. артерией (%)	9,7	18,9	17,3	7,9	0,29	0,34	0,73	0,85	0,03	0,04
Кашель (%)	9,7	37,8	40,4	19,1	0,01	0,03	0,2	0,81	0,01	<0,01
Кровохарканье (%)	0	8,1	5,8	5,2	0,11	0,18	0,19	0,67	0,47	0,86
Боль в грудной клетке (%)	35,5	40,5	30,8	25,1	0,25	0,66	0,22	0,35	0,05	0,39
Признаки ТГВ (%)	22,6	29,7	38,5	43,8	0,51	0,14	0,02	0,39	0,11	0,48

Примечание: сравнение распространенности клинических симптомов ТЭЛА у больных с: p_1 – высоким и умеренно-высоким; p_2 – высоким и умеренно-низким; p_3 – высоким и низким; p_4 – умеренно-высоким и умеренно-низким; p_5 – умеренно-высоким и низким; p_6 – умеренно-низким и низким рисками ранней смерти.

В результате закономерно установлено, что у больных высокого риска смерти достоверно чаще диагностировали шок или гипотонию с

уровнем систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. Однако, этот показатель является критерием отбора тяжелых пациентов в эту группу, что делает невозможным оценку его значимости при сравнении. Нами установлено, что немалая часть пациентов, особенно умеренно-высокого риска ранней смерти, госпитализированных позднее первых суток заболевания, отмечали в анамнезе эпизоды слабости, головокружения, пре- и синкопального состояния, что могло быть обусловлено гипотонией, с последующей стабилизацией гемодинамических показателей. Таким образом, если бы эти пациенты были госпитализированы в первые сутки заболевания, то вероятнее всего они были бы отнесены в группу высокого риска смерти. Это суждение косвенно подтверждается отсутствием статистически значимой разница между группами высокого и умеренно-высокого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти по такому симптому как наличие синкопального или пресинкопального состояния ($p=0,54$).

Это же подтверждается анализом корреляционной зависимости, при котором установлена умеренная корреляционная связь высокого и умеренно-высокого рисков смерти и наличия у пациента пре- или синкопального состояния ($r=0,41$ и $r=0,35$ соответственно).

Также о малой разнице тяжести состояния между больными групп высокого и умеренно-высокого рисков смерти, по сравнению с умеренно-низким и низким, свидетельствует распространенность таких симптомов выраженной острой правожелудочковой недостаточности, как набухание вен шеи, тахикардия более 100 ударов в мин ($p<0,05$). Это подтверждается корреляционным анализом, при котором установлено, что набухание вен шеи и тахикардия с ЧСС более 100 ударов в мин. имели умеренную корреляционную зависимость в группе высокого ($r=0,31$ и $r=0,35$ соответственно) и умеренно-высокого риска смерти ($r=0,3$ и $r=0,38$ соответственно).

При анализе распространенности симптомов дыхательной недостаточности в сравниваемых группах, а именно наличие у больного тахипное более 20 раз в мин, гипоксемии с сатурацией менее 90%, статистически значимых различий между группами высокого и умеренного риска установлено не было ($p>0,05$), а при проведении корреляционного анализа была установлена умеренная корреляционная зависимость в группе высокого ($r=0,35$ и $r=0,34$ соответственно) и умеренно-высокого риска смерти ($r=0,42$ и $r=0,35$ соответственно).

При оценке клинических симптомов характерных для сравниваемых групп установлено, что все они, за исключением признаков ТГВ, боли в грудной клетке, кровохарканья, у пациентов низкого риска смерти встречались статистически достоверно реже, чем те же симптомы в остальных группах сравнения.

При стратификации риска смерти у больных ТЭЛА по шкале PESI оценивали и наличие предрасполагающих для развития этого заболевания факторов риска. Среди хирургических факторов риска предрасполагающих к развитию ТЭЛА, таких как наличие в анамнезе перелома костей нижних конечностей или политравмы, а также оперативного лечения, ни в одной из групп не установлено статистически достоверных различий. К наиболее распространенным терапевтическим предпосылкам развития ТГВ и ТЭЛА относятся ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом – парезы, параличи), постельный режим более 2 суток, онкология и проводимая по поводу нее химио- или лучевая терапия, наличие тромбофилии в анамнезе, ранее перенесенные ТГВ и ТЭЛА, варикозная болезнь вен нижних конечностей с признаками венозной недостаточности, индекс массы тела более 29 (ожирение), хроническое заболевание легких с хронической дыхательной недостаточностью (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, саркоидоз и др.), хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (Табл. 3.5).

Таблица 3.5

Распространенность факторов риска у больных высокого и невысокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти

Фактор риска	Группа больных по риску смерти				p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
	Высокий (n=31)	Умеренно-высокий (n=37)	Умеренно-низкий (n=52)	Низкий (n=251)						
Перелом голени или бедра (%)	0	0	0	4	0,99	0,99	0,26	0,99	0,22	0,14
Политравма (%)	0	0	1,9	4	0,99	0,44	0,26	0,4	0,22	0,46
Оперативное лечение (%)	6,5	0	3,8	9,2	0,12	0,58	0,62	0,23	0,06	0,2
Ограничение активности (%)	32,3	8,1	9,6	25,1	0,1	0,01	0,39	0,81	0,02	0,02
Онкология (%)	16,1	16,2	23,1	21,1	0,98	0,45	0,52	0,43	0,49	0,75
Химио- и лучевая терапии (%)	6,5	0	7,7	6	0,12	0,84	0,91	0,09	0,13	0,65
Беременность (%)	0	0	0	1,2	0,99	0,99	0,54	0,99	0,5	0,43
Прием оральных контрацептивов (%)	6,5	8,1	7,7	4	0,8	0,84	0,52	0,95	0,26	0,25
Тромбофилия(%)	6,5	0	5,8	3,2	0,12	0,9	0,35	0,14	0,27	0,36
ТЭЛА/ТГВ (%)	9,7	13,5	42,3	19,9	0,63	<0,01	0,17	<0,01	0,36	<0,01
Варикозная болезнь вен (%)	16,1	29,7	30,8	17,9	0,19	0,14	0,79	0,91	0,08	0,04
Индекс массы тела более 29 (%)	16,1	29,7	36,5	23,1	0,19	0,06	0,38	0,51	0,38	0,04
Хр. заболевания легких (%)	22,6	18,9	34,6	19,1	0,71	0,25	0,64	0,11	0,98	0,01
Хр. болезнь почек (%)	9,7	13,5	13,5	8	0,63	0,61	0,74	0,99	0,27	0,21

Примечание: сравнение распространенности факторов риска ТЭЛА у больных с: p_1 – высоким и умеренно-высоким; p_2 – высоким и умеренно-низким; p_3 – высоким и низким; p_4 – умеренно-высоким и умеренно-низким; p_5 – умеренно-высоким и низким; p_6 – умеренно-низким и низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти.

При сравнении распространенности этих заболеваний не установлено статистически значимых различий ни в одной из групп. Из этого можно сделать вывод, что ни один из факторов риска не влияет ни на объем поражения сосудистого русла легких при ТЭЛА, ни на тяжесть состояния больного с этим заболеванием.

Это суждение подтверждается результатами корреляционного анализа, при котором установлена только слабая корреляционная зависимость между всеми факторами риска и наличием ТЭЛА высокого и невысокого рисков смерти ($r<0,3$).

3.3. Сравнение ЭхоКГ и ЭКГ признаков дисфункции правого желудочка у больных тромбоэмболией легочной артерии различного риска ранней смерти

Одним из самых важных критериев стратификации риска смерти больных ТЭЛА является дисфункция правого желудочка. Наиболее часто ее оценивают по результатам таких ЭхоКГ показателей как размеры правого желудочка более 3 см в парастернальной позиции или 4 см в 4-х камерной (апикальной) позиции, наличие гипокинеза правого желудочка, легочной гипертензии более 30 мм рт. ст., парадоксального движения межжелудочковой перегородки, трикуспидальной регургитации более чем 2 ст. При проведении сравнения этих ЭхоКГ показателей в группах высокого и умеренного рисков смерти не установлено достоверно значимых различий ни по одному из симптомов, кроме расширения нижней полой вены более 20 мм. Хотя этот признак и является косвенным для оценки дисфункции правого желудочка, он достоверно показывает, что у пациентов высокого риска смерти более выражена перегрузка правых отделов сердца. Было установлено, что у пациентов с низким риском ранней смерти достоверно реже, по сравнению с пациентами остальных групп, отмечались все ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца (Табл. 3.6).

Таблица 3.6

Распространенность ЭхоКГ критериев у больных высокого и невысокого ТЭЛА-ассоциированной смерти

ЭхоКГ критерии ТЭЛА	Группа больных				p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
	Высокий (n=31)	Умеренно-высокий (n=37)	Умеренно-низкий (n=52)	Низкий (n=251)						
Дилатация ПЖ более 3 см (%)	71	56,8	82,7	6	0,23	0,21	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Размеры ПЖ (см)	3,02± 0,68	3,03± 0,53	3,07± 0,48	2,56± 0,44	0,95	0,69	<0,01	0,71	<0,01	<0,01
Гипокинез ПЖ (%)	9,7	8,1	3,8	0	0,82	0,28	<0,01	0,39	<0,01	<0,01
Дилатация ПП более 65мл (%)	61,3	54	57,7	17,9	0,55	0,75	<0,01	0,73	<0,01	<0,01
Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст. (%)	93,5	100	96,2	68,1	0,13	0,58	<0,01	0,39	<0,01	<0,01
Среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	47,9± 13,5	56,2± 23,9	54,3± 15,3	36,6± 15,3	0,09	0,06	<0,01	0,65	<0,01	<0,01
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст. (%)	38,7	56,8	53,4	15,9	0,14	0,2	<0,01	0,75	<0,01	<0,01
Парадоксальное движение МЖП (%)	16	16,2	11,5	0	0,98	0,56	<0,01	0,52	<0,01	<0,01
Расширение НПВ более 20 мм (%)	45,2	18,9	15,4	6	0,02	<0,01	<0,01	0,66	<0,01	0,02

Примечание: сравнение распространенности ЭхоКГ критериев ТЭЛА у больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – высокого и низкого; p_4 – умеренно-высокого и умеренно-низкого; p_5 – умеренно-высокого и низкого; p_6 – умеренно-низкого и низкого рисков ранней смерти.

При проведении корреляционного анализа ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и риска ТЭЛА-ассоциированной смерти установлено, что в группах высокого и умеренно-высокого риска значимая корреляционная зависимость была только по такому показателю как парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (r=0,58 и r=0,52 соответственно), умеренная – при наличии гипокинеза (r=0,42 и r=0,31 соответственно). В группах умеренно-низкого и низкого рисков смерти ни по одному из ЭхоКГ показателей дисфункции правого желудочка не установлено даже умеренной корреляционной зависимости (Табл. 3.7).

Таблица 3.7

Корреляционная зависимость ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и риска ТЭЛА-ассоциированной смерти

Группа больных	ЭхоКГ критерий ТЭЛА						
	Дилатация правого желудочка более 3 см	Гипокинез правого желудочка	Дилатация правого предсердия более 65 мл	Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	Расширение НПВ более 20 мм	Парадоксальное движение МЖП
Высокий риск смерти (n=31)	0,16	0,42	0,25	0,19	0,24	0,24	0,58
Умеренно-высокий риск смерти (n=37)	0,14	0,31	0,24	0,24	0,25	0,25	0,52
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	0,17	0,13	0,12	0,13	0,15	0,25	0,15
Низкий риск смерти (n=251)	0,11	0, 1	0,12	0,17	0,2	0,12	0,11

Проведен корреляционный анализ зависимости ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и уровня проксимальной окклюзии у

больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого и низкого риска ранней смерти по критериям Европейского общества кардиологов (Табл. 3.8).

Таблица 3.8

Корреляционная зависимость ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и уровня проксимальной окклюзии у больных ТЭЛА

Группа больных	Уровень прокси-мальной окклюзии (артерии)	ЭхоКГ критерий ТЭЛА						
		Дилатация правого желудочка более 3 см	Гипокинез правого желудочка	Дилатация правого предсердия более 65 мл	Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	Расширение НПВ более 20 мм	Парадоксальное движение МЖП
Высокий риск смерти (n=31)	Главные	0,45	0,35	0,31	0,2	0,45	0,21	0,51
	Долевые	0,46	0,52	0,56	0,3	0,39	0,1	0,32
	Сегмента-рные	0,19	0,23	0,12	0,21	0,1	0,11	0,12
Умеренно-высокий риск смерти (n=37)	Главные	0,45	0,35	0,43	0,48	0,27	0,22	0,34
	Долевые	0,39	0,51	0,15	0,52	0,26	0,29	0,3
	Сегмента-рные	0,13	0,6	0,43	0,24	0,2	0,22	0,18
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	Главные	0,15	0,17	0,3	0,17	0,14	0,1	0,24
	Долевые	0,1	0,13	0,2	0,11	0,23	0,1	0,19
	Сегмента-рные	0,11	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Низкий риск смерти (n=251)	Главные	0,12	0,1	0,15	0,27	0,18	0,12	0,1
	Долевые	0,1	0,17	0,16	0,26	0,12	0,21	0,1
	Сегмента-рные	0,1	0,14	0,14	0,21	0,14	0,13	0,12

Установлено, что у пациентов группы высокого и умеренно-высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти при окклюзии главной и долевых легочных артерий была как минимум умеренная степень

корреляции практически со всеми ЭхоКГ симптомами. Особенно выраженная корреляционная зависимость была установлена по таким показателям, как дилатация и гипокинезия правого желудачка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. В группах умеренно-низкого и низкого рисков ранней смерти от ТЭЛА установлена только слабая корреляционной зависимость ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и уровня проксимальной окклюзии у больных.

В стратификации риска ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти для принятия решения об избрании оптимального объема терапии большая роль отводится наличию признаков дисфункции правого желудочка по результатам ЭхоКГ, однако нет детализации значимости каждого из параметров для гемодинамически значимой ТЭЛА. Это является одним из нерешенных вопросов данной стратификации.

Хотя ЭКГ критерии ТЭЛА и не оцениваются при стратификации риска ранней смерти у больных ТЭЛА, этот метод является важным для диагностики перегрузки правых отделов сердца, которая проявляется в виде: феномена S_IQ_{III} (появление глубоких зубцов S в I отведении и Q в отведении III), инверсии зубца Т в отведениях III, aVF, V_1–V_3, неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса, синусовой тахикардии, появления патологического зубца P-pulmonale (в отведениях III, AVF, V_1,V_2). Наиболее часто регистрируемыми при ТЭЛА, как проявление острого легочного сердца, являются первые три из перечисленных критериев.

Установлено, что у больных группы с высоким риском смерти симптом S_IQ_{III}, инверсия зубца Т в отведениях V_1–V_3, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса встречались у 61,3%, 48% и 19,4% соответственно. При проведении сравнительного анализа между группами больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков смерти не установлено статистически достоверного различия. В отличии от этих групп у больных с низким риском смерти от ТЭЛА такие ЭКГ

критерии как симптом S_IQ_{III}, инверсия зубца Т в отведениях V_1–V_3 встречались достоверно реже. При сравнении распространенности неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса ни в одной из групп достоверно значимых различий не получено (Табл. 3.9).

Таблица 3.9

Распространенность ЭКГ критериев у больных ТЭЛА

Группа больных	Показатель ЭКГ		
	S_IQ_{III}	Отриц. Т V_1-V_3	БПНПГ
Высокий риск смерти (n=31)	61,3%	48,3%	19,4%
Умеренно-высокий риск смерти (n=37)	54,1%	45,9%	24,3%
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	46,2%	48,1%	31,5%
Низкий риск смерти (n=251)	3,2%	23,9%	21,9%
p_1	0,55	0,87	0,63
p_2	0,19	0,99	0,23
p_3	<0,01	<0,01	0,7
p_4	0,46	0,85	0,44
p_5	<0,01	<0,01	0,78
p_6	<0,01	<0,01	0,16

Примечание: сравнение распространенности ЭКГ критериев ТЭЛА у больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – высокого и низкого; p_4 – умеренно-высокого и умеренно-низкого; p_5 – умеренно-высокого и низкого; p_6 – умеренно-низкого и низкого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти.

Это же подтверждается и проведенным корреляционным анализом, при котором установлена только слабая (r<0,3) корреляционная зависимость между всеми ЭКГ симптомами перегрузки правых отделов сердца и риском ранней смерти от ТЭЛА, кроме наличия на ЭКГ отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3 у больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти (r=0,59, r=0,49 и r=0,46 соответственно).

При проведении корреляционного анализа зависимости у больных ТЭЛА во всех группах сравнения наличия ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и уровня проксимальной окклюзии установлена только слабая корреляция ($r<0,3$).

3.4. Лабораторные признаки тромбоэмболии легочной артерии у больных различного риска ранней смерти

Для оценки наличия дисфункции правого желудочка Европейским обществом кардиологов рекомендовано определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP или NT-ProBNP). В нашем исследовании NT-proBNP был повышен у 61,3% больных с высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти, у 48,6% больных с умеренно-высоким, у 59,6% пациентов с умеренно-низким и у 47% с низким риском. Уровень плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида во всех группах был практически в одном диапазоне от 6,8 до 18824 пмоль/л.

Проведя сравнительный анализ средних значений плазменной концентрации NT-proBNP в группах с высоким, умеренно-высоким, умеренно-низким и низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти, установлено, что только у пациентов с низким риском статистически достоверно уровень мозгового натрийуретического пептида был меньше, чем в остальных группах. Это подтверждает более выраженную перегрузку правых отделов сердца у больных ТЭЛА высокого и умеренного рисков ранней смерти (Рисунок 3.4).

Для больных с умеренно-высоким и высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти для подтверждения повреждения миокарда используется определение уровня плазменной концентрации тропонина. В нашем исследовании использовался тропонин I, который был повышен у 60% больных с высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти, у 100%

больных с умеренно высоким риском. У остальных больных повышения уровня тропонина не зарегистрировано.

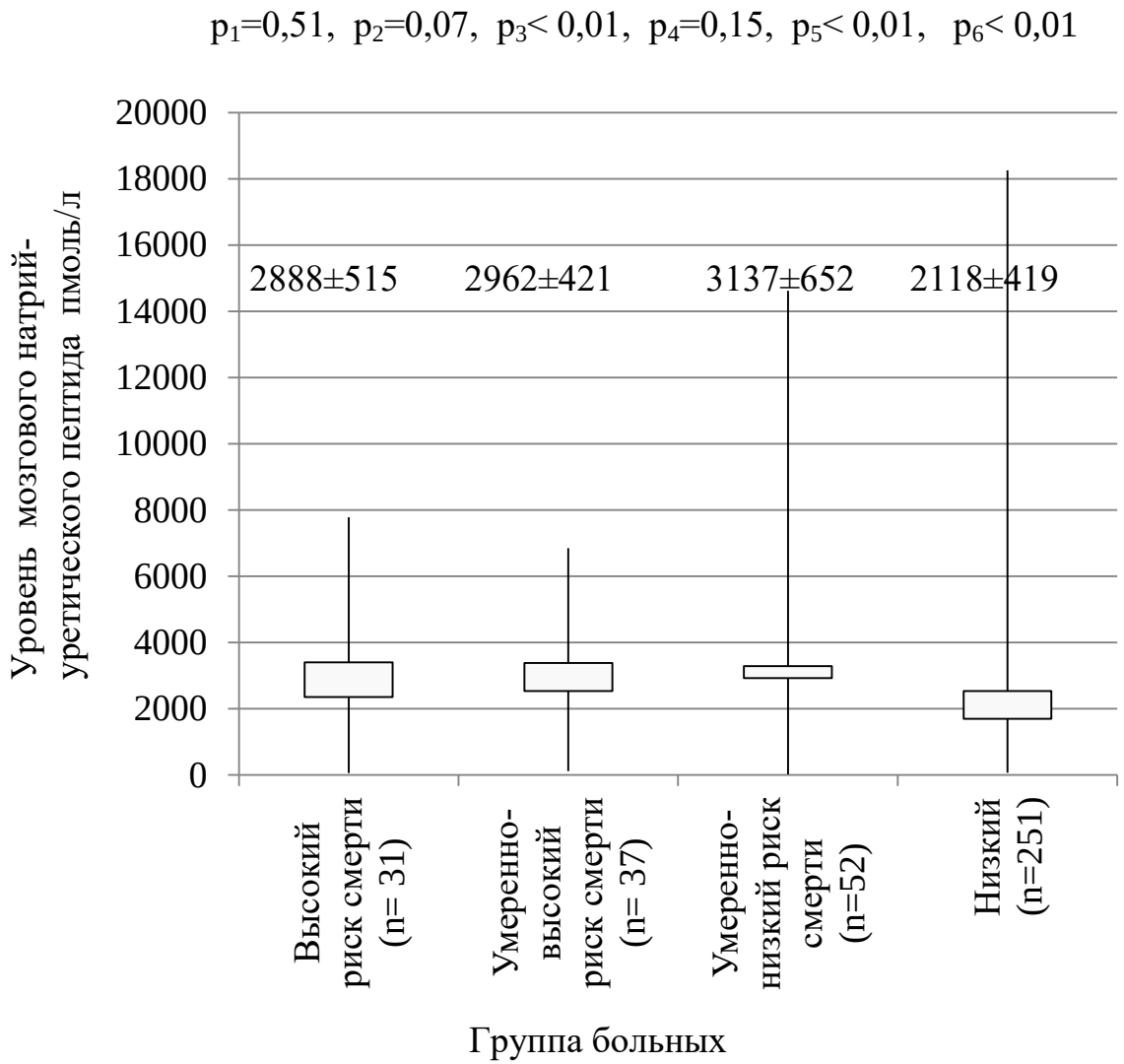


Рис. 3.4. Распределение уровней NT-proBNP у больных ТЭЛА высокого и невысокого рисков смерти.

Примечание: сравнение групп больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – высокого и низкого; p_4 – умеренно-высокого и умеренно-низкого; p_5 – умеренно-высокого и низкого; p_6 – умеренно-низкого и низкого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти.

Уровень плазменной концентрации повышенного тропонина I в группах высокого и умеренно-высокого риска смерти был практически в одном диапазоне от 0,03 до 1,2 нг/мл (Рисунок 3.5.).

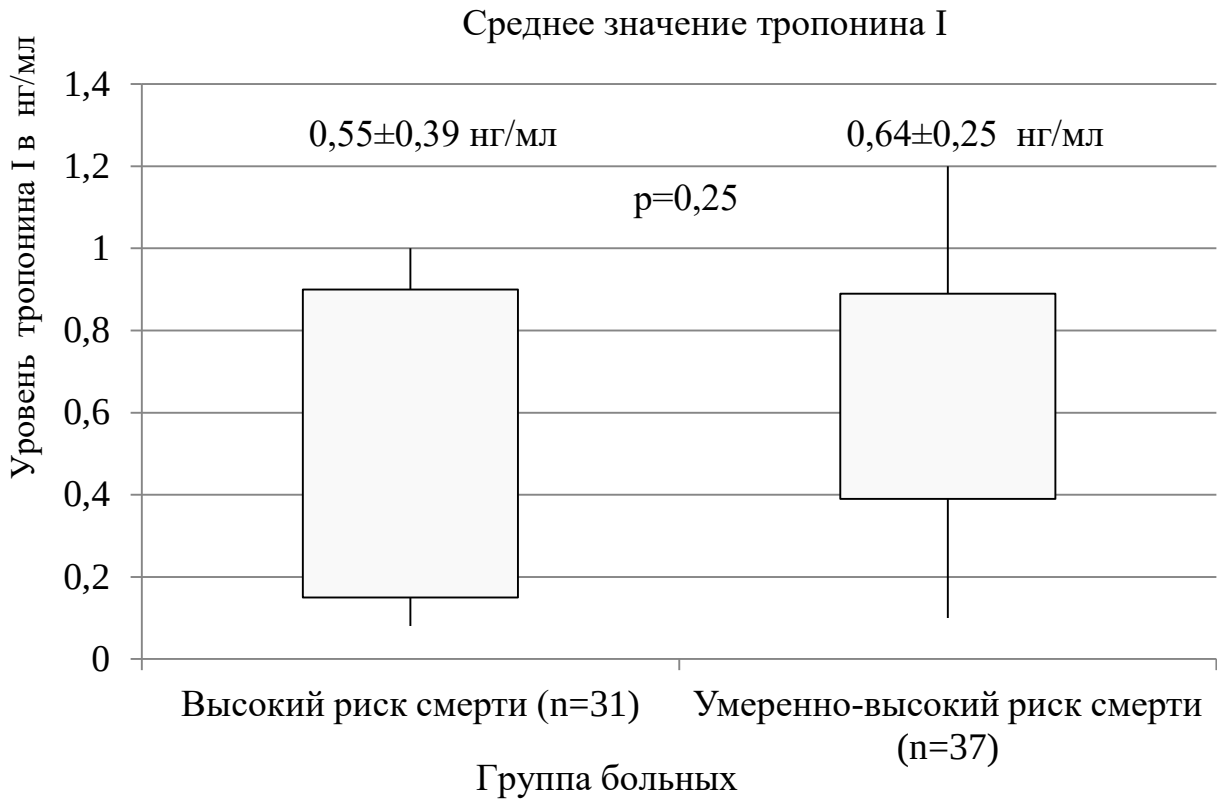


Рис. 3.5. Распределение уровня тропонина I у больных ТЭЛА высокого и умеренно-высокого рисков смерти.

Проведя сравнительный анализ средних показателей тропонина I, в сравниваемых группах статистически достоверной разницы установлено не было.

Большинство больных, у которых риск ТЭЛА-ассоциированной смерти стратифицировался как умеренно-низкий, были определены в эту группу из-за наличия у них признаков дисфункции правого желудочка, при нормальных значениях уровня плазменной концентрации тропонина. Однако, учитывая не высокие значения повышения тропонина при ТЭЛА, а также их быструю нормализацию (Рисунок 3.6), можно предполагать, что немалая часть больных умеренно-низкого риска ранней смерти, госпитализированных не в первые 1–3 для от начала заболевания могли ранее иметь повышенные значения тропонина, и соответственно могли быть классифицированы в группы с более высоким риском ранней смерти от ТЭЛА. Следовательно, тактика ведения таких пациентов могла бы быть иной, более агрессивной.

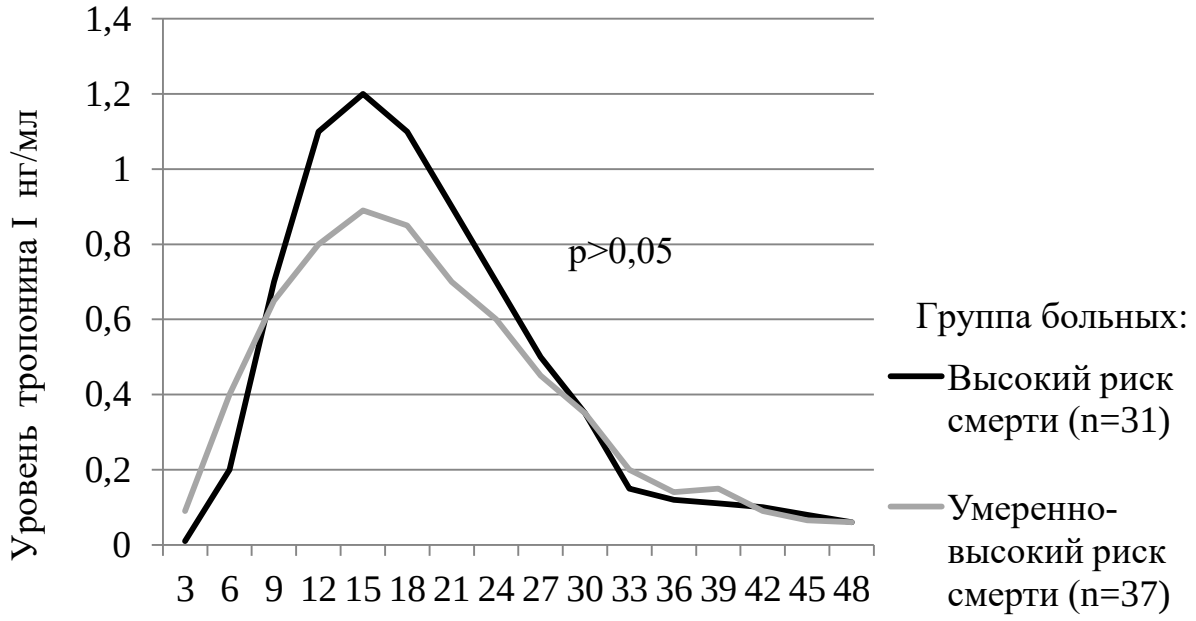


Рис. 3.6. Динамика уровня плазменной концентрации тропонина I у больных ТЭЛА высокого и умеренно-высокого рисков ранней смерти.

Таким образом, установлено, что у больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) распространенность проксимальной окклюзии на уровне главных и долевых артерий практически идентична. Практически все клинические симптомы, а также ЭхоКГ и ЭКГ критерии ТЭЛА у этих пациентов практически одинаково выражены.

Применение критериев Европейского кардиологического общества (2014г) для определения тактики лечения больных ТЭЛА максимально эффективно у пациентов с высоким и низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти. Для больных с умеренно-высоким и умеренно-низким риском ранней смерти данный метод малоспецифичен. Это обусловлено тем, что такие критерии, как наличие гипотонии с уровнем артериального давления менее 90/60 мм рт.ст, а также повышенные значения тропонина и мозгового натрийуретического пептида имеют место у пациентов в первые сутки от развития заболевания и достаточно быстро

могут нормализоваться, что ограничивает их использование у пациентов госпитализированных на вторые сутки и в более поздние сроки от начала развития заболевания. Это приводит к заниженной оценке риска смерти у этой категории больных, а, следовательно, может обуславливать выбор не вполне адекватной тактики ведения таких пациентов.

Глава 4. Корреляционные параллели клинических, лабораторных, инструментальных критериев тэла и объема поражения легочного русла

4.1. ЭКГ критерии тромбоэмболии легочной артерии и их динамика в зависимости от суток развития заболевания

Одним из самых распространенных инструментальных методов диагностики при патологии сердечно-сосудистой системы является электрокардиография. ЭКГ позволяет установить наличие признаков перегрузки правых отделов сердца, которые могут возникать, в том числе и у больных с ТЭЛА. Для определения частоты встречаемости ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА было проанализировано течение заболевания 87 больных госпитализированных в первые сутки его развития. Частота встречаемости ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА в день верификации заболевания представлена следующим образом: наличие глубоких зубцов S_I и Q_{III} отмечено у 35,6%, появление отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3 – у 3,4%, признаков блокады правой ножки пучка Гиса – у 42,5% пациентов. Также установлена распространенность сочетания этих ЭКГ критериев в первые десять суток лечения в стационаре (Табл. 4.1).

Таким образом было установлено, что у 31 (35,6%) больного было отмечено появление глубоких зубцов S_IQ_{III} отведениях у 56 (64,4%) пациентов этого симптома не было.

При регистрации ежедневной динамики изменений ЭКГ нами установлено, что у больных группы ТЭЛА с феноменом S_IQ_{III} частота встречаемости признаков перегрузки правых отделов сердца была разная, а максимальное их сочетание приходится на вторые сутки от развития заболевания (Табл. 4.2).

Таблица 4.1

Распространенность сочетания ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА

	Сочетание показателей ЭКГ у больных ТЭЛА (n=87)			
Сутки лечения	S_IQ_{III}, Отр. Т V_1-V_3, БПНПГ (%)	S_IQ_{III}, Отр. Т V_1-V_3 (%)	Отр. Т V_1-V_3, БПНПГ (%)	S_IQ_{III}, БПНПГ (%)
1-е сутки	1,1	1,1	2,3	19,5
2-е сутки	29,9	31	31	32,2
3-е сутки	6,9	28,7	27,6	27,6
4-е сутки	2,3	18,4	13,8	11,5
5 -е сутки	1,1	18,4	4,6	10,3
6 -е –10-есутки	1,1	18,4	4,6	10,3

Таблица 4.2

Распространённость ЭКГ показателей перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с S_IQ_{III}

	Показатель ЭКГ у больных ТЭЛА с S_IQ_{III} (n=31)			
Сутки лечения	S_IQ_{III} (%)	Отр. Т V_1-V_3 (%)	БПНПГ (%)	S_IQ_{III}, Отр. Т V_1-V_3, БПНПГ (%)
1-е сутки	100	3	55	3
2-е сутки	100	87	90	84
3-е сутки	32	80	77	19
4-е сутки	13	52	32	6
5-е сутки	3	52	29	3
6-е –10-е сутки	3	52	29	3

Установлена динамика ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА в течение периода лечения в стационаре. Такой

признак как наличие глубоких зубцов S в I отведении и Q в III в первые 2 суток от начала заболевания был у всех пациентов первой группы, а затем его встречаемость к 5 суткам снизилась до 3%. Отрицательные зубцы Т в отведениях V_1–V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса наиболее часто регистрировались во вторые сутки от начала заболевания (87% и 90% соответственно), и сохранялись у значительной части больных (52% и 29% соответственно) и при выписке из стационара (Рисунок 4.1, Рисунок 4.2.).

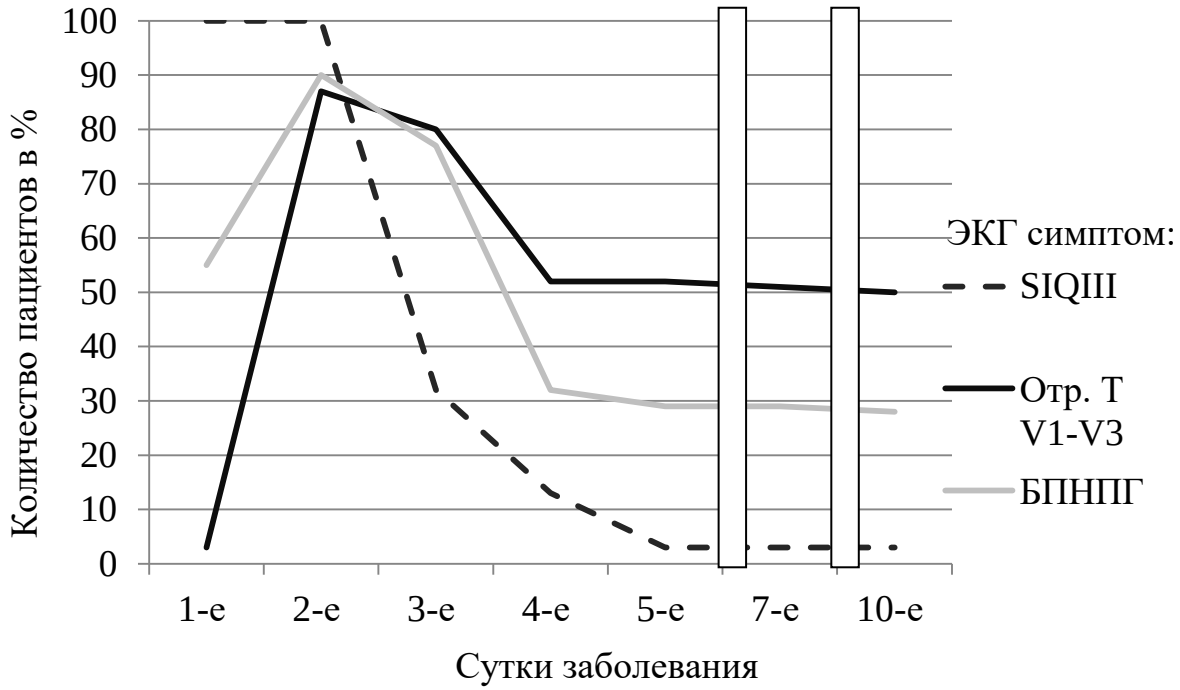


Рис. 4.1. Динамика ЭКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с S_IQ_{III} в течение периода лечения в стационаре.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при обращении за медицинской помощью не в первые сутки развития заболевания, значение признака наличия глубоких зубцов S_IQ_{III} в общей популяции занижено. Появление представленной динамики ЭКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА невысокого риска смерти может свидетельствовать о постепенном снижении нагрузки на миокард правого желудочка после резкого повышения давления в легочной артерии во время развития заболевания.

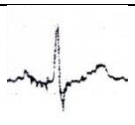
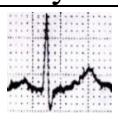
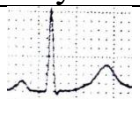
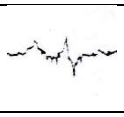
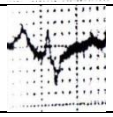
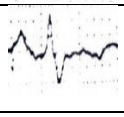
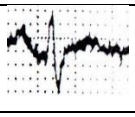
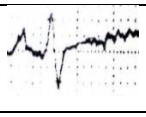
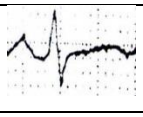
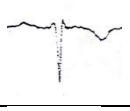
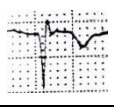
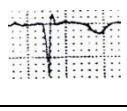
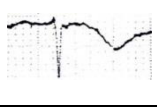
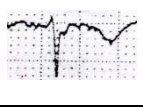
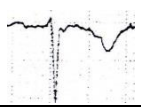
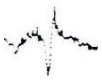
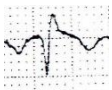
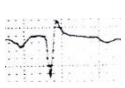
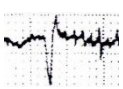
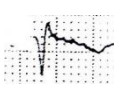
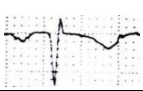
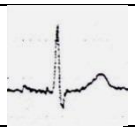
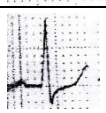
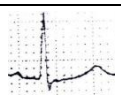
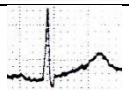
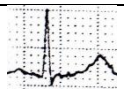
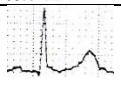
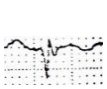
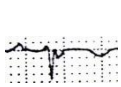
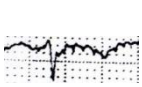
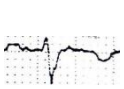
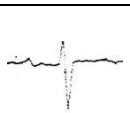
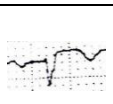
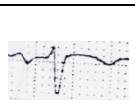
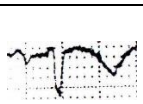
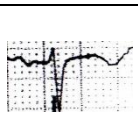
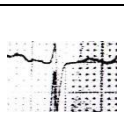
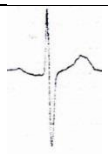
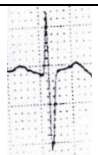
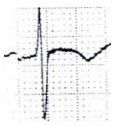
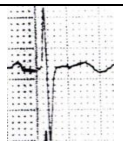
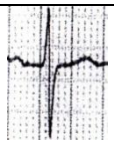
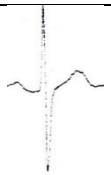
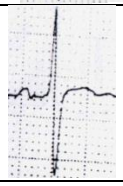
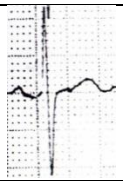
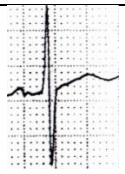
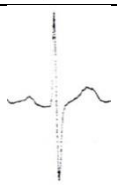
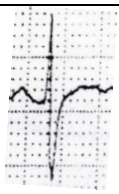
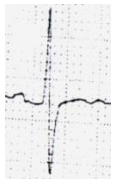
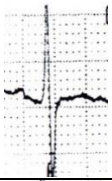
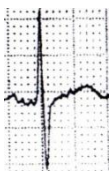
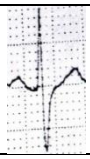
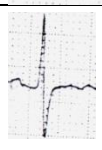
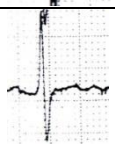
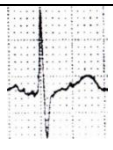
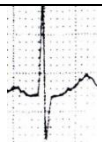
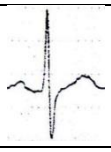
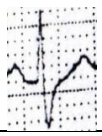
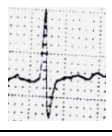
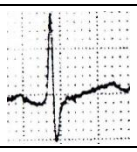
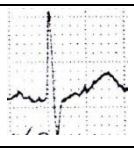
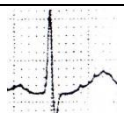
Отведение	До ТЭЛА	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки	5-е сутки
I						
II						
III						
aVR						
aVL						
aVF						
V_1						
V_2						
V_3						
V_4						
V_5						
V_6						

Рис. 4.2. Динамика ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца у больного Е., 48 лет с ТЭЛА умеренно низкого риска смерти в течение периода лечения в стационаре.

У 19,4% пациентов первой группы в динамике, после регресса глубоких зубцов S в I отведении на 3–5 сутки лечения, сохранялись патологические зубцы Q только в III отведении. Также у этих пациентов отмечено появление на 2–3 сутки отрицательных Т в III и aVF отведениях вплоть до выписки из стационара.

У больных ТЭЛА без S_IQ_{III} такие ЭКГ критерии, как наличие отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса максимально часто регистрировали на вторые сутки от начала заболевания (Табл. 4.3).

Таблица 4.3

Распространенность ЭКГ показателей перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА без S_IQ_{III}

Сутки лечения	Показатель ЭКГ ТЭЛА (n=56)			
	S_IQ_{III} (%)	Отр. Т V_1-V_3 (%)	БПНПГ (%)	Отр. Т V_1-V_3, БПНПГ (%)
1-е сутки	0	3,6	14,3	1,8
2-е сутки	0	12,5	12,5	10,7
3-е сутки	0	7,1	12,5	7,1
4-е сутки	0	7,1	12,5	7,1
5-е сутки	0	7,1	12,5	7,1
6-е –10-есутки	0	7,1	12,5	7,1

В дальнейшем эти симптомы сохранялись в течение всего периода наблюдения практически с той же частотой (Рисунок 4.3.).

Вместе с тем у 85,7% больных этой группы сравнения ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца не было. Учитывая неспецифичность этих ЭКГ признаков, а также отсутствие данных о том,

были ли они у пациентов до развития ТЭЛА, невозможно судить о значимости их в диагностике данного заболевания.

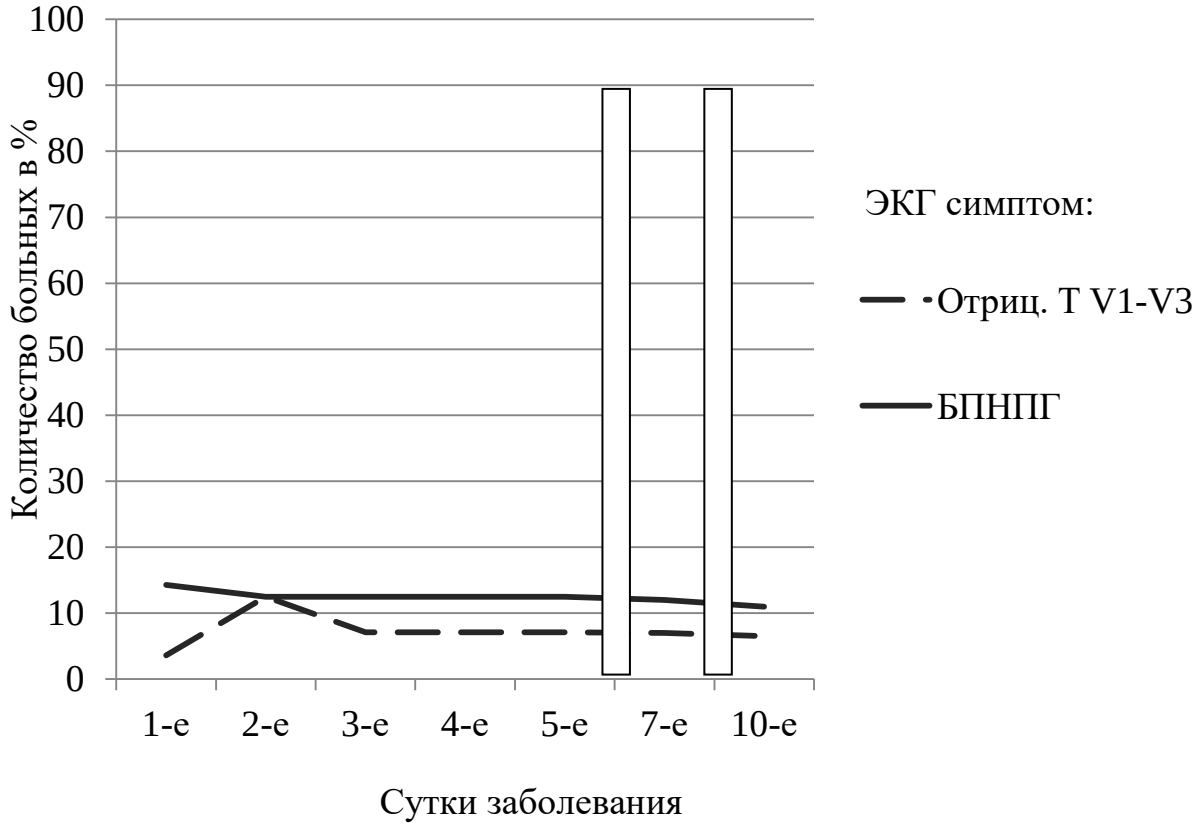


Рис. 4.3 Динамика ЭКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА без S_IQ_{III} в течение периода лечения в стационаре.

4.2. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и объема поражения легочного русла по данным КТ-ангиопульмонографии

Нами установлено, что у больных в группе ТЭЛА с ЭКГ критериями перегрузки правых отделов сердца достоверно чаще, чем у пациентов во второй группе сравнения отмечался уровень проксимальной окклюзии на уровне главных легочных артерий – 9,3%, долевых артерий 87% и реже сегментарных 9,7%, против 2%, 23% и 90% в группе больных без ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца соответственно (Рисунок 4.4).

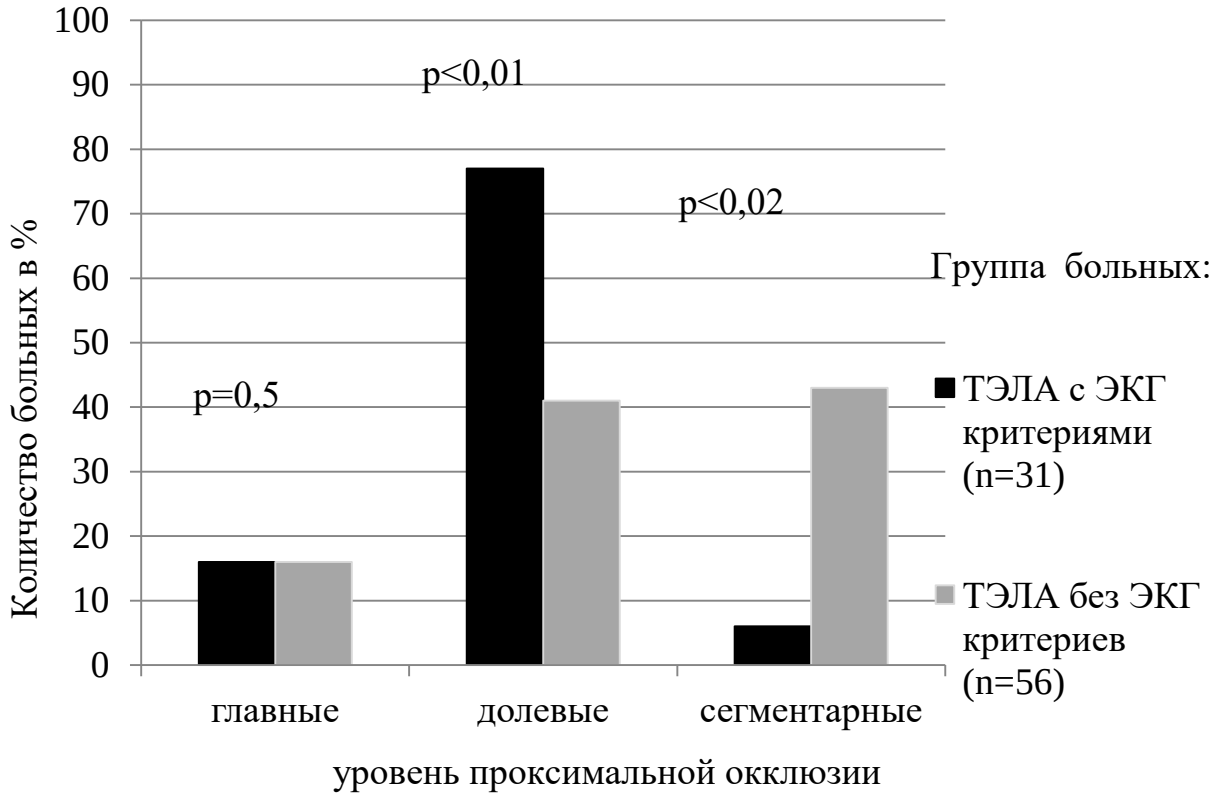


Рис. 4.4 Сравнение уровня проксимальной окклюзии у пациентов в группах ТЭЛА с ЭКГ критериями и ТЭЛА без ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца.

У больных первой группы сравнения установлена корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца. Наиболее высокой она оказалась при проксимальной окклюзии на уровне долевых артерий (r=0,78). Значимая – при наличии тромботических масс полностью перекрывающих сосуд в главных артериях (r=0,53). Слабая – при эмболизации сегментарных артерий (r=0,17).

У пациентов второй группы установлена умеренная (r=0,36) корреляционная связь ЭКГ критериев только при поражении сегментарных артерий. У больных с более проксимальным уровнем окклюзии в этой группе установлена слабая корреляционная зависимость (r=0,1, r=0,12).

У больных в группе с ЭКГ критериями перегрузки правых отделов сердца с проксимальной окклюзией на уровне долевых артерий у 86,9% отмечалось поражение 2 и более долевых артерий, в среднем 2,6±0,7, а у пациентов второй группы в 84,6% случаев было обтурировано

тромботическими массами не более 1 долевой артерии в среднем 0,2±0,05 (Рисунок 4.5). При этом у больных с поражением одной долевой артерии была слабая корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца r=0,22, а при обтурации двух и более она становится значимой r=0,68.

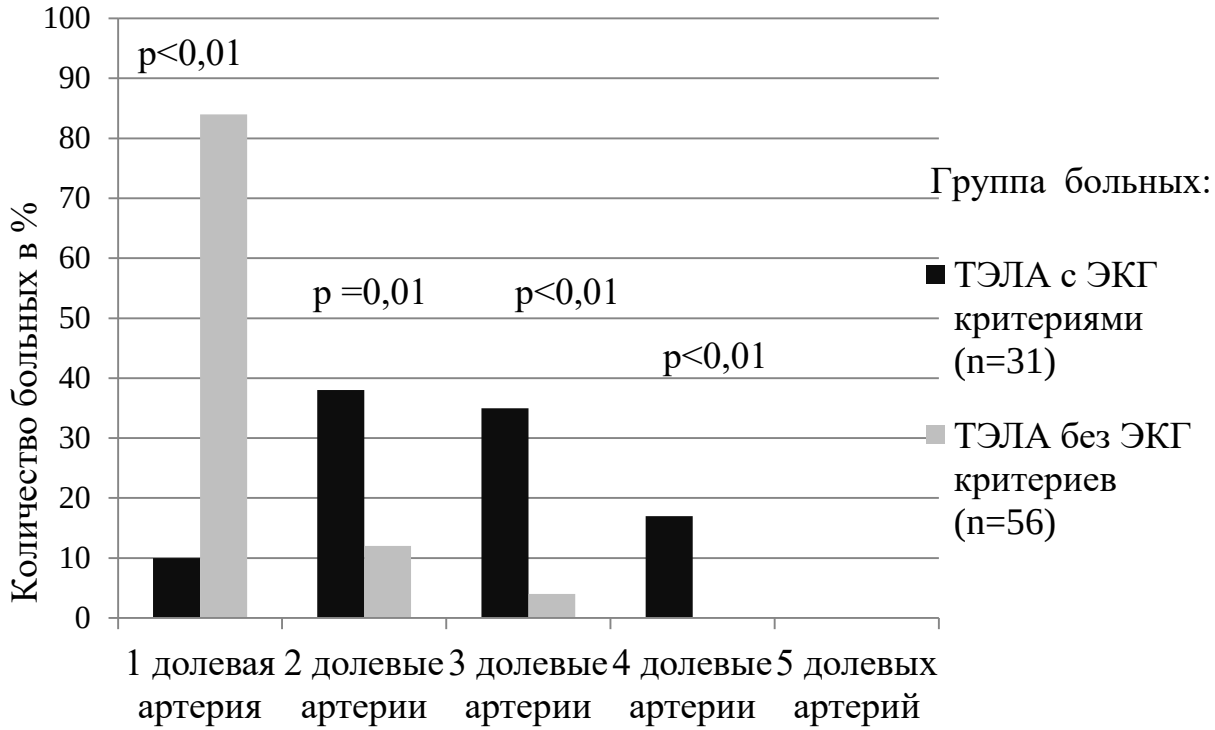


Рис. 4.5 Распространенность количества окклюзированных долевых артерий у больных ТЭЛА в сравниваемых группах.

При рассмотрении частоты поражения долевых артерий статистически достоверной разницы в сравниваемых группах не получено. У больных ТЭЛА с ЭКГ признаками перегрузки правых отделов сердца окклюзия правых верхнедолевой или среднедолевой артерий встречались у 9% и 8% пациентов соответственно, значительно реже, по сравнению с правой нижнедолевой, левыми верхне- и нижнедолевой артериями (34%, 24%, 26% соответственно) (p<0,05). У пациентов контрольной группы распределение частоты окклюзии долевых артерий было практически равномерным: правые верхнедолевая артерия была окклюзирована у 18% больных, среднедолевая – у 14%, нижнедолевая – у 30%, левые верхнедолевая – у 16%, нижнедолевая – у 22%.

При оценке сочетания поражения долевых артерий установлено, что у 66,6% пациентов первой группы с объемом поражения 4 долевые артерии 2 из них были верхняя и средняя долевые правого легкого, еще у 33,4% была окклюзирована одна из этих артерий. При этом корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у этих больных была значимой r=0,72 и r=0,69. У больных второй группы были поражены от одной до трех долевых артерий.

У 36,3% больных первой группы с обтурацией трех долевых артерий, как минимум одна из них была верхняя или средняя долевая правого легкого, а корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца была значимой r=0,67. Эта же закономерность сохранялась и во второй группе у пациентов с окклюзией 3 долевых артерий, 2 из которых были верхняя и среднедолевая правого легкого: корреляционная зависимость объема поражения и ЭКГ признаков перегрузки правых отделов была значимой r=0,54.

У 16,7% пациентов первой группы с объемом поражения 2 долевых артерий, одна являлась верхней или средней долевой артерией правого легкого. При этом корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у этих пациентов была меньше r=0,26, чем у остальных пациентов этой же группы, r=0,68. У пациентов второй группы с проксимальной окклюзией 2 долевых артерий, как минимум одной из которых являлась артерия верхней или средней доли правого легкого, корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у этих пациентов также была слабой (r=0,28).

У больных первой группы с поражением одной долевой артерии установлена слабая корреляционная связь объема поражения и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца r=0,22. При этом у 66,7% пациентов этой группы было поражено еще в среднем 6,4±1,6

сегментарных артерий в бассейнах кровоснабжения других долевых артерий. У 46,8% пациентов второй группы с поражением 1 долевой артерии (это были верхняя или среднедолевая артерии правого легкого), корреляционная связь объема поражения с ЭКГ критериями перегрузки правых отделов сердца была еще меньше – r=0,12.

Верхнедолевая и среднедолевая артерии правого легкого с объемом кровоснабжения 3 и 2 сегмента соответственно, суммарно сопоставимы с правой нижнедолевой, левыми верхнедолевой и нижнедолевой артериями с объемом кровоснабжения 5 сегментов каждая. Учитывая это можно утверждать, что изолированное поражение верхнедолевой или среднедолевой артерии справа в сочетании с какой-либо из артерий с объемом кровоснабжения 5 сегментов не приводит к появлению ЭКГ признаков перегрузки правых отделов.

При пересчете уровня окклюзии с учетом полного прекращения кровотока в сегментарных артериях у пациентов первой группы отмечали более значительное выключение сосудистого русла. У всех больных ТЭЛА с ЭКГ признаками перегрузки правых отделов сердца было обтурировано тромботическими массами 12,1±3,6 сегментарных артерий, а у пациентов контрольной группы количество пораженных сегментарных артерий было достоверно меньше (p=0,05), в среднем 3,6±2,4.

Это свидетельствует о важности учета не только проксимального уровня окклюзии, но еще и числа окклюзированных сегментарных артерий, не входящих в бассейн уже учтенных окклюзированных долевых артерий.

Появление на ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца у пациентов с ТЭЛА с высокой долей вероятности свидетельствует о тромботической окклюзии двух и более долевых артерий с объемом кровоснабжения по 5 сегментов в каждой, или более чем 10 сегментарных артерий при учете суммарного отсутствия кровотока на этом уровне.

При пересчете уровня окклюзии с учетом нарушения кровоснабжения в сегментарных артериях у пациентов первой группы отмечали более массивное поражение легочного русла. У всех больных ТЭЛА с ЭКГ признаками перегрузки правых отделов сердца было суммарно более 10 сегментарных артерий обтурировано тромботическими массами (12,1±3,6), а у пациентов второй группы количество пораженных артерий у 75% пациентов суммарно не превышало 6 сегментарных артерий (3,6±2,4, p=0,05).

4.3. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и уровня тромбоза глубоких вен нижних конечностей как источника тромбоэмболии легочной артерии

У больных первой группы источником тромботических масс являлись вены нижних конечностей в 87,1% случаев, а у второй – 66,1% (Рисунок 4.6).

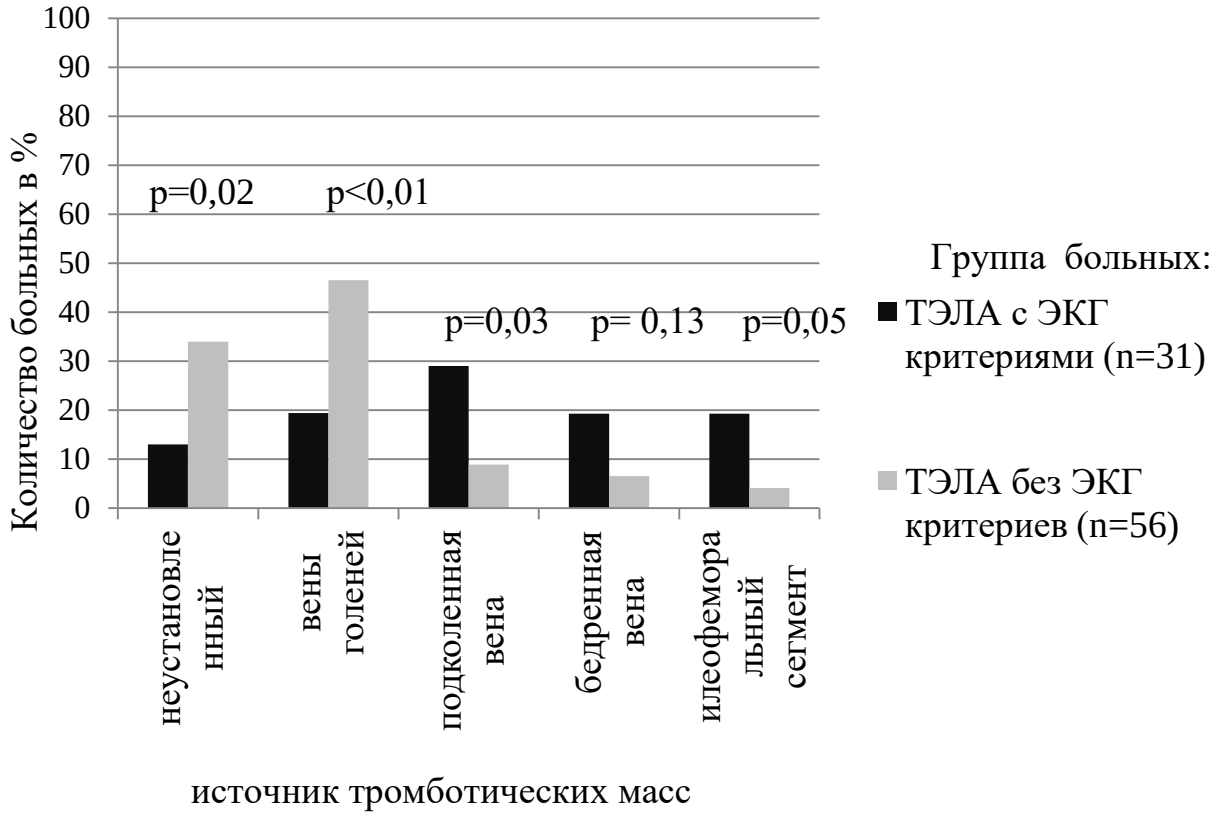


Рис. 4.6 Распространенность источника тромботических масс у больных в сравниваемых группах.

Закономерно установлено, что у пациентов с ТЭЛА без ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца, с менее выраженным объемом поражения легочного русла достоверно чаще источником являлись вены голеней, или вены более мелкого калибра, топику которых установить не удалось.

Установлена корреляционная зависимость объема поражения и источника тромбоэмболии у больных в группе ТЭЛА с ЭКГ критериями перегрузки правых отделов сердца. При окклюзии главных легочных артерий определяется значимая корреляция с наличием тромбоза на уровне илео-феморального и бедренно-подколенного сегментов, r=0,58 и r=0,53 соответственно. При поражении долевых артерий установлена высокая корреляция (r=0,78) с источником тромботических масс на уровне бедренно-подколенного сегмента. При окклюзии сегментарных артерий умеренная корреляционная зависимость (r=0,47) с тромбозом вен голеней.

У пациентов второй группы установлена слабая корреляционная зависимость (r=0,42) при наличии тромботических масс в венах голеней и значимая (r=0,66) при неустановленном источнике.

4.4. Сопоставление ЭКГ и ЭхоКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии

С целью доказательства того, что у больных первой группы имела место более выраженная декомпенсация сердечной деятельности, чем во второй, проведено сравнение ЭхоКГ симптомов острого легочного сердца. Установлено, что в первые сутки от начала заболевания у пациентов группы ТЭЛА с S_IQ_{III} статистически достоверно чаще наблюдались все ЭхоКГ показатели перегрузки правых отделов сердца, кроме парадоксального движения межжелудочковой перегородки, распространенность которого была практически идентичной в группах сравнения (Табл. 4.4).

Таблица 4.4

Распространенность ЭхоКГ критериев у больных ТЭЛА с S_IQ_{III} и без S_IQ_{III} в первые сутки от развития заболевания

Показатель	Группа больных		p
	ТЭЛА с S_IQ_{III} (n=31)	ТЭЛА без S_IQ_{III} (n=56)	
Дилатация правого желудочка более 4 см в 4-х камерной позиции	29%	14,3%	0,05
Размеры правого желудочка в 4-х камерной позиции	4,3±0,7 см	3,8±0,5 см	<0,01
Дилатация правого предсердия более 65 мл	32,3%	16,1%	0,04
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	23%	5,3%	0,01
Парадоксальное движение МЖП	3,2%	3,6%	0,4
Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	83,9%	62,5%	0,02
Среднее давление в легочной артерии	48,2±12,3 мм рт. ст.	33±13,1 мм рт. ст.	<0,01

Таблица 4.5

Корреляция динамики ЭКГ и ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца в сравниваемых группах

Группа больных	Показатель				
	Дилатация правого желудочка более 4 см в 4-х камерной позиции	Дилатация правого предсердия более 65 мл	Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	Трикуспидальная регургитация ≥2 ст.	Расширение нижней полой вены >25 мм
ТЭЛА с S_IQ_{III} (n=31)	0,24	0,21	0,38	0,29	0,58
ТЭЛА без S_IQ_{III} (n=56)	0,08	0,11	0,22	0,18	0,1
p	0,48	0,66	0,45	0,62	0,02

4.5. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии и маркеров острого повреждения миокарда

При оценке сравнения маркеров повреждения миокарда установлено, что у 48,4% пациентов первой группы уровень тропонина I был выше референсных значений (более 0,02 нг/мл) и колебался от 0,1 нг/мл до1,5 нг/мл, в среднем – 0,32±0,11 нг/мл. В дальнейшем отмечено прогрессивное снижение его уровня, на вторые сутки – 0,08±0,07 нг/мл, к третьим суткам показатель нормализовался у всех пациентов.

У пациентов второй группы ни у одного не было повышенных значений тропонина I (Рисунок 4.7) (p<0,01).

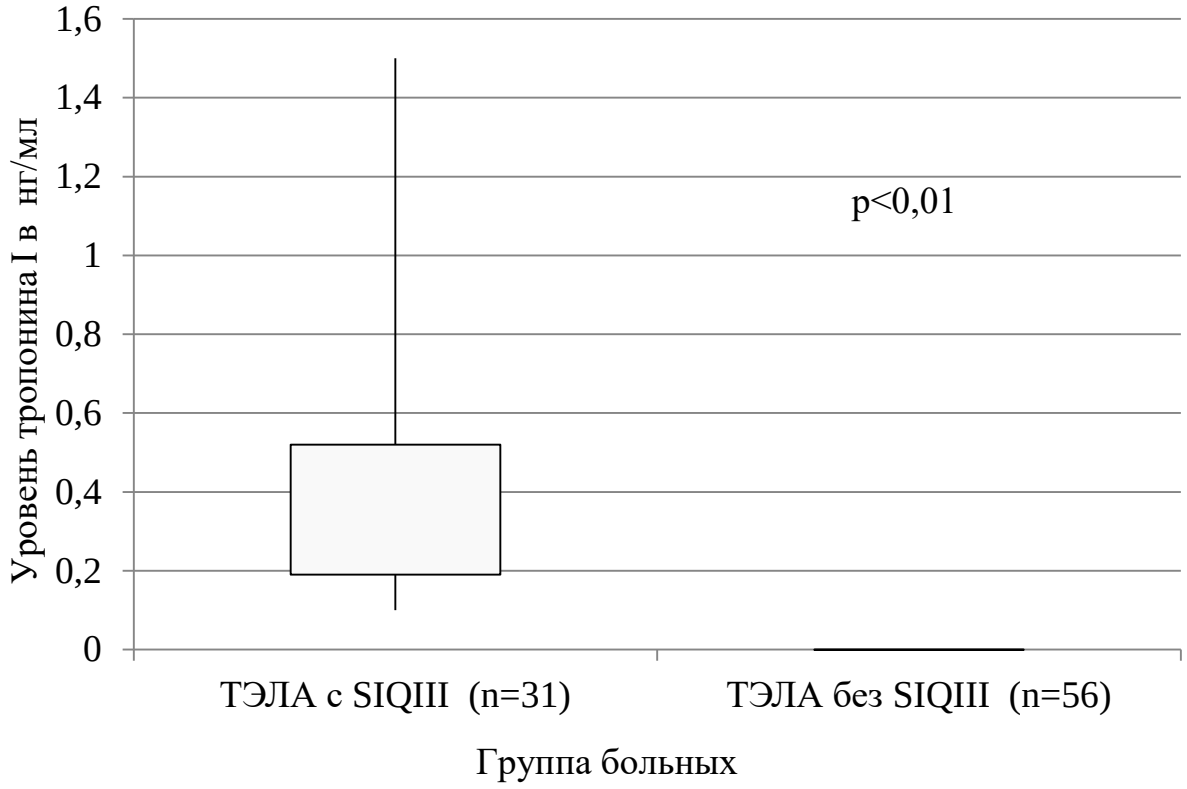


Рис. 4.7 Распределение уровней тропонина I у больных ТЭЛА с признаками перегрузки правых отделов сердца и без них.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у 67,7% пациентов в группе ТЭЛА с S_IQ_{III} был выше референсных значений и колебался в диапазоне от 600 мг/л до 3300 мг/л, в среднем 2303,1±689,3 мг/л. В группе больных ТЭЛА без S_IQ_{III} лишь у 10% пациентов уровень NT-proBNP был выше референсных значений и колебался в диапазоне от

600 мг/л до 1240 мг/л, в среднем 795,4±162,5 мг/л, что достоверно меньше чем у пациентов в группе ТЭЛА с S_IQ_{III} (p<0,01) (Рисунок 4.8).

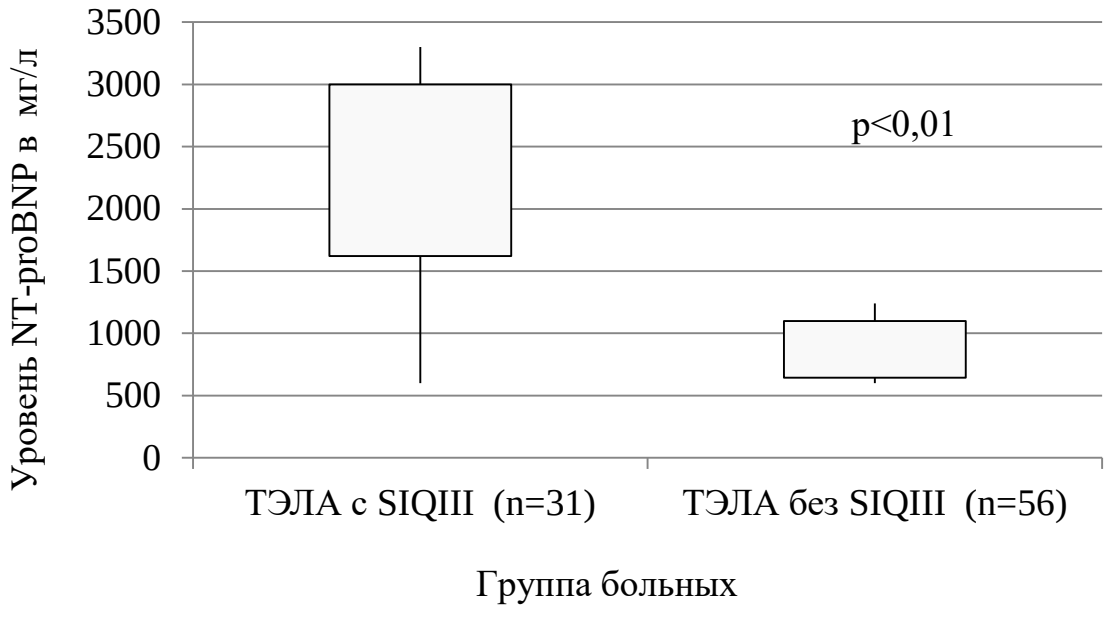


Рис. 4.8. Распространенность уровней NT-proBNP у больных ТЭЛА с признаками перегрузки правых отделов сердца и без них.

Более значимые повышения уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида у больных первой группы свидетельствуют о большей степени выраженности перегрузки правых отделов сердца, чем у пациентов второй группы.

При оценке динамики уровня NT-proBNP установлено, что у пациентов первой группы значения данного маркера был значительно выше, чем у пациентов второй группы и составлял в первые сутки 2303,1±689,3 нг/мл и 795,4±162,5 нг/мл соответственно (p<0,01), во вторые 1125,4±371,2 нг/мл и 561,8±101,1 нг/мл соответственно (p<0,01), на третьи 861,2±143,1 нг/мл и 504,2±104,2 нг/мл соответственно (p<0,01).

При оценке динамики Д-димера установлено, что у пациентов первой и второй групп сравнения уровень Д-димера колебался в диапазоне от 0,7 до 5 нг/мл, а средние значения были практически одинаковыми и составляли в первые-вторые сутки 3,6±1,3 нг/мл и 3,5±1,1 нг/мл соответственно (p=0,70); на третьи-четвертые 2,2±1,9 нг/мл и 2,5±1,8 нг/мл соответственно (p=0,47), на пятые-шестые 2,6±1,6 нг/мл и 2,1±1,4 нг/мл

соответственно (p=0,13), на седьмые-восьмые 2,0±1,9 нг/мл и 2,0±1,7 нг/мл соответственно(p=0,99), на девятые- десятые 2,0±1,4 нг/мл и 2,0±1,5 нг/мл соответственно (p=0,99), на одиннадцатые-двенадцатые сутки 1,7±0,9 нг/мл и 1,8±1,0 нг/мл соответственно (p=0,64). Установлена слабая корреляционная зависимость объема поражения легочного русла и уровня Д-димера в сравниваемых группах, r=0,11 и r=0,1 (p=0,97).

4.6. Сопоставление ЭКГ критериев тромбоэмболии легочной артерии с клинической картиной заболевания

Общепринятым считается, что изменения на ЭКГ не коррелируют с тяжестью состояния пациентов с ТЭЛА и объемом поражения легочного русла. Однако нами установлено, что у больных в первой группе достоверно чаще, чем во второй, отмечались такие клинические признаки ТЭЛА как пресинкопальное и синкопальное состояния, одышка, цианоз, тахикардия с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, акцент 2 тона над легочной артерией (Рисунок 4.9.).

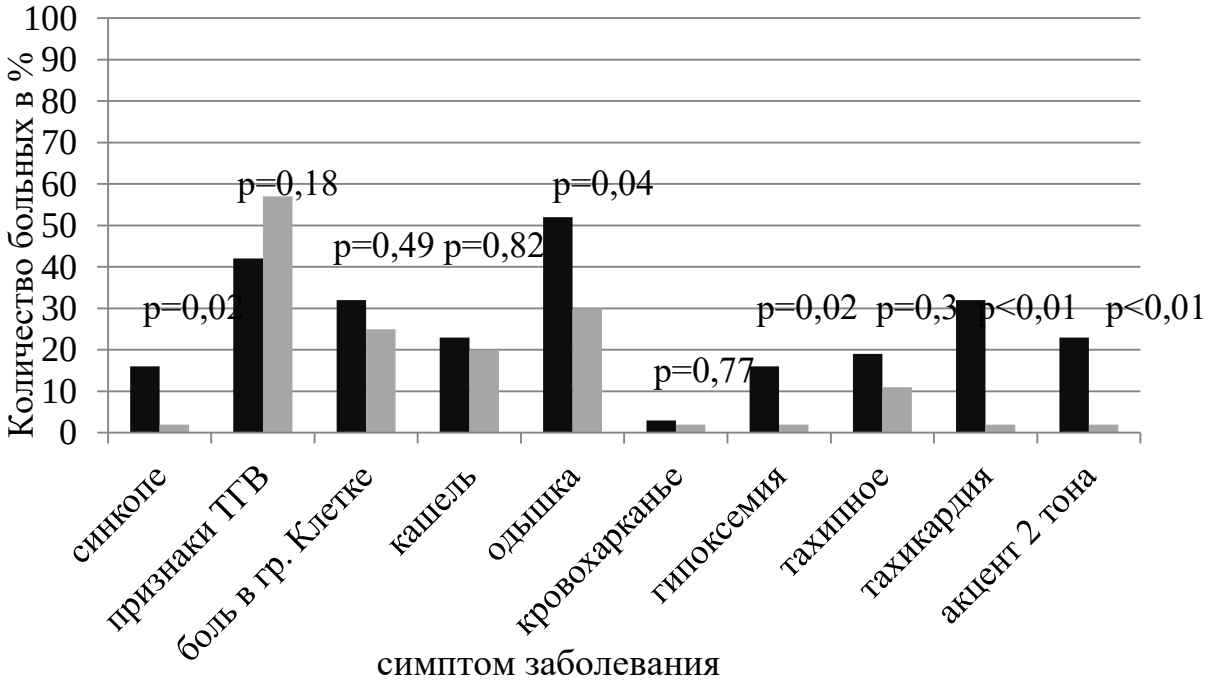


Рис. 4.9. Сравнение распространенности клинических симптомов ТЭЛА у пациентов в группах ТЭЛА с S_IQ_{III} и без S_IQ_{III}.

Это было подтверждено при проведении корреляционного анализа динамики ЭКГ изменений у пациентов в группе больных ТЭЛА с S_IQ_{III} и клиническими симптомами. Установлена значимая корреляция с одышкой r=0,58, умеренная – с пре- и синкопальным состоянием r=0,39 и гипоксемией r=0,31. У пациентов в группе ТЭЛА без S_IQ_{III} установлена только низкая корреляционная зависимость ЭКГ критериев с теми же клиническими симптомами: r=0,13, r=0,14, r=0,15 соответственно (p=0,03).

При сравнении распространенности таких наиболее часто встречаемых факторов риска как: перенесенные в течение 2 месяцев до развития ТЭЛА перелом голени или оперативное лечение; хроническая сердечная и дыхательная недостаточность; онкологические заболевания поджелудочной железы, желудка, молочных желез, легких; ограничение двигательной активности более 48 часов по предписанию врача или вследствие неврологического дефицита; ожирение с индексом массы тела более 29; варикозная болезнь вен нижних конечностей с признаками венозной недостаточности, применение оральных контрацептивов, наличие тромбофилии – достоверных различий не получено ни по одному из показателей (Табл. 4.6).

Таким образом, было установлено, что у 35,6% пациентов ТЭЛА имели место ЭКГ критерии, свидетельствующие о наличии острой перегрузки правых отделов сердца с последующим их регрессом на фоне терапии в условиях стационара. У этих пациентов достоверно чаще, чем у пациентов второй группы сравнения установлен уровень проксимальной окклюзии на уровне долевых, реже главных и сегментарных артерий. А у пациентов ТЭЛА без ЭКГ симптомов превалировала обтурация сегментарных артерий.

Установлено, что признаки перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ и ЭхоКГ, сопровождающиеся более выраженным повышением уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида, значимой клинической симптоматикой появляются при поражении двух и более

долевых, или десяти сегментарных артерий. При этом поражение правой верхнедолевой и среднедолевой артерий следует учитывать как 1 полноценную долевую артерию, только при их сочетанном поражении. Это косвенно подтверждается и тем, что у этих больных источником достоверно чаще были вены бедренно-подколенного сегмента, в то время как у больных ТЭЛА без ЭКГ симптомов заболевания – вены голеней или источник был не установлен.

Таблица 4.6

Распространенность факторов риска заболевания у пациентов в группах ТЭЛА с S_IQ_{III} и без S_IQ_{III}.

Фактор риска	Группа больных		p
	ТЭЛА с S_IQ_{III} (n=31)	ТЭЛА без S_IQ_{III} (n=56)	
Перелом голени или бедра	3,2%	3,6%	0,88
Оперативное лечение	12,9%	10,7%	0,39
Ограничение двигательной активности	35,4%	35,7%	0,46
Онкология	19,3%	23,2%	0,33
Контрацептивы	3,2%	1,8%	0,38
Тромбофилия	6,5%	1,8%	0,12
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	16,1%	18%	0,41
Индекс массы тела более 29	35,4%	26,8%	0,22
Хронические заболевания легких с ХДН	6,5%	8,9%	0,37
Хроническая сердечная недостаточность	22,5%	28,6%	0,34

Глава 5. Определение параметров для усовершенствования критериев тактики лечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

5.1. Инструментальная диагностика тромбоэмболии легочной артерии

5.1.1. КТ-ангиопульмонография

Нами установлено, что среди больных с подозрением на ТЭЛА, диагноз подтверждается данными КТ-ангиопульмонографии у 30-35% (Табл. 5.1).

Таблица 5.1

Частота КТ-ангиопульмонографии в период с 2012 по 2017г.

Год	Количество пациентов направленных на КТ-АПГ с подозрением на ТЭЛА	Количество пациентов с достоверно доказанной ТЭЛА
2012	188	33%
2013	192	35,4%
2014	185	32,6%
2015	174	36,2%
2016	182	30,8%
2017	196	34,2%

5.1.1.1. Частота поражения ветвей легочных артерий тромботическими массами

У больных тромбоэмболией легочных артерий поражается чаще всего большое количество сосудов в разных бассейнах кровоснабжения легких. С целью уточнения наиболее частой локализации ТЭЛА был проведен анализ распространенности тромботических масс в просветах сосудов (Табл. 5.2).

Таблица 5.2

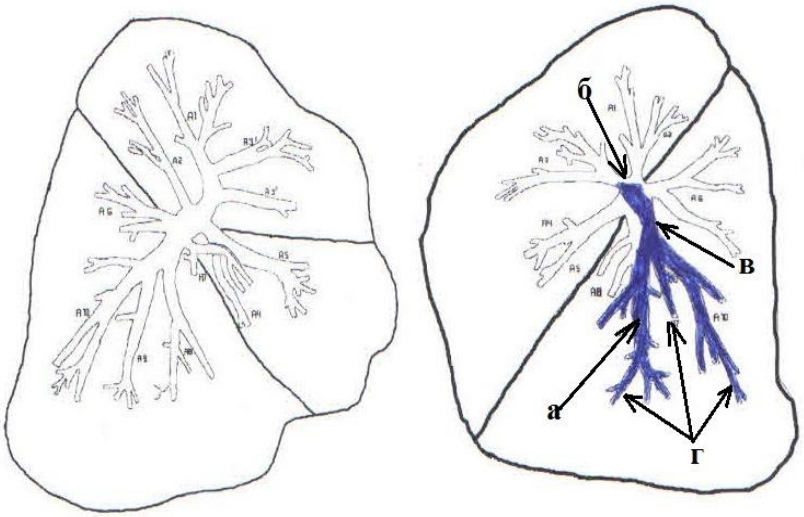
Частота поражения ветвей легочных артерий тромботическими массами

n=371				
Легкое	Вид долевой артерии	Частота поражения	Уровень сегментарной артерии	Частота поражения
правое	Верхнедолевая	12%	1	31%
			2	34%
			3	38%
	среднедолевая	9%	4	29%
			5	33%
	нижнедолевая	32%	6	44%
			7	29%
			8	42%
			9	56%
			10	59%
левое	верхнедолевая	26%	1	16%
			2	17%
			3	30%
			4	20%
			5	23%
	нижнедолевая	25%	6	28%
			7	14%
			8	42%
			9	48%
			10	44%

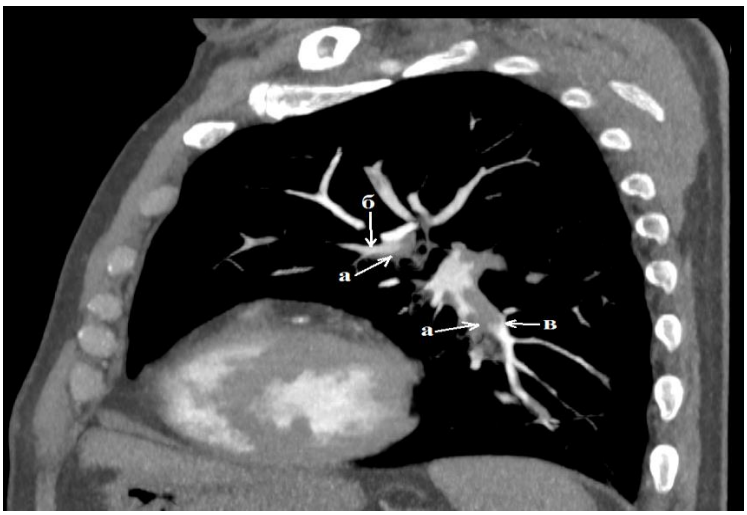
При рассмотрении частоты поражения долевых артерий установлено, более редкое поражение правых верхне- и среднедолевой артерий, чем правой нижнедолевой и левых верхне- и нижнедолевых артерий ($p<0,01$). Однако, принимая во внимание малый объем кровоснабжаемых тканей легких в бассейне этих артерий, если их суммировать, то статистически достоверная разница нивелируется. В тоже время установлено, что тромботические массы встречались достоверно чаше в нижних сегментарных артериях правого и левого легких, чем в верхних сегиентарных артериях ($p<0,05$).

5.1.1.2. Определение значимости степени сужения просвета ветвей легочной артерии

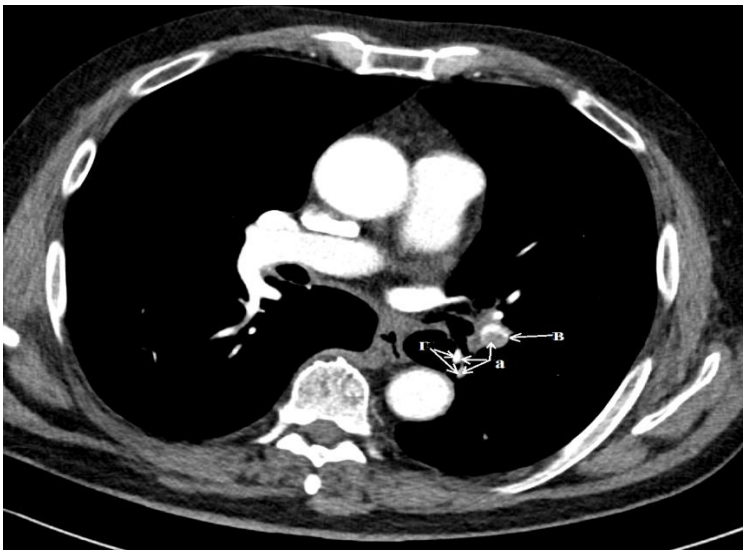
По результатам КТ-ангиопульмонографии нередко встречается неполная обтурация просвета ветвей легочной артерии любого порядка. Такие поражения, даже при наличии тромботических масс в главных легочных артериях часто не приводят к тяжелым нарушениям гемодинамических показателей или появлению клинических или инструментальных признаков заболевания. Это подтверждает тот факт, что не каждый тромб, находящийся в сосудах малого круга кровообращения приводит к выраженным нарушениям кровотока и гемодинамических показателей с клиническими проявлениями (Рисунок 5.1, Рисунок 5.2).



А.

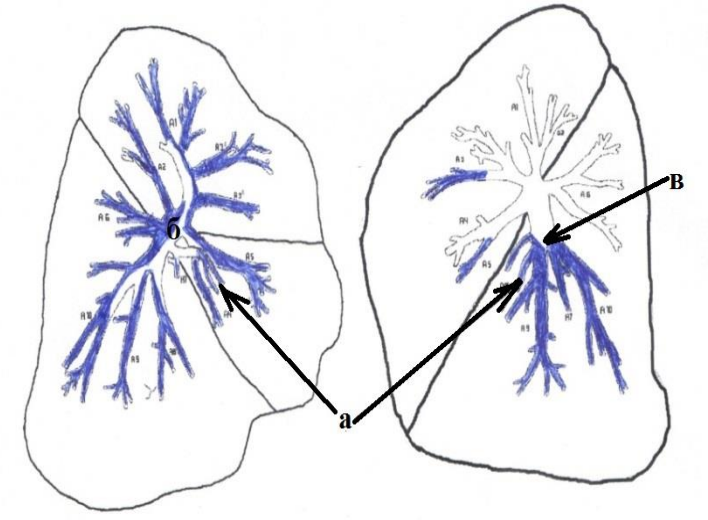


Б.

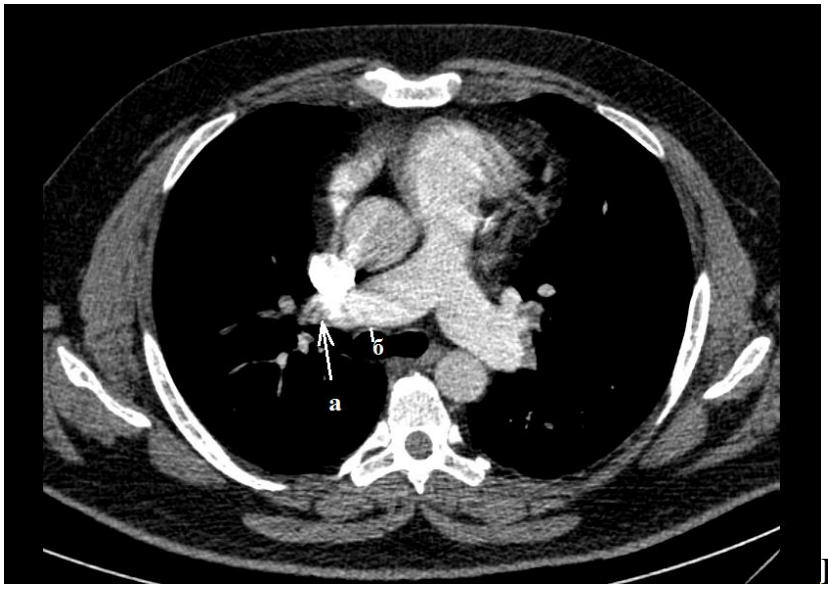


В.

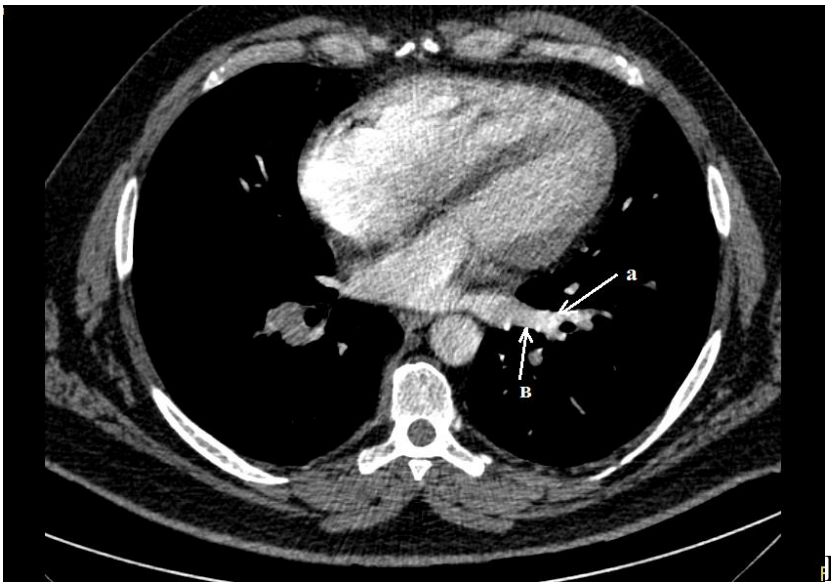
Рис. 5.1. Схема (А) и КТ-ангиопульмонография ТЭЛА: пристеночные тромботические массы (а) в (Б) левой верхнедолевой артерии (б) и нижнедолевой артерии (в) с окклюзией сегментарных (г) артерий 8, 9 и 10 сегментов (В)



А.



Б.



В.

Рис. 5.2. КТ-ангиопульмонограмма и схема (А): тромботические массы (а) справа (Б) практически полностью перекрывающие просвет главной легочной артерии (б) в дистальных отделах; слева (В) в нижнедолевой артерии (в) с распространением на 8, 9, 10 сегментарные артериии.

На основании результатов КТ-ангиопульмонографии у больных ТЭЛА была проанализирована частота поражения ветвей легочных артерий с объемом сужения просвета сосуда от пристеночного тромбоза до полной окклюзии (Табл. 5.3).

Таблица 5.3

Распределение больных по степени и проксимальному уровню обструкции легочного русла

Проксимальное наличие тромботических масс в легочных артериях	Объем обструкции						Всего	
	Менее 50%		50-90%		90%-100%			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Главные	31	8,4	46	12,4	14	3,8	91	24,6
Долевые	62	16,7	109	29,3	54	14,6	225	60,6
Сегментарные	19	5,1	13	3,5	23	6,2	55	14,8
Всего	112	30,2	168	45,2	91	24,6	371	100

При оценке взаимосвязи степени обтурации главных легочных артерий с ЭКГ и ЭхоКГ критериями перегрузки правых отделов сердца установлено, что у больных с наличием тромботических масс суживающих просвет сосуда менее чем на 50% ни у одного из больных не было никаких симптомов за исключением незначительной легочной гипертензии по данным ЭхоКГ, которая была у 12,9% пациентов, и в среднем составляла 31,1±0,7 мм рт. ст. При проведении корреляционного анализа у пациентов данной подгруппы установлена слабая взаимосвязь такого объема поражения главной легочной артерии со всеми ЭКГ и ЭхоКГ признаками перегрузки правых отделов сердца. Не установлено значимой корреляционной зависимости у этих пациентов ни с одним из таких клинических симптомов, как наличие синкопального или пресинкопального состояния, одышки, кашля, болевого синдрома в грудной клетке, кровохарканья, гипоксемии, набухания вен шеи, акцента 2 тона над легочной артерией, увеличение размеров печени.

У больных с обтурацией 50%–90% просвета главной легочной артерии были установлены следующие ЭхоКГ критерии перегрузки

правых отделов сердца: дилатация правого желудочка более 3 см – у 17,4% больных, дилатация правого предсердия более 65мл. – у 26,1%, гипокинезия миокарда правого желудочка – у 8,7%, трикуспидальная регургитация более 2 степени – у 17,4%, расширение нижней полой вены более 25 мм – у 23,9%, легочная гипертензия более 30 мм рт. ст. была у всех пациентов и в среднем составляла 61,7±13,2 мм рт. ст.

При определении корреляционной зависимости наличия тромботических масс на 50%–90% перекрывающих просвет главной легочной артерии и ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца установлена умеренная корреляционная зависимость по показателям дилатация правого желудочка более 3 см, дилатация правого предсердия более 65мл. и легочная гипертензия более 30 мм рт. ст. (r=0,32, r=0,33 и r=0,35 соответственно).

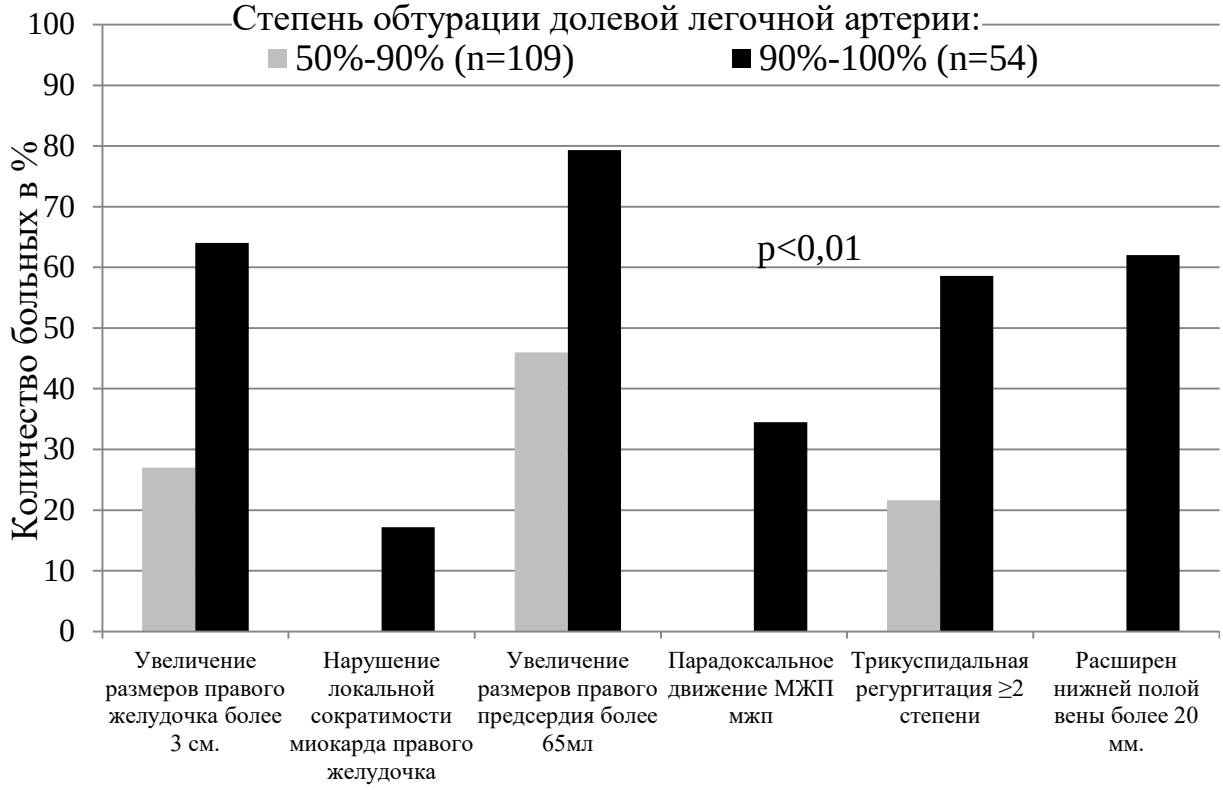
ЭКГ критерии перегрузки правых отделов сердца представлены у этой группы больных со следующей частотой: симптом S_IQ_{III} и отрицательные зубцы Т в отведениях V_1–V_3 – с одинаковой частотой в 26,1%, признаки блокады правой ножки пучка Гиса – у 15,2%.

При проведении анализа корреляции установлена умеренная корреляционная зависимость объема поражения с симптом S_IQ_{III} (r=0,31) и наличием отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3 (r=0,36), слабая с признаками блокады правой ножки пучка Гиса (r=0,14). Кроме того, установлено наличие умеренной корреляционной связи объема обтурации главной легочной артерии и таких клинических симптомов, как пре- и синкопальное состояние (r=0,34), признаки гипоксемии (r=0,31), значимой связи – увеличение размеров печени (r=0,65).

При анализе взаимосвязи ЭКГ и ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца и клинической симптоматики с объемом поражения сосудистого русла на уровне долевых легочных артерий установлено, что у больных с обструкцией менее 50% просвета сосуда ЭКГ и ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца встречались крайне редко, за

исключением умеренной легочной гипертензии, которая была у 51,9% больных и в среднем составляла 37,8±5,7 мм рт. ст. Отсутствие значимости такого объема поражения подтверждается результатами корреляционного анализа, при котором установлена слабая корреляционная зависимость со всеми ЭКГ и ЭхоКГ признаками, клиническими симптомами.

У больных в группах с сужением просвета долевых легочных артерий на 50%–90% и 90%–100% были установлены следующие ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца: дилатация правого желудочка более 3 см, нарушение локальной сократимости миокарда правого желудочка, дилатация правого предсердия более 65 мл, трикуспидальная регургитация более чем 2 степени, легочная гипертензия более 30 мм рт. ст., расширение нижней полой вены более 25 мм Встречаемость их зависела от объема обтурации. (Рисунок 5.3).



ЭхоКГ признак перегрузки правых отделов сердца

Рис. 5.3. Распространенность ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у пациентов с ТЭЛА с различной степенью обтурации долевых легочных артерий

Однако достоверной разницы ни по одному из ЭхоКГ показателей в этих группах не установлено (p>0,05). Это подтверждается результатами корреляционного анализа (Табл. 5.4).

Таблица 5.4.

Корреляция ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с различной степенью обтурации долевых легочных артерий

ЭхоКГ признак перегрузки правых отделов сердца	Степень обтурации		p
	50%-90% (n=109)	90%-100% (n=54)	
Увеличение размеров ПЖ более 3 см	0,46	0,65	0,11
Нарушение сократимости миокарда ПЖ	0,4	0,33	0,63
Увеличение размеров ПП более 65мл	0,34	0,48	0,32
Трикуспидальная регургитация более 2 ст.	0,16	0,27	0,49
Пролабирование межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка	0,1	0,24	0,39
Расширен нижней полой вены более 20 мм	0,19	0,35	0,31

У больных с 90%–100% стенозированием долевых артерий установлена статистически незначимая более выраженная корелляционная связь с признаками перегрузки правых отделов сердца. В пользу того, что окклюзия долевых артерий приводит к более выраженным перегрузкам правого желудочка, по сравнению с другими видами обструкции на данном уровне, косвенно свидетельствует наличие у пациентов этой группы умеренной корреляционной связи с расширением нижней полой вены, чего не отмечалось в других группах с тромботическими массами на уровне долевых легочных артерий.

Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст. установлена практически у всех больных и зависела от объема внутрисосудистого поражения (Рисунок 5.4).

ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца (наличие глубоких зубцов S_I и Q_{III}, появление отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3, признаков блокады правой ножки пучка Гиса) регистрировались у пациентов обеих групп сравнения только при поражении более двух долевых артерий, в среднем 2,4±0,2, 2,6±0,7 соответственно (Рисунок 5.5).

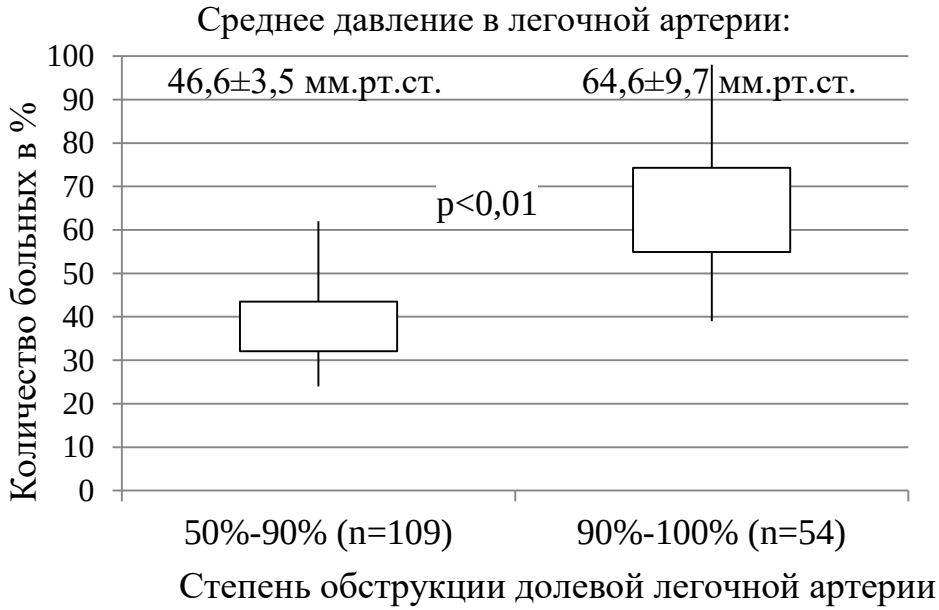


Рис. 5.4. Распределение уровней давления в легочной артерии у больных ТЭЛА с различной степенью обтурации долевых легочных артерий

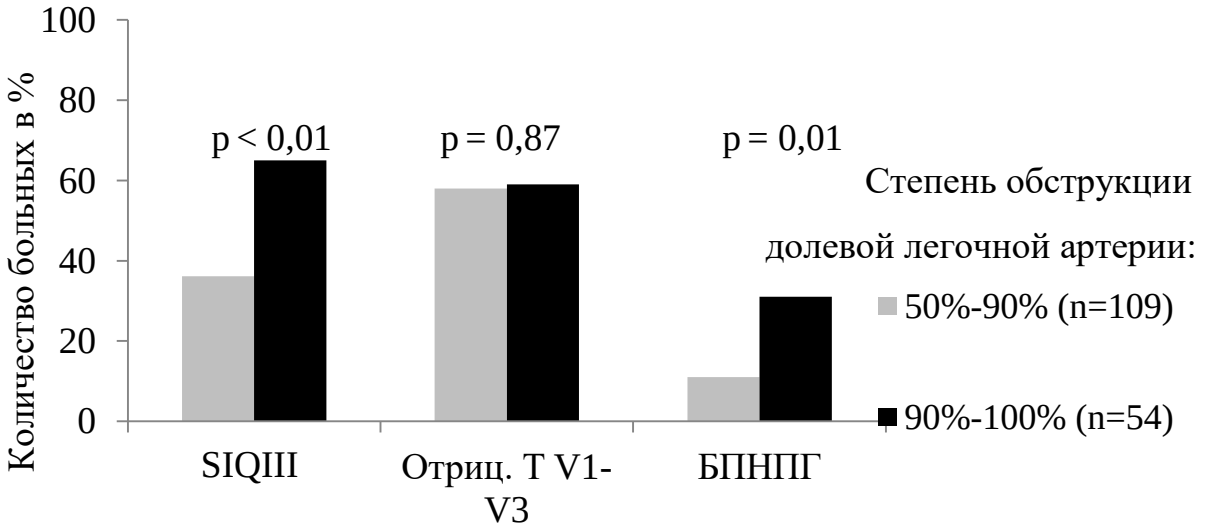


Рис. 5.5. Распространенность ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у пациентов с ТЭЛА с различной степенью обтурации долевых легочных артерий

В группе больных с 90%–100% стенозированием долевых артерий статистически значимо чаще отмечали наличие глубоких зубцов S в I отведении и Q в III отведении, блокада правой ножки пучка Гиса, а отрицательные зубцы Т в V_1–V_3 в обеих группах регистрировали практически с одинаковой частотой.

Это подтверждалось результатами корреляционного анализа, при котором установлена умеренная корреляционная связь наличия отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3 у больных с наличием тромбов перекрывающих сосуд на 50%–90% или 90%–100% (r=0,39 и r=0,44). Нами установлена умеренная корреляционная зависимость у больных с 90%–100% стенозированием сосудов на уровне долевых артерий и наличием на ЭКГ глубоких зубцов S_IQ_{III} отведениях (r=0,35) (Табл. 5.5).

Таблица 5.5.

Корреляция ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с различной степенью обтурации долевых артерий

Степень обтурации долевой артерии	ЭКГ критерий перегрузки правых отделов сердца		
	S_IQ_{III}	Отриц. Т V_1-V_3	БПНПГ
50%-90% (n=109)	0,19	0,44	0,11
90%-100% (n=54)	0,35	0,39	0,1
p	0,31	0,72	0,95

У больных ТЭЛА в анализируемых группах установлена корреляционная зависимость объема обтурации долевых легочных артерий и таких симптомов как наличие синкопального или пресинкопального состояния, набухания вен шеи, кровохаркания, гипоксемии, увеличение размеров печени. Такие симптомы как одышка, кашель, боль в грудной клетке, акцент 2 тона над легочной артерией не имели корреляционной значимой связи со степенью стенозирования просвета долевых артерий (Табл. 5.6).

Таблица 5.6.

Корреляционная зависимость клинических симптомов ТЭЛА и различной степени обтурации долевых легочных артерий

Симптом	Степень обтурации долевой легочной артерии		p
	50%-90% (n=109)	90%-100% (n=54)	
(Пре-) синкопальное состояние	0,65	0,55	0,36
Боль грудной клетке	0,1	0,05	0,77
Кашель	0,26	0,14	0,46
Одышка	0,1	0,06	0,79
Кровохарканье	0,32	0,36	0,79
Гипоксемия	0,4	0, 36	0,78
Набухание вен шеи	0,26	0,38	0,43
Тахипное	0,15	0,07	0,63
Акцент 2 тона над легочной артерией	0,18	0,21	0,86
Увеличение размеров печени	0,14	0,41	0,09

У больных со стенозированием менее 50% просвета сегментарных артерий, ни в одном случае не было ЭКГ и ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца. Клиническая картина у таких больных была стертая. При корреляционном анализе установлена только слабая зависимость такого объема поражения и симптомов ТЭЛА.

У больных в группах со стенозированием 50%–90% и 90%–100% имели место практически одинаковые ЭхоКГ и ЭКГ критерии перегрузки правых отделов сердца. Вероятнее всего это связано с малым калибром сосудов на данном уровне, а значит, даже малое количество тромбов может значительно нарушить ток крови по артериям на данном уровне.

У больных ТЭЛА с сегментарным уровнем поражения и сужением просвета сосуда от 50% до 100%, по данным ЭхоКГ, дилатация правого желудочка более 3 см была у 14,3%, дилатация правого предсердия более 65мл – у 26,2%, легочная гипертензия более 30 мм рт. ст. – у 54,3% и составляла в среднем 36,9±11,2 мм рт. ст. Нарушение локальной сократимости миокарда правого желудочка, расширение нижней полой вены более 25 мм не отмечалась ни у одного из больных. При проведении корреляционного анализа ни с одним из симптомов ЭхоКГ не установлено значимой корреляционной связи.

ЭКГ симптомы перегрузки правых отделов сердца встречались с одинаковой частотой у больных с обструкцией от 50% до полной окклюзии просвета сегментарной артерии. Симптом S_IQ_{III} был у 14,3%, наличие отрицательных зубцов Т в отведениях V_1–V_3 – у 54,3%, признаки блокады правой ножки пучка Гиса – у 54,3%. При проведении корреляционного анализа установлена слабая корреляционная связь ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца (r=0,13, r=0,18 и r=0,28 соответственно).

Корреляционный анализ установил только слабую зависимость такого объема поражения и симптомов ТЭЛА. Вместе с тем установлено, что чем больше артерий поражено тромботическими массами, тем более вероятно наличие у пациента ЭКГ, ЭхоКГ и клинических симптомов ТЭЛА. Это подтверждено корреляционным анализом, при котором установлена умеренная корреляционная зависимость ЭКГ (r=0,35), ЭхоКГ (r=0,31) и клинических симптомов ТЭЛА (r=0,38) при суммарном количестве 11,4±1,1 пораженных сегментарных артерий.

Таким образом, было установлено, что у больных ТЭЛА на всех уровнях проксимального наличия тромботических масс обтурирующих просвет менее чем на 50% не установлено ЭКГ и ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца, а значит можно утверждать, что такой объем поражения не является гемодинамически значимым.

Стенозирование просвета главной легочной артерии на 50%–90% приводит к перегрузке правых отделов сердца и значительному повышению давления в легочной артерии, в среднем 61,7±13,2 мм рт. ст. Более высокая степень обтурации на данном уровне сопряжена с высокой вероятностью летального исхода.

У больных с наличием тромботических масс в долевых артериях от 50% до полной окклюзии выраженность ЭКГ и ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца и клинической симптоматики коррелирует с выраженностью внутрисосудистой окклюзии.

У пациентов с сегментарным поражением появление признаков перегрузки правых отделов сердца зависит не столько от степени внутрисосудистой обструкции, сколько от количества пораженных сегментарных артерий.

Исходя из того, что при проведении КТ-ангиопульмонографии было установлено, что у больных ТЭЛА нередко имеет место не окклюзия, а пристеночный тромбоз легочных артерий в разной степени суживающий просвет сосуда. Эмболическая окклюзия у таких пациентов, как правило, находится в артериях расположенных дистальнее. Так, например, при наличии пристеночно расположенных тромботических масс в главной легочной артерии с распространением на одну из долевых, может приводить к окклюзии одной или нескольких сегментарных артерий в данном бассейне кровоснабжения. Соответственно такой объем поражения не будет приводить к нарушениям гемодинамики.

Исходя из этого, можно утверждать, что целесообразнее оценивать суммарное выключение кровотока в сегментарных артериях. Как известно, легочное русло суммарно представлено 20 сегментарными артериями. Окклюзия одной из главных легочных артерии приводит к отсутствию кровотока суммарно в 10 сегментарных артериях. Для того, чтобы учитывать и анатомическое расположение пристеночного тромбоза, который может при прогрессировании заболевания приводить и к

окклюзии более проксимально расположенных артерий, предложена таблица, в которой наглядно можно представить объем и уровень поражения легочного русла (Табл. 5.7).

Таблица 5.7

Таблица учета уровня и количества пораженных артерий, а также степени их обтурации у больных ТЭЛА

Вид главной артерии	Степень обтурации (%)	Вид долевой артерии	Степень обтурации (%)	Вид сегментарной артерии	Степень обтурации (%)
Правая	90-100	верхнедолевая	90-100	1	>50
					<50
				2	>50
					<50
			50-90 <50	3	>50
					<50
	50-90	среднедолевая	90-100	4	>50
					<50
			50-90 <50	5	>50
					<50
		нижнедолевая	90-100	6	>50
					<50
				7	>50
					<50
				8	>50
	<50				<50
			50-90 <50	9	>50
					<50
				10	>50
					<50
Левая	90-100	верхнедолевая	90-100	1	>50
					<50
				2	>50
					<50
				3	>50
					<50
	50-90	верхнедолевая	50-90 <50	4	>50
					<50
				5	>50
					<50

Таблица 5.7 (продолжение)

Вид главной артерии	Степень обтурации (%)	Вид долевой артерии	Степень обтурации (%)	Вид сегментарной артерии	Степень обтурации (%)
Левая	<50	нижнедолевая	90-100	6	>50
					<50
				7	>50
					<50
				8	>50
					<50
			50-90	9	>50
			<50		<50
				10	>50
					<50

При проведении распределения больных ТЭЛА с учетом уровня, количества пораженных артерий и степени их обструкции по данной таблице было установлено, что у 143 больных было отсутствие кровотока в 10 и более сегментарных артериях. Такой объем поражения трактовался как массивный, так как он суммарно был сопоставим с окклюзией одной главной легочной артерии. У остальных 228 больных была немассивная ТЭЛА, с объемом нарушения кровоснабжения менее чем в 10 сегментарных артериях. У больных в обеих группах сравнения был определен уровень проксимального наличия тромботических масс с разной степенью внутрисосудистой обструкции (Табл. 5.8).

Таблица 5.8

Распределение проксимального уровня тромботических масс у больных ТЭЛА с массивным и немассивным поражением

Группа больных	Уровень наличия тромботических масс в легочных артериях		
	главные	долевые	сегментарные
Массивная ТЭЛА (n=143)	53,7%	25,3%	21%
Немассивная ТЭЛА (n=228)	6,2%	82,5%	11,3%
p	<0,01	<0,01	<0,01

Было установлено, что для массивного поражения характерно более проксимальное наличие тромботических масс.

У больных с немассивным объемом поражения ни у одного из пациентов с наличием тромбов в главной легочной артерии объем ее обтурации не превышал 50%, то есть не был гемодинамически значимым. У пациентов с проксимальным наличием тромбов на уровне долевых артерий были пациенты (82,4%) у которых была в том числе окклюзия на данном уровне, но, как правило, это была одна артерия и при пересчете суммарного отсутствия кровотока к сегментарным артериям их количество не превышало 9 сегментарных артерий. Исключение составляли пациенты с окклюзией верхне- и среднедолевых артерий правого легкого, которые суммарно кровоснабжают 5 сегментов и сопоставимы с одной из долевых артерий (правой нижнедолевой, левыми верхне- и нижнедолевыми).

В отличии от группы с немассивным поражением артерий малого круга кровообращения в группе с массивным уровнем поражения чаще отмечалось более выраженная степень обструкции и большее количество проксимальнее расположенных артерий малого круга кровообращения. Так, из 53,7% пациентов с поражением главной легочной артерии у 77,9% обструкция составляла более 85% просвета сосуда. А у пациентов с гемодинамически значимой обструкцией долевых артерий было поражено более 2 сосудов данного порядка.

При проведении анализа зависимости проксимального уровня наличия тромботических масс и массивности ТЭЛА значимая корреляция установлена только при тромбозе главных и долевых артерий (r=0,62 и r=0,52 соответственно).

Клинический пример №1

Больной Л, 48 лет, 07.01.2018г. поступил в стационар с подозрением на острый коронарный синдром. Из анамнеза известно: инфарктов и инсультов не переносил. В анамнезе гипертоническая болезнь в течение 8 лет с максимальными цифрами АД 180/100 мм рт. ст. Адаптирован к АД

130/80 мм рт. ст. Толерантность к физической нагрузке до последнего времени была удовлетворительная. Настоящее ухудшение состояния в течение последних 2 дней, когда возникла тянущая боль и отечность в области внутренней поверхности бедра, появился и прогрессировал отек стопы, голени и бедра правой нижней конечности. Также отмечались одышка в покое и в значительной степени при минимальной физической нагрузке, гипотония, тахикардия. В течение первых двух дней заболевания терапии не получал, за медицинской помощью не обращался. В связи с отсутствием положительной динамики вызвал бригаду скорой медицинской помощи. Данная клиническая картина расценена как проявление острого коронарного синдрома, осложненного явлениями острой левожелудочковой недостаточности. Госпитализирован в стационар.

При поступлении состояние тяжелое. Жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха. Лежит с приподнятым изголовьем. Индекс массы тела - 38, ожирение 2 степени. Кожные покровы холодные при пальпации, бледные. Отмечается акроцианоз. Правая голень больше левой на 4 см, отечна. Симптомы Мозеса и Хоманса отрицательные с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 24 в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 88%. Тоны сердца звучные, ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 130 в минуту, ритм синусовый. Артериальное давление 95/62 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, наличие глубоких зубцов S_IQ_{III}, депрессия сегмента ST в II, III, V_4–V_6, отрицательные зубцы Т в V_1–V_2.

При обследовании установлено: тропонин I – 0,28нг/мл, Д-димер – более 3,8 нг/мл. Мозговой натрийуретический пептид – 862 пмоль/мл.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: окклюзивный тромбоз большой подкожной вены с переходом на общую бедренную и наружную подвздошную вены справа без признаков флотации.

ЭхоКГ: дилатация правого желудочка до 3,4 см, трикуспидальная регургитация 2 степени, среднее давление в легочной артерии 65 мм рт. ст.

КТ-ангиопульмонография: наличие тромботических масс в правых верхне-, средне-, нижнедолевой, с распространением на сегментарные артерии S1–S10 и левых нижнедолевой с распространением к сегментарным S8–S10, а также в сегментарных артериях S3, S5.

Диагностирована ТЭЛА с источником из глубоких вен правой нижней конечности. ТЭЛА-ассоциированный риск смерти высокий, по шкале PESI – 108 баллов. Была выполнена тромболитическая теарпия препаратом «Актилизе» 100 мг с клиническим эффектом в виде уменьшения одышки и тахикардии, положительной динамикой по данным лабораторно-инструментального исследования: снижение давления в легочной артерии (по ЭхоКГ среднее давление в легочной артерии – 45 мм рт. ст.). КТ-ангиопульмонография через 18 дней после тромболитической терапии: тромботические массы в правых верхне-, нижнедолевой артериях с распространением к сегментарным артериям S 1, S3, S6, S9, S10, слева тромботические массы в S8–S10. Пациент через 19 дней был выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример №2

09.01.2018г. в ОРИТ была госпитализирована пациентка М., 77 лет. Поводом для госпитализации послужило выявление у пациентки на догоспитальном этапе тромбоза вен нижних конечностей на фоне интрадурального экстрамедуллярного объемного образование на уровне тела Th8 позвонка, вследствие чего у пациентки в течение последнего

месяца отмечалась выраженное ограничение подвижности, практически самостоятельно не передвигалась. Симптомов ТЭЛА у пациентки не было.

При поступлении состояние средней тяжести. Жалоб не предъявляет. Кожные покровы обычного цвета, нормальной влажности. Вены шеи не набухшие. Правая голень отечна. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Сатурация 97% без оксигенотерапии. Тоны сердца глухие, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 80 в минуту, ритм синусовый. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, патологических изменений не зарегистрировано.

Тропонин I – 0,007 нг/мл. Д-димер – более 5 нг/мл.

ЭхоКГ: расширение правых камер сердца (расширение правого желудочка до 3,5 см, правого предсердия – до 78 мл). Глобальная и региональная систолическая функция ЛЖ не нарушена. Клапанный аппарат без патологии. Повышение расчетного давления в легочной артерии. Легочная гипертензия – среднее давление легочной артерии 45 мм рт. ст.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей – тромбоз глубоких вен правой нижней конечности: вен голени, подколенной вены, поверхностной бедренной, общей бедренной вены с признаками флотации в общей бедренной вене более 5 см. Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности: вен голени, подколенной вены без признаков флотации.

КТ-ангиопульмонография – наличие тромба «наездника» в правой и левой главных легочных артериях, с распространением на верхние и нижние долевые артерии, а также среднедолевую артерию справа. Кроме

того, тромботические массы распространяются на S1,S2 и S7–S10 справа и S9, S10 слева.

Таким образом, диагностирована ТЭЛА с источником из глубоких вен правой нижней конечности. ТЭЛА-ассоциированный риск смерти умеренно-низким, по шкале PESI – 77 баллов. Была проведена терапия низкомолекулярными гепаринами.

Обращает на себя внимание то, что у пациентки во втором клиническом примере на первый взгляд объем поражения легочного русла был более выраженным, а также установлено более проксимальное наличие тромбов (тромб наездник в главных легочных артериях), чем в первом случае. При этом клиническая картина была более выражена у первого пациента. Это противоречие исчезает при пересчете объема поражения легочного русла с учетом отсутствия кровоснабжения в сегментарных артериях: у первого больного было выключено из кровотока 15 сегментарных артерий, а у второй пациентки – только 7 сегментарных артерий.

5.1.2. Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей

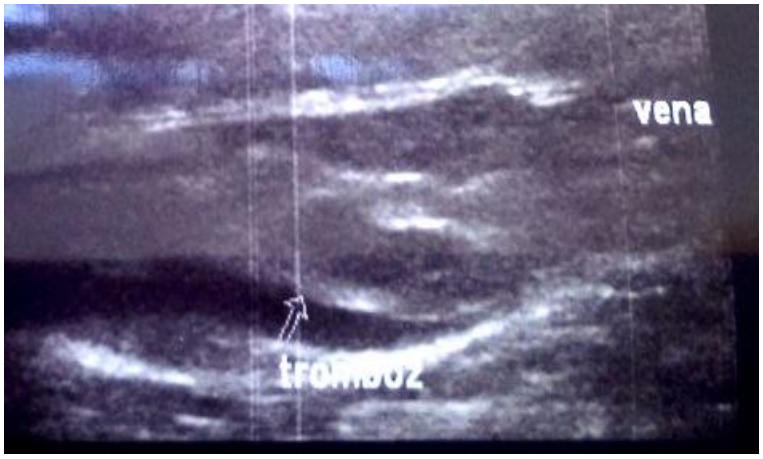
Источником тромботических масс у большинства больных ТЭЛА являются вены нижних конечностей. По данным ультразвукового дуплексного сканирования установлено, что у пациентов в группах с массивным и немассивным поражением легочного русла практически с одинаковой частотой источником являлись вены нижних конечностей, 80,3% и 73,6% соответственно (p=0,19).

Источником тромботических масс в системе вен нижних конечностей наиболее часто являются вены голеней, подколенного, бедренного, илео-феморального сегментов (Рисунок 5.6 а-г).

Не редкость и тромбоз в системе верхней полой вены, как источник ТЭЛА (Рисунок 5.6 д).

Окклюзивный тромбоз
Неокклюзивный тром
ВЕНА

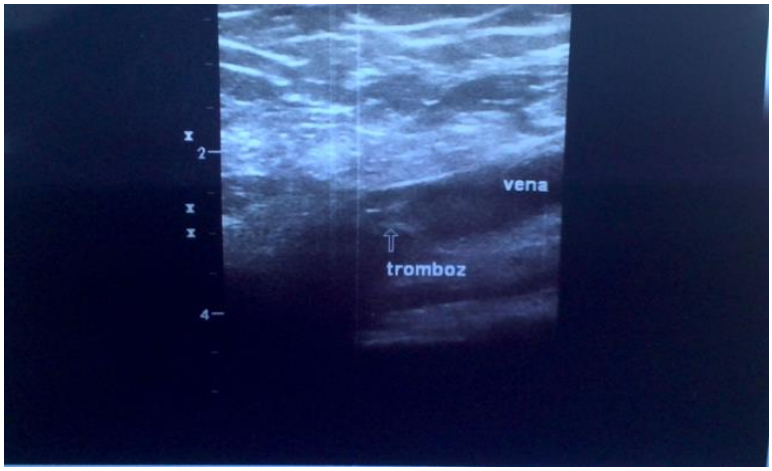
А.


vena
tromboz

Б.

ВЕНА
Флотирующий тромб

В.


vena
tromboz

Г.

Д.

Рис. 5.6 Ультразвуковая визуализация тромбоза на различных уровнях: А. окклюзивный и неокклюзивный тромбоз суральных вен; тромбоз поверхностной бедренной вены; Б. неокклюзивный тромбоз подколенной вены; В. флотирующий тромбоз общей бедренной вены; Г. окклюзивный тромбоз поверхностной бедренной вены; Д. не окклюзивный тромбоз подключичной вены справа.

Закономерно подтверждено, что для пациентов с немассивным объемом поражения легочного русла характерен тромбоз вен более малого калибра по сравнению с больными с массивной ТЭЛА. Так у больных с немассивной ТЭЛА достоверно чаще источником являлись тромбы из вен голеней ($p<0,01$), а у больных с массивным поражением малого круга кровообращения – тромбоз илео-феморального сегмента ($p=0,05$) (Табл. 5.9).

Эти же результаты подтверждены при анализе корреляционной зависимости между объемом поражения легочного русла и уровнем тромбоза вен нижних конечностей в сравниваемых группах. Для массивной ТЭЛА характерна значимая корреляционная связь с тромбозом на уровне илео-феморального сегмента ($r=0,53$), а для немассивной ТЭЛА – вен голеней ($r=0,65$) (Табл. 5.10).

Также среди источников у пациентов с немассивной ТЭЛА у 1,4% больных являлись вены верхних конечностей, по 2,9% – вены малого таза

и правое предсердие. У больных ТЭЛА с массивным поражением легочных артерий эти источники не встречались.

Таблица 5.9

Распределение уровня тромбоза вен нижних конечностей у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла

Группа больных	Уровень тромбоза (%)			
	Вены голеней	Подколенная вена	Бедренные вены	Илео-феморальный сегмент
Массивная ТЭЛА (n=143)	16,7	35,7	19,6	23,8
Немассивная ТЭЛА (n=228)	38,9	30,5	12,7	15,8
p	<0,01	0,29	0,07	0,05

Таблица 5.10

Корреляция уровней ТГВ как источник ТЭЛА у больных с массивной и немассивной ТЭЛА

Группа больных	Уровень тромбоза			
	Вены голеней	Подколенная вена	Бедренные вены	Илео-фемораль-ный сегмент
Массивная ТЭЛА (n=143)	0,31	0,34	0,41	0,53
Немассивная ТЭЛА (n=228)	0,65	0,49	0,36	0,24
p	<0,01	0.09	0,59	<0,01

5.1.3. Электрокардиография

Частота встречаемости ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА с массивным поражением малого круга кровообращения, представлена следующим образом: наличие глубоких зубцов S_IQ_{III} отмечено у 46,9%, появление отрицательных зубцов Т в V_1–V_3 отведениях – у 48,3%, признаков блокады правой ножки пучка Гиса было – у 27,3% пациентов. Эти же изменения на ЭКГ, но достоверно реже, были в группе пациентов ТЭЛА с немассивным поражением и составляли 4,4%, 21,9%, 22,8% (Рисунок 5.7.).

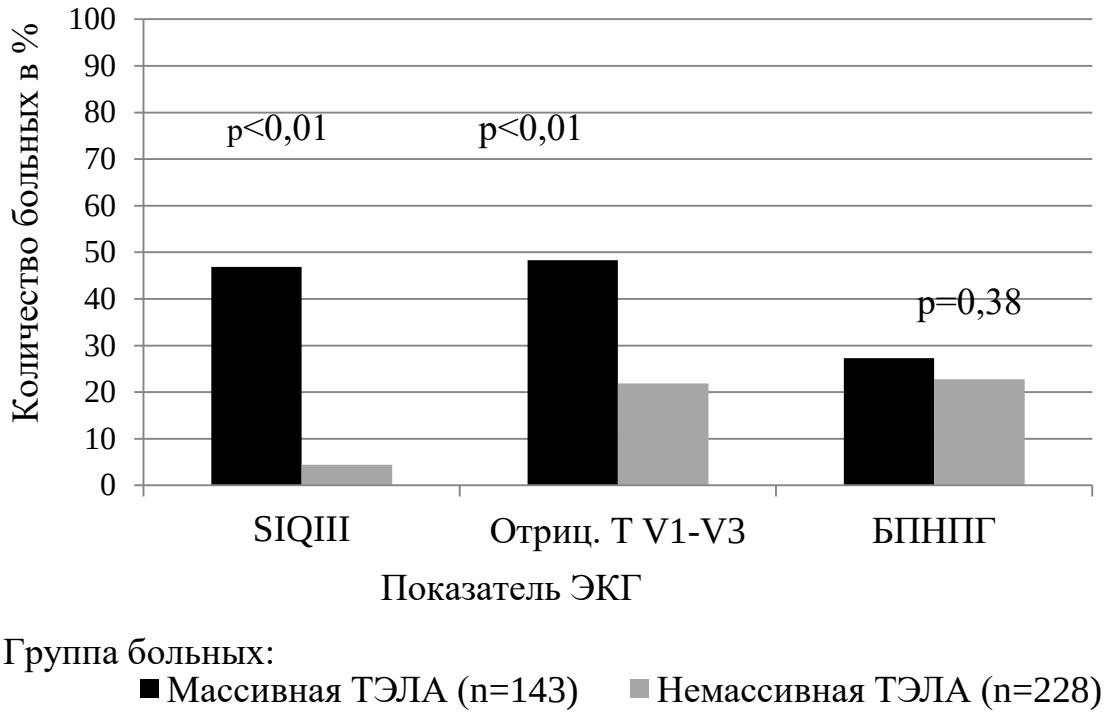


Рис.5.7 Распространенность ЭКГ критериев у больных ТЭЛА.

Типичные ЭКГ признаки ТЭЛА достоверно чаще представлены в группе больных с массивным поражением легочных артерий. Однако в разные сроки госпитализации от развития заболевания сочетание этих симптомов было различным. Максимальное сочетание ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца приходится на вторые сутки от развития заболевания. Установлена динамика ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с массивным поражением легочного русла (Табл. 5.11).

Таблица 5.11

Распространенность сочетания ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА

Сутки госпитализации	Сочетание показателей ЭКГ (%)											
	S_IQ_{III}, Отр. Т V_1-V_3, БПНПГ		p	S_IQ_{III}, Отр. Т V_1-V_3		p	Отриц. Т V_1-V_3, БПНПГ		p	S_IQ_{III}, БПНПГ		p
	Массивная (n=143)	Немассивная (n=228)		Массивная (n=143)	Немассивная (n=228)		Массивная (n=143)	Немассивная (n=228)		Массивная (n=143)	Немассивная (n=228)	
1-е	2,8	3,9	0,57	2,8	2,6	0,91	2,8	8,8	0,72	55,2	3,1	<0,01
2-е	83,9	3,9	<0,01	86,7	2,6	<0,01	86,7	11,8	<0,01	90,2	3,1	<0,01
3-е	18,8	3,9	<0,01	32,2	2,6	<0,01	76,9	14	<0,01	76,9	3,1	<0,01
4-е	6,3	3,9	0,32	12,6	2,6	<0,01	32,2	14	<0,01	32,2	3,1	<0,01
5-е	2,8	3,9	0,62	1,4	2,6	0,44	28,7	14	<0,01	2,8	3,1	0,91
6-е	2,8	3,9	0,62	1,4	2,6	0,44	28,7	14	<0,01	2,8	3,1	0,91
7-10-е	2,8	3,9	0,62	1,4	2,6	0,44	28,7	14	<0,01	2,8	3,1	0,91

У этой категории больных такой признак как наличие глубоких зубцов S в I отведении и Q в III в первые 2 суток от начала заболевания был у всех пациентов, с последующим снижением его к 5 суткам. Отрицательные зубцы Т в отведениях V_1–V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса наиболее часто регистрировались во вторые сутки от начала заболевания и сохранялись у значительной части больных при выписке из стационара.

У пациентов с немассивным поражением малого круга кровообращения закономерной динамики ЭКГ показателей не установлено.

Это же подтверждается анализом корреляционной зависимости объема поражения и динамики ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца, при котором у больных с немассивным поражением легочного русла установлена слабая (r=0,26), а при массивной ТЭЛА – значимая (r=0,64) корреляция.

Также установлено корреляционное значение каждого из ЭКГ симптомов ТЭЛА и массивностью заболевания (Табл. 5.12).

Таблица 5.12

Корреляция ЭКГ критериев ТЭЛА и массивности заболевания

Группа больных	Показатель ЭКГ		
	S_IQ_{III}	Отриц. Т V_1-V_3	БПНПГ
Массивная ТЭЛА (n=143)	0,39	0,35	0,27
Немассивная ТЭЛА (n=228)	0,11	0,18	0,21
p	<0,01	0,08	0,55

Таким образом, можно утверждать, что появление на ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с высокой долей вероятности свидетельствует о массивной ТЭЛА. Наибольшей значимостью обладают сочетание всех показателей или наличие на ЭКГ глубоких зубцов S_IQ_{III} и отрицательных зубцов Т в V_1–V_3. В меньшей степени в пользу массивности ТЭЛА свидетельствует наличие блокады правой ножки пучка Гиса в сочетании с другими симптомами.

5.1.4. Эхокардиография

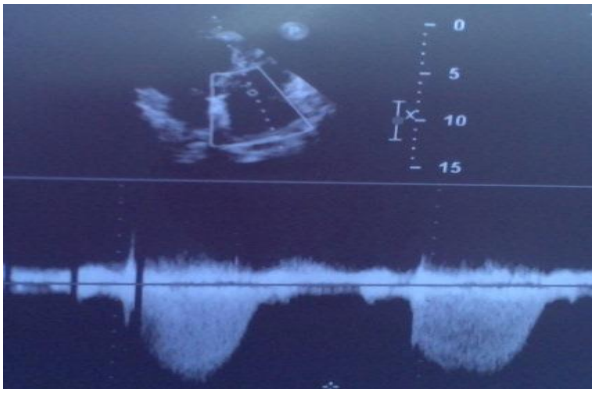
Выполнение ЭхоКГ не является методом исследования в качестве рутинного диагностического теста, подтверждающего наличие ТЭЛА, но

он имеет большое значение для определения степени перегрузки правых отделов сердца.

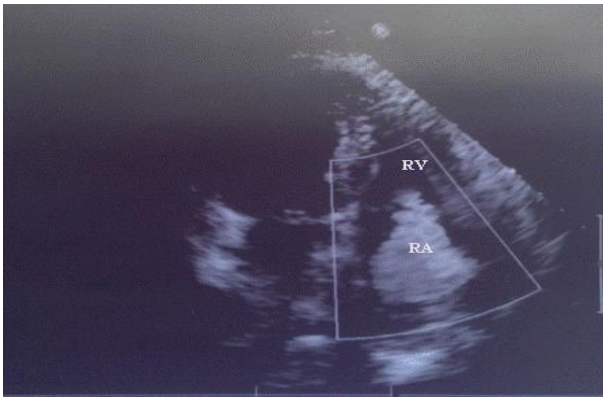
ЭхоКГ критерями нарушения функции правых отделов сердца являются: дилатация правого желудочка более 4 см в четырех камерной позиции или более 3 см в парастернальной позиции, достигающие размеров превышающие размеры левого желудочка (Рисунок 5.8а.), дилатация правого предсердия более 65 мл., гипокинез правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, (Рисунок 5.8б) наличие легочной гипертензии более 30 мм рт. ст. (Рисунок 5.8в), трикуспидальная регургитация более чем 2 степени (Рисунок 5.8г), расширение нижней полой вены более 20 мм (Рисунок 5.8 д).

а. Диастолические размеры правого желудочка (RV) – 4,7 см, левого желудочка (LV) – 4,4 см из верхушечного доступа.

б. Диастолические размеры правого желудочка (RV) – 5,4 см, левого желудочка (LV) – 4,5 см из верхушечного доступа. Пролабирование межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка.



в. Максимальный градиент на трикуспидальном клапане–45 мм рт.ст., систолическое давление в легочной артерии – 55 мм.рт.ст.



г. Цветное картирование кровотока из правого желудочка (RV) в правое предсердие (RA) (трикуспидальная регургитация 2–3 степени).

д. Расширение нижней полой вены до 27,1 мм, на вдохе спадается менее чем на 50%.

Рис. 5.8. Эхокардиографические признаки объемной перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА.

Распространенность и выраженность ЭхоКГ критериев ТЭЛА были оценены и подвергнуты сравнительному анализу. Была установлена

статистически достоверная разница по всем количественным и качественным показателям в пользу больных ТЭЛА с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях (Табл. 5.13).

Таблица 5.13

Распространенность ЭхоКГ критериев у больных ТЭЛА с массивным н немассивным объемом поражения легочного русла

ЭхоКГ критерии ТЭЛА	Группа больных		p
	Массивная ТЭЛА (n=143)	Немассивная ТЭЛА (n=228)	
Дилатация правого желудочка более 3 см	63%	10,2%	<0,01
Размеры правого желудочка в парастернальной позиции	2,92±0,38 см	2,51±0,48 см	<0,01
Размеры правого желудочка в 4-х камерной проекции.	4,46±0,71 см	3,77±0,48 см	<0,01
Гипокинезия правого желудочка	7%	0%	<0,01
Дилатация правого предсердия более 65 мл	46%	24,7%	<0,01
Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	100%	65,8%	<0,01
Среднее давление в легочной артерии	62,6±17,2 мм рт. ст.	34,1±11,9 мм рт. ст.	<0,01
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	42%	19,1%	<0,01
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	11,9%	0%	<0,01
Размер нижней полой вены более 20 мм	23,8%	2,6%	<0,01

При проведении корреляционного анализа установлена только слабая корреляционная зависимость в обеих группах между объемом поражения легочного русла и всеми ЭхоКГ критериями острого легочного сердца, развившимися на фоне тромбоэмболии легочной артерии, кроме наличия парадоксального движения межжелудочковой перегородки (r=0,38) и расширения нижней полой вены более 20 мм (r=0,31) у пациентов с массивной ТЭЛА. Это косвенно подтверждает большую выраженность перегрузки правых отделов сердца у пациентов с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях(Табл. 5.14).

Проведенный корреляционный анализ между наличием ЭхоКГ и ЭКГ показателей перегрузки правых отделов сердца установил умеренную (r=0,31) корреляционную зависимость у пациентов с массивной ТЭЛА.

Таблица 5.14

Корреляционная зависимость ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и массивностью ТЭЛА

Группа больных	Дилатация правого желудочка более 3 см	Гипокинез правого желудочка	Дилатация правого предсердия более 65 мл	Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	Ширина нижней полой вены более 20 мм	Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки
Массивная ТЭЛА (n=143)	0,26	0,22	0,28	0,29	0,2	0,38	0,31
Немассивная ТЭЛА (n=228)	0,18	0,14	0,17	0,11	0,1	0,23	0,1
p	0,44	0,44	0,28	0,08	0,34	0,12	0,04

Учитывая, что значительное количество пациентов даже при массивной ТЭЛА не имело никаких других ЭхоКГ критериев характерных для данного заболевания, кроме наличия легочной гипертензии, данный метод обследования остается косвенным.

5.2. Лабораторные признаки у больных с массивной и немассивной тромбоэмболией легочной артерии

5.2.1. Тропонин

Повышенные значения плазменной концентрации тропонина I были у 38,5% больных ТЭЛА с массивным поражением легочного русла, поступивших в первые 2 суток после развития заболевания (Рисунок 5.9.).

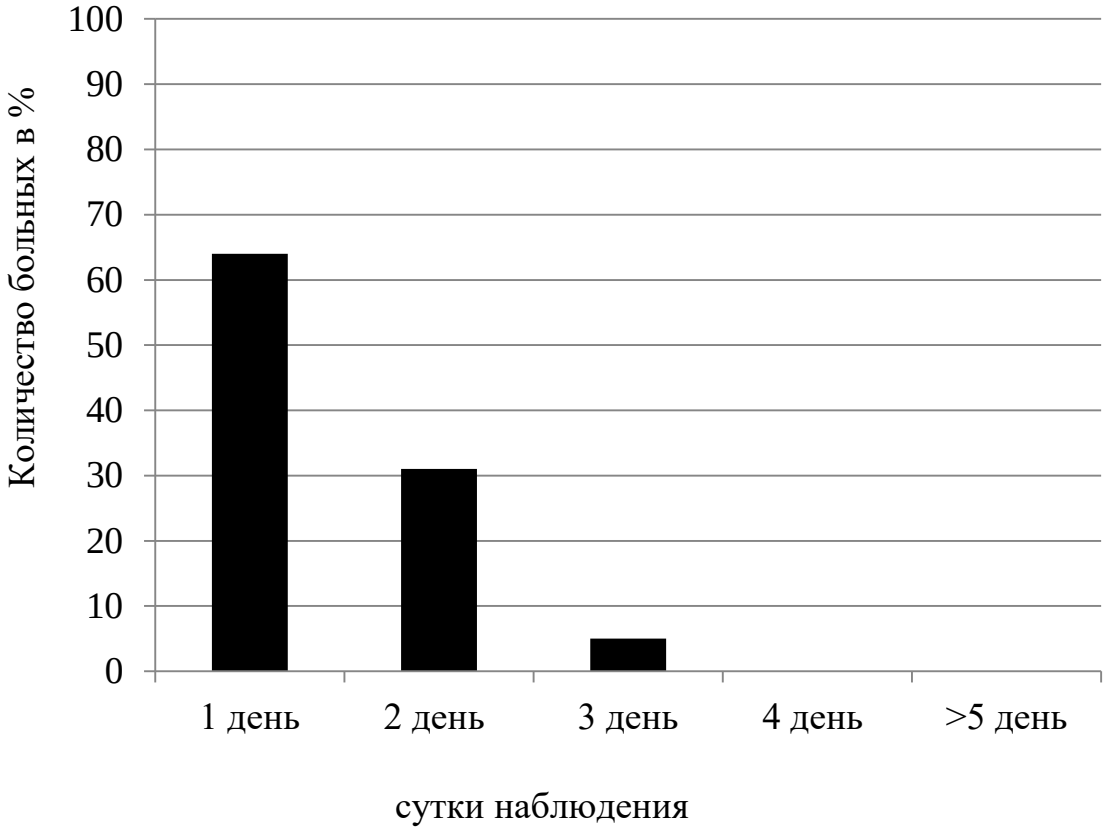


Рис. 5.9. Распределение повышенного тропонина у больных массивной ТЭЛА в зависимости от сроков заболевания.

Уровень плазменной концентрации повышенного тропонина I был в диапазоне от 0,3 до 1,2 пмоль/л (Рисунок 5.10.).

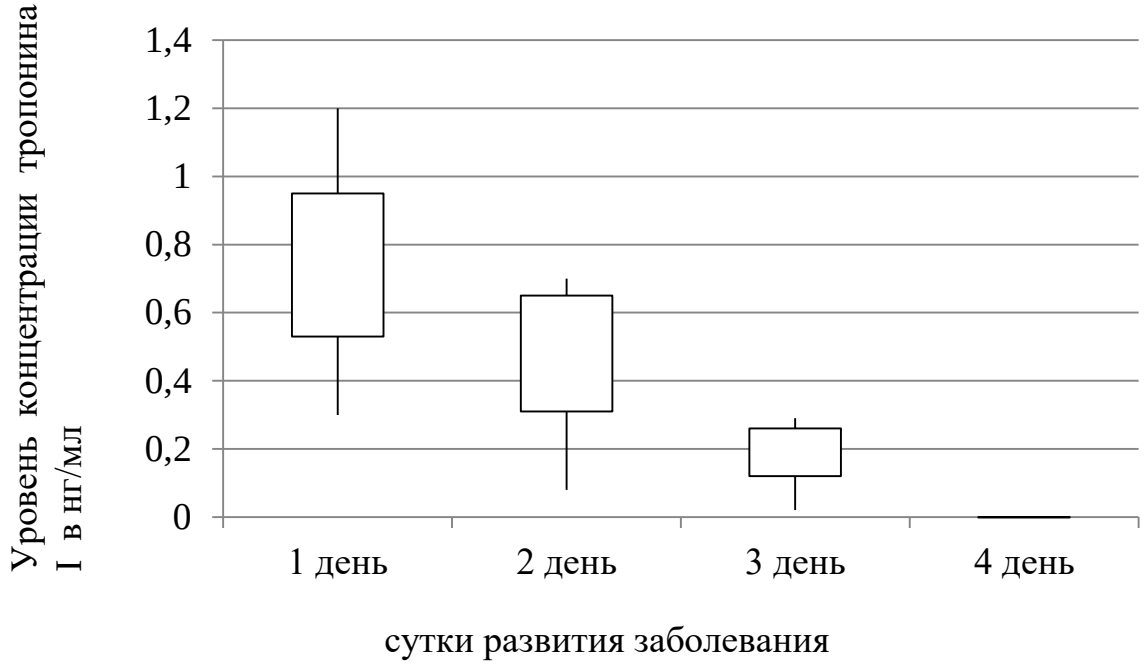


Рис. 5.10. Распределение уровня тропонина I у больных с массивной ТЭЛА в зависимости от сроков развития заболевания.

В первые сутки развития симптомов заболевания показатели данного маркера были максимально высокими – 0,74±0,21 нг/мл, в дальнейшем отмечалось прогрессивное снижение его уровня, на вторые сутки – 0,48±0,17 нг/мл, на третьи 0,19±0,07 нг/мл. У больных с немассивной ТЭЛА не было повышения тропонинов ни у одного из пациентов ($p<0,01$).

Появление у пациентов с ТЭЛА повышения концентрации тропонина свидетельствует о серьезном воздействии на функцию миокарда и выраженном повреждении кардиомиоцитов. Однако при проведении корреляционного анализа уровня тропонина установлена умеренная корреляция только с такими ЭхоКГ критериями, как наличие зон гипокинеза ($r=0,45$) и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки ($r=0,31$). Низкий уровень корреляционной зависимости уровня тропонина установлен с такими ЭхоКГ критериями как легочная гипертензия более 30 мм рт. ст ($r=0,1$), дилатация правого желудочка ($r=0,15$), трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст. ($r=0,06$), а также с такими ЭКГ симптомами как: наличие S_IQ_{III} ($r=0,17$), отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_3 ($r=0,14$), блокада правой ножки пучка Гиса ($r=0,1$).

5.2.2. Д-димер

Определение уровня Д-димера больным в первые сутки поступления больного в стационар позволяло заподозрить тромбоэмболические осложнения даже при малосимптомном течении. У всех больных с ТЭЛА как с массивным, так и с немассивным поражением легочного русла плазменная концентрация Д-димера была выше референсных значений, и находилась в диапазоне от 0,5 до 5 мг/л. У больных с массивной ТЭЛА среднее значение уровня Д-димера было 3,13±1,28 мг/л, у пациентов с немассивным поражением легочного русла – 2,8±1,57 мг/л (p=0,035).

У больных ТЭЛА с массивным и немассивным поражением легочного русла уровень Д-димера распределен в одинаковых диапазонах (Рисунок 5.11).

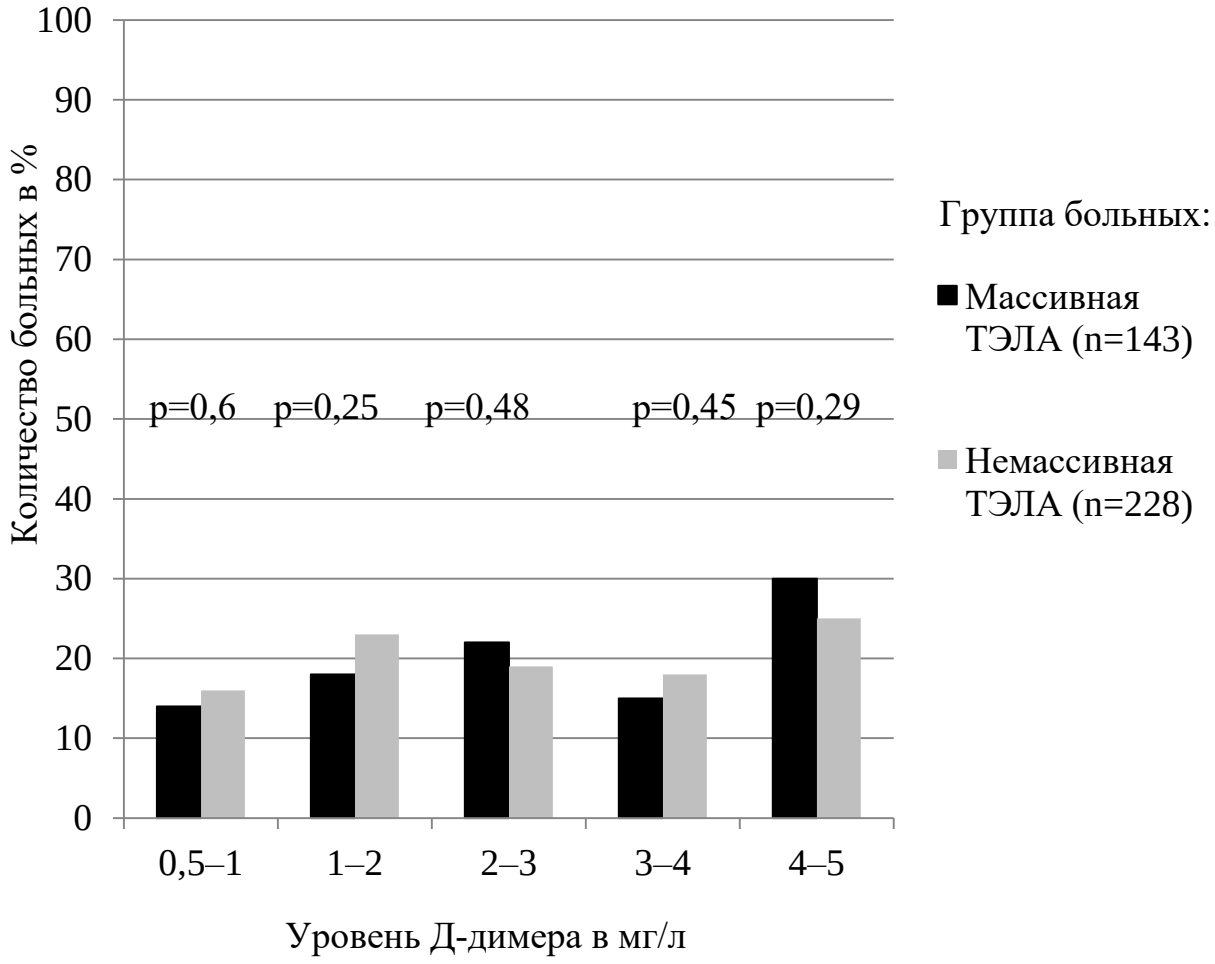


Рис. 5.11. Распределение уровней Д-димера у больных с массивной и немассивной ТЭЛА.

У пациентов с тромбоэмболией легочной артерии с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла не установлено достоверных различий и значимой корреляционной зависимости уровня Д-димера и объема поражения легочных артерий r=0,11 и r=0,1 (p=0,97).

Была проведена оценка динамики Д-димера у больных с тромбоэмболией легочной артерии с массивным и немассивным поражением легочных артерий. Установлено, что динамика снижения показателей Д-димера в обеих группах сравнения практически идентична (p>0,05). В первые 8–10 суток она была слабо выражена, с последующим прогрессивным снижением уровня данного маркера (Рисунок 5.12).

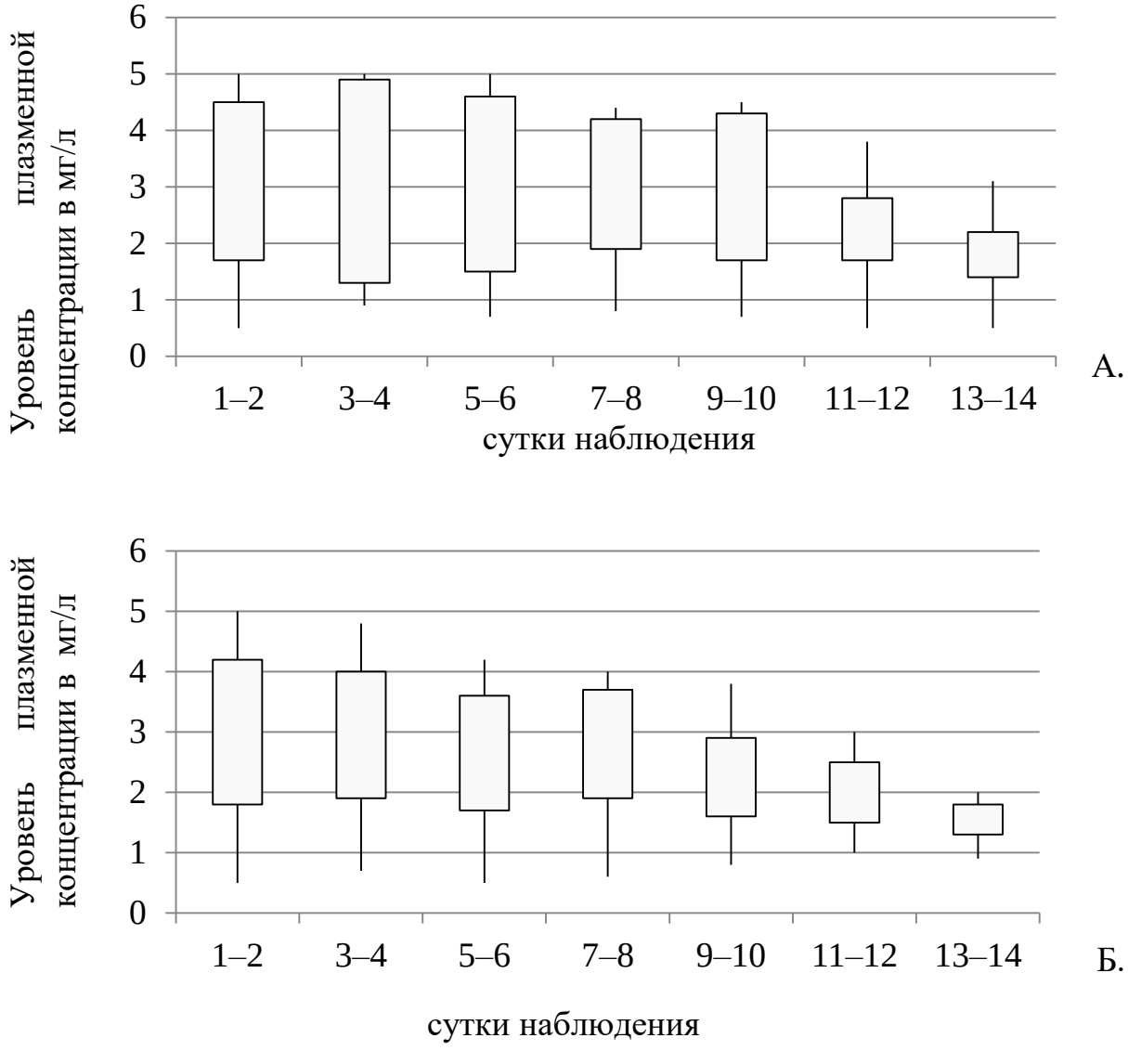


Рис. 5.12. Динамика уровня Д-димера у больных ТЭЛА с массивным (А) и немассивным (Б) объемом поражения.

5.2.3. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)

Нами было проведено исследование оценки прогностической значимости уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ТЭЛА. У больных ТЭЛА с массивным поражением легочного русла NT-proBNP был повышен у 90,2% и находился в диапазоне от 224 до 17 220 пмоль/л, а у больных с немассивной ТЭЛА, данный маркер был повышен в 25% случаев, а его плазменная концентрация была от 6,8 до 11 457 пмоль/мл. Несмотря на то, что в обеих группах значения исследуемого пептида находились в практически одном диапазоне, установлено, что у больных ТЭЛА с массивным поражением легочного русла значения данного маркера были значительно выше, чем у пациентов группы ТЭЛА с немассивным объемом поражения, среднее значение было 3 857,4±5 281,3 пмоль/мл и 1389±2 664,9 пмоль/мл соответственно. Это подтверждается данными корреляционного анализа зависимости уровня NT-proBNP и объема поражения легочного русла у больных ТЭЛА, при котором установлена значимая корреляция у больных с массивным объемом поражения (r=0,54) и слабая (r=0,29) у пациентов с немассивной ТЭЛА.

Также была проведена оценка корреляционной зависимости мозгового натрийуретического пептида с ЭКГ и ЭхоКГ показателями характерными для ТЭЛА. У больных с массивной ТЭЛА установлена высокая корреляционная зависимость между уровнем мозгового натрийуретического пептида и повышенным давлением в легочной артерии (r=0,74), значимая с дилатацией правого предсердия более 64 мл (r=0,62), трикуспидальной регургитацией ≥ 2 ст. (r=0,65), а также с такими ЭКГ критериями, как наличие феномена S_IQ_{III} (r=0,62), отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_3 (r=0,52). Также установлено, что корреляционная зависимость уровня мозгового натрийуретического пептида с этими симптомами ТЭЛА на ЭКГ и ЭхоКГ была достоверно выше у пациентов с массивным объемом поражения легочного русла (Табл. 5.15).

Таблица 5.15

Показатели корреляционной зависимости NT-proBNP с ЭКГ и ЭхоКГ критериями ТЭЛА

Корреляционная зависимость NT-proBNP и:		Группа больных				p показателей	p корреляции
		Массивная ТЭЛА (n=143)		Немассивная ТЭЛА (n=228)			
ЭхоКГ	Среднее давление в легочной артерии	62,6±17,2 мм рт. ст.	r=0,74	34,1±11,9 мм рт. ст.	r=0,44	<0,01	<0,01
	Размеры правого желудочка	2,92±0,38 см	r=0,4	2,51±0,48 см	r=0,45	<0,01	0,57
	Наличие увеличения размеров правого предсердия более 65 мл	46,2%	r=0,62	24,7%	r=0,47	<0,01	0,04
	Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	42%	r=0,65	19,1%	r=0,5	<0,01	0,04
ЭКГ	S_IQ_{III}	46,9%	r=0,62	4,4%	r=0,13	<0,01	<0,01
	Отриц. Т в V_1-V_3	48,3%	r=0,52	21,9%	r=0,19	<0,01	<0,01
	БПНПГ	27,3%	r=0,26	22,8%	r=0,31	0,38	0,61

У больных в обеих группах сравнения проведена оценка динамики уровня мозгового натрийуретического пептида. Установлено, что у 90,2% больных с массивной ТЭЛА в первые сутки от развития заболевания плазменная концентрация NT-proBNP была выше референсных значений, во вторые сутки – у 83,9%, в третьи – у 65,7%, в четвертые – у 19,6%. У больных с немассивным объемом поражения легочного русла повышенные

значения данного пептида отмечались статистически достоверно реже во все дни наблюдения (p<0,01) и составляли 20,2%, 14,9%, 10,1% и 10,1% соответственно. К пятым суткам наблюдения уровень мозгового натрийуретического пептида нормализовывался в обеих группах (Рисунок 5.13).

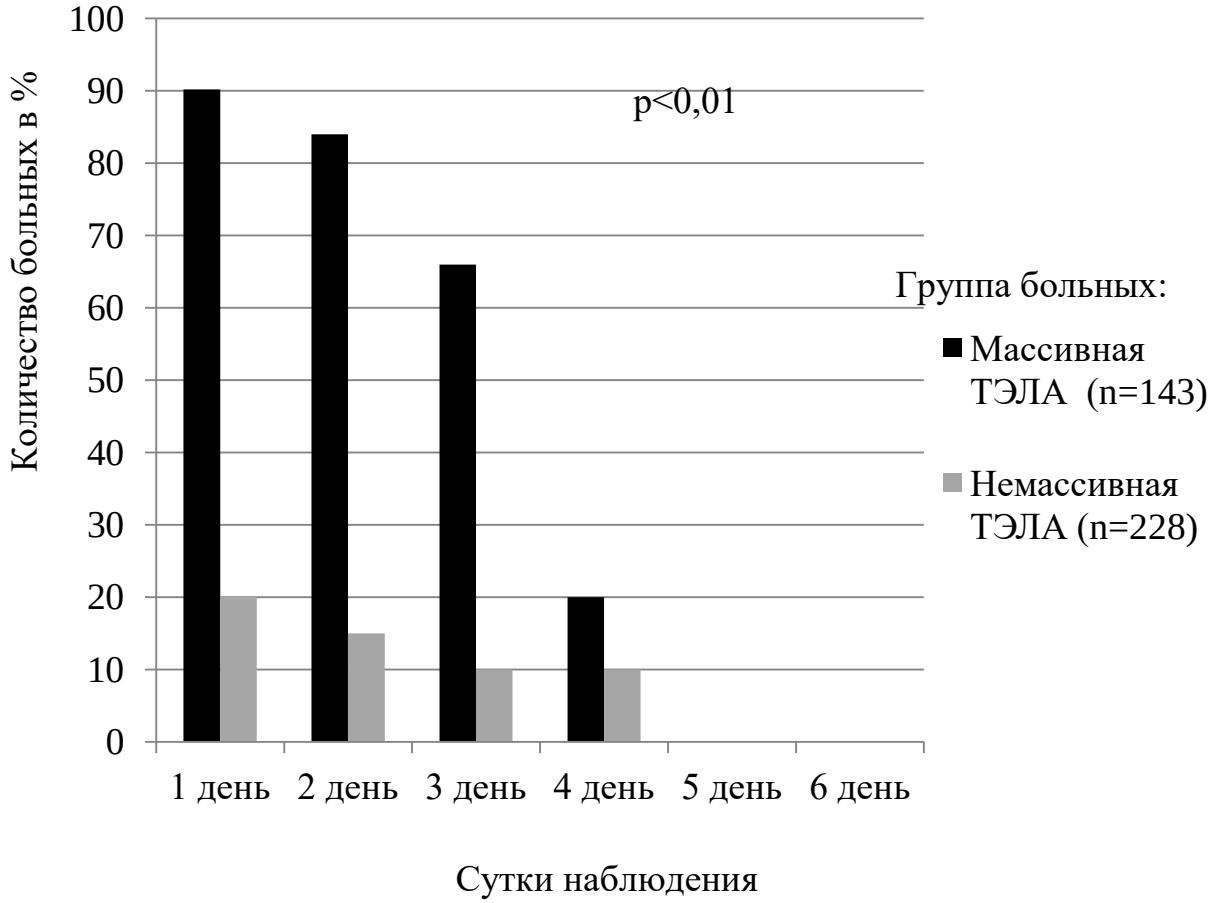
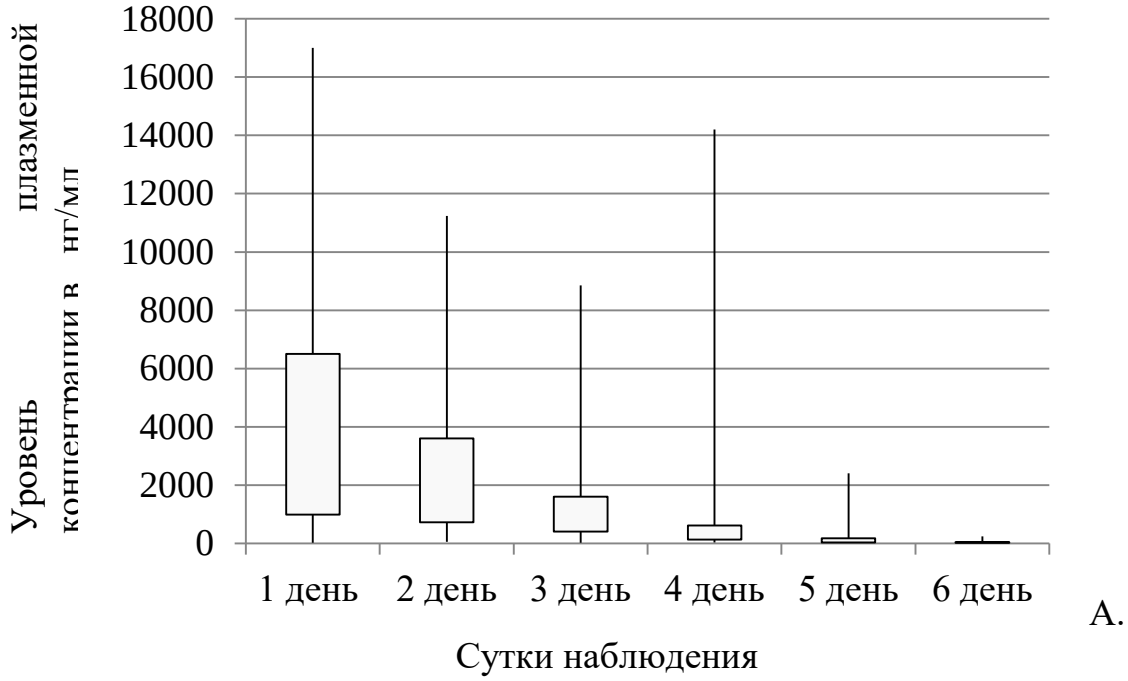


Рис. 5.13. Частота повышенного уровня NT-proBNP у больных с массивной и немассивной ТЭЛА в разные сроки наблюдения.

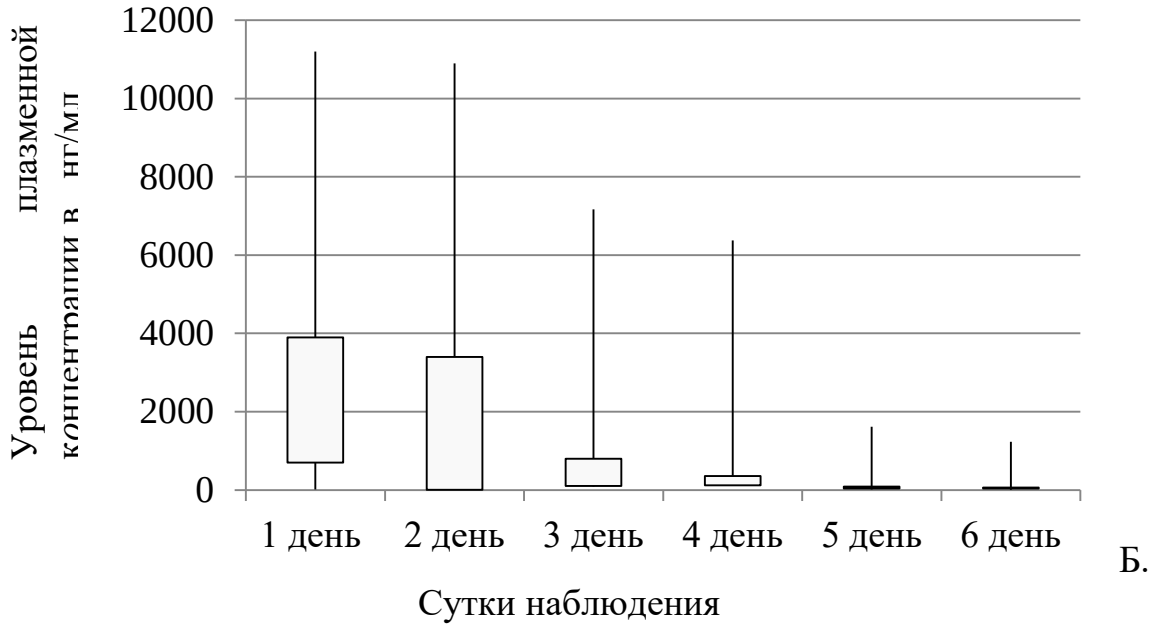
Также была проведена оценка снижения уровня плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла (Рисунок 5.14).

Установлено, что в первые сутки плазменная концентрация уровня NT-proBNP у больных с массивным и немассивным объемами поражения легочных артерий были соответственно 3769,1±2793,6 нг/мл и 2393,5±1681,9 нг/мл (p<0,01), во вторые 2134,1±1440,0 нг/мл и

1257,5±2265,6 нг/мл (p<0,01), в третьи 1007,2±587,3 нг/мл и 438,0±324,6 нг/мл (p<0,01), в четвертые 376,2±243,1 нг/мл и 241,2±128,4 нг/мл (p<0,01), в пятые 86,5±99,7 нг/мл и 70,5±27,6 нг/мл (p<0,02), в шестые 82,3±78,6 нг/мл и49,5±11,2 нг/мл (p<0,01).



А.



Б.

Рис. 5.14. Динамика уровня NT-proBNP у больных ТЭЛА с массивным (А) и немассивным (Б) объемом поражения.

Таким образом, можно утверждать, что у больных с ТЭЛА уровень NT-proBNP, если у больного нет сопутствующей патологии

способствующей повышению данного маркера, нормализуется к четвертым-пятым суткам. Таким образом, если пациент с ТЭЛА госпитализируется позже этого срока, то определение уровня мозгового натрийуретического пептида становится малоинформативным. Также сомнительным и малохарактерным для ТЭЛА является слишком высокие значения NT-proBNP и более медленная динамика, так как вероятнее всего это может быть обусловлено другой патологией, например хронической сердечной или дыхательной недостаточностью.

5.2.4. Общий анализ крови и фибриноген

При сравнении показателей общего анализа крови у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла не установлено статистически достоверных различий (Табл. 5.16).

Таблица 5.16

Данные лабораторных показателей у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла

Показатель	Группа больных		p
	Массивная ТЭЛА (n=143)	Немассивная ТЭЛА (n=228)	
Средний уровень гемоглобина	136,3±20 г/л	133±23,2 г/л	0,16
Анемия с уровнем гемоглобина менее 120 г/л	26%	33%	0.15
Лейкоцитоз более 9х10^9/л	45%	32%	0,01
Уровень тромбоцитов более 350х10^9/л	11,2%	11%	0.99
Уровень тромбоцитов менее 150х10^9/л	25,2%	20%	0.26
Средний уровень тромбоцитов	213,8±84 х10^9/л	222,48±95,4 х10^9/л	0.37

При более детальном рассмотрении и оценке распределения уровня тромбоцитов установлено, что у больных ТЭЛА с массивным объемом поражения достоверно чаще уровень тромбоцитов при поступлении колебался от 200 до 250х10^9/л (p<0,01), а у больных с н массивной ТЭЛА – от 250 до 300х10^9/л (p<0,01) (Табл. 5.17).

Таблица 5.17

Данные показателей тромбоцитов у больных с массивной и немассивной ТЭЛА

Группа больных	Показатели уровня тромбоцитов (%)								
	0-50 х10^9/л	50-100 х10^9/л	100-150 х10^9/л	150 -200 х10^9/л	200-250 х10^9/л	250-300 х10^9/л	300-350 х10^9/л	350-400 х10^9/л	> 400 х10^9/л
Массивная ТЭЛА (n=143)	0	7	18,2	15,6	31,1	9,1	7,8	7	4,2
Немассивная ТЭЛА (n=228)	0	4,7	15,3	9,6	18,8	23,2	14,3	11	3,1
p	0,99	0,35	0,46	0,08	<0,01	<0,01	0,06	0,2	0,6

Нами установлена динамика уровня тромбоцитов в сравниваемых группах на фоне лечения за период наблюдения в стационаре. В обеих группах сравнения отмечалось снижение показателей тромбоцитов в первые 3–4 дня, а затем их прогрессивное увеличение. При этом не установлено статистически достоверно значимой разницы в динамике между сравниваемыми группами (Рисунок 5.15).

Наиболее значимым из биохимических показателей является фибриноген так как играет значительную роль в генезе образования тромботических масс, которые являются причиной ТЭЛА. Учитывая это, был проведен детальный анализ динамики фибриногена у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения малого круга кровообращения. Установлено, что его плазменная концентрация в

сравниваемых группах прогрессивно увеличивалась к 3–5 суткам от развития заболевания независимо от объема поражения (Рисунок 5.16).

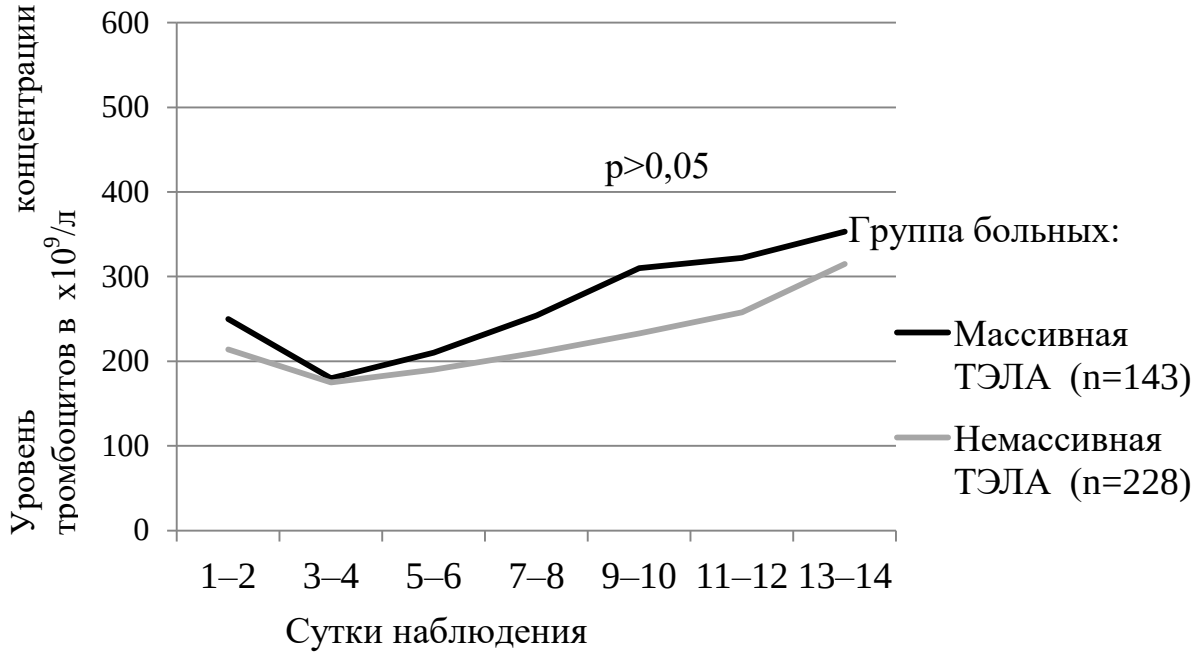


Рис. 5.15. Динамика уровня концентрации тромбоцитов у больных с массивной и немассивной ТЭЛА.

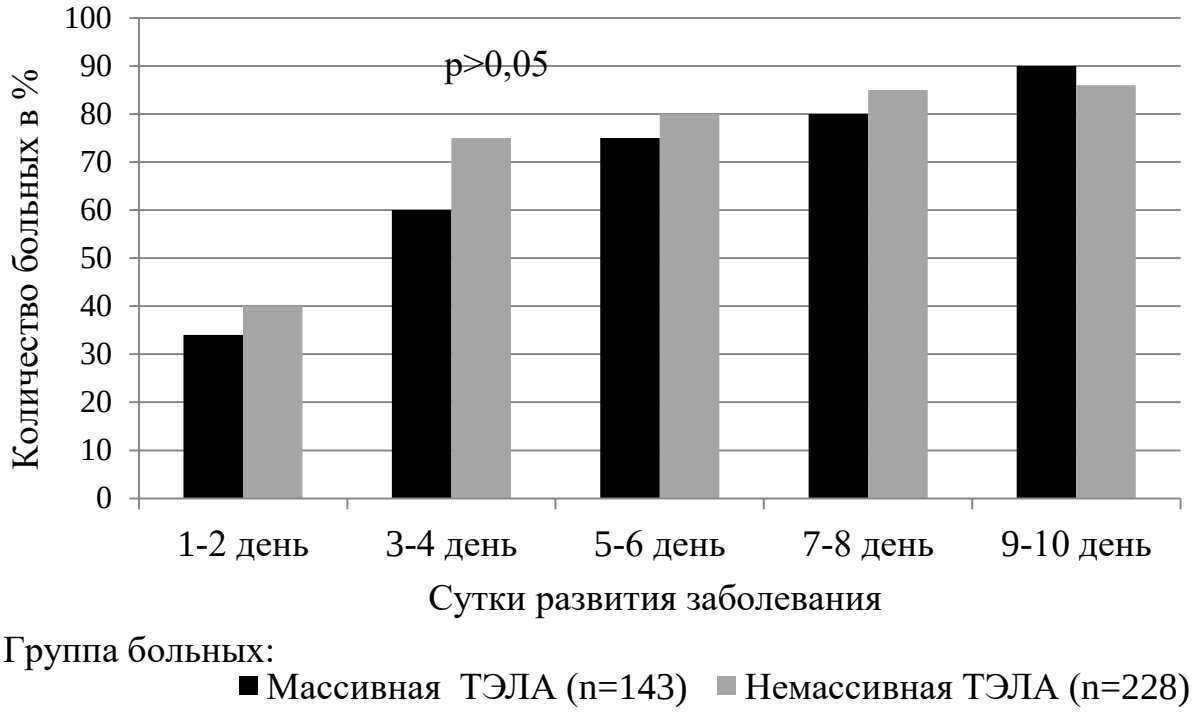
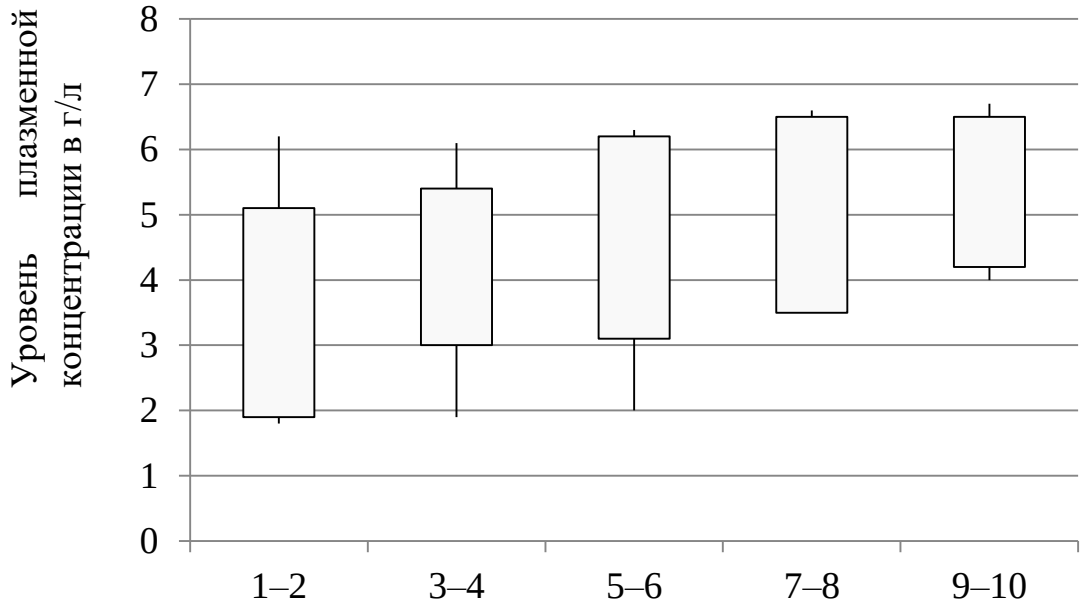
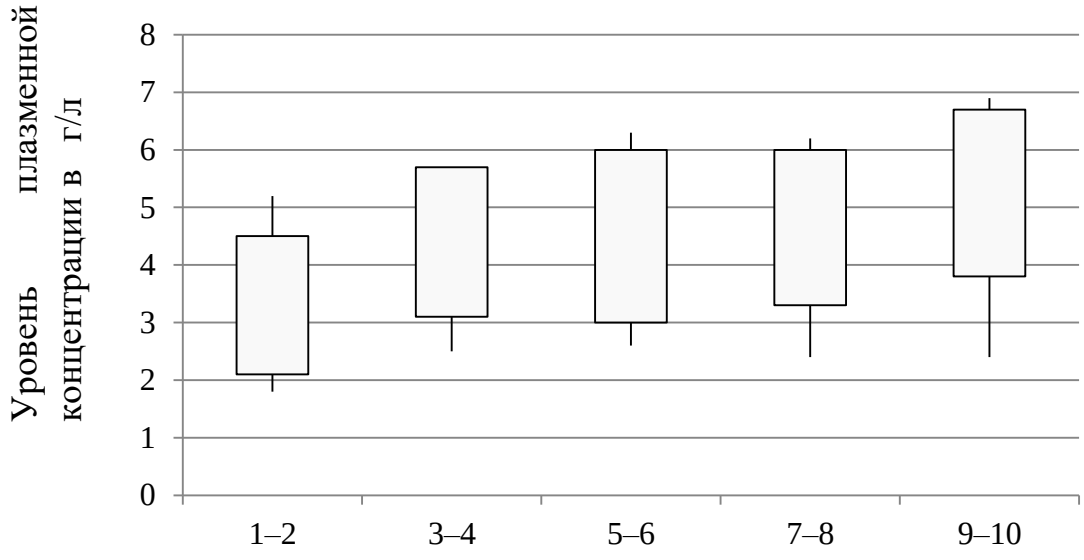


Рис. 5.16. Динамика встречаемости повышенного уровня концентрации фибриногена у больных с массивной и немассивной ТЭЛА.

Такая же динамика отмечена и при сравнении средних значений плазменной концентрации фибриногена у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения сосудов малого круга кровообращения (Рисунок 5.17). При этом не установлено статистически достоверной разницы по этим показателям у больных в сравниваемых группах (p>0,05).



А.



Б.

Рис. 5.17. Динамика уровня концентрации фибриногена у больных ТЭЛА с массивным (А) и немассивным (Б) объемом поражения.

5.2.5. Факторы тромбофилических состояний

Некоторым больным ТЭЛА, для установления генетических факторов характерных для тромбофилических состояний определялись значения волчаночного антикоагулянта, фактора Виллебранда, гомоцистеина, антитромбина III, протеинов С и S. Получены следующие результаты:

– Волчаночный антикоагулянт повышен у 4 из 7 пациентов с немассивной ТЭЛА (57,1%), в то время как у пациентов с массивным поражением легочного русла у 5 из 8 (62,5%) (p=0,82);

– Фактора Виллебранда был повышен у 2 из 4 (50%) с немассивной ТЭЛА, и у 2 из 4 с массивной (50%) пациентов с массивной ТЭЛА (p=1,0);

– Гипергомоцистеинемия была у 47,3% (26 из 55) больных с немассивной ТЭЛА, и у 53,5% (46 из 86) больных с массивным поражением легочного русла. Средние значения составляли 12,85±6,28 мкмоль/л и 13,77±6,47 мкмоль/л соответственно. Достоверной разницы по данному показателю у больных в сравниваемых группах не получено (p=0,42).

– Дефицит антитромбина III менее 75% отмечался у 22,4% (15 из 67) больных с немассивной ТЭЛА и у 19% (20 из 105) больных с массивной. При сравнении средних значений, которые составляли 89,8±20,71% и 92,64±18,64% соответственно, не было установлено достоверной разницы (p=0,63).

– Дефицит протеина S менее 65% отмечался у 6,2% (1 из 16) больных с немассивной ТЭЛА и у 10,5% (2 из 19) больных с массивной. При сравнении средних значений, которые составляли 88,13±19,76% и 84,91±19,79% соответственно, не было установлено достоверной разницы (p=0,67).

– Дефицит протеина С менее 65% отмечался у 18,18% (10 из 55) больных с немассивной ТЭЛА и у 16,85% (15 из 89) больных с массивной. При сравнении средних значений, которые составляли 97,79±30,85% и

103,24±32,91% соответственно, не было установлено достоверной разницы (p=0,76).

Как установлено ни по одному из показателей не было достоверной разницы в пользу какой либо из групп сравнения. Также невозможно было установить приобретенное это состояние или врожденное, так как только у 5 пациентов с массивной ТЭЛА и у 1 с немассивной в анамнезе были указания на наличие тромбофилии.

Таким образом, подтверждено, что факторы тромбофилических состояний могут предрасполагать к развитию тромбоэмболизма, но не влияют на массивность ТЭЛА.

5.3. Симптомы и факторы риска

Жалобы и анамнез, а именно выявление факторов риска ТЭЛА, зачастую определяют тактику обследования и лечения больных с подозрением на этот диагноз. Наиболее характерными симптомами ТЭЛА считаются: одышка, гипотония с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст., коллаптоидное состояние, тахикардия с ЧСС более 100 ударов в минуту, боль в грудной клетке, кашель и кровохарканье, цианоз верхней половины туловища, набухание вен шеи и акцент 2 тона над легочной артерией. Общепринятым считается, что эти симптомы являются малоспецифичными и не коррелируют с массивностью поражения легочного русла, а выраженность их нередко настолько незначительна, что они остаются незамеченными не только врачами, но и пациентами. С целью определения распространенности клинических симптомов ТЭЛА у больных с массивным и немассивным поражением легочного русла проведен их сравнительный анализ. Установлено, что у больных с суммарным отсутствием кровотока к 10 и более сегментарным артериям все симптомы встречались значительно чаще (p<0,05), чем у пациентов с менее выраженным объемом поражения (Табл. 5.18).

Таблица 5.18

Частота встречаемости симптомов ТЭЛА у больных с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла

Симптом	Группа больных		p
	Массивная ТЭЛА (n=143)	Немассивная ТЭЛА (n=228)	
Гипотония менее 90/60 мм рт.ст.	21%	0,4%	<0,01
Синкопе	25,2%	1,5%	<0,01
Тахикардия более 100 ударов в мин	24,6%	0,8%	<0,01
Тахипное более 20 раз в мин	65,7%	14%	<0,01
Гипоксемия с сатурацией менее 90%	31,4%	10,6%	<0,01
Набухание вен шеи	9,2%	1,3%	<0,01
Акцент 2 тона над легочной артерией	22,1%	5,1%	<0,01
Кашель	29,5%	21,3%	0,05
Кровохарканье	6,3%	2,2%	0,04
Боль в грудной клетке	32%	28,1%	0,41
Признаки ТГВ	36,9%	43,8%	0,18

Для оценки взаимосвязи ЭКГ и ЭхоКГ критериев с клиническими симптомами был проведен корреляционный анализ, при котором у больных с массивным поражением легочного русла установлена умеренная зависимость между такими показателями как: наличие феномена S_IQ_{III} с наличием шока или гипотонии с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст. (r=0,36), пре- и синкопального состояния (r=0,31), тахикардии с ЧСС более 100 ударов в минуту (r=0,39). Такая же степень корреляционной зависимости была и между теми же клиническими симптомами и признаками расширения нижней полой вены по данным ЭхоКГ (r=0,42, r=0,39, r=0,41 соответственно) и расширением правого желудочка более 3

см (r=0,38, r=0,3, r=0,32 соответственно). Также умеренная (r=0,36) корреляционная зависимость была у больных с массивным объемом поражения между наличием зон гипокинеза правого желудочка и снижением сатурации артериальной крови ниже 90%.

При анализе корреляции легочной гипертензии и наличия тахикардии с ЧСС более 100 ударов в минуту у больных с массивной ТЭЛА была установлена значимая (r=0,64) зависимость, а у пациентов с немассивным объемом поражения малого круга кровообращения – умеренная (r=0,42) (p<0,01). По остальным показателям ЭКГ и ЭхоКГ критериев заболевания и клиническим симптомам у пациентов в группе с немассивной ТЭЛА установлена только низкая корреляция (r<0,13).

Таким образом подтверждено, что наличие у больных феномена S_IQ_{III} на ЭКГ, дилатации правого желудочка более 3 см, расширения нижней полой вены по данным ЭхоКГ, а также шока или гипотонии с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст., пре- и синкопального состояния в анамнезе, тахикардии с ЧСС более 100 ударов в минуту, с большой долей вероятности свидетельствует о ТЭЛА с массивным поражением легочного русла.

Все перечисленные симптомы не являются специфическими и могут быть характерны и для многих других хронических заболеваний, которые часто присутствуют у пациентов старших возрастных групп. В то же время сам возраст больного является общепризнанным фактором риска ТЭЛА. Проведена попытка установления наиболее характерного возраста для массивной и немассивной ТЭЛА у мужчин и женщин (Табл. 5.19).

Установлено, что наиболее характерным возрастом для развития массивной ТЭЛА у мужчин является интервал от 50 до 59 лет, что может быть сопряжено с высокой смертностью у мужчин от ТЭЛА в данной возрастной подгруппе. У женщин не установлено ни в одной из подгрупп ТЭЛА по возрасту различий в пользу какого-либо из вариантов ТЭЛА по массивности.

Таблица 5.19

Распределение больных по возрасту и полу в группах больных массивной и немассивной ТЭЛА

Группа больных	Количество полных лет						
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99
Массивная ТЭЛА (женщины) (n=68)	7,35%	13,2%	8,8%	25%	17,6%	22,1%	5,8%
Немассивная ТЭЛА (женщины) (n=107)	3,7%	12,1%	19,6%	17,8%	17,8%	16,8%	12,2 %
p	0,38	0,85	0,06	0,27	0,99	0,41	0,19
Массивная ТЭЛА (мужчины) (n=75)	4,4%	10,8%	14,9%	41,9%	12,1%	14,9%	0%
Немассивная ТЭЛА (мужчины) (n=121)	5,8%	16,5%	20,7%	23,1%	16,5%	14,1%	3,3%
p	0,54	0,25	0,29	<0,01	0,34	0,85	0,13

Помимо возраста, для развития ТЭЛА характерны и другие факторы риска. Наиболее распространенными из них являются: хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца по типу мерцательной артимии, хронические заболевания легких с хронической дыхательной недостаточностью (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, саркоидоз и т.д.), онкология, ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом (парезы, параличи), постельный режим более 2 суток, длительный (более 10 часов) перелет в самолете), беременность, прием оральных контрацептивов, ранее перенесенные ТГВ и ТЭЛА, индекс массы тела более 29, варикозная болезнь с признаками венозной недостаточности, наличие в последние 2 месяца изолированных переломов костей или политравмы, а также хирургических вмешательств. Определена распространенность факторов риска у больных ТЭЛА (Табл. 5.20).

Таблица 5.20

Распространенность факторов риска у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла

Фактор риска	Группа больных		p
	Массивная ТЭЛА (n=143)	Немассивная ТЭЛА (n=228)	
Перелом голени или бедра	3,3%	2,6%	0,54
Политравма	2,5%	7,2%	0,1
Оперативное лечение	0,8%	3,4%	0,15
Ограничение двигательной активности	24,5%	21,7%	0,49
Онкология	18%	23%	0,25
Химио- и лучевая терапии	5,7%	6%	0,99
Беременность	0%	1,3%	0,23
Оральные контрацептивы	7,4%	4,3%	0,2
Тромбофилия	6,5%	3,2%	0,08
ТЭЛА/ТГВ в анамнезе	23%	18,7%	0,35
Варикозная болезнь вен	17,2%	23,8%	0,11
Индекс массы тела более 29	31,1%	23,8%	0,14
Хронические заболевания легких с ХДН	23%	22,1%	0,82
Хроническая сердечная недостаточность	34%	36%	0,69
Мерцательная аритмия	19%	45%	<0,01

Как правило, у пациента имеет место наличие не одного, а сочетание нескольких факторов риска. Наиболее часто их количество не превышает трех (Рисунок 5.18). У больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла в среднем встречалось практически одинаковое количество факторов риска, 2,22±1,83 и 2,48±1,49 соответственно (p=0,14).

У больных в обеих группах ТЭЛА наиболее часто отмечалось сочетание хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, иммобилизации пациента с другими факторами риска.

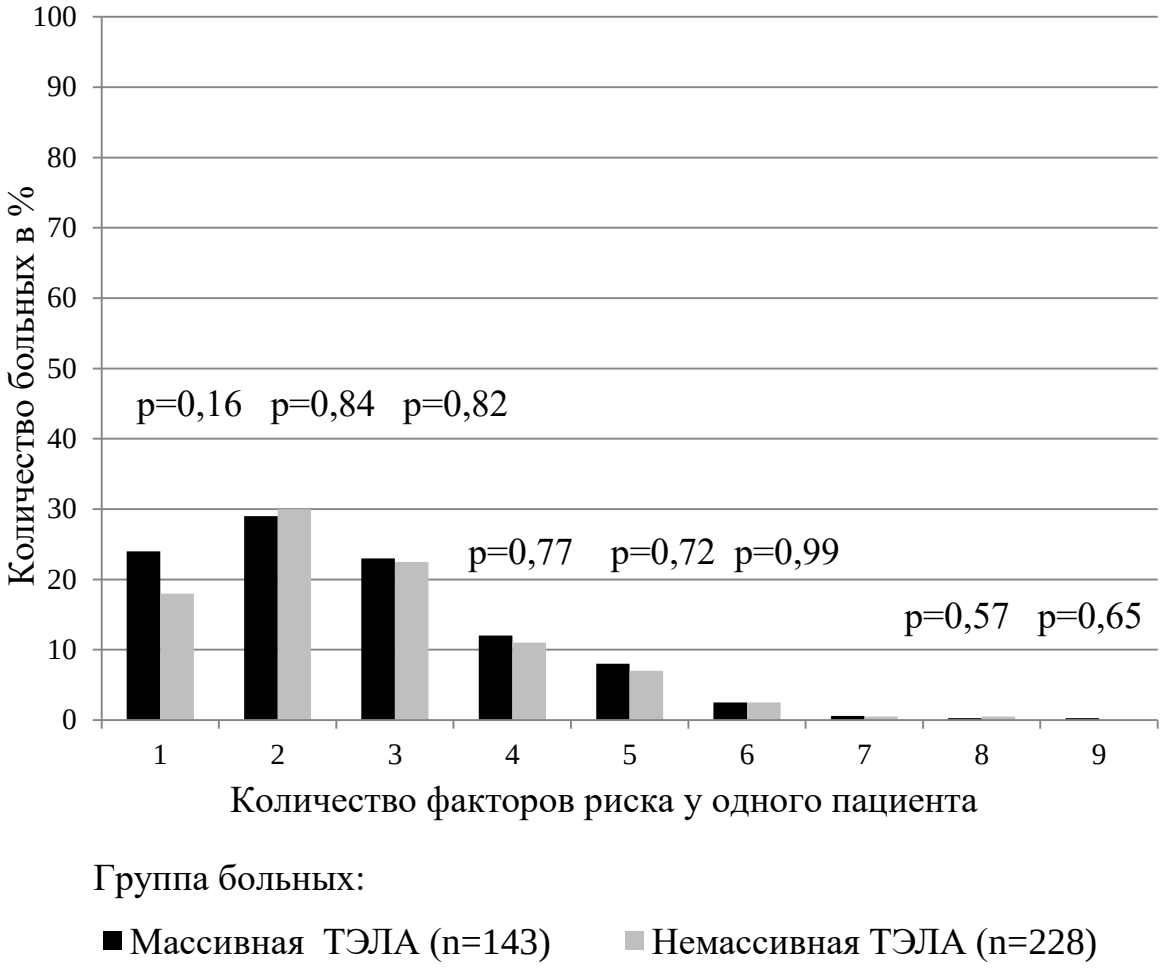


Рис. 5.18. Распространенность количества факторов риска у больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения.

Таким образом, можно утверждать, что наличие тромботических масс в легочных артериях препятствующих кровотоку суммарно к 10 и более сегментарным артериям может характеризоваться как массивная тромбоэмболия. Это подтверждено клиническими данным и результатами лабораторно-инструментальных методов обследования.

Так установлено, что типичные ЭКГ признаки ТЭЛА, а именно наличие S_IQ_{III}, отрицательных зубцов Т в V_1–V_3 отведениях, достоверно чаще регистрировались в группе больных с суммарным отсутствием кровотока к 10 и более сегментарным артериям. Установлено, что у этих пациентов первым, по времени возникновения, признаком ТЭЛА является глубокие зубцы S_IQ_{III}. Несколько позже присоединяются отрицательные зубцы Т в отведениях V_1–V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса, которые

сохраняются у многих пациентов при выписке из стационара. Симптом S_IQ_{III}, регрессировал к 3–5 суткам лечения. Также у пациентов с суммарным отсутствием кровотока к 10 и более сегментарным артериям отмечались повышения маркеров острого повреждения миокарда (тропонинового теста и мозгового натрийуретического пептида), значения которых нормализовались к 3 и 5 суткам соответственно.

Все это свидетельствует о выраженной перегрузке правых отделов, которая наблюдалась достоверно чаще именно у больных ТЭЛА с суммарным отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях. Это подтверждается результатами ЭхоКГ, при котором дилатация правого желудочка более 3 см, гипокинез правого желудочка, дилатация правого предсердия более 65 мл, наличие легочной гипертензии более 30 мм рт. ст., трикуспидальная регургитация более чем 2 степени, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, расширение нижней полой вены более 20 мм, встречались значительно чаще, чем у пациентов с суммарным отсутствием кровотока менее чем в 10 сегментарных артериях.

Установлено, что для больных с массивной ТЭЛА помимо признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ и ЭхоКГ, были характерны такие клинические симптомы как гипотония с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст., пре- или синкопальное состояние в анамнезе, тахикардия с ЧСС более 100 ударов в минуту, тахипное с частотой дыхательных движений более 20 раз в мин, набухание вен шеи, акцент 2 тона над легочной артерией, кашель и кровохарканье.

Независимо от объема поражения легочного русла у пациентов с ТЭЛА динамика снижения показателей Д-димера в первые 8–10 суток была слабо выражена, с последующим прогрессивным снижением уровня данного маркера.

Динамика уровня тромбоцитов на фоне лечения у больных ТЭЛА не зависит от объема поражения и характеризуется снижением количества

тромбоцитов в первые 3–4 дня с последующим их прогрессивным увеличением.

При определении динамики фибриногена установлено, что его плазменная концентрация прогрессивно увеличивалась к 3–5 суткам от развития заболевания.

Клинический пример №3

Больной Г. 57 лет, поступил в стационар 25.04.2017 с клиникой острого аппендицита. В экстренном порядке 25.04.2017 была выполнена лапароскопическая аппендэктомия. Из анамнеза известно, что около 10 лет отмечает периодическое повышение АД максимально до 160/100 мм рт. ст. Адаптирован к значениям 140/90 мм рт. ст. Постоянную гипотензивную терапию не принимает. Другие хронические заболевания отрицает.

27.04.17 в послеоперационном периоде у пациента на фоне полного благополучия развилось синкопальное состояние длительностью несколько секунд, после чего появилась одышка при минимальной физической нагрузке. Состояние при этом было расценено как тяжелое. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. ИМТ 30,7 кг/м^2, ожирение 1 степени. Отеков нет. Симптомы: Мозеса и Хоманса отрицательные с обеих сторон. Перкуторные границы легких в пределах нормы. Грудная клетка безболезненная при пальпации, симметрично участвует в дыхании. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. ЧДД 22–24 в минуту в покое. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 89%, при оксигенотерапии до 93%. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Пульс на лучевой артерии 110 в минуту, ритмичный. АД 145/100 мм рт. ст. Живот безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ в первые сутки ритм синусовый отклонение электрической оси сердца влево. Наличие глубоких зубцов S_IQ_{III}, Т отрицательный в III, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

При обследовании в день развития симптомов заболевания установлено: Уровень тропонина I – 0,996нг/мл, Д-димер – более 5 000 мкг/л. Мозговой натрийуретический пептид – 1617,4 пмоль/мл

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: признаки неокклюзивного тромбоза суральных вен левой голени

ЭхоКГ: дилатация правых камер сердца (правого желудочка до 4,5 см в четырехкамерной позиции, правого предсердия до 70 мл). Фракция выброса левого желудочка в пределах нормативных показателей (65%). Нарушений локальной сократимости миокарда не выявлено. Признаки легочной гипертензии (64 мм рт. ст).

КТ-ангиопульмонография: в верхнедолевых артериях справа и слева определяются тромботические массы, практически полностью перекрывающие просвет. В нижне-долевых артериях определяются пристеночные тромботические массы. В артериях к 9 (S1–6, S8–10) сегментам левого легкого и к 7 (S1–6, S10) сегментам левого легкого выявляются тромботические массы, перекрывающие просвет сосудов, более половины их объема.

По результатам обследования была диагностирована тромбоэмболия ветвей легочной артерии (верхнедолевые артерии справа и слева – тромботические массы, практически полностью перекрывающие просвет; в нижне-долевых артериях определяются пристеночные тромботические массы; артерия к 9 (S1–6, S8–10) сегментам левого легкого и к 7 (S1–6, S10) сегментам левого легкого – тромботические массы, перекрывающие просвет сосудов более половины их объема). ТЭЛА-ассоциированный риск смерти умеренно-высокий. С источником из глубоких вен левой голени.

Принимая во внимание тяжесть состояния пациента и умеренно-высокий риск смерти больному была показана тромболитическая терапия, но учитывая, что пациент за два дня до развития ТЭЛА перенес оперативное лечения было решено проводить лечение внутривенным

введением гепарина 25000 ед. через перфузор с последующим переходом на варфарин под контролем МНО.

На фоне терапии проводился динамический контроль лабораторных и инструментальных показателей:

ЭКГ через 5 дней: ритм синусовый с ЧСС 94 уд/мин, сегмент ST на изолинии, отрицательные зубцы Т в III, aVF отведениях, сглаженные – во II, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

ЭКГ через 20 дней: ритм синусовый с ЧСС 74 уд/мин, сегмент ST на изолинии, отрицательные зубцы Т в III, aVF отведениях, сглаженные – во II, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Уровень тропонина I через 48 часов – 0,084 нг/мг, Мозговой натрийуретический пептид на вторые сутки заболевания – 814,1 пмоль/мл

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: начальная реканализация стала отмечаться через 7 суток от развития заболевания, через 14 суток – тромбоз глубоких вен голеней в стадии неполной реканализации.

ЭхоКГ на 16 сутки лечения: Умеренная дилатация правых камер сердца (дилатация правого желудочка до 4,1 см в 4-х камерной позиции, дилатация правого предсердия до 70 мл). Глобальная и региональная систолическая функция левого желудочка не нарушена (фракция выброса 65%). Патологии клапанного аппарата не выявлено. Повышение расчетного давления в легочной артерии (Легочная гипертензия 53 мм рт. ст.)

КТ-ангиопульмонография: При сравнении с исследованием в первые сутки заболевания отмечается выраженная положительная динамика. Проксимальное наличие тромботических масс определена на уровне нижнедолевой артерии справа с обтурацией просвета менее 20%. В других артериях тромботические массы не обнаружены.

Пациент через 28 дней был выписан в удовлетворительном состоянии.

Данный клинический случай наглядно показывает, что отсутствие кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях протекает с выраженными признаками перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ и ЭхоКГ, сопровождающееся повышенными значениями тропонина и мозгового натрийуретического пептида, с закономерной динамикой.

Также этот клинический пример свидетельствует о том, что если терапия начата как можно раньше, то она эффективна и реканализация наступает более выраженная по данным КТ-ангиопульмонографии и ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей. При этом применение не агрессивной тактики ведения у пациентов с таким массивным объемом поражения сопряжено с высоким риском развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии по результатам ЭхоКГ в динамике.

5.4. Стратегия лечения больных тромбоэмболией легочной артерии

По всем ранее оцененным при помощи описательной статистики параметрам, был проведен многофакторный регрессионный анализ с целью установления взаимосвязи между массивностью ТЭЛА с совокупностью клинических симптомов, факторами риска и лабораторно-инструментальными показателями характерными для данного заболевания (табл. 5.21, табл. 5.22).

При оценке значимости факторов риска развития заболевания в массивности поражения существенной взаимосвязи не установлено ни с одним из них, кроме наличия у больного нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий для пациентов с немассивным поражением легочного русла.

Наиболее значимым клиническим симптомом массивной ТЭЛА является наличие гипотонии с уровнем АД менее 90/60 мм рт.ст.

Таблица 5.21

Характеристики факторов риска и клинических симптомов в регрессионном анализе у больных ТЭЛА

Параметр	Показатели					
	Beta	Std.Err	B	Std.Err	t(369)	p
Перелом голени или бедра	0,059	0,045	0,156	0,120	1,304	0,193
Политравма	0,060	0,045	0,153	0,115	1,327	0,185
Оперативное лечение	0,014	0,048	0,023	0,081	0,291	0,771
Ограничение подвижности	0,024	0,057	0,032	0,076	0,417	0,676
Онкология	0,036	0,050	0,041	0,058	0,710	0,477
Химио- и лучевая терапия	0,001	0,048	0,001	0,098	0,016	0,987
Беременность	0,004	0,048	0,027	0,311	0,089	0,929
Контрацептивы	0,016	0,045	0,036	0,099	0,372	0,709
Тромбофилия	0,042	0,040	0,116	0,111	1,049	0,294
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	0,075	0,044	0,085	0,050	1,708	0,088
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	0,070	0,042	0,082	0,050	1,639	0,102
Индекс массы тела более 29	0,041	0,043	0,045	0,048	0,952	0,341
Хронические заболевания легких с ХДН	0,041	0,067	0,054	0,089	0,609	0,542
ХСН	0,038	0,069	0,038	0,069	0,548	0,583
Гипотония менее 90/60мм рт.ст.	0,237	0,060	0,230	0,059	3,901	0,001
(Пре-) синкопе	0,024	0,047	0,047	0,090	0,524	0,04
Частота сердечных сокращений более 100 ударов в мин.	0,003	0,047	0,003	0,061	0,0 64	0,049
Частота дыхания более 20 в мин	0,055	0,053	0,061	0,058	1,037	0,300
Сатурация кислорода артериальной крови менее 90%	0,041	0,053	0,058	0,074	0,783	0,043
Набухание вен шеи	0,026	0,045	0,085	0,146	0,581	0,051
Акцент 2 тона над легочной артерией	0,025	0,045	0,040	0,073	0,546	0,048
Кашель	0,046	0,056	0,052	0,062	0,835	0,404
Кровохарканье	0,025	0,047	0,055	0,100	0,546	0,585
Боль в грудной клетке	0,014	0,048	0,015	0,051	0,291	0,770
Признаки ТГВ	0,090	0,056	0,086	0,054	1,592	0,112

Таблица 5.22

Характеристики лабораторно-инструментальных параметров в регрессионном анализе ТЭЛА

Параметр	Показатели					
	Beta	Std.Err	B	Std.Err	t(369)	p
Тромбоз вен голеней	0,019	0,066	0,018	0,064	0,28	0,773
Тромбоз подколенной вены	0,033	0,064	0,031	0,061	0,52	0,603
Тромбоз вен бедра	0,038	0,058	0,038	0,058	0,652	0,514
Размер правого желудочка больше чем левого	0,053	0,050	0,062	0,059	1,05	0,029
Дилатация правого желудочка более 3 см	0,109	0,052	0,120	0,058	2,077	0,038
Гипокинез правого желудочка	0,080	0,051	0,259	0,165	1,56	0,018
Дилатация правого предсердия более 65 мл	0,044	0,053	0,051	0,061	0,83	0,404
Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	0,032	0,067	0,032	0,067	0,476	0,633
Легочная гипертензия более 50 мм рт. ст.	0,145	0,053	0,173	0,063	2,73	0,006
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	0,047	0,051	0,054	0,058	0,916	0,360
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	0,125	0,044	0,333	0,116	2,84	0,004
Размер нижней полой вены более 20 мм	0,041	0,049	0,066	0,079	0,83	0,043
Глубокие S_IQ_{III} на ЭКГ	0,183	0,058	0,206	0,065	3,143	0,001
Отрицательные Т в V_1-V_3 на ЭКГ	0,105	0,047	0,118	0,053	2,194	0,059
БПНПГ на ЭКГ	0,038	0,054	0,041	0,058	0,698	0,485
Повышенные значения тропонина	0,131	0,046	0,161	0,057	2,829	0,005
Повышенные значения NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл	0,095	0,052	0,12	0,063	1,82	0,05

При многофакторном регрессионном анализе взаимосвязи показателей результатов лабораторно-инструментальных методов исследования характерных для ТЭЛА с объемом отсутствия кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях получены разнородные данные. Наиболее значимыми из них были: наличие на ЭКГ феномена S_IQ_{III} (глубокие зубцы S в I и Q в III отведении), на ЭхоКГ – расширения размеров правого желудочка более 3 см в парастернальной позиции, его гипокинезии и парадоксального движения межжелудочковой перегородки, повышения давления в легочной артерии выше 50 мм рт. ст., повышенния значения уровней плазменной концентрации тропонина I и мозгового натрийуретического пептида выше референсных значений, но не превышающих 3000 пмоль/мл для последнего.

Таким образом, была подтверждена значимость следующих параметров массивной ТЭЛА: наличие на ЭКГ глубоких зубцов S_I и Q_{III} и отрицательных зубцов Т в V_1–V_3 отведениях, регистрация при ЭхоКГ дилатации правого желудочка более 3 см и парадоксального движения межжелудочковой перегородки, повышение плазменной концентрации выше референсных значений тропонина и NT-proBNP (но не более 3000 пмоль/мл), наличие шока или гипотония с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст. Также было установлено, что значимость таких признаков как наличие пре- или синкопального состояния; тахикардии с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в мин; гипоксемии с сатурацией артериальной крови менее 90%; набухания вен шеи; акцента 2 тона над легочной артерией; гипокинезии правого желудочка и расширения нижней полой вены более 20 мм по результатам ЭхоКГ; тромбоза илео-феморального сегмента вен нижних конечностей как источника ТЭЛА уменьшилась.

После кросстабуляции полученных данных были установлены клинические и лабораторно-инструментальные критерии характерные для массивной ТЭЛА.

Следующим этапом была оцененка при помощи метода отношения шансов клинических симптомов массивной ТЭЛА Установлено, что наиболее характерными симптомами свидетельствующими в пользу массивной ТЭЛА с отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях являлись гипотония с уровнем артериального давления менее 90/60 мм рт. ст., пре- и синкопальные состояния, акцент 2 тона над легочной артерией (Табл. 5.23).

Таблица 5.23

Значимость клинических симптомов для массивной ТЭЛА

Симптом	Показатели		
	p	ОШ	95% ДИ
Гипотония менее 90/60 мм рт.ст.	0,04	4,79	0,56-29,84
(Пре) синкопе	0,04	2,1	1,00-7,84
Частота сердечных сокращений более 100 ударов в мин.	0,05	0,86	0,49-3,85
Частота дыхания более 20 раз в мин.	0,25	1,5	0,74-3,03
Сатурация кислорода артериальной крови менее 90%	0,03	0,59	0,69-3,68
Набухание вен шеи	0,05	0,9	0,31-3,57
Акцент 2 тона над легочной артерией	0,04	0,46	1,05-5,76
Кашель	0,66	0,85	0,43-1,69
Кровохарканье	0,34	0,52	0,14-1,97
Боль в грудной клетке	0,53	0,83	0,46-1,49

Такому же анализу были подвергнуты и лабораторно-инструментальные критерии характерные для массивной ТЭЛА. В результате установлено, что наиболее информативными являются: появление парадоксального движения межжелудочковой перегородки, дилатация правого желудочка более 3 см в том числе превышающего размер левого желудочка, гипокинезия правого желудочка, повышение

давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст. по результатам ЭхоКГ по данным ЭхоКГ, наличие на ЭКГ феномена S_IQ_{III}, повышенных значений NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл и тропонина, тромбоз илео-феморального сегмента как источник ТЭЛА (Табл. 5.24).

Таблица 5.24

Значимость показателей лабораторно-инструментальных методов исследования для массивной ТЭЛА

Симптом	Показатели		
	p	ОШ	95% ДИ
Тромбоз вен голеней	0,19	0,67	0,36- 1,23
Тромбоз подколенной вены	0,62	0,85	0,45-1,61
Тромбоз вен бедра	0,12	1,68	0,87- 3,26
Тромбоз илео-феморального сегмента	0,13	2,25	1,09- 4,62
Размер правого желудочка больше чем левого	0,01	4,16	1,12-12,52
Дилатация правого желудочка более 3 см	0,03	2,38	1,12-10,13
Гипокинезия правого желудочка	0,02	2,78	0,74-7,59
Дилатация правого предсердия более 65 мл	0,14	0,03	0,001-0,59
Легочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	0,07	3,3	0,9-11,97
Легочная гипертензия более 50 мм рт. ст.	0,03	1,1	0,4-9,71
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	0,23	1,88	0,66-5,29
Парадоксальное движение МЖП	0,003	3,09	1,2-29,28
Размер нижней полой вены более 20 мм	0,04	1,38	0,1-7,47
Глубокие S_IQ_{III} на ЭКГ	0,001	2,37	1,48-30,26
Отрицательные Т V_1-V_3 на ЭКГ	0,98	1,01	0,38-2,71
БПНПГ на ЭКГ	0,11	2,23	0,82-6,05
Повышенные значения тропонина	0,03	2,98	1,1-8,15
Повышенные значения NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл	0,01	1	0,16-9,64

По результатам всех исследований, нами были выявлены критерии характерные для ТЭЛА с массивным и немассивным объемами поражения. Каждому из этих признаков присвоено определенное значение в баллах. В результате чего была предложена шкала для определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА (Табл. 5.25).

Таблица 5.25

Шкала для определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА

Критерии	Количество баллов
Гипотония менее 90/60 мм рт. ст.	5
Размер правого желудочка больше чем левого	4
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	3
Гипокинезия правого желудочка	3
Повышенные значения тропонина	3
Дилатации правого желудочка более 3 см на ЭхоКГ, но не превышающего размеров левого желудочка	2
Глубокие S_IQ_{III} на ЭКГ	2
Пре- или синкопальные состояния	2
Повышенные значения NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл	1
Наличие поражения 10 и более сегментарных артерий	1
Повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст.	1
Расширения нижней полой вены более 20 мм по ЭхоКГ	1
Один или несколько из следующих симптомов: Тахикардия с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в мин. обусловленная ТЭЛА; Гипоксемия с сатурацией артериальной крови менее 90%; Набухания вен шеи, акцент 2 тона над легочной артерией.	1 (Независимо от их количества)
Выбор терапии (по сумме баллов): Тромболитическая (5 и более); Антикоагулянтная (менее 5).	

С учетом разработанной шкалы, нами предложена следующая схема определения тактики ведения пациентов. Больным с установленной массивной ТЭЛА, предлагается, в случае отсутствия противопоказаний, рассматривать вопрос о проведении тромболитической терапии. При этом неотложной агрессивной тактики требуют пациенты с наличием нестабильной гемодинамики (шок или гипотония с артериальным давлением ниже 90/60 мм рт. ст.).

При стабильных гемодинамических показателях у больных с ТЭЛА подтвержденной при помощи КТ-ангиопульмонографии, необходимо определять объем суммарного отсутствия кровотока к сегментарным артериям. Если их количество меньше 10, то это пациенты с немассивной ТЭЛА. Им может быть назначена антикоагулянтная терапия, но для большей достоверности в правильности проведения им именно этого варианта терапии следует необходимым подтверждение суждения при помощи предлагаемой шкалы.

Если имеет место суммарное отсутствие кровотока в 10 и более сегментарных артериях, то такой объем сопоставим с массивной ТЭЛА. Для решения вопроса о необходимости проведения тромболитической терапии этим пациентам следует оценить перегрузку правых отделов сердца по результатам ЭхоКГ, ЭКГ, лабораторных данных по предлагаемой шкале, согласно которой проведение тромболитической терапии показано при сумме баллов равной 5 и более. При значении менее 5 баллов пациентам с ТЭЛА необходимо проведение антикоагулянтной терапии.

Если по предлагаемой балльной шкале определения оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА показано проведение тромболитической терапии в обязательном порядке необходимо исключить у больного противопоказания для проведения данного вида терапии. Взвесив ожидаемую пользу и риск вероятных осложнений,

принять решение о возможности проведения системной тромболитической терапии (Рисунок 5.19).

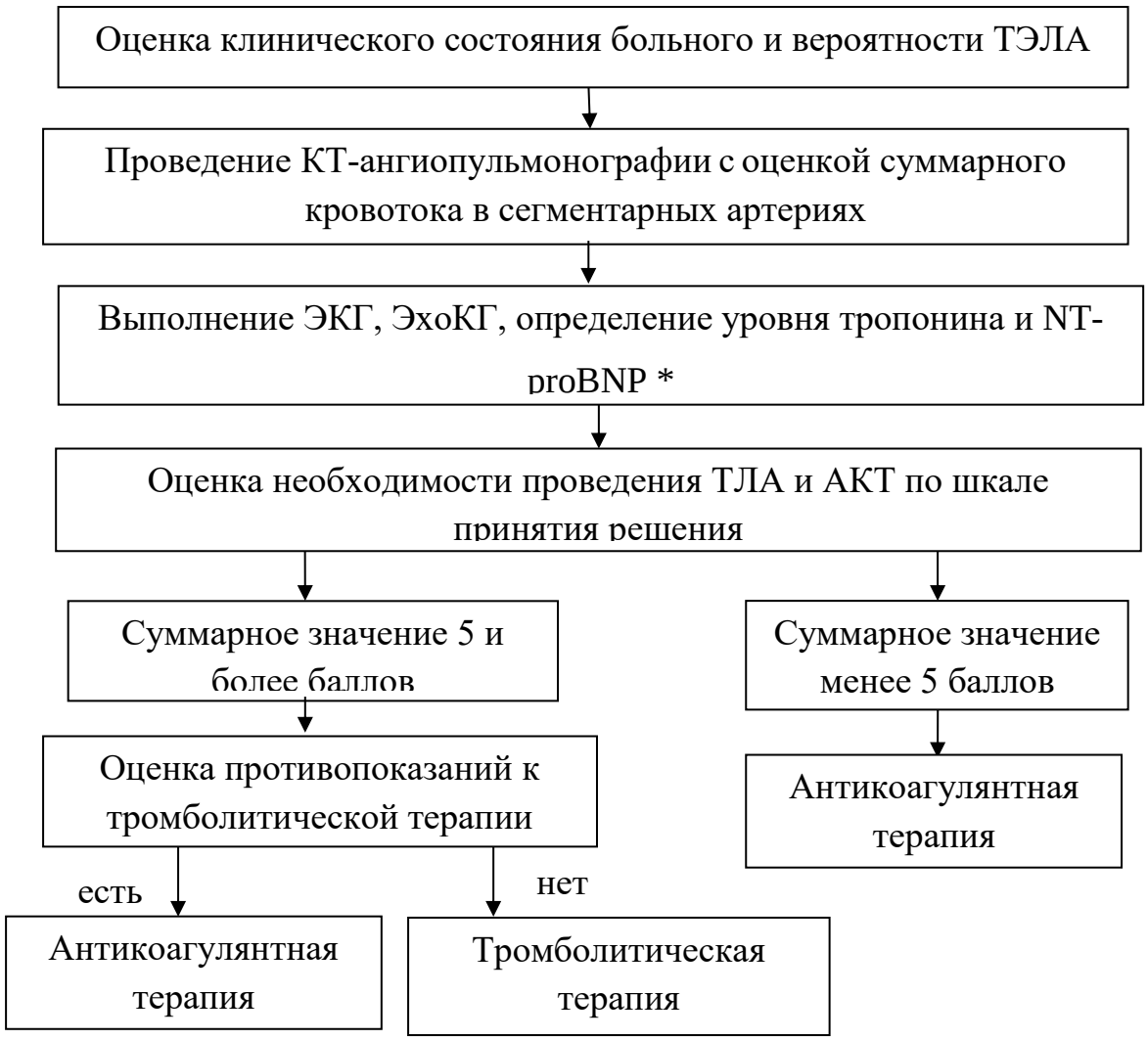


Рис. 5.19. Алгоритм лечения больных ТЭЛА.

Примечание:*Для пациентов с наличием шока или гипотонии с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст. обусловленной ТЭЛА, подтвержденной при помощи КТ-ангиопульмонографии, выполнение инструментальных и лабораторных исследований не является обязательным для определения тактики ведения пациента, показано проведение тромболитической терапии.

Глава 6. Сопоставление критериев стратификации риска ТЭЛА-ассоциированной смерти и отсутсвия кровотока в сегментарных артериях

Нами была проведена детализация критериев массивности поражения легочного русла с учетом данных КТ-ангиопульмонографии. Установлены критерии массивности ТЭЛА, позволяющие уточнить стратификацию риска ранней смерти и определить объем адекватной терапии. Для подтверждения результативности данного подхода проведено сопоставление критериев стратификации риска смерти у больных тромбоэмболией легочных артерий с учетом объема поражения легочного русла.

У больных ТЭЛА разного риска ранней смерти и массивности поражения легочного русла проведена оценка уровня проксимальной окклюзии тромботическими массами легочного русла по результатам КТ-ангиопульмонографии (Рисунок 6.1).

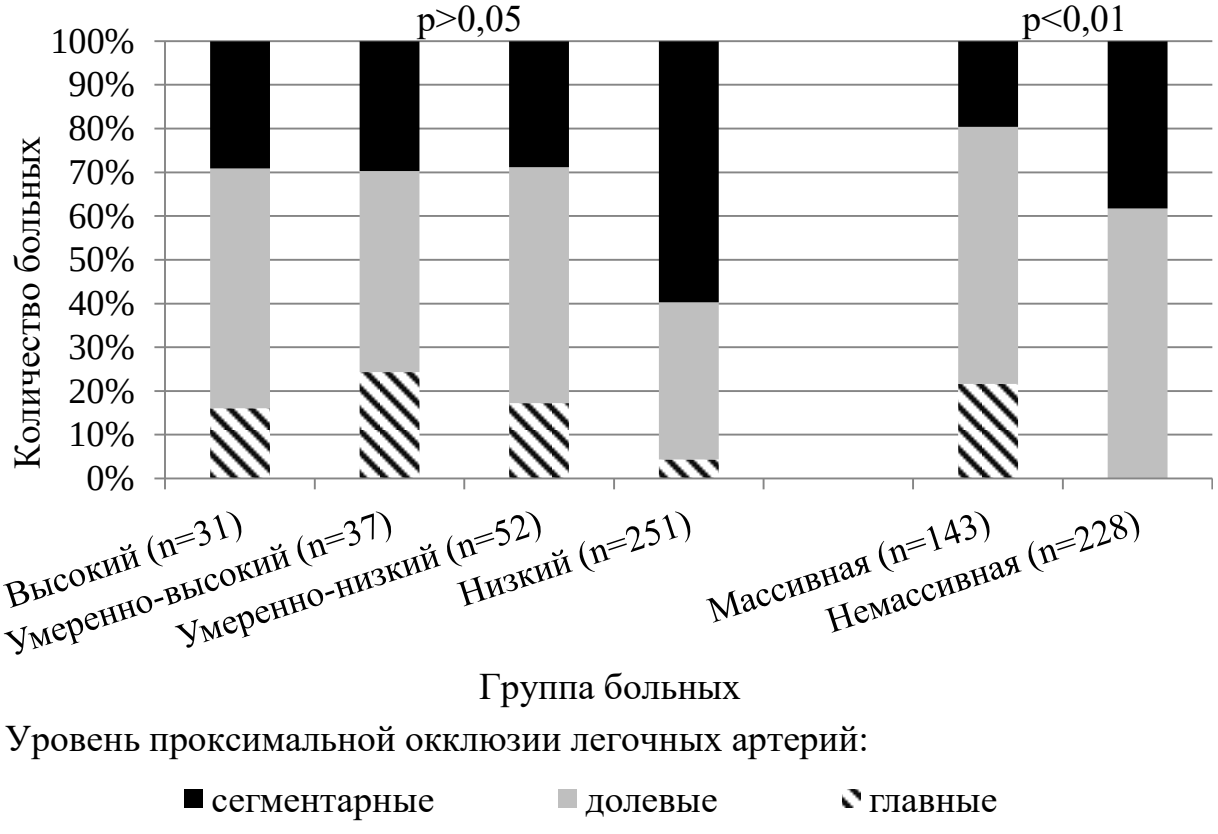


Рис. 6.1. Распределение уровня проксимальной окклюзии ветвей легочной артерии у больных ТЭЛА.

Установлено, что у больных с массивной ТЭЛА и у пациентов с высоким, умеренно-высоким, умеренно-низким риском ранней смерти от ТЭЛА распространенность проксимальной окклюзии ветвей легочной артерии на всех уровнях встречалась с практически одинаковой частотой ($p>0,05$). Ни у одного из больных с немассивной ТЭЛА не было окклюзии главной легочной артерии, зато окклюзия на уровне долевых артерий встречалась статистически достоверно чаще, чем у пациентов с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти ($p<0,01$). При этом, у 82,4% из них была окклюзия только одной долевой артерии, у остальных 17,6% были окклюзированы – 2, одной из которых являлась верхне- или среднедолевая артерия правого легкого. При пересчете суммарного отсутствия кровотока в сегментарных артериях у этих больных их количество не превышало 9 артерий данного уровня.

Таким образом, объем поражения легочного русла с отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях сопоставим с установлением высокого и умеренного рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти, а менее чем в 10 сегментарных артериях – с низким риском ранней смерти. Это подтверждается корреляционным анализом, при котором установлена значимая корреляционная связь такого объема поражения с высоким ($r=0,54$) и умеренно-высоким ($r=0,68$) рисками ранней смерти от ТЭЛА, а также умеренная с умеренно-низким ($r=0,42$).

Одним из самых важных критериев стратификации риска смерти больных ТЭЛА является дисфункция правого желудочка. Наиболее часто ее оценивают по результатам таких ЭхоКГ показателей как конечно-диастолический размер правого желудочка более 3 см, трикуспидальная регургитация более 2 ст., гипокинез правого желудочка, легочная гипертензия более 30 мм рт. ст, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки.

Распространенность и выраженность ЭхоКГ критериев ТЭЛА были оценены и подвергнуты сравнительному анализу (Табл. 6.1).

Таблица 6.1

Частота ЭхоКГ критериев у больных ТЭЛА

Показатель ЭхоКГ	Группа больных						p_1	p_2	p_3	p_4
	Высокий риск (n=31)	Умеренно -высокий риск (n=37)	Умеренно- низкий риск (n=52)	Низкий риск (n=251)	Массивная (n=143)	Немассивная (n=228)				
Дилатация ПЖ более 3 см (%)	71	56,8	82,7	6	63	10,2	0,39	0,5	<0,01	0,09
Размеры ПЖ (см)	3,02± 0,68	3,03± 0,53	3,07± 0,48	2,56± 0,44	2,92± 0,38	2,51± 0,48	0,26	0,15	0,06	0,23
Гипокинез ПЖ (%)	9,7	8,1	3,8	0	7	0	0,2	0,83	0,4	0,99
Дилатация ПП более 65 мл (%)	61,3	54	57,7	17,9	46	24,7	0,12	0,39	0,15	0,07
Легочная гипер-тензия более 30 мм рт. ст. (%)	93,5	100	96,2	68,1	100	65,8	<0,01	0,99	0,02	0,59
Среднее давле-ние в легочной артерии мм рт. ст.	47,9± 13,5	56,2± 23,9	54,3± 15,3	36,6± 15,3	62,6± 17,2	34,1± 11,9	<0,01	0,07	<0,01	0,05
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст. (%)	38,7	56,8	53,4	15,9	42	19,1	0,74	0,11	0,16	0,36
Парадоксальное движение МЖП (%)	16	16,2	11,5	0	11,9	0	0,57	0,52	0,94	0,99
Расширение НПВ более 20 мм (%)	45,2	18,9	15,4	6	23,8	2,6	0,03	0,51	0,17	0,07

Примечание: Сравнение показателей ЭхоКГ у больных с массивной ТЭЛА с пациентами: p_1 – высокого риска смерти; p_2 – умеренно-высокого; p_3 – умеренно-низкого. p_4 – сравнение показателей ЭхоКГ у больных с немассивной ТЭЛА и ТЭЛА низкого риска смерти.

Анализ ЭхоКГ показателей у больных высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков смерти, а также у пациентов с массивным поражением легочного русла установил достоверно значимые различия по таким симптомам, как: повышение давления в легочной артерии, которое встречалось чаще и было более выражено у больных ТЭЛА при распределении по объему поражения легочного русла (массивной ТЭЛА), чем у пациентов с высоким и умеренным рисками ранней смерти согласно классификации Европейского общества кардиологов (2014г); расширение нижней полой вены более 20 мм ($p<0,03$), которое было характерно для пациентов с высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти.

У пациентов с низким риском смерти ТЭЛА и у больных с немассивным поражением легочного русла не установлено статистически достоверных различий. В этих группах достоверно реже, чем в остальных группах сравнения, были представлены все ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца ($p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа установлена слабая корреляционная зависимость у больных в группах высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти со всеми ЭхоКГ показателям ТЭЛА, кроме наличия парадоксального движения межжелудочковой перегородки у пациентов с высоким и умеренно-высоким риском, где корреляционная связь была значимой ($r=0,58$, $r=0,52$). У пациентов с объемом отсутствия кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях была установлена умеренная корреляционная зависимость с расширением нижней полой вены ($r=0,31$), и парадоксальным движением межжелудочковой перегородки ($r=0,38$).

Частота встречаемости ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА с массивным поражением малого круга кровообращения была следующей: глубокие зубцы S_IQ_{III} – у 46,9%, отрицательные зубцы Т в V_1–V_3 отведениях – у 48,3%, признаки блокады правой ножки пучка Гиса – у 27,3%. При проведении сравнительного

анализа между группами больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого рисков смерти и пациентов с массивным объемом поражения легочного русла не установлено статистически достоверных различий (Табл. 6.2).

Таблица 6.2

Встречаемость ЭКГ критериев у больных ТЭЛА

Группа больных	Показатель ЭКГ		
	S_IQ_{III} (%)	Отриц. Т V_1-V_3 (%)	БПНПГ (%)
Высокий риск (n=31)	61,3	48	19,4
Умеренно-высокий риск (n=37)	54,1	45,9	24,3
Умеренно-низкий риск (n=52)	46,2	48,1	31,5
Низкий риск (n=251)	3,2	23,9	21,9
Массивная (n=143)	46,9	48,3	27,3
Немассивная (n=228)	4,4	21,9	22,9
p_1	0,14	0,98	0,33
p_2	0,11	0,8	0,71
p_3	0,93	0,98	0,58
p_4	0,49	0,6	0,79

Примечание: Сравнение показателей ЭКГ у больных с массивной ТЭЛА с пациентами ТЭЛА: p_1 – высокого риска смерти; p_2 – умеренно-высокого; p_3 – умеренно-низкого. p_4 – сравнение показателей ЭКГ у больных с немассивной ТЭЛА и ТЭЛА низкого риска смерти.

Эти же ЭКГ признаки ТЭЛА, кроме наличия блокады правой ножки пучка Гиса, достоверно реже ($p<0,01$) были представлены в группах больных с немассивным поражением легочного русла и низкой вероятностью ТЭЛА-ассоциированной смерти.

Эти данные подтверждаются результатами корреляционного анализа: установлена слабая (r<0,3) корреляционная зависимость между всеми ЭКГ симптомами перегрузки правых отделов сердца и немассивной ТЭЛА, а также с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти. У больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти, а также у пациентов ТЭЛА с массивным поражением легочного русла установлена значимая корреляционная зависимость с наличием ЭКГ критериев этого заболевания, r=0,59, r=0,49, r=0,46, r=0,64 соответственно.

Это подтверждает, что регистрация ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с высокой долей вероятности свидетельствует о массивной ТЭЛА. При этом наибольшей значимостью обладают следующие ЭКГ признаки: феномен S_IQ_{III} и отрицательные зубцы Т в V_1–V_3. В меньшей степени в пользу массивности ТЭЛА свидетельствует наличие блокады правой ножки пучка Гиса.

Одним из критериев острого повреждения миокарда, в том числе и правого желудочка при ТЭЛА, является повышение уровня плазменной концентрации тропонина. У пациентов с высоким риском смерти мы наблюдали это в 58,1% случаев (средние значения его – 0,55±0,39 нг/мл), у 100% больных с умеренно-высоким (средние значения его – 0,64±0,25 нг/мл) и у 38,5% пациентов с массивной ТЭЛА (средние значения его – 0,47±0,41 нг/мл). Большинство из них поступало в первые 2 суток после появления симптомов заболевания. Нами оценена динамика распространенности этого маркера в зависимости от суток развития ТЭЛА. Установлено, что у больных с высоким риском смерти от ТЭЛА в первые сутки тропониновый тест был повышен у 74,1%, во вторые – у 48,4%, на третьи – у 19,4%, на четвертые у всех больных этой группы уровень тропонинового теста был в пределах референсных значений. У больных с умеренно-высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти в первые сутки тропониновый тест был повышен у 72,9%, во вторые – у 51,4%, на третьи –

у 21,6%, на четвертые – 2,7%. У больных групп с массивной ТЭЛА в первые сутки тропониновый тест был повышен у 63,6%, во вторые – у 30,7%, на третьи – у 4,9%, на четвертые у всех больных этой группы уровень тропонинового теста был в пределах референсных значений (Рисунок 6.2).

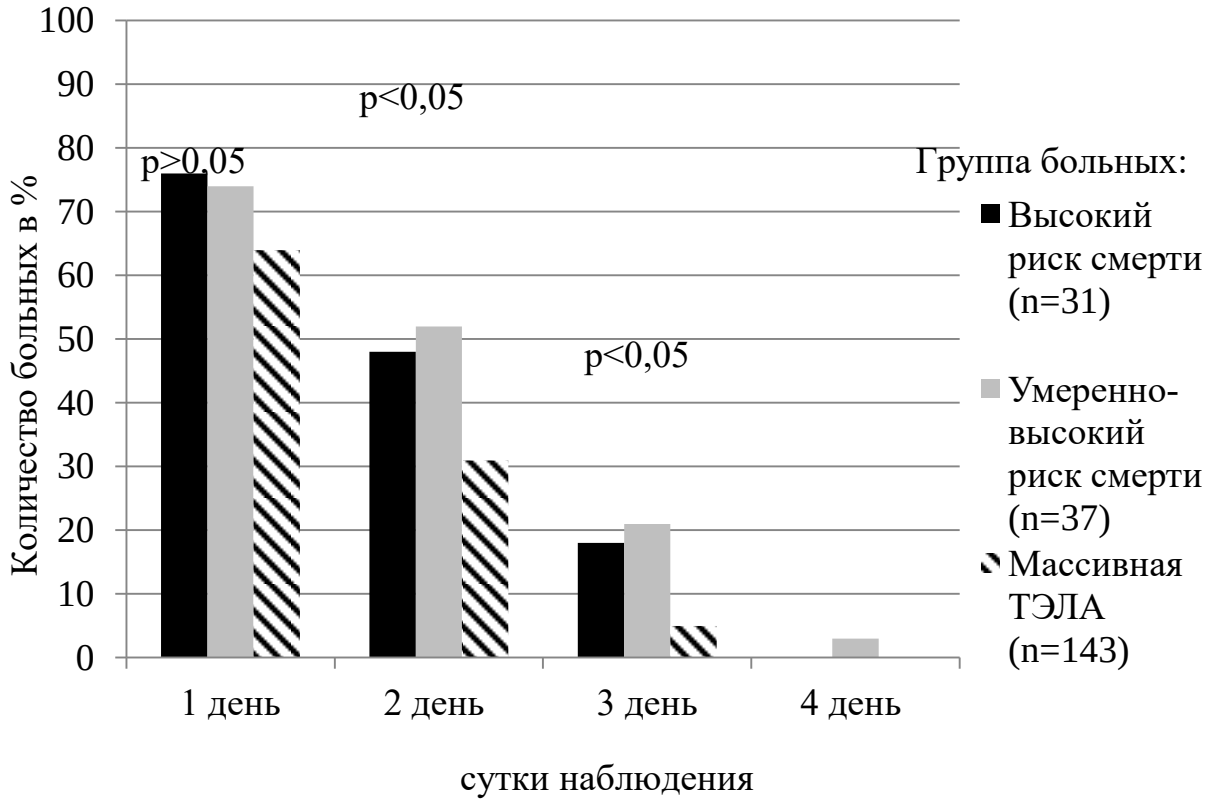


Рис. 6.2. Распределение повышенного тропонина у больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого риска смерти и массивной ТЭЛА в зависимости от сроков заболевания.

Это подтверждает то, что на уровень тропонина и частоту его выявления оказывали влияние сроки поступления больного в стационар. Следовательно, при стратификации риска ТЭЛА-ассоциированной смерти не впервые сутки от развития заболевания может избираться не вполне адекватная тактика ведения пациентов.

Другим маркером оценки наличия дисфункции правого желудочка и тяжести сердечной недостаточности является повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP или NT-Pro-BNP).

Сравнительный анализ средних показателей NT-proBNP у больных в группах высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого, низкого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти показал, что только у пациентов низкого риска смерти статистически достоверно ($p<0,01$) уровень мозгового натрийуретического пептида был меньше, чем в остальных подгруппах, соответственно: 2888±515 пмоль/л, 2962±421 пмоль/л, 3137±652 пмоль/л и 2118±419 пмоль/л. Это подтверждает более выраженную перегрузку правых отделов сердца у больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого и умерено-низкого риска ранней смерти. Такие же данные были получены и при сравнении больных ТЭЛА с массивным и немассивным объемом поражения легочного русла, 3 857,4±281,3 пмоль/мл и 1389±664,9 пмоль/мл соответственно ($p<0,01$).

Изучение динамики уровня мозгового натрийуретического пептида у больных ТЭЛА во всех группах показало нормализацию его плазменной концентрации к 4–5 суткам.

Проведена оценка распространенности таких симптомов ТЭЛА как одышка, гипотония с уровнем АД менее 90/60 мм рт.ст., коллаптоидное состояние, тахикардия с ЧСС более 100 ударов в минуту, боль в грудной клетке, кашель и кровохарканье, цианоз верхней половины туловища, набухание вен шеи и акцент 2 тона над легочной артерией (Рисунок 6.3).

При их сравненении, было установлено, что у пациентов с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти и немассивным поражением легочного русла все симптомы встречались с практически одинаковой частотой ($p>0,05$), и достоверно реже ($p<0,05$), чем у больных с массивной ТЭЛА, высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого риска смерти от этого заболевания. У этих больных проведен сравнительный анализ распространенности клинических симптомов ТЭЛА.

Установлено, что у больных с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях достоверно чаще ($p<0,01$), чем у больных с высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти имелись такие симптомы,

как наличие акцента 2 тона над легочной артерией и кровохарканье, а шок или гипотония с уровнем систолического АД менее 90 мм рт. ст. и наличие синкопального состояния были наоборот достоверно реже (p<0,05) .

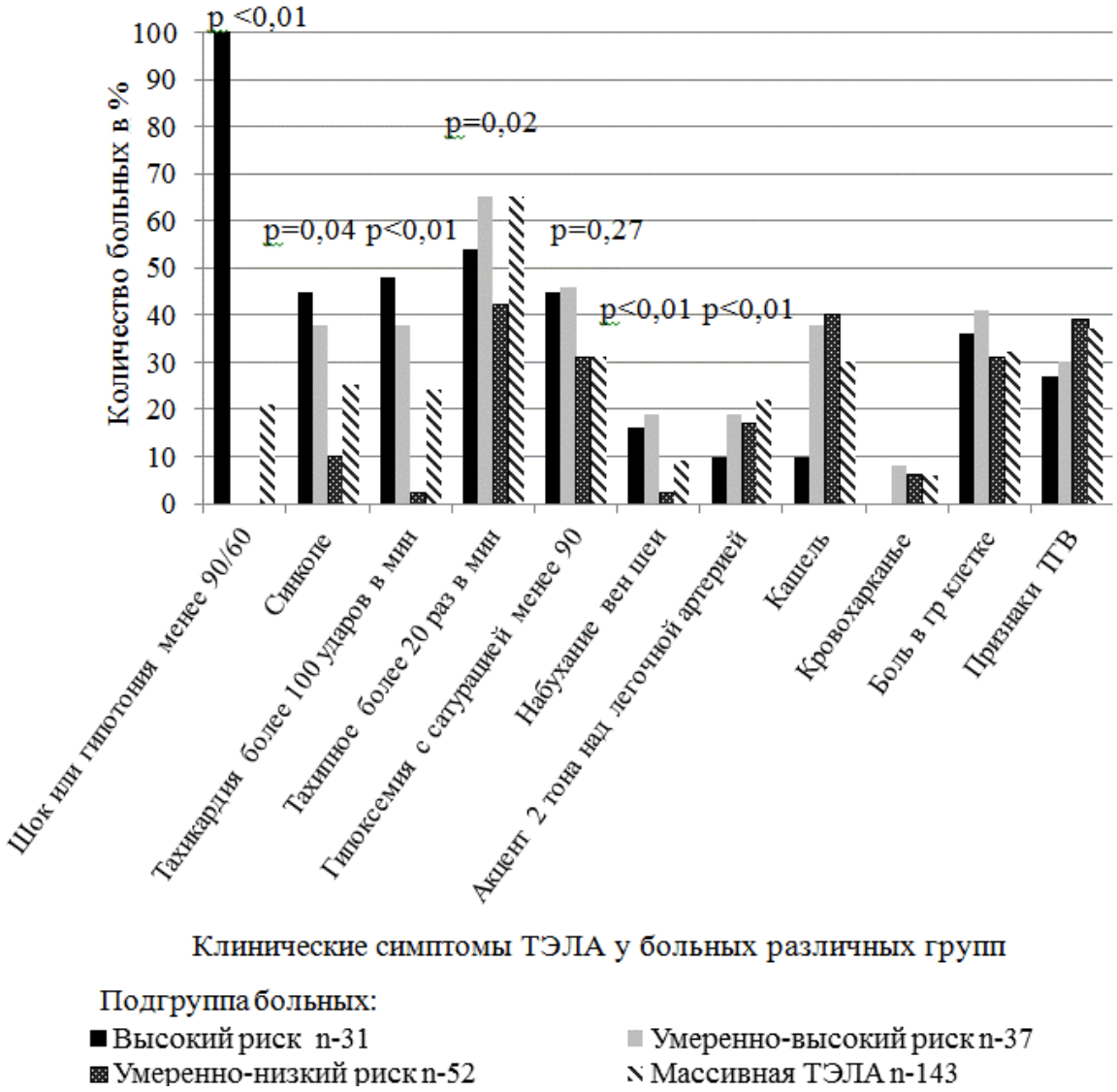


Рис. 6.3. Распределение симптомов у больных ТЭЛА высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого риска смерти и массивной ТЭЛА.

Это закономерно, так как наличие у пациента гипотонии или шока является критерием отбора в эту подгруппу, что делает мало возможным оценку его значимости при сравнении. Нами отмечено, что немалая часть больных, особенно умеренно-высокого риска ранней смерти, госпитализированных не в первые сутки развития заболевания отмечали в анамнезе эпизоды слабости, головокружения, пре- и синкопального

состояния, что могло быть обусловлено гипотонией, с последующей стабилизацией гемодинамических показателей. Таким образом, если бы эти пациенты были госпитализированы во время этих симптомов, то вероятнее всего они были бы распределены в группу высокого риска смерти. Это суждение косвенно подтверждается отсутствием статистически значимой разницы между группами высокого и умеренно-высокого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти по такому симптому как наличие пре- или синкопального состояния (p=0,54). При проведении корреляционного анализа установлена умеренная корреляционная зависимость высокого и умеренно-высокого рисков смерти и наличия у пациента пре- или синкопального состояния, r=0,39 и r=0,35 соответственно. У пациентов с массивной ТЭЛА также отмечена умеренная корреляционная зависимость объема поражения от этого клинического симптома (r=0,41). Это также косвенно подтверждает суждение о специфичности клинических симптомов в зависимости от сроков заболевания при стратификации риска ранней смерти.

Таким образом, установлено, что предлагаемая оценка массивности поражения легочного русла при ТЭЛА не уступает классификации Европейского общества кардиологов (2014г) по распространенности ЭхоКГ, ЭКГ критериев данного заболевания и клиническим симптомам. Оценка массивности поражения легочного русла по отсутствию дистального кровотока в 10 и более сегментарных артериях может дополнить стратификацию риска ТЭЛА-ассоциированной смерти для определения оптимальной тактики ведения больных.

Глава 7. Лечение больных тромбоэмболией легочной артерии

7.1. Эффективность лечения больных тромбоэмболией легочной артерии при различных вариантах антикоагулянтной терапии

При проведении оценки эффективности лечения больных различными антикоагулянтными препаратами с целью установления наиболее эффективного и безопасного варианта было установлено, что у всех пациентов при проведении ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей в динамике наблюдались признаки реканализации разной степени выраженности, но преимуществ антикоагулянтной терапии в какой-либо группе не установлено (Табл. 7.1).

Таблица 7.1

Степень реканализации тромбоза вен нижних конечностей у пациентов получающих разные варианты антикоагулянтной терапии

Группа больных	Рекалализация (%)		
	Выраженная	Начало	Нет
НФГ + Варфарин (n=116)	41,3	25,9	32,8
НМГ + Варфарин (n=50)	48	20	32
Ривароксабан (n=110)	40	25,5	34,5
Апиксабан (n=57)	28	33,3	38,7
p_1	0,4	0,42	0,89
p_2	0,88	0,29	0,87
p_3	0,09	0,34	0,46
p_4	0,34	0,49	0,76
p_5	0,04	0,13	0,45
p_6	0,13	0,28	0,61

Примечание: достоверность различия между пациентами получавшими: p_1 – НФГ+варфарин и НМГ+варфарин; p_2 – НФГ+варфарин и ривароксабан; p_3 – НФГ+варфарин и апиксабан; p_4 – НМГ+варфарин и ривароксабан; p_5 – НМГ+варфарин и апиксабан; p_6 – ривароксабан и апиксабан.

В группах пациентов получавших парентеральные антикоагулянты с последующим переходом на варфарин в 2–3 раза чаще отмечали полное восстановление кровотока по малому кругу кровообращения, тогда как у больных принимавших пероральные антикоагулянты это наблюдалось значительно реже (p=0,01) (Рисунок 7.1.).

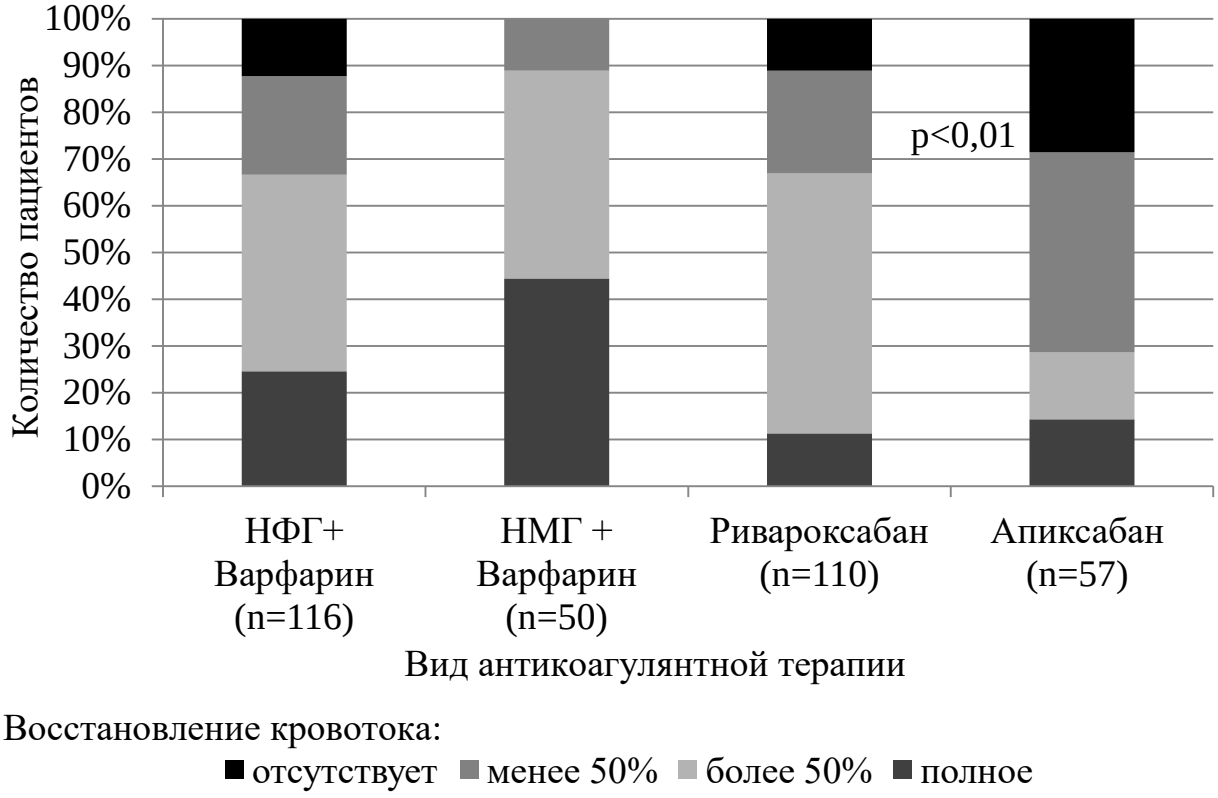


Рис. 7.1. Степень восстановления кровотока в малом круге кровообращения у пациентов получавших разные варианты антикоагулянтной терапии.

При сравнении степени уменьшения объема тромботических масс в легочных артериях более чем на 50% между пациентами получавшими различные виды антикоагулянтной терапии не установлено статистически значимых различий (p>0,05). Только апиксабан уступал по данному показателю (p=0,01), однако он имел самые высокие значения по показателю уменьшение объема тромбоза в легочных артериях менее чем на 50% (p=0,02). Данные различия вероятнее всего обусловлены скоростью наступления эффекта от проводимой терапии, которая была выше у больных получавших ривароксабан или парентеральные антикоагулянты с

последующим переходом на варфарин, чем у пациентов, которым был назначен апиксабан.

Во всех группах сравнения установлена корреляционная зависимость высокой степени (r=0,81, r=0,77, r=0,74, r=0,86) уменьшения объема поражения легочного русла от сроков начала антикоагулянтной терапии (Рисунок 7.2.).

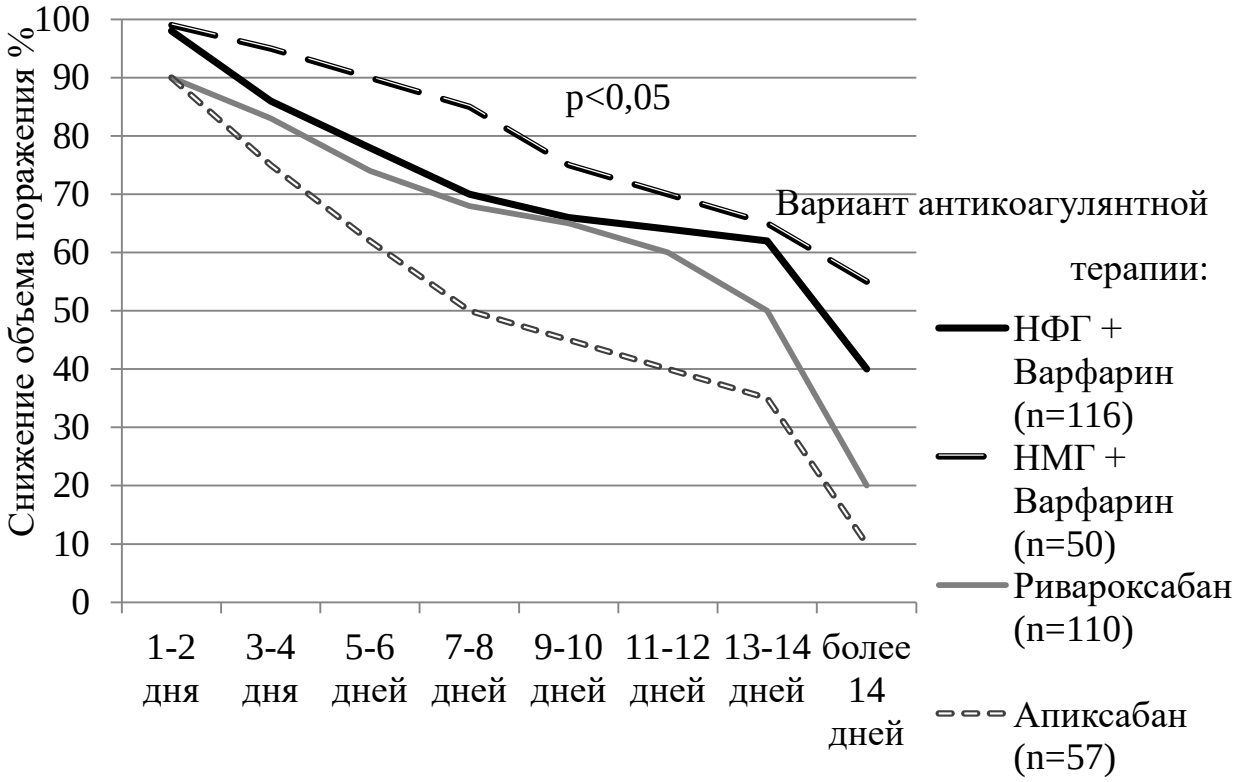


Рис. 7.2. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии в зависимости от времени начала антикоагулянтной терапии от первых проявлений болезни.

При сравнении ЭхоКГ показателей перегрузки правых отделов сердца (уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации) в группах больных с разными вариантами антикоагулянтной терапии констатировали малую положительную динамику.

Оценивая клинико-рентгенологические и ЭхоКГ показатели в процессе терапии в группах сравнения нами не установлено преимуществ

какой-либо схемы лечения (p>0,05). Во всех группах на фоне проводимой терапии установлено снижение легочной гипертензии, размеров правого желудочка, правого предсердия, уменьшения степени трикуспидальной регургитации. Однако, у большинства больных при ЭхоКГ в конце госпитального этапа лечения сохранялись признаки перегрузки правых отделов сердца (Рисунок 7.3.). Это свидетельствует о необходимости у этих пациентов динамического контроля ЭхоКГ и после выписки из стационара, так как у них высока вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

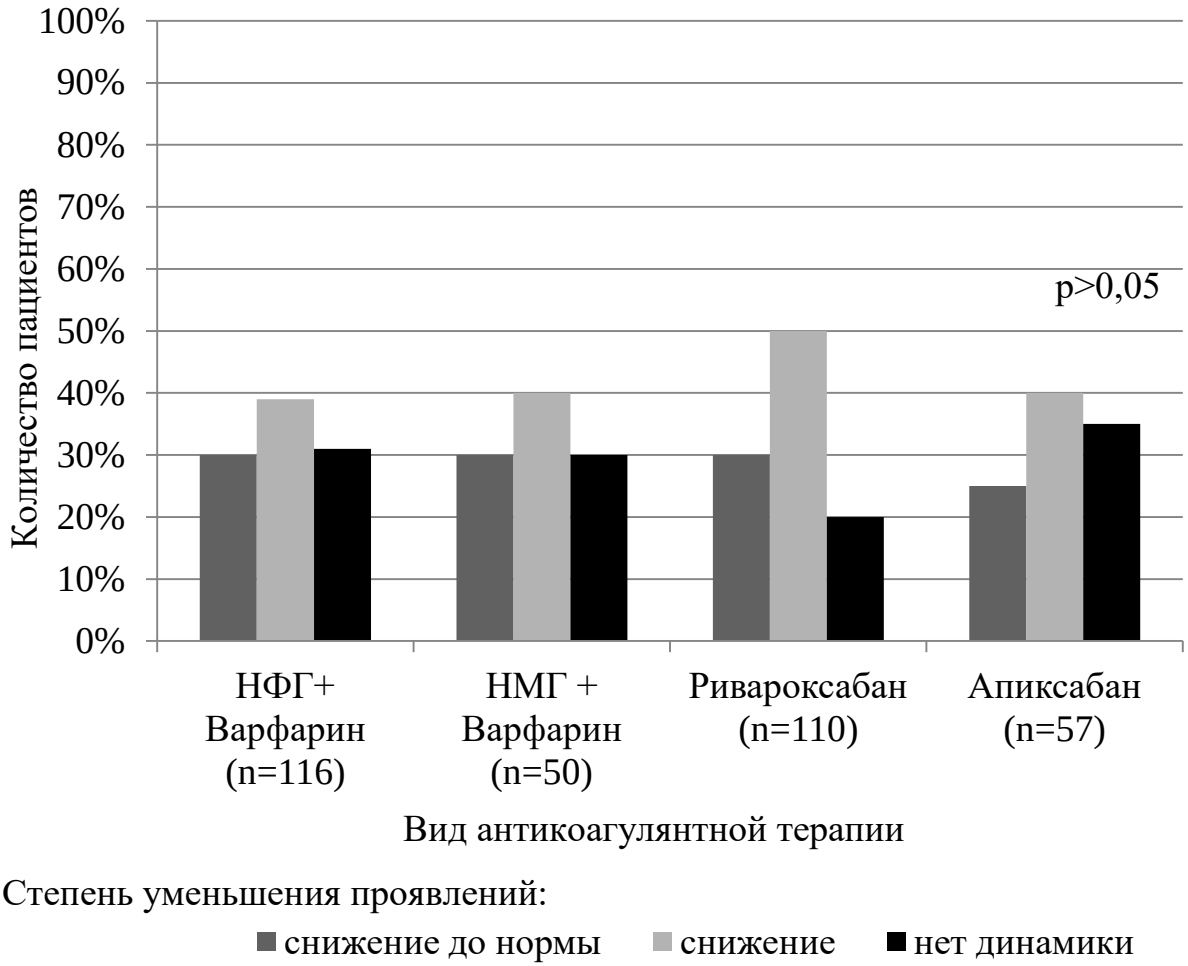


Рис. 7.3. Уменьшение проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от варианта антикоагулянтной терапии.

При проведении корреляционного анализа установлена слабая зависимость (r=0,2, r=0,14, r=0,15, r=0,18) динамики ЭхоКГ критериев

перегрузки правых отделов сердца от сроков начала лечения. Это подтверждает незавершенность лизиса тромботических масс в легочной артерии за период наблюдения.

Таким образом, динамика реканализации сосудов нижних конечностей на фоне терапии пероральными антикоагулянтами не уступает действию комбинации парентеральных препаратов с варфарином, что позволяет сократить сроки пребывания пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан, в стационаре, а также повысить приверженность пациентов к терапии за счет отсутствия необходимости контроля МНО крови. В тоже время уменьшение объема тромботических масс в легочных артериях наступало быстрее у пациентов, получавших терапию парентеральными антикоагулянтами в сочетании с варфарином, а также у больных принимавших ривароксабан, чем у больных получавших апиксабан (p=0,01). При этом у всех больных получавших антикоагулянтную терапию установлена высокая корреляционная зависимость уменьшения объема тромботических масс в легочном русле от сроков начала антикоагулянтной терапии. Независимо от сроков развития заболевания и варианта антикоагулянтной терапии установлена медленная регрессия признаков перегрузки правых отделов сердца. Это свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии и динамического ЭхоКГ контроля после выписки из стационара, так как у этих больных высока вероятность формирования хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Клинический пример №4

Больной К, 35 лет, 13.09.2017г. поступил в стационар с жалобами на выраженный отек, гиперемию и ноющие боли в области левой голени.

Из анамнеза известно, что гипертонической болезнью не страдает, инфаркты и инсульты не переносил. Настоящее ухудшение около недели, когда появились боли, отек и гиперемия левой голени, 13.09.2017г. в связи

с отсутствием улучшения обратился в поликлинику, где сосудистый хирург, рекомендовал госпитализацию.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Лежит с низким изголовьем. Телосложение нормостеническое. Индекс массы тела - 27, нормальный вес. Кожный покров, ногти и видимые слизистые обычной окраски и влажности. На левой нижней конечности выраженный отек голени и голеностопного сустава (+3см), умеренная болезненность при пальпации. Симптомы Хоманса, Мозеса отрицательные. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 97%. Тоны сердца звучные, ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 81 в минуту, ритм синусовый. Артериальное давление 125/65 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ ритм синусовый, нормальное положение оси сердца, без патологических изменений.

При обследовании установлено: тропонин I – 0,01нг/мл, Д-димер – 0,96 нг/мл.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: Неокклюзивный тромбоз подколенной вены слева.

ЭхоКГ: Камеры сердца не расширены. Патологии клапанного аппарата не выявлено. Фракция выброса в пределах нормальных показателей. Давление в легочной артерии – 35 мм рт. ст.

КТ-ангиопульмонография: Картина тромбоэмболии легочной артерии с наличием тромботических масс в дистальных отделах нижнедолевой артерии, с распространением на ветвь 7 сегмента. Также в дистальных отделах нижнедолевой ветви левого легкого расположенные пристеночно тромбы, с распространением на ветви 8 и 9 сегментов. Помимо этого, в левом легком определяются пристеночные

тромботические массы, распространяющиеся на начальные отделы ветвей 1-2 и 3 сегментов.

Таким образом, у больного был установлен диагноз: Неокклюзивный тромбоз подколенной вены левой нижней конечности, осложненный тромбоэмболией легочной артерии низкого риска смерти. Была назначена терапия ривароксабаном в дозе 30 мг в сутки в течение 3 недель, с рекомендацией последующего приема 20 мг в сутки. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения отечности, исчезновение болей и гиперемии левой нижней конечности. По данным ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей через 8 дней – полная реканализация тромбоза. Также не выявлено тромботических масс в малом круге кровообращения при КТ-ангиопульмонографии.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует высокую эффективность применения оральных антикоагулянтов у больных ТЭЛА с суммарным отсутствием кровотока менее чем в 10 сегментарных артериях.

7.2. Лечение больных тромбоэмболией легочной артерии согласно стратификации риска ранней смерти

Учитывая, что у пациентов с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти объем поражения легочного русла, клиническая картина, а также критерии перегрузки правых отделов сердца по результатам ЭКГ и ЭхоКГ не имели статистически достоверных различий, была проведена оценка результатов сравнения эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапий проводимой этим пациентам.

Закономерно отмечено что, при одинаковой длительности терапии, у пациентов группы высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти, получавших тромболитическую терапию, объем поражения легочных артерий снизился в 3–4 раза, а в группах умеренно-высокого и умеренно-

низкого рисков ранней смерти реканализация была менее значимой (p<0,05) (Табл. 7.2).

Таблица 7.2

Бальная оценка объема поражения легочного русла до и после лечения АКТ и ТЛТ

Группа больных	Объем поражения легочного русла		p
	При поступлении	В динамике	
Высокий риск смерти (n=31)	50,5±36,3	16,1±9,4	p<0,01
Умеренно-высокий риск смерти (n=30)	46, 8±32,9	22,1±16,7	p<0,01
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	44,8±27,3	21,8±19,2	p<0,01

Между всеми группами сравнения не установлено статистически достоверной разницы при сравнении восстановления кровотока в малом круге кровообращения в полном объеме (p>0,05). Также не было достоверных различий при оценке отсутствия реканализации сосудов легочного русла (p>0,05). Это доказывает, что применение у больных ТЭЛА средневысокого риска смерти антикоагулянтной терапии незначительно уступает по своей эффективности лечению тромболитическими препаратами. Однако в пользу того, что применение тромболитических препаратов сопряжено с более быстрым наступление эффекта свидетельствует то, что у пациентов с ТЭЛА высокого риска смерти восстановления кровотока за период наблюдения более чем на 50% встречалось достоверно чаще, чем у пациентов умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков смерти (p=0,04 и p=0,05 соответственно). В то же время реканализация менее чем 50% легочного русла была более

характерна для пациентов, которым проводилась антикоагулянтная терапия (p<0,01) (Рисунок 7.4.).

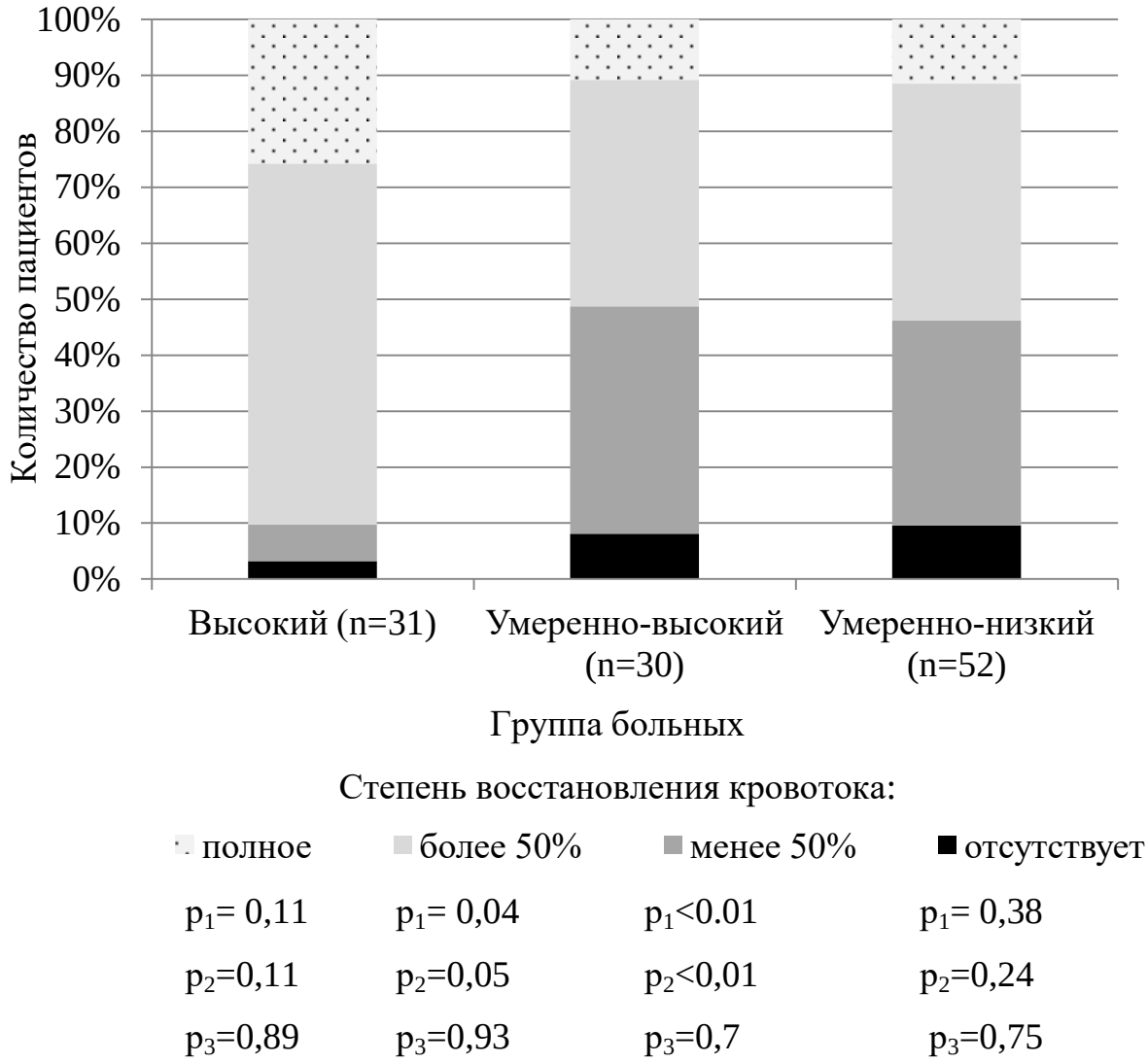


Рис. 7.4. Степень восстановления кровотока в малом круге кровообращения у больных ТЭЛА высокого и умеренного рисков смерти.

Примечание: сравнение степени реканализации в группах больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – умеренно-высокого и умеренно-низкого.

В группах высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти установлена значимая корреляционная зависимость (r=0,61, r=0,64 и r=0,52 соответственно) уменьшения объема поражения легочного русла от сроков начала терапии (Рисунок 7.5.).

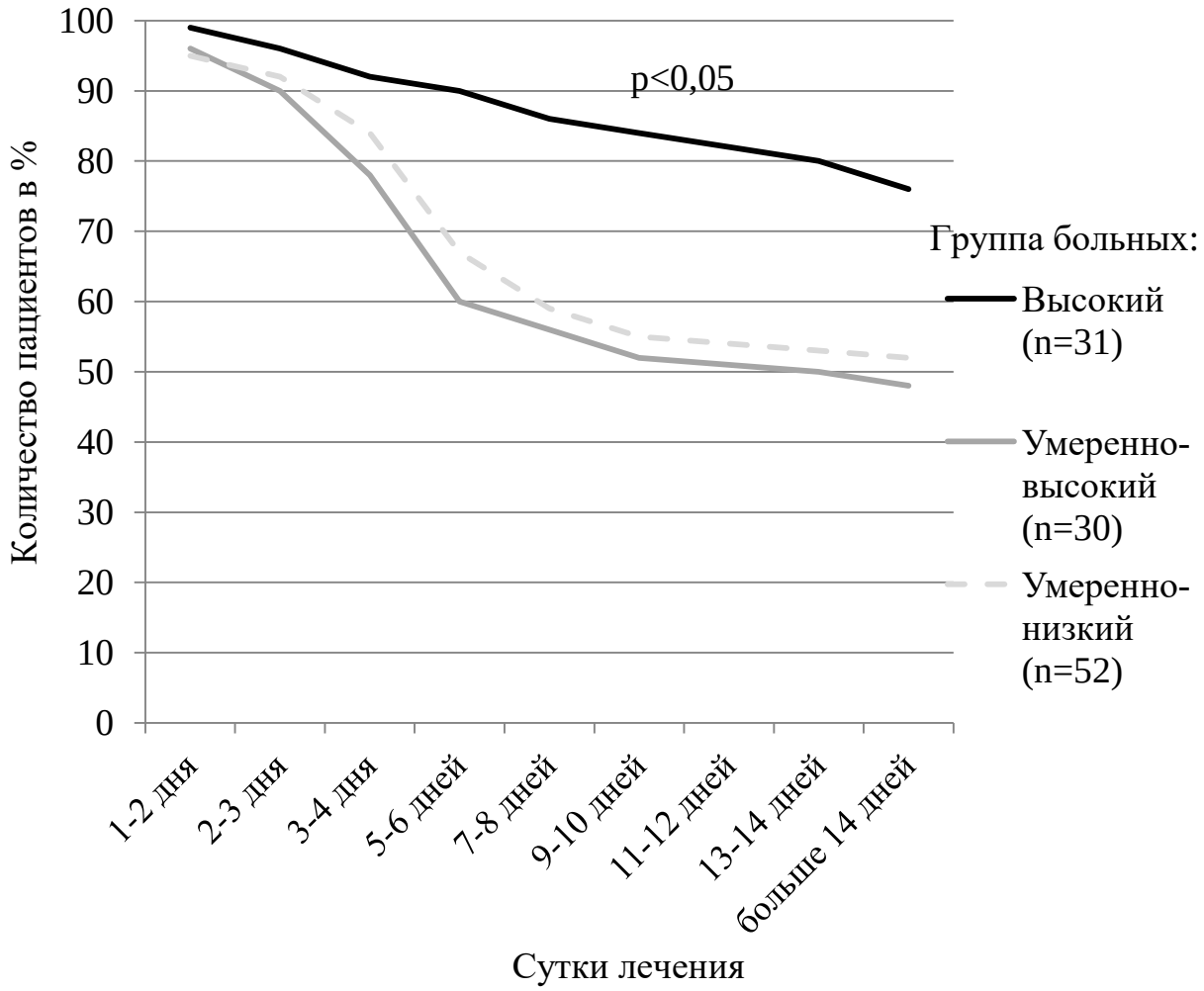


Рис.7.5. Эффективность различных вариантов терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания.

Примечание: сравнение степени реканализации в группах больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – умеренно-высокого и умеренно-низкого.

Не установлено преимущества эффективности между больными высокого и умеренного рисков смерти при начале лечения в первые 1-4 дня от развития симптомов заболевания (p=0,37, p=0,22). Однако в сроки более 5 дней статистически значимо эффективность в группе больных высокого риска была выше, чем в группах умеренного рисков (p=0,02, p=0,01).

При сравнении уменьшения проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ (уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной

регургитации) установлены более высокие результаты эффективности у пациентов группы высокого риска смерти, которым проводилась тромболитическая терапия. В этой группе чаще отмечалось снижение выраженности перегрузки правых отделов сердца (Табл. 7.3). Это вероятнее всего связано с восстановлением кровотока по малому кругу кровообращения до развития стойких изменений правых отделов сердца (хронического легочного сердца и хронической посстромбоэмболической легочной гипертензии).

Таблица 7.3

ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца до и после лечения у больных высокого и умеренного рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти

Показатель	Группа больных			p_1	p_2	p_3
	Высокий риск смерти (n=31)	Умеренно-высокий риск смерти (n=30)	Умеренно-низкий риск смерти (n=52)			
Размеры правого желудочка при поступлении в парастернальной позиции	3,02±0,68 см	3,03±0,53 см	3,07±0,48 см	0,95	0,69	0,71
Размеры правого желудочка в динамике в парастернальной позиции	2,65±0,51 см	2,91±0,39 см	2,86±0,43 см	0,03	0,05	0,6
Размеры правого желудочка при поступлении в 4-х камерной позиции	4,52±0,46 см	4,39±0,23 см	4,38±0,62 см	0,17	0,28	0,93
Размеры правого желудочка в динамике в 4-х камерной позиции	3,52±0,61 см	3,88±0,55 см	3,99±0,73 см	0,02	<0,01	0,47

Таблица 7.3 (продолжение)

Показатель	Группа больных			p_1	p_2	p_3
	Высокий риск смерти (n=31)	Умеренно-высокий риск смерти (n=30)	Умеренно-низкий риск смерти (n=52)			
Дилатация правого предсердия более 65 мл при поступлении	61,3%	53,3%	57,7%	0,55	0,49	0,66
дилатация правого предсердия более 65 мл в динамике	41,9%	46,6%	46,1%	0,72	0,68	0,96
Среднее давление в легочной артерии при поступлении	47,9±13,5 мм рт. ст.	56,2±23,9 мм рт. ст.	54,3±15,3 мм рт. ст.	0,09	0,08	0,65
Среднее давление в легочной артерии в динамике	32,1±14,6 мм рт. ст.	44,3±16,2 мм рт. ст.	48,1±15,8 мм рт. ст.	<0,01	<0,01	0,3
Трикуспидальная регургитация ≥2ст. при поступлении	38,7%	56,8%	53,4%	0,16	0,2	0,73
Трикуспидальная регургитация ≥2ст. в динамике	19,4%	36,7%	28,8%	0,14	0,31	0,46
Расширение НПВ более 20 мм при поступлении	45,2%	20%	15,4%	0,04	<0,01	0,6
Расширение НПВ более 20 мм в динамике	11,3%	6,7%	7,6%	0,53	0,57	0,88

Примечание: сравнение степени реканализации в группах больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – умеренно-высокого и умеренно-низкого.

Таким образом, во всех группах на фоне проводимой терапии установлено снижение легочной гипертензии, размеров правого желудочка, правого предсердия, уменьшения степени трикуспидальной регургитации. Однако, у 48,4% больных высокого риска ранней смерти отмечалось восстановление ЭхоКГ показателей характерных для перегрузки правых отделов сердца до нормальных значений, что значительно чаще чем у пациентов умеренно-высокого (16,6%) и умеренно-низкого (21,6%) рисков смерти ($p<0,01$ и $p=0,01$ соответственно). В то же время у 26,7% больных умеренно-высокого риска и 30,8% больных умеренно-низкого риска смерти при ЭхоКГ в конце госпитального этапа лечения сохранялись признаки перегрузки правых отделов сердца. Это свидетельствует о высокой вероятности развития у этих пациентов хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

При проведении корреляционного анализа установлена слабая зависимость ($r=0,21$, $r=0,14$, $r=0,15$) динамики ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца от сроков начала лечения.

ТЭЛА и тромбоз глубоких вен нижних конечностей являются проявлением одного патогенетического процесса, а антикоагулянтные препараты, применяемые для лечения этих заболеваний, оказывают системное действие. В связи с этим дополнительным косвенным критерием оценки эффективности проводимой терапии может служить степень реканализации вен нижних конечностей по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Для этого применяется следующая градация степеней реканализации: выраженная реканализация – уменьшение объема внутрисосудистых тромботических масс до 2/3 сечения просвета вены; начало реканализации – появление в вене единичных разобщенных потоков крови пристеночно и в просвете сосуда до половины сечения просвета вены; нет реканализации – отсутствие динамики по сравнению с изначальными данными. Было установлено, что у больных во всех группах наблюдались признаки реканализации разной

степени выраженности. Установлено, что у больных высокого риска смерти, получавших тромболитическую терапию, выраженная реканализация тромбоза вен нижних конечностей регистрировалась статистически достоверно чаще ($p<0,05$), а отсутствие эффекта от проводимой терапии наоборот реже ($p<0,01$) чем у пациентов групп умеренного риска смерти (Табл. 7.4).

Таблица 7.4

Степень реканализации тромбоза вен нижних конечностей у больных ТЭЛА высокого и умеренного рисков летального исхода

Группа больных	Выраженная реканализация	Начало реканализации	Нет реканализации
Высокий риск смерти (n=31)	67,7%	22,6%	9,7%
Умеренно-высокий риск смерти (n=30)	46,6%	20%	33,4%
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	42,3%	25%	32,7%
p_1 p_2 p_3	0,05 0,02 0,51	0,39 0,83 0,50	<00,01 <0,01 0,98

Примечание: сравнение степени реканализации в группах больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – умеренно-высокого и умеренно-низкого.

Проведение антикоагулянтной и тромболитической терапии нередко сопровождается геморрагическими осложнениями в виде малых и больших кровотечений. Большие кровотечения (геморрагические инсульты, гематомы, желудочные кровотечения) были у 9,7% (3) пациентов в группе высокого риска раннего летального исхода, которым выполнялась тромболитическая терапия. В группах больных умеренного риска ТЭЛА-

ассоциированной смерти, получавших антикоагулянтную терапию, не было зарегистрировано ни одного случая большого кровотечения (p=0,08 и p=0,02 соответственно). Также реже у больных ТЭЛА групп умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков смерти, получавших антикоагулянтную терапию имели место малые кровотечения (носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематурия) – 6,6% и 3,8% против 19,4% у больных группы с проведенной тромболитической терапией (p=0,14 и p=0,03 соответственно) (Табл. 7.5).

Таблица 7.5

Частота развития геморрагических осложнений у больных ТЭЛА высокого и умеренного рисков смерти получающих разные варианты антикоагулянтной терапии

Группа больных	Геморрагические осложнения	
	Малое кровотечение	Большое кровотечение
Высокий риск смерти (n=31)	19,4%	9,7%
Умеренно-высокий риск смерти (n=30)	6,6%	0
Умеренно-низкий риск смерти (n=52)	3,8%	0
p_1	0,14	0,08
p_2	0,03	0,02
p_3	0,57	0,99

Примечание: сравнение степени реканализации в группах больных: p_1 – высокого и умеренно-высокого; p_2 – высокого и умеренно-низкого; p_3 – умеренно-высокого и умеренно-низкого.

Подводя итого оценки эффективности классификации риска ранней смерти больных тромбоэмболией легочных артерий можно утверждать, что среди пациентов с данным заболеванием преобладают больные с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти. У этих же больных отмечен статистически достоверно меньший объем поражения легочного

русла, в отличии от пациентов с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ранней смерти. Практически все клинические симптомы, а также ЭхоКГ и ЭКГ критерии ТЭЛА встречались достоверно реже у пациентов с низкой вероятностью летального исхода, чем у пациентов остальных групп сравнения. Таким образом, можно утверждать, что у этих больных действительно риск наступления летального исхода мал. В то же время, учитывая скудность клинической картины обусловленной малым объемом поражения легочного русла, диагностика заболевания у пациентов этой группы весьма затруднительна.

У пациентов с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти не установлено статистически достоверной разницы по объему поражения артерий малого круга кровообращения. Практически все клинические симптомы, а также ЭхоКГ и ЭКГ критерии ТЭЛА встречались у этих больных практически с одинаковой частотой. Вместе с тем, на момент выбора варианта терапии наибольшего внимания заслуживает интерпретация таких параметров стратификации риска ранней смерти как наличие гипотонии ниже 90 мм рт. ст. или шока и повышенного значения уровня плазменной концентрации тропонинов. Установлено, что немалая часть пациентов, особенно умеренно-высокого риска ранней смерти, госпитализированных не в первые сутки развития заболевания отмечали в анамнезе эпизоды слабости, головокружения, пре- и синкопального состояния, что могло быть обусловлено гипотонией, с последующей стабилизацией гемодинамических показателей. Таким образом, если бы эти пациенты были госпитализированы во время этих симптомов, то вероятнее всего они были бы распределены в группу высокого риска смерти. То же самое и для пациентов с повышенным значением уровня тропонина. Так установлено, что показатели данного маркера нормализуются к третьим суткам, что ограничивает их использование у больных, госпитализированных в более поздние сроки в связи с занижение у них риска ТЭЛА-ассоциированной

смерти. Например, у больных, у которых риск ранней смерти от ТЭЛА стратифицировался как умеренно-низкий в действительности мог бы быть умеренно-высоким, что, соответственно, может влиять и на тактику ведения у этих пациентов.

При проведении анализа эффективности лечения больных ТЭЛА на основании классификации риска ранней смерти установлено, что по динамике реканализации сосудов малого круга кровообращения через 12–14 дней, во всех группах сравнения установлена высокая корреляционная зависимость уменьшения объема тромботических масс в легочном русле от сроков начала антикоагулянтной терапии. У больных ТЭЛА умеренно-высокого риска смерти, получавших антикоагулянтную терапию, она незначительно уступает тромболитической терапии у больных с высоким риском летального исхода при начале лечения в 1–4 дня от развития симптомов заболевания. При более поздних сроках начала лечения большая эффективность установлена при проведении тромболитической терапии.

Применение антикоагулянтной терапии, в отличии от тромболитической терапии, сопряжено с более медленной регрессией признаков перегрузки правых отделов сердца. Это говорит о том, что этим пациентам необходим динамический контроль ЭхоКГ, в связи с высокой вероятностью развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Преимуществом антикоагулянтной терапии перед тромболитической является меньшая вероятность развития больших и малых кровотечений.

Таким образом, проведение тромболитической терапии у пациентов высокого и умеренного риска ранней смерти сопряжено с более быстрой реканализацией сосудов легочного русла, выраженным снижением перегрузки правых отделов сердца с одной стороны и более высокой вероятностью развития больших и малых кровотечений – с другой.

7.3. Оценка эффективности лечение больных тромбоэмболией легочной артерии согласно предлагаемой схеме определения оптимальной тактики ведения

После оценки показаний для тромболитической терапии у больных ТЭЛА по предлагаемой шкале было установлено, что показания к ТЛТ были у 71 пациента. Из них 38 больным такой вид лечения был проведен согласно критериям Европейского общества кардиологов (2014г). Остальным 33 больным проводилась терапия антикоагулянтными препаратами.

Была проведена оценка эффективности обеих схем терапии, в результате чего, закономерно установлено что, за период наблюдения, у пациентов с массивной ТЭЛА, которым проводилась тромболитическая терапия, объем поражения легочных артерий снизился в 3–4 раза, в то время как в группе сравнения реканализация была менее значимой (p=0,01) (Табл. 7.6).

Таблица 7.6

Оценка объема поражения легочного русла в пересчете на суммарное отсутствие кровоснабжение в сегментарных артериях до и после лечения АКТ и ТЛТ

Группа больных	Объем поражения легочного русла в суммарном отсутствии кровотока в сегментарных артериях		p
	При поступлении	В динамике	
ТЛТ (n=38)	14,2±3,4	5,3±3,2	p<0,01
АКТ (n=33)	13,4±2,7	8,2±1,6	p<0,01

Между пациентами ТЭЛА с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, получавших тромболитическую или антикоагулянтную терапию, не установлено статистически достоверной разницы при сравнении показателя восстановления кровотока в полном объеме (p=0,16). Не установлено и достоверных различий при оценке

частичной реканализации сосудов легких, а также отсутствия восстановления кровотока (p=0,74, p=0,07 соответственно) (Рисунок 7.6). Это доказывает, что применение у больных ТЭЛА с таким объемом поражения антикоагулянтной терапии незначительно уступает по своей эффективности лечению тромболитическими препаратами.

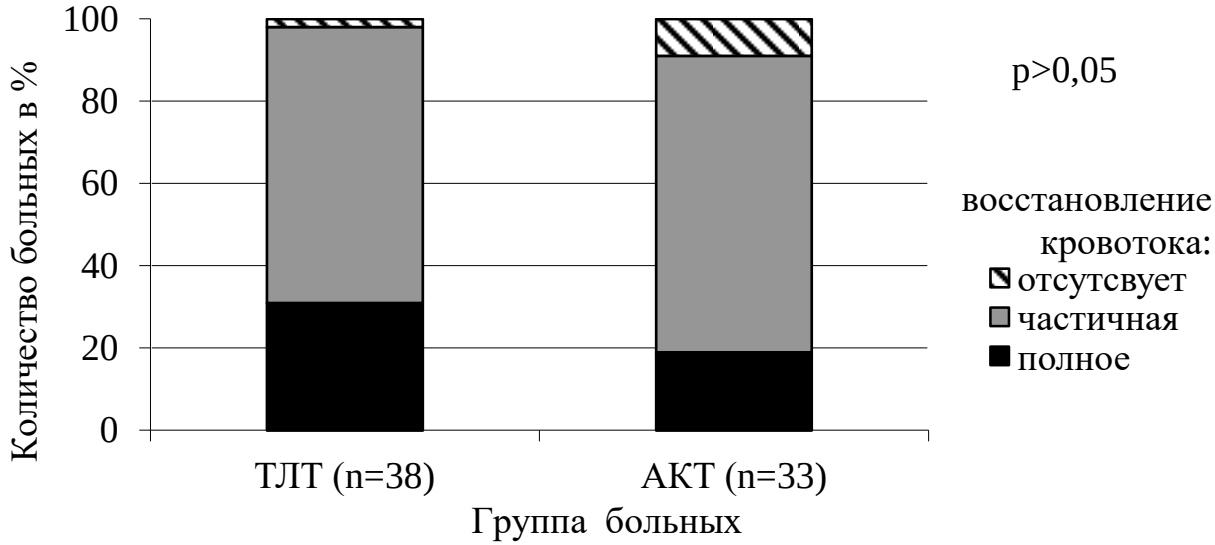


Рис. 7.6. Степень восстановления кровотока в малом круге кровообращения у пациентов получавших АКТ и ТЛТ.

Во всех группах сравнения установлена корреляционная зависимость (r=0,81, r=0,74) уменьшения объема поражения легочного русла от сроков начала терапии (Рисунок 7.7).

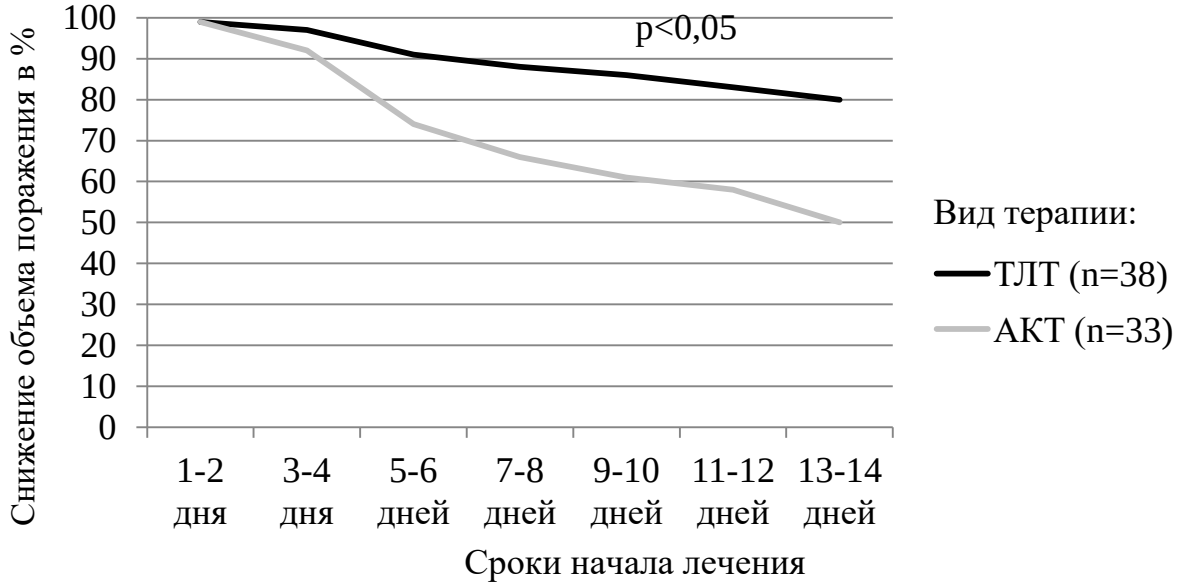


Рис. 7.7. Эффективность различных вариантов терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания.

Не установлено преимущества эффективности между сравниваемыми методами лечения при начале терапии в первые 1–4 дня от развития симптомов заболевания (p=0,1). В сроки более 5 дней статистически значимо эффективность в группе ТЛТ была выше, чем в группе АКТ (p<0,01).

При сравнении уменьшения проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ (уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации) установлены более лучшие результаты эффективности у пациентов, получавших тромболитическую терапию (Табл. 7.7, Рисунок 7.8).

Таблица 7.7

ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца до и после лечения АКТ и ТЛТ

Показатель	Группа больных		
	ТЛТ (n=38)	АКТ (n=33)	p
Размеры правого желудочка при поступлении	3,1±0,7см	3,3±0,4см	0,15
Размеры правого желудочка в динамике	2,6±0,5см	3,2±0,4см	0,01
Дилатация правого предсердия более 65 мл при поступлении	52,6%	45,5%	0,56
Дилатация правого предсердия более 65 мл в динамике	31,6%	36,4%	0,72
Среднее давление в легочной артерии при поступлении	44,9±15,2 мм рт. ст.	42,2±17,1 мм рт. ст.	0,48
Среднее давление в легочной артерии в динамике	28,5±10,3 мм рт. ст.	37,3±19,6 мм рт. ст.	0,02
Трикуспидальная регургитация ≥2ст. при поступлении	39,5%	42,4%	0,86
Трикуспидальная регургитация ≥2ст. в динамике	21%	33,3%	0,26

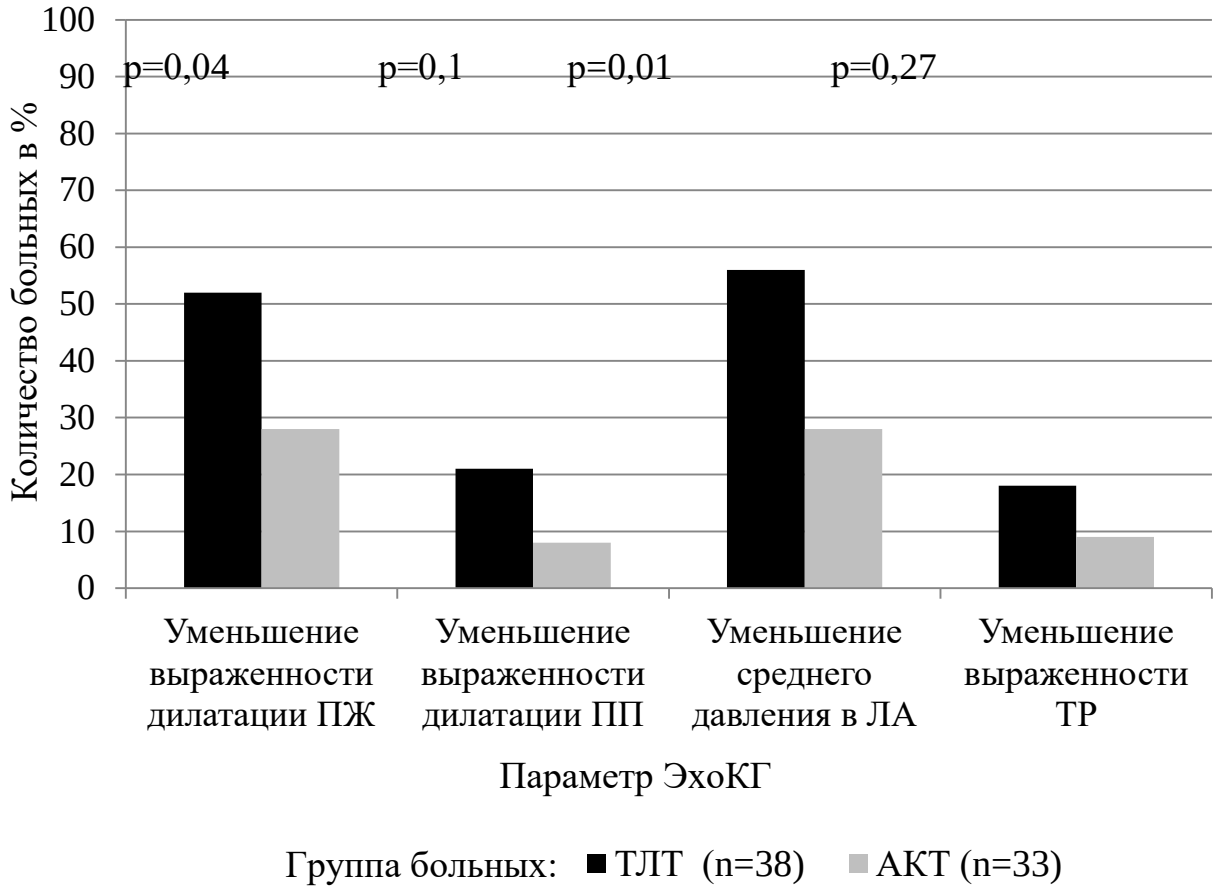


Рис. 7.8. Уменьшение проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от варианта терапии.

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ЛА – легочная артерия; ТР – трикуспидальная регургитация.

Таким образом, у пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия, чаще отмечалось снижение выраженности перегрузки правых отделов сердца. Это вероятнее всего связано с восстановлением кровотока по малому кругу кровообращения до развития стойких изменений правых отделов сердца (хронического легочного сердца и хронической посстромбоэмболической легочной гипертензии).

При проведении корреляционного анализа установлена слабая зависимость (r=0,2, r=0,14) динамики ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца от сроков начала лечения. У значительной части больных основной группы был регресс признаков перегрузки правых отделов сердца при проведении тромболитической терапии в первые 3 дня от

начала развития заболевания. А у больных ТЭЛА, получавших антикоагулянтную терапию, при контрольной ЭхоКГ сохранялись признаки перегрузки правых отделов сердца. Это свидетельствует о необходимости динамического контроля ЭхоКГ и после выписки из стационара, так как у этих пациентов высока вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии (Рисунок 7.9).

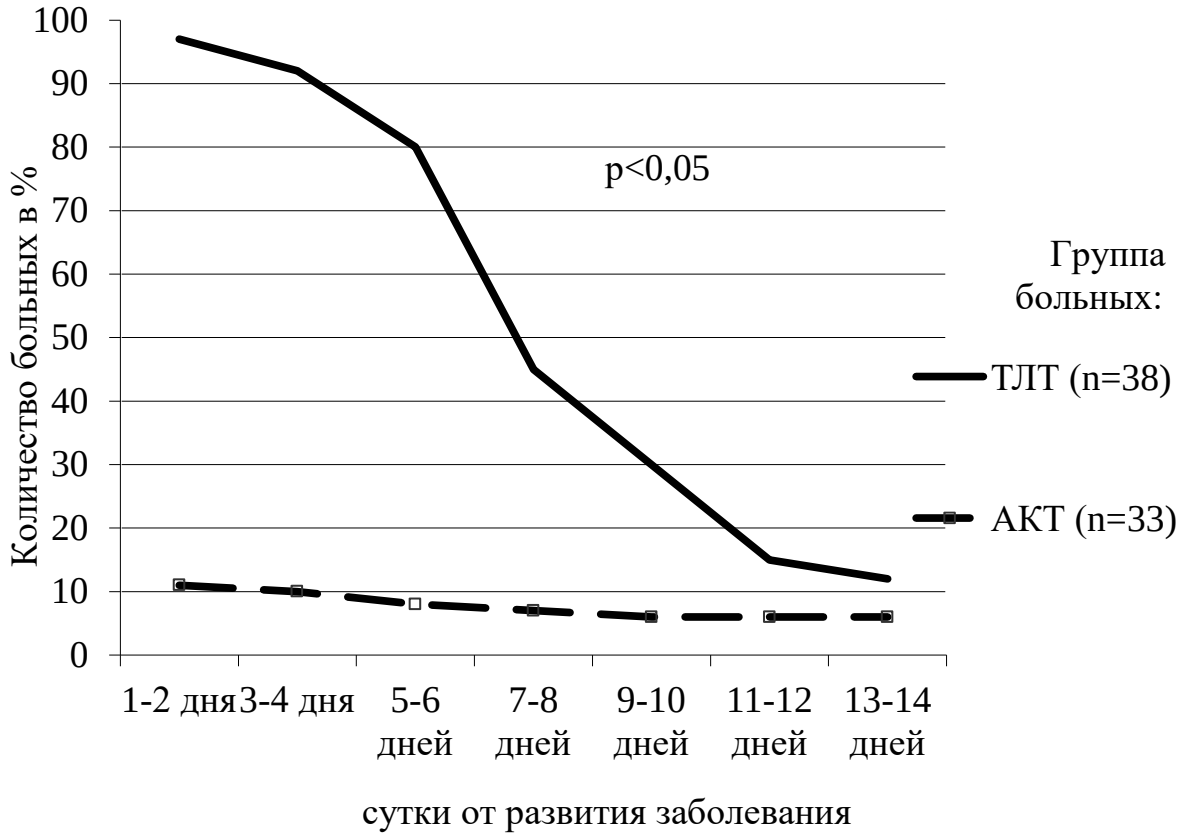


Рис. 7.9. Степень регрессии ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца на фоне различных вариантов терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания.

Большие кровотечения (геморрагические инсульты, гематомы, желудочные кровотечения), как проявление геморрагических осложнений от проводимой терапии, отмечались у 3 пациентов, получавших тромболитическую терапию. В группе больных с антикоагулянтной терапией не было зарегистрировано ни одного такого осложнения (p=0,1). Также реже, но не значимо у больных получавших АКТ имели место

малые кровотечения (носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематурия) – 6,1%, против 18,4% у больных с проведенной ТЛТ (p=0,13).

Таким образом, можно утверждать, что по динамике реканализации сосудов малого круга кровообращения через 12–14 дней у больных ТЭЛА антикоагулянтная терапия по своей эффективности незначительно уступает тромболитической терапии при начале лечения в первые 4 дня от развития симптомов заболевания. У пациентов с более поздними сроками начала лечения большая эффективность установлена при проведении тромболитической терапии (p=0,02).

Проведение тромболитической терапии в первые три дня развития заболевания у пациентов с ТЭЛА сопряжено с более быстрым наступлением реканализации сосудов малого круга кровообращения и уменьшению перегрузки правых отделов сердца, что уменьшает вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Преимуществом антикоагулянтной перед тромболитической терапией является малая вероятность развития больших и малых кровотечений.

Клинический пример №5

Больной Д, 56 лет, 15.12.2016г. поступил в стационар с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 170/100 мм рт.ст. Адаптирован к 130/80 мм рт.ст. Постоянно принимает локрен 10 мг. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, мочекаменная болезнь, хронический геморрой. Инфарктов и инсультов не переносил. Ранее толерантность к физической нагрузке была удовлетворительной. Во время периодических медицинских осмотров проводились нагрузочные тесты, не выявлявшие признаков ишемии миокарда. Настоящее ухудшение со дня госпитализации, когда утром во время надевания обуви, внезапно

почувствовал выраженную слабость, одышку, которые купировались самостоятельно в покое через несколько минут. В дальнейшем, в течение дня, при привычной неинтенсивной физической нагрузке отмечал выраженную одышку, дискомфорт за грудиной, прекращавшиеся в покое через несколько минут. Применение нитро-спрея было не эффективно. Обратился за медицинской помощью в поликлинику, был госпитализирован.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Лежит с низким изголовьем. Телосложение нормостеническое. Индекс массы тела - 29, нормальный вес. Кожные покровы, ногти и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Отеков нет. Нижние конечности на симметричных участках одинаковы в объеме. Симптомы Хоманса, Мозеса отрицательные с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 96%. Тоны сердца звучные, ясные, шумов нет. Пульс 85 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 117/62 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 85 в мин. ЭОС горизонтальное положение. Глубокие зубцы S в I, Q в III. Отрицательный зубец Т в III.

При обследовании установлено: тропониновый тест – 0,01нг/мл, Д-димер – 2,78 нг/мл, Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) – 1130 пмоль/мл.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: тромбоз суральных вен правой нижней конечности и правой подколенной вены. Головка тромба в правой подколенной вене длиной 1,7 см с признаками флотации.

ЭхоКГ: Дилатация правого желудочка до 3,8 см. Давление в легочной артерии – 45 мм рт. ст.

КТ-ангиопульмонография: В дистальных отделах правой главной легочной артерии отмечаются тромботические массы, распространяющиеся на верхне-, средне- и нижнедолевую ветви, практически полностью перекрывая просвет сосуда. Далее тромботические массы распространяются на ветви 1, 2, 3, 4, 6, 10 сегментов, а также на начальные отделы ветвей 8 и 9 сегментов. Слева тромботические массы, практически перекрывающие просвет сосуда, определяются в нижнедолевой артерии, с распространением на ветви 6, 8, 9, 10 сегментов, а также в просвете ветви к язычковым сегментам и ветвей 1–3 сегментов. Таким образом, суммарное отсутствие кровотока составляет 15 сегментарных артерий

У больного диагностирована: Тромбоэмболия ветвей легочной артерии с источником из подколенной вены правой нижней конечности. Согласно критериям Европейского общества кардиологов у такого больного риск смерти расценен как умеренно-высокий, и у такого больного учитывая стабильную гемодинамику, тактика ведения должна была быть в объеме антикоагулянтной терапии. По результатам предлагаемых нами критериев принятия решения об избрании тактики ведения у больного имелось 5 баллов. Пациенту была проведена тромболитическая терапия. На фоне лечения у пациента отмечена выраженная положительная динамика в виде практически полного регрессирования одышки. При контрольном ЭхоКГ отмечено уменьшение размеров правого желудочка до 2,4 см, снижение давления в легочной артерии до 17 мм рт. ст. По результатам контрольной КТ-ангиопульмонографии, проведенной на следующий день после тромболитической терапии, объем поражения легочного русла также значительно снизился: в дистальных отделах правой главной легочной артерии сохраняются тромботические массы, распространяющиеся на верхне- и нижнедолевую ветви, перекрывая просвет сосуда более 50%. Далее тромботические массы распространяются на начальные отделы

ветвей 6, 8, 9 10 сегментов. Слева тромботические массы, перекрывающие просвет сосуда менее чем на 50%, определяются в нижнедолевой артерии, с распространением на ветви 6, 8, 9, 10 сегментов. Суммарно сохранялось отсутствие кровотока в 8 сегментарных артериях.

Данный клинический пример демонстрирует большую эффективность предлагаемой шкалы определения оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА.

При сравнении эффективности лечения больных ТЭЛА на основании критериев стратификации риска ранней смерти Европейского общества кардиологов (2014г) и предлагаемой шкалы определения оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА было установлено следующее: для пациентов с наличием шока или гипотонии с уровнем АД ниже 90/60 мм рт. ст., обусловленными данным заболеванием обе шкалы обладают абсолютно одинаковой эффективностью. У пациентов с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов (2014г) эффективность выбора терапии была такой же как и у пациентов, которым назначались антикоагулянтные препараты согласно предлагаемой шкале.

Существенные различия в определении тактики ведения отмечались у пациентов с умеренно-высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти с индексом PESI IV–V класса (в среднем 118,42±9,86 баллов) и высоким с индексом sPESI (в среднем 2,7±1,4 баллов). У всех пациентов этой группы были показания для проведения тромболитической терапии согласно предлагаемой шкале определения оптимальной тактики лечения, а проведена она была всего 7 пациентам согласно критериям Европейского общества кардиологов (2014г). Так как для этих больных в шкале Европейского общества кардиологов (2014г) нет четких указаний в каком случае проводить тромболитическую терапию, а в каких антикоагулянтную, то в основном решение о проведении тромболитической терапии или отказе от этого метода лечения у данной

категории больных в настоящее время является субъективным решением лечащего врача.

Также было установлено, что у 3 пациентов с умеренно-низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов (2014г), с индексом PESI III–IV класса (в среднем 109,3±17,12 баллов) и высоким индексом sPESI (в среднем 1,3±0,2 баллов) по предлагаемой шкале были показания к проведению тромболитической терапии, тогда как у этих больных проведение такого вида лечения по рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г) даже не рассматривается. Следует отметить, что все эти пациенты имели крайне выраженные клинические признаки и ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца, и были госпитализированы не в первые 3–5 суток от начала заболевания.

7.4. Отдаленные результаты лечения больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами

При изучении отдаленных результатов исследования, через 6 месяцев, установлено, что ни у одного из 300 больных ТЭЛА, не нуждавшихся в проведении тромболитической терапии, согласно предлагаемой шкале, на фоне лечения антикоагулянтами не развились признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. У пациентов с ТЭЛА, у которых были показания к тромболитической терапии и она была проведена признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии развились у 10,5%, а у пациентов, на антикоагулянтной терапии – у 30,3% (p=0,04). Все пациенты, у которых развилась хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, обратились за медицинской помощью не в первые сутки развития заболевания. Начало лечения у них было на 9–14 сутки в группе пациентов с массивной ТЭЛА и проведенной тромболитической терапией,

и на 7–14 сутки в группе с проведенной антикоагулянтной терапией (Рисунок 7.10).

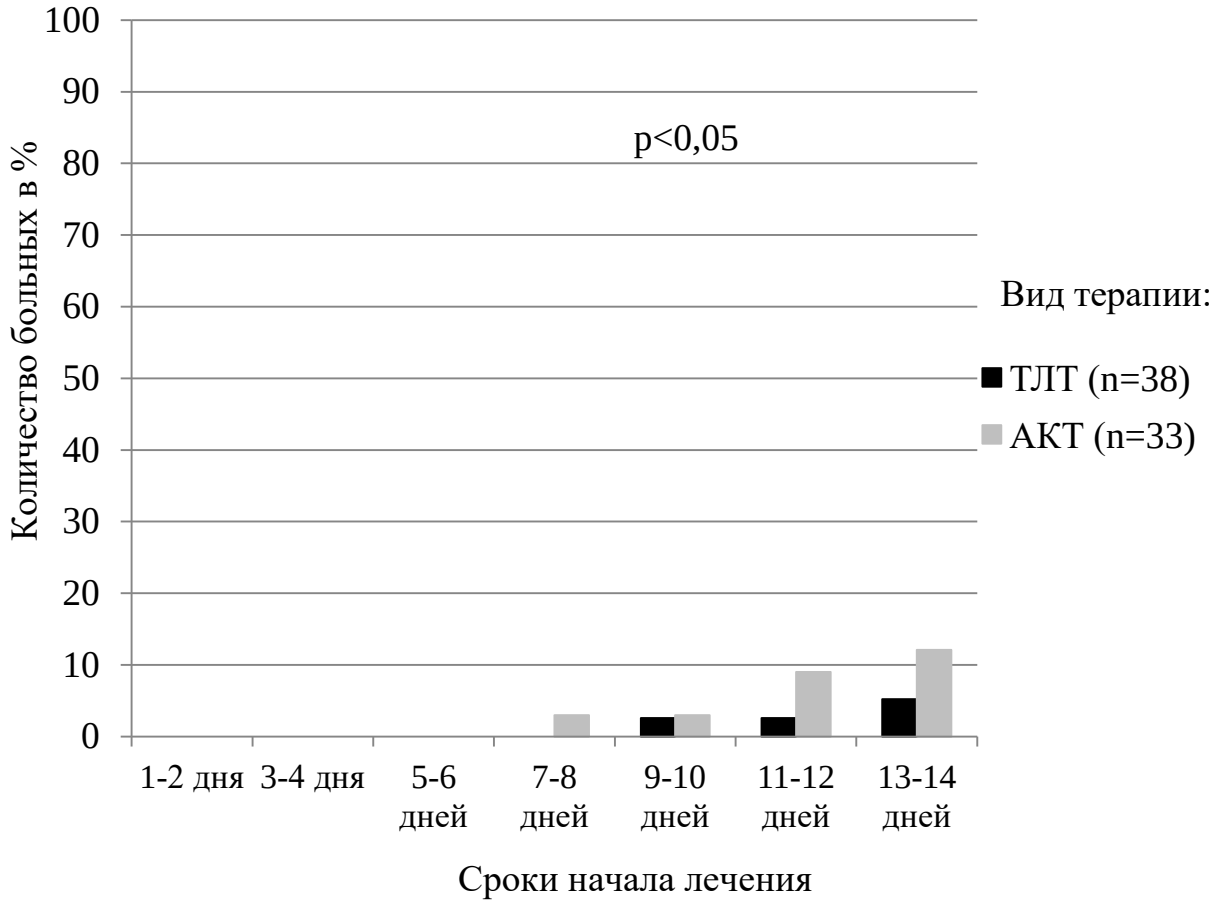


Рис. 7.10. Развитие хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии в зависимости от времени начала лечения.

В обеих группах была установлена значимая корреляционная зависимость (r=0,57, r=0,61) развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии от сроков начала терапии.

Пациенты групп с массивной ТЭЛА и проведенной тромболитической и антикоагулянтной терапией, у которых развились признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, были умеренно-высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно стратификации риска Европейского общества кардиологов. Средний объем поражения легочного русла в суммарном отсутствии кровотока в сегментарных артериях был сопоставим и составлял 11,6±0,4 и 11,4±1,1, а

регрессирование на фоне терапии было незначительным 9,8±0,7 и 10,5±0,2 соответственно.

При сравнении показателей ЭхоКГ перегрузки правых отделов сердца в группах сравнения было установлено, что частота и выраженность дисфункции правых отделов сердца была выше у пациентов, которым была показана тромболитическая терапия, но проведена антикоагулянтная (Табл. 7.8).

Таблица 7.8

ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца в отдаленном периоде лечения АКТ и ТЛТ

Показатель	Группа больных		
	ТЛТ (n=38)	АКТ (n=33)	p
Размеры правого желудочка при выписке из стационара	2,6±0,5см	3,2±0,4см	0,01
Размеры правого желудочка через 6 месяцев	2,9±0,6 см	3,3±0,8 см	0,02
Дилатация правого предсердия более 65 мл при выписке из стационара	31,6%	36,4%	0,72
Дилатация правого предсердия более 65 мл через 6 месяцев	31,6%	36,4%	0,72
Среднее давление в легочной артерии при выписке из стационара	28,5±10,3 мм рт. ст.	37,3±19,6 мм рт. ст.	0,02
Среднее давление в легочной артерии через 6 месяцев	29,1±7,3 мм рт. ст.	41,2±11,7 мм рт. ст.	0,01
Трикуспидальная регургитация ≥2ст. при выписке из стационара	21%	33,3%	0,26
Трикуспидальная регургитация ≥2ст. через 6 месяцев	21%	33,3%	0,26

При сравнении результатов ЭхоКГ при выписке из стационара и в динамике через 6 месяцев было установлено увеличение средних размеров правого желудочка у пациентов в обеих группах. У больных с массивной

ТЭЛА и проведенной тромболитической терапией на 9–11% (с 2,6±0,5 см до 2,9±0,6 см), а у больных с антикоагулянтной терапией – на 12–14% (с 3,2±0,4 см до 3,3±0,8 см) (p=0,7). Также установлено и нарастание легочной гипертензии в отдаленном периоде с 28,5±10,3 мм рт. ст. до 29,1±7,3 мм рт. ст. у пациентов первой группы и 37,3±19,6 мм рт. ст. до 41,2±11,7 мм рт. ст. у больных ТЭЛА второй группы, что составляет в среднем 6% и 13% соответственно (p=0,31).

Больные, у которых развились хроническая посттромбоэмболическая гипертензия, непосредственно после выписки из стационара оценивали свое состояние здоровья выше, чем через 6 месяцев. Свое ухудшение состояния они связывали с появлением у них одышки и тахикардии при физической нагрузке. Установлена значимая корреляционная зависимость (r=0,62, r=0,69) этих клинических симптомов и выраженности легочной гипертензии. Чем выше была степень легочной гипертензии, тем больше пациенты были ограничены в физической активности, что обусловливало снижение качества их жизни.

Еще одной составляющей усугубляющей качество жизни больных с массивной ТЭЛА, у которых развилась посттромбоэмболическая легочная гипертензия был рост обращений за амбулаторной и стационарной медицинской помощью по поводу проявлений сердечной недостаточности.

У 2 пациентов перенесших массивную ТЭЛА, лечение которых проводилось антикоагулянтными препаратами появились нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной формы мерцания предсердий.

Всем больным ТЭЛА после проведения как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии на амбулаторный этап лечения назначались антикоагулянтные препараты. Однако не всегда данные рекомендации выполнялись пациентами. Установлено, что независимо от вида терапии, при отмене профилактического приема антикоагулянтных препаратов в дальнейшем, у 11,3% развивались рецидивы тромбозов глубоких вен

нижних конечностей, течение которых у 37,5% осложнялось повторной ТЭЛА.

Таким образом, у больных с массивной ТЭЛА проведение, при наличии показаний согласно предлагаемой шкале, своевременной тромболитической терапии сопряжено с высоким положительным эффектом не только при оценке непосредственных, но и отдаленных результатов.

Своевременное проведение, при наличии показаний по предлагаемой шкале определения оптимальной тактики лечения, тромболитической терапии уменьшает вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. ХТЭЛГ у этих пациентов развивается в 2,9 раз реже, чем у пациентов, получающих антикоагулянтные препараты.

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования по разработке новых методов диагностики и лечения ТЭЛА, это заболевание продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины в связи с широкой распространенностью и высокой летальностью [28, 87].

Распространенность ТЭЛА по данным разных авторов различна и в среднем составляет 150 случаев на 100 000 населения в год, при этом около 20% из этих больных погибает [91, 213].

Смертность от ТЭЛА напрямую зависит от уровня тромботической окклюзии. При обтурации главной легочной артерии она достигает 40% и более, при окклюзии долевых артерий – 7–14% в зависимости от их количества, при отсутствии кровоснабжения в сегментарных артериях – менее 2% [10, 123, 306].

При своевременной диагностике этого заболевания и проведении адекватной терапии летальность даже при окклюзии главных артерий не превышает 6% [18, 75]. В настоящее время для определения оптимальной тактики лечения пациентов с ТЭЛА Европейским обществом кардиологов (2014г) рекомендована стратификация пациентов на группы высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого и низкого риска ранней смерти при данном заболевании [305]. Распределение больных в эти группы основано на данных клинического течения заболевания и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Для определения риска ранней смерти от ТЭЛА предложены индекс PESI и его упрощенная модель sPESI [305].

Стратификация риска рекомендованная Европейским обществом кардиологов (2014г) обладает высокой эффективностью у больных высокого и низкого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти. Так, у пациентов высокого риска ранней смерти от ТЭЛА показано проведение тромболитической терапии для спасения их жизни [31,76]. У больных с невысоким риском смерти согласно данной стратификации рекомендуется проводить терапию антикоагулянтами [3, 47] .

В последнее время развернулась широкая дискуссия по поводу ведения больных с ТЭЛА умеренного риска ранней смерти, в частности с умеренно-высоким риском, которым возможно проведение как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии. Однако, в каком случае какому виду лечения следует отдать предпочтение до настоящего времени нет единого мнения. Разрешению данного вопроса могло бы способствовать устранение главных недостатков данной стратификации риска: отсутствие учета объема поражения легочного русла тромботическими массами и сроков развития заболевания [266].

Оценка объема поражения легочного русла тромботическими массами по мнению многих врачей является подспорьем для выбора оптимального варианта терапии у пациентов с умеренно-высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти. Однако нет единого подхода, какой же объем поражения легочного сосудистого русла считать значимым.

У больных тромбоэмболией легочных артерий чаще всего поражается несколько ветвей легочных артерий в разных бассейнах кровоснабжения легких. Также остается открытым вопрос о том, какой объем внутрисосудистой обструкции считать гемодинамически значимым. Отсутствие единого подхода в этом вопросе затрудняет оценку поражения легочного русла [301].

Все выше изложенное свидетельствует о том, что актуальным является определение взаимосвязи объема поражения легочного русла и степени выраженности клинических симптомов, а также инструментальных критериев заболевания для создания оптимального способа принятия решения по определению тактики ведения пациентов с ТЭЛА [217].

Не оценивая сроки развития заболевания, становится малоинформативным учет наличия повышенной плазменной концентрации тропонина, мозгового натрийуретического пептида, которые свидетельствуют о развитии острой перегрузки правого желудочка сердца

и нормализуются в первые дни болезни. Соответственно эти маркеры наиболее информативны при госпитализации больного в первые сутки развития симптомов заболевания, а в более поздние сроки их специфичность снижается [134, 204]. Учитывая, что только 20% больных поступает в первые сутки от развития тромбоэмболической катастрофы, еще 25% – в течение первой недели, а остальные в более отдаленные сроки, это несомненно влияет на симптоматику болезни [27].

Наличие этих недостатков обуславливает то, что около 15% пациентов умеренно-высокого риска смерти от ТЭЛА, показано применение более агрессивной, чем антикоагулянтная, тромболитической терапии [19, 81, 171].

Нами было установлено, что у пациентов с высоким, умеренно-высоким, умеренно-низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти практически все клинические симптомы, а также ЭхоКГ и ЭКГ критерии ТЭЛА практически одинаково выражены. Это свидетельствует о большой схожести больных этих групп, а предлагаемые варианты лечения различны. Так заниженная оценка риска смерти была у 23% больных умеренного риска ТЭЛА-ассоциированной смерти. Эти несоответствия обусловлены быстрой нормализацией повышенных значений уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида, отсутствием отсутствие учета объема тромботического поражения легочных артерий и детализации ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца в стратификации риска ранней смерти от ТЭЛА Европейского общества кардиологов (2014г).

В проведенном исследовании было установлено, что у больных ТЭЛА с наличием тромботических масс обтурирующих просвет менее чем на 50% на любом уровне не приводит к развитию яркой клинической симптоматики заболевания и признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ и ЭКГ. Следовательно, такой объем поражения не является гемодинамически значимым.

Обтурация просвета главной легочной артерии на 50%-90% приводит к перегрузке правых отделов сердца и значительному повышению давления в легочной артерии, в среднем до 61,7±13,2 мм рт. ст. Более высокая степень обтурации на данном уровне сопряжена с высокой вероятностью летального исхода.

У больных с наличием тромботических масс в долевых артериях более 50% и до полной окклюзии выраженность ЭхоКГ и ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца и клинической симптоматики коррелирует с объемом внутрисосудистой окклюзии (r>0,3). Также на выраженность клинической симптоматики влияет и количество пораженных долевых артерий. Установлено, что у пациентов с признаками перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ и ЭКГ отмечалось поражение 2 и более долевых артерий, в среднем 2,6±0,7, а у больных без какой либо симптоматики ТЭЛА, как правило, было обтурировано тромботическими массами не более 1 долевой артерии, в среднем 0,2±0,05. Также установлено, что у всех пациентов с ТЭЛА без признаков перегрузки правых отделов сердца с проксимальной окклюзией двух долевых артерий, как минимум одной из них являлась артерия верхней или средней доли правого легкого. По анатомическому строению эти доли только вместе по количеству сегментарных артерий суммарно сопоставимы с остальными долями легких. Учитывая это можно утверждать, что окклюзия одной из этих долевых артерий в сочетании с обтурацией любой другой долевой артерии не приводит к появлению признаков перегрузки правых отделов сердца.

По данным КТ-ангиопульмонографии у больных ТЭЛА нередко имеет место не окклюзия, а пристеночный тромбоз легочных артерий в разной степени суживающий просвет сосуда. Эмболическая окклюзия у таких пациентов, как правило, находится в артериях расположенных дистальнее. Например, при наличии пристеночно расположенных тромботических масс в главной легочной артерии тромбоз может

распространяться дистальнее и приводить к окклюзии одной или нескольких долевых или сегментарных артерий в данном бассейне кровоснабжения. Исходя из этого, можно утверждать, что целесообразнее оценивать суммарное выключение кровотока в дистально расположенных, сегментарных артериях.

Появление у пациентов с ТЭЛА признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ и ЭхоКГ коррелирует с отсутствием кровотока суммарно в 10 сегментарных артериях. Такой объем поражения сопоставим с массивным поражением легочного русла. Это подтверждается и анатомическими данными, согласно которым, как известно легочное русло суммарно представлено 20 сегментарными артериями, соответственно окклюзия одной из главных легочных артерии приводит к отсутствию кровотока в 10 сегментарных артериях, даже если они не входят в бассейн уже учтенных окклюзированных долевых артерий.

У больных ТЭЛА с наличием признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ и ЭхоКГ, а также выраженной клинической симптоматики суммарно было окклюзировано тромботическими массами более 10 сегментарных артерий, в среднем 12,1±3,6. У пациентов со скудной клинической симптоматикой суммарное количество пораженных артерий, как правило, не превышало 6 сегментарных артерий, в среднем 3,6±2,4 ($p=0,05$).

У больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) установлено, что объем поражения легочного русла с учетом суммарного отсутствия кровотока к сегментарным артериям был практически идентичным и составил в среднем 13,1±2,8, 12,9±2,6, 11,4±1,5 соответственно ($p>0,05$).

Распространенность у этих больных таких клинических симптомов как пре- или синкопальное состояния, тахипное более 20 раз в минуту, гипоксемия с сатурацией менее 90%, набухание вен шеи, тахикардия

более 100 ударов в минуту была практически идентична ($p>0,05$) и коррелировала ($r>0,3$) с объемом выключения легочного кровотока в 10 и более сегментарных артериях. У больных с низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти, а также с суммарным отсутствием кровотока менее чем в 10 сегментарных артериях распространенность этих же симптомов была статистически достоверно менее выражена ($p<0,05$) и не коррелировала ($r<0,3$) с объемом поражения легочного русла.

У больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками ТЭЛА-ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) распространенность ЭхоКГ и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов сердца не имела статистической достоверности ($p>0,05$). Однако, при этом, наиболее значимыми из них, коррелировавшими ($r>0,3$) с объемом поражения легочного русла с суммарным отсутствием кровотока более чем в 10 сегментарных артериях были парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, гипокинез правого желудочка по результатам ЭхоКГ, наличие глубоких зубцов S в I отведении и Q в III на ЭКГ. У пациентов же с низким риском ранней смерти достоверно реже, чем у остальных больных встречались все ЭхоКГ и ЭКГ симптомы перегрузки правых отделов сердца. Эти же ЭКГ и ЭхоКГ признаки перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА с суммарным отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях коррелировали и с клиническими симптомами заболевания. Установлена умеренная зависимость между такими показателями как: наличие феномена S_IQ_{III} с наличием шока или гипотонии с уровнем АД менее 90/60 мм рт. ст. ($r=0,36$), пре- и синкопального состояния ($r=0,31$), тахикардии с ЧСС более 100 ударов в минуту ($r=0,39$).

Такая же степень корреляционной зависимости была между теми же клиническими симптомами и признаками расширения нижней полой вены по данным ЭхоКГ ($r=0,42$, $r=0,39$, $r=0,41$ соответственно), расширением правого желудочка более 3 см ($r=0,38$, $r=0,3$, $r=0,32$ соответственно). Также

умеренная (r=0,36) корреляционная зависимость была у больных с массивным объемом поражения между наличием ЭхоКГ признаков гипокинеза правого желудочка и снижением сатурации артериальной крови менее 90%.

При оценке динамики ЭхоКГ и ЭКГ изменений у больных ТЭЛА с суммарным нарушением кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях установлено, что ЭхоКГ изменения за период нахождения больных в стационаре практически динамики не имели, в отличии от изменений ЭКГ. Наличие глубоких зубцов S в I отведении и Q в III ко вторым суткам от начала заболевания появлялся у всех пациентов с ТЭЛА с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, а затем его встречаемость к 5 суткам снизилась до 3%. Симптом S_IQ_{III} регрессировал в указанные сроки за счет нивелирования глубокого зубца S в I отведении, а патологические зубцы Q в III отведении сохранялись. Отрицательные зубцы Т в отведениях V_1–V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса наиболее часто регистрировались на вторые сутки от начала заболевания и сохранялись у значительной части больных при выписке из стационара. Таким образом, максимальная частота встречаемости всех ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца у этих больных приходится на вторые сутки заболевания.

Такая динамика ЭКГ критериев ТЭЛА коррелировала с объемом тромботического поражения легочного русла с суммарным отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артерий у больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти (r=0,59, r=0,49, r=0,46 соответственно). При объединении этих пациентов в одну группу, по объему поражения легочного русла с суммарным отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях корреляционная зависимость с динамикой ЭКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца была еще выше и составляла r=0,64.

Таким образом, появление представленной динамики ЭКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА свидетельствует о достаточно массивном поражении легочного русла, приводящей к острой правожелудочковой недостаточности и постепенной компенсации сердечной деятельности через 3–5 дней.

Это суждение косвенно подтверждает и динамика маркеров острого повреждения миокарда – уровней плазменной концентрации тропонина и NT-proBNP у больных высокого и умеренно-высокого рисков смерти. Повышение их уровня выше референсных значений, но не более 3000 пмоль/мл для последнего, было только у больных с суммарным отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях. Так же была установлена закономерная динамика плазменной концентрации этих маркеров в зависимости от сроков заболевания. Так после резко повышения в первые сутки развития ТЭЛА тропонин и NT-proBNP нормализуются к 3–5 суткам.

При проведении сравнительного анализа показателей крови у больных высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого, низкого рисков ранней смерти, независимо от объема поражения легочного русла, была установлена специфическая динамика уровня тромбоцитов. В первые 3–4 суток отмечалось снижение уровня данного показателя, а в последующие дни его увеличение. При этом у больных, без ТГВ или ТЭЛА уровень тромбоцитов оставался практически одинаковым за все время наблюдения.

Также было установлено, что у всех больных ТЭЛА любого риска ранней смерти и независимо от объема поражения легочного русла плазменная концентрация фибриногена прогрессивно увеличивалась к 3–5 суткам от развития заболевания. Это же подтверждено при помощи корреляционного анализа, при котором установлена умеренная ($r=0,61$) зависимость между тромбоэмболизмом и данной динамикой фибриногена.

При попытке установить зависимость объема поражения легочного русла у больных с высоким, умеренно-высоким, умеренно-низким, низким

риском ТЭЛА-ассоциированной смерти от предрасполагающих факторов заболевания было установлено, что ни один из факторов риска не влияет ни на объем поражения сосудистого русла легких при ТЭЛА, ни на тяжесть состояния больного с этим заболеванием.

Как правило, у пациента имеет место наличие не одного, а сочетание нескольких факторов риска. Независимо от риска ранней смерти от ТЭЛА и объема поражения легочного русла, наиболее часто их количество не превышало три. При этом самым распространенным сочетанием было наличие хронической сердечной недостаточности и ограничение подвижности вследствие неврологического дефицита или постельный режим более 48 часов по назначению врача с другими факторами риска.

Также был установлен наиболее характерный возраст для развития жизниугожающей ТЭЛА у мужчин. Им является интервал от 50 до 59 лет, что может быть сопряжено с высокой смертностью у мужчин от ТЭЛА в данной возрастной подгруппе. У женщин не установлено различий ни в одной из возрастных групп характерных для развития ТЭЛА высокого риска ранней смерти.

Проанализировав полученные данные можно утверждать, что учет объема поражения легочного русла с суммарным отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях, эквивалентно отсутствию кровоснабжения в одном легком и сопоставимо с установлением высокого и умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти, а менее чем в 10 сегментарных артериях – с низким риском ранней смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов (2014г).

Такая оценка массивности поражения легочного русла дополняет стратификацию риска ранней смерти у больных ТЭЛА рекомендованную Европейским обществом кардиологов (2014г). Было уточнено, что оценка повышения значений уровней плазменной концентрации тропонина и

мозгового натрийуретического пептида максимально эффективно в первые 3–5 дней развития заболевания.

Для упрощения принятия решения о выборе вида терапии, была проведена оценка существующих и выявление новых клинических, лабораторных и инструментальных критериев тяжести ТЭЛА.

В результате были установлены прогностически важные для массивной ТЭЛА критерии, пределяющие стратегию лечения. Согласно их значимости им были присвоены баллы по пяти балльной шкале. Гипотония менее 90/60 мм рт. ст. – 5 баллов. Размер правого желудочка больше чем левого при ЭхоКГ – 4 балла. По 3 балла каждый: повышение уровня тропонина, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки и гипокинезия правого желудочка по ЭхоКГ. Дилатация правого желудочка более 3 см на ЭхоКГ, но не превышающего размеров левого желудочка, глубокие S_IQ_{III} на ЭКГ, пре- или синкопальные состояния – по 2 балла, каждый. 1 баллу соответствует повышение значений NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл, массивное поражение легочного русла по данным КТ-ангиопульмонографии, повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст., расширение нижней полой вены более 20 мм по результатам ЭхоКГ, наличие одного или нескольких из следующих симптомов: тахикардия с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в мин. обусловленная ТЭЛА; гипоксемия с сатурацией артериальной крови менее 90%; набухания вен шеи, акцента 2 тона над легочной артерией.

Так у больных ТЭЛА есть показания для проведения тромболитической терапии при получении суммарного значения 5 и более баллов, а при значении менее 5 баллов показано назначение антикоагулянтных препаратов.

Предлагаемая шкала имеет некоторое сходство с общепризнанной шкалой, рекомендованной к использованию Европейским обществом кардиологов (2014г). Например, в обеих шкалах у больных с нестабильной гемодинамикой показно преведение жизнь спасающей – тромболитической

терапии. У больных с низким риском смерти, и у пациентов с не выраженным объемом поражения легочного русла, отсутствием признаков перегрузки правого желудочка проведение агрессивной тактики не требуется. Такие пациенты могут получать антикоагулянтную терапию.

В предлагаемой шкале, в отличии от классификации Европейского общества кардиологов (2014г) учитывается объем поражения легочного русла, клиническая картина, детализированные ЭхоКГ критерии перегрузки правых отделов сердца, что позволяет объективнее оценивать показания к тромболитической и антикоагулянтной терапии.

Работоспособность данной шкалы была апробирована, и было установлено, что применение этого метода расширяет показания для проведения тромболитической терапии у пациентов с умеренно-высоким риском ранней смерти от ТЭЛА. В отличие от рекомендаций Европейского общества кардиологов (2014г) таким больным чаще проводилась тромболитическая терапия. Это было сопряжено с более выраженным уменьшением объема поражения легочных артерий, который снижался в 3–4 раза, в то время как у пациентов получавших антикоагулянтную терапию реканализация была значительно менее значимой ($p=0,01$).

У больных ТЭЛА, которым согласно предлагаемой шкале была показана и проводилась тромболитическая терапия, было более быстрое наступление эффекта, об этом свидетельствует то, что у них восстановления кровотока за период наблюдения более чем на 50% встречалось достоверно чаще, чем у идентичных пациентов получавших антикоагулянтные препараты ($p<0,01$). При этом в обоих случаях установлена значимая корреляционная зависимость ($r=0,61$, $r=0,64$ соответственно) уменьшения объема поражения легочного русла от сроков начала терапии.

Так же, у больных ТЭЛА, которым согласно предлагаемой шкале была показана и проведена тромболитическая терапия, уменьшения проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ

(уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации) были более выражены, чем у идентичных пациентов, которым были назначены антикоагулянтные препараты. Это вероятнее всего связано с восстановлением кровотока по малому кругу кровообращения до развития стойких изменений правых отделов сердца (хронического легочного сердца и хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии).

У больных ТЭЛА, которым по предлагаемой нами шкале было показано проведение тромболитической терапии, но были назначены антикоагулянтные препараты, изменения на ЭхоКГ сохранялись при выписке из стационара. Таким пациентам показан ЭхоКГ контроль на амбулаторном этапе в связи с более высоким риском формирования посттромбоэмболической легочной гипертензии. Что подтверждается результатом оценки отдаленных последствий, так у этих пациентов через 6 месяцев в 2,9 раза чаще, чем у больных, которым был проведе системный тромболизис констатировались признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, в 30,3% и 10,5% случаев соответственно ($p=0,04$). У всех больных с массивной ТЭЛА была установлена значимая корреляционная зависимость ($r=0,6$) развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии от сроков начала терапии.

В предлагаемой шкале косвенно учитывается время начала терапии от начала заболевания. Например, такие симптомы как наличие глубоких S_IQ_{III} на ЭКГ, повышенных значения тропонина I и NT-proBNP у больных ТЭЛА свидетельствуют об остроте состояния, так как они регрессируют в течение первых 3–5 дней от начала заболевания. Это повышает эффективность данной шкалы в выборе оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА.

Важным преимуществом разработанной нами шкалы является ее простота. Пяти бальная оценка, помогает экономить время для принятия

решения, в то время как модель Европейского общества кардиологов (2014г) фактически включает в себя 2 шкалы: сама модель и оценка вероятности развития летального исхода в течение 30 дней по индексу PESI или его модификации sPESI.

В случаях, когда больному показано проведение тромболитической терапии, но с учетом наличия у него сопутствующей патологии и противопоказаний к применению данного вида лечения необходимо назначение антикоагулянтных препаратов. Наиболее эффективными вариантами лечения сопряженными с уменьшение объема тромботических масс в легочных артериях более чем на 50% у больных с массивной ТЭЛА, было при терапии парентеральными антикоагулянтами с последующим переходом на оральный антикоагулянт, а также у больных принимавших ривароксабан (у 80% и 66,8% соответственно) по сравнению с получавшими апиксабан (28,6%) ($p<0,01$).

Проведение антикоагулянтной и тромболитической терапии нередко сопровождается геморрагическими осложнениями в виде малых и больших кровотечений. Большие кровотечения (геморрагические инсульты, гематомы, желудочные кровотечения) отмечались закономерно чаще у пациентов, которым проводили тромболитическую терапию, в то время как у больных получавших антикоагулянтную терапию не было зарегистрировано ни одного такого случая. Также реже у больных ТЭЛА, получавших антикоагулянтную терапию имели место малые кровотечения (носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематурия), чем у больных группы с проведенной тромболитической терапией. Эти данные закономерны, и свидетельствуют о том, что при рассмотрении вопроса о проведении тромболитической терапии необходимо обязательно адекватно взвешивать пользу от проводимого лечения и риск возможных осложнений, с учетом всех противопоказаний.

Выводы

1. Выбор тактики лечения больных ТЭЛА по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) исключает детализацию ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца, не учитывает объем тромботического поражения легочных артерий, а при госпитализации позже 3 суток от развития заболевания уровень тропонина и мозгового натрийуретического пептида может быть малоинформативным. Это приводит к заниженной оценке гемодинамических нарушений и вероятности ранней смерти у 23% больных умеренного риска смерти, что обуславливает не вполне адекватный выбор терапии для таких пациентов – отказ от проведения тромболитической терапии.

2. Наиболее информативно оценивать не проксимальный уровень легочной окклюзии, а дефицит кровоснабжения в сегментарных артериях ($p<0,05$). ТЭЛА с суммарным отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, соответствует отсутствию кровотока в одном легком, что свидетельствует о массивности поражения. Такой объем поражения коррелирует с нарушениями гемодинамики ($r=0,59$) и признаками значительной перегрузки правых отделов сердца ($r=0,64$).

3. Наличие у пациента обусловленных ТЭЛА гипотонии менее 90/60 мм рт. ст. (ОШ=4,79; 95% ДИ 0,56–29,84; p=0,04), пре- или синкопальных состояний (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,00–7,84; p=0,04), тахикардии с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в мин. (ОШ=0,86; 95% ДИ 0,49–3,85; p=0,05); гипоксемии с сатурацией артериальной крови менее 90% (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,69–3,68; p=0,03); набухания вен шеи (ОШ=0,9; 95% ДИ 0,31–3,57; p=0,05), акцента 2 тона над легочной артерией (ОШ=0,46; 95% ДИ 1,05–5,76; p=0,04) сопряжено с массивным объемом поражения легочного русла и неблагоприятным исходом заболевания.

4. Повышение уровня тропонина (ОШ=2,98; 95% ДИ 1,1–8,15; p=0,03), и NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл (ОШ=1; 95% ДИ 0,16–9,64;

p=0,01) у больных ТЭЛА свидетельствует об остроте и выраженности заболевания.

5. Проведение тромболитической терапии показано при наличии признаков строй перегрузки правых отделов сердца: глубоких S_IQ_{III} на ЭКГ (ОШ=2,37; 95% ДИ 1,48–30,26; p=0,001), дилатация правого желудочка более 3 см, но не превышающего размеров левого желудочка (ОШ=2,38; 95% ДИ 1,12–10,13; p=0,03), размер правого желудочка больше чем левого (ОШ=4,16; 95% ДИ 1,12–12,52; p=0,01), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (ОШ=3,09; 95% ДИ 1,2–29,28; p=0,003), гипокинезия правого желудочка (ОШ=2,78; 95% ДИ 0,74–7,59; p=0,02), повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст. (ОШ=1,1; 95% ДИ 0,4–9,71; p=0,03), расширение нижней полой вены более 20 мм (ОШ=1,38; 95% ДИ 0,1–7,47; p=0,04) по результатам ЭхоКГ.

6. Вариант лечения больных следует определять с учетом установленных критериев путем суммирования их значимости в баллах. При сумме баллов 5 и более больному показано проведение тромболитической терапии, менее 5 баллов – показана антикоагулянтная терапия. Согласно предлагаемой нами шкале и рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г) больным с высоким риском ранней смерти от ТЭЛА показана тромболитическая терапия, с низким риском – антикоагулянтная. У пациентов с умеренным риском ТЭЛА-ассоциированной смерти предлагаемая шкала расширяет и уточняет показания для проведения тромболитической терапии.

7. В результате тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА достигнуто значительное снижение объема поражения легочных артерий по данным КТ-ангиопульмонографии на 62,7% и признаков перегрузки правых отделов по ЭхоКГ на 55%. Антикоагулянтной терапии свойственно замедленная реканализация легочных артерий и медленный регресс признаков перегрузки правых отделов сердца, на 38,8% и 28% соответственно (p=0,04 и p<0,01).

8. Уменьшение объема тромботических масс в легочных артериях более чем на 50% статистически достоверно чаще отмечается у больных с массивной ТЭЛА, получавших терапию парентеральными антикоагулянтами с последующим переходом на оральный антикоагулянт, а также у больных принимавших ривароксабан (у 80% и 66,8% соответственно) по сравнению с терапией апиксабаном (28,6%) ($p<0,01$).

9. У больных с массивной ТЭЛА, получавших тромболитическую терапию, признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, снижающие продолжительность и качество жизни, развились в 2,9 раза реже, чем у пациентов, получавших антикоагулянтные препараты, соответственно в 30,3% и 10,5% ($p=0,04$).

Практические рекомендации

1. Для установления диагноза и определения объема тромботического поражения легочного русла при КТ-ангиопульмонографии необходимо оценивать суммарное выключение кровотока в сегментарных артериях. Отсутствие суммарного кровотока в 10 и более сегментарных артериях, соответствующее выключению из кровотока 1 легкого, следует считать массивным поражением легочного русла.

2. Для определения гемодинамической значимости ТЭЛА необходимо проведение больным, таких рутинных методов как ЭКГ и ЭхоКГ, при которых оцениваются выраженность перегрузки правых отделов сердца. Так же необходима оценка уровня тропонина и NT-proBNP, повышенные значения, которых свидетельствуют о тяжести и остроте заболевания.

3. Выполнение лабораторных и инструментальных методов обследования у больных ТЭЛА не является обязательным, если у них имеются признаки шока или гипотонии с уровнем артериального давления менее 90/60 мм рт. ст., обусловленных этим заболеванием. Таким больным необходимо неотложное выполнение тромболитической терапии для спасения их жизни.

4. Для определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА, проведения тромболитической терапии или назначения антикоагулянтных препаратов, следует использовать предлагаемую балльную шкалу, основанную на клинических, лабораторных, инструментальных параметрах для принятия решения о выборе терапии.

5. Проведение тромболитической терапии показано при сумме баллов равной 5 и более, согласно предлагаемой балльной шкале выбора оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА. При наборе менее 5 баллов пациентам с ТЭЛА показано проведение антикоагулянтной терапии.

6. При наличии показаний к проведению тромболитической терапии по количеству баллов согласно предлагаемой шкале определения оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА в обязательном порядке необходимо исключить у больного противопоказания для проведения данного вида терапии. Взвесив ожидаемую пользу и риск вероятных осложнений, принять решение о возможности проведения системной тромболитической терапии.

7. При отсутствии показаний к тромболитической терапии или при наличии противопоказаний к ее проведению предпочтительно использовать парентеральные антикоагулянты с последующим переходом на варфарин или монотерапию ривароксабаном. Применение этих схем сопряжено с наиболее быстрой редукцией тромботических масс в легочных артериях.

Список литературы

1. Абдульнов И.В. Современная стратегия лечения острой тромбоэмболии легочной артерии / И.В. Абдульнов, И.И. Вагизов, А.С. Омельяненко // Практическая медицина. – 2015. – Том 2, №3. – С. 35-40.

2. Авдеев С.Н. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия // С.Н. Авдеев, А.М. Чернявский – М.:. ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 281-323.

3. Аверков О.В. Современные подходы к антикоагулянтной терапии тромбоэмболии ветвей легочной артерии: фокус на ривароксабан / О.В. Аверков, В.И. Вечорко // Медицинский совет. – 2017. – №12. – С. 128-133.

4. Агапов А.Б. Современные подходы к антикоагулянтной терапии тромбоэмболии ветвей легочной артерии: фокус на ривароксабан // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Том 11, №3. – С. 39-43.

5. Адамчик А.С. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в краснодарском крае / А.С. Адамчик, Д.И.Панченко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Том 9, №1. – С. 59-62.

6. Акиньшина С.В. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Акиньшина, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Н.С. Стулева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Том 8, №2. – С. 89-96.

7. Алехин М.Н. Возможности и ограничения эхокардиографии в оценке давления в легочной артерии и правых камерах сердца // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – №6. – С. 106-116.

8. Аскерханов Г.Р. Хирургическая профилактика рецидивирующей ТЭЛА при неокклюзивных флотирующих флеботромбозах феморопоплитеального сегмента / Г.Р. Аскерханов, М.А. Казакмурзаев, Г.М. Махатилов, И.С. Абдуллаев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 39-40.

9. Ахметзянов Ф.Ш. Тромбоэмболия легочной артерии и рак / Ф.Ш. Ахметзянов, И.А. Камалов // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – Том 29, №2. – С. 4-7.

10. Багрий А.Э. Применение антитромботических препаратов при беременности и лактации: взгляд кардиолога/ревматолога (обзор литературы) / А.Э. Багрий, О.А. Приколота, Е.В. Щукина [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – №6. – С. 19-25.

11. Багрова И.В. Современные подходы к диагностике тромбоэмболии легочной артерии / И.В. Багрова, Г.А. Кухарчик, В.И. Серебрякова, И.В. Константиновадр [и др.] // Флебология. – 2012. – №4. – С. 35-42.

12. Баешко А.А. Распространённость летальной тромбоэмболии легочной артерии в Минске / А.А. Баешко, А.Ю. Подрез, А.Ф. Пучков [и др.] // Здравоохранение. – 2012. – №9. – С. 18-22.

13. Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие // Русский медицинский журнал. – 2013. – Том 21, №14. – С. 745-751.

14. Баранова О.П. Особенности диагностики и течения тромбоэмболии легочной артерии у больных саркоидозом органов дыхания / О.П. Баранова, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин [и др.] // Врач. – 2012. – №2. – С. 82-88.

15. Баринов В.Е. Клиническая оценка шкалы «Caprini» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, В.В. Бояринцев, И.В. Счастливцев // Фундаментальные исследования. – 2013. – Том 12, №1. – С. 11-16.

16. Баринов В.Е. Эффективность и безопасность индивидуально подобранных доз нефракционированного гепарина в профилактике

послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с крайне высоким риском их развития / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, В.В. Бояринцев [и др.] // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 70-71.

17. Баринов В.Е. Предикторы развития венозных тромбоэмболических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, И.В. Счастливцев // Флебология. – 2014. – №1. – С. 21-32.

18. Бачурина М.А. Клиническое значение особенностей поражения сосудистого русла при тромбоэмболии легочной артерии / М.А. Бачурина, В.В. Мазур, Е.С. Мазур // Клиническая медицина. – 2017. – Том 95, №5. – С. 394-397.

19. Беленков Ю.Н. Влияние тромбофилий и повышенного индекса массы тела на риск развития венозных тромбозов / Ю.Н. Беленков, А.В. Голубь, Л.В. Попова, Е.А. Шелест [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Том 95, №6. – С. 544-548.

20. Белоусов Д.Ю. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений) / Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева, А.И. Кириенко [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2013. – №2. – С. 2-17.

21. Бельских О.Л. Профилактика тромбоэмболических осложнений во время гинекологических операций / О.Л. Бельских, Г.Ю. Кузьменко, М.Д. Михайлова, О.М. Воротнева // Медицинский алфавит. – 2016. – Том 1, №4. – С. 44-47.

22. Белявская О.О. Д-димер у амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.О. Белявская, Т.В. Вавилова, А.Б. Бекоева // Медицинский алфавит. – 2015. – Том 1, №2. – С. 49-51.

23. Белялов Ф.И. Клинические рекомендации по кардиологии // Ф.И. Белялова – М.:. ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 288.

24. Белялов Ф.И. Использование шкал в клинической практике. Часть II. Тромбоэмболии // Клиническая медицина. – 2016. – Том 94, №12. – С. 928-931.

25. Берштейн Л.Л. Тромбоэмболия легочной артерии: принципы диагностики, антитромботическая терапия и профилактика // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология. – 2013. – Том 43, №3. – С. 34-44.

26. Бицадзе В.О. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности / В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина, А.Д. Макацария, М.Д. Андреева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Том 8, №4. – С. 27-36.

27. Бойцов С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89, №1. – С. 5-13.

28. Бокарев И.Н. Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. / И.Н. Бокарев, А.П. Медведев // Рекомендации. Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта – Б.А. Кудряшова. – 2016. – С. 80.

29. Бокарев И.Н. Применение варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов // И.Н. Бокарев, Т.В. Козлова – М.:. ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 116.

30. Бокерия Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2015. – Том 9, №4. – С. 3-57.

31. Бредихин Р.А. Уменьшение ретракции сгустков крови у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Р.А. Бредихин, А.Д. Пешкова, Д.В. Малясев, М.В. Батракова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Том 24, №1. – С. 21-28.

32. Бродская О.Н. Обструктивные болезни легких и тромбоэмболия легочной артерии: разумная настороженность в условиях обычной практики // Практическая пульмонология. – 2017. – №3. – С. 7-13.

33. Булыков В.И. Анализ отечного синдрома нижних конечностей в амбулаторной практике / В.И. Булыков, И.Н. Можжухина, П.Н. Миронов // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 21-30.

34. Бурлева Е.П. Клинико-ультразвуковой и лабораторный контрольна начальном этапе консервативного лечения пациентов с тромбозамиглубоких вен нижних конечностей / Е.П. Бурлева, А.Д. Белова, А.В. Власоваи // Флебология. – 2013. – Том 4, №2. – С. 4-9.

35. Буховец И.Л. Возможности эхокардиографии в дифференциальной диагностике немассивной ТЭЛА / И.Л. Буховец, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.Г. Лавров, В.Ю. Усов // Сердечная Недостаточность. – 2016. – Том 17, №4. – С. 266-272.

36. Вальчук Э.А. Характеристика причин смерти по данным патологоанатомических вскрытий / Э.А. Вальчук, М.Г. Зубрицкий, Н.И. Прокопчик [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2008. – Том 57, №4. – С. 22-25.

37. Вартанов В.Я. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике: диагностика, лечение и профилактика / В.Я. Вартанов, И.Г. Труханова, Н.Н. Хуторская [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2013. – №1. – С. 37-47.

38. Васильцева О.Я. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбоэмболией легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.Г. Лавров, Р.С. Карпов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Том 33, №1. – С. 45-49.

39. Васильцева О.Я. Закономерности возникновения, клинического течения и исходов тромбоэмболии легочной артерии по данным госпитального регистра патологии: дис. … доктора мед. наук: 14.01.04 /Васильцева Оксана Ярославна. – Томск, 2014. – С. 341.

40. Вереветинов А.Н. Профилактика массивной тромбоэмболии легочных артерий у пациентов с переломами шейки бедра и длинных трубчатых костей / А.Н. Вереветинов, Е.С. Тарасюк, А.П. Сахарюк [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2015. – Том 12, №4. – С. 148-149.

41. Верткин А.Л. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат / А.Л. Верткин, А.М. Груцанчук // Архив внутренней медицины. – 2014. – Том 15, №1. – С. 33-40.

42. Воробьёв П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза // П.А. Воробьёв– М.:. НЬЮДИАМЕД, 2011. – С. 410.

43. Патент РФ № 2334468, 27.09.2008. Воробьева Н. А., Пономарева И.А. Способ оптимизации диагностики тромбоэмболии легочной артерии// Патент России № 2334468. 2008.

44. Воробьёва Н.М. Апиксабан: новые возможности в лечении венозных тромбоэмболических осложнений / Н.М. Воробьёва, Панченко Е.П. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – №2. – С. 10-14.

45. Гавриленко А.В. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике: современное состояние и перспективы развития / А.В. Гавриленко, Д.А. Воронов, Е.Ю. Аликин // Хирургия. – 2010. – №11. – С. 62-70.

46. Гиляров М.Ю. Каким образом новые подходы к терапии тромбоэмболии легочной артерии влияют на исходы заболевания? / М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова // Медицинский совет. – 2017. –№7. – С. 48-55.

47. Гиляров М. Ю. Пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбоэмболических осложнений: фокус на апиксабан / М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова // Медицинский совет. – 2017. – №7. – С. 56-62.

48. Гологорский В.А. Патогенез венозного тромбоза / В.А. Гологорский, В.С. Савельев, А.И. .Кириенко, С.Г. Леонтьев // Флебология. – 2001. – С. 176-196.

49. Гольдина И.М. Новые подходы к ультразвуковой диагностике эмбологенного венозного тромбоза // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2013. – №4. – С. 20-25.

50. Гольдина И.М. Функциональные пробы в определении длины флотирующего тромба в подвздошно-бедренном сегменте при ультразвуковом исследовании // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – №1. – С. 57-66.

51. Гуревич М.А. Тромбоэмболия легочной артерии (вопросы клиники, диагностики и терапии) // Альманах клинической медицины. – 2015. – №38. – С. 90-94.

52. Даниленко И.М. Анализ качества диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии на этапе скорой медицинской помощи / И.М. Даниленко, Д.Ф. Хусаинова, Л.А. Соколова // Фундаментальные исследования. – 2013. –№12. – С. 453-456.

53. Демьяненко А.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоэмболизма / А.В. Демьяненко, С.И. Капустин, В.В. Сорока // MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал. – 2013. – №4. – С. 819-844.

54. Дерябин Р.А. Хирургическое лечение острой тромбоэмболии легочной артерии у больных пожилого и старческого возраста // Медицинский альманах. – 2013. – Том 4, №28. – С. 67-71.

55. Джорджикия Р.К. Особенности диагностики и лечения тромбоза глубоких вен / Р.К. Джорджикия, А.Р. Беляев, В.А. Луканихин // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, №5. – С. 143-145.

56. Джорджикия Р.К. Актуальные вопросы диагностики и лечения острой тромбоэмболии легочной артерии / Р.К. Джорджикия, И.И. Вагизов, Н.Ю. Стекольщикова [и др.] // Медицинский Альманах. – 2015. – Том 38, №3. – С. 37-39.

57. Дибиров М.Д. Диагностика, профилактика и лечение тромбоза системы нижней полой вены / М.Д. Дибиров, А.Х. Магдиев // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2016. – №3-4. – С. 69-74.

58. Драпкина О.М. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Ю.С. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Том 9, №3. – С. 287-291.

59. Дядык А.И. Тромбоэмболия легочной артерии: подходы к диагностике и лечению в 2015 / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.А. Приколота, М.В. Хоменко // Новости медицины и фармации. – 2015. – Том 533, №4. – С. 22-29.

60. Егорова Е.А. Диагностика хронической тромбоэмболии легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии / Е.А. Егорова, Д.В. Макарова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – №6. – С. 53-57.

61. Ермолаев А.А. Анализ причин гиподиагностики тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе / А.А. Ермолаев, Н.Ф. Плавунов, Е.А. Спиридонов [и др.] // Кардиология. – 2012. – №6. – С. 40-47.

62. Ефремова О.И. Венозные тромбоэмболические осложнения на фоне антикоагулянтной профилактики у пациентов с показаниями к операции при костной травме: данные поперечного исследования / О.И. Ефремова, А.И. Кириенко, И.С. Лебедев, А.В. Андрияшкин [и др.] // Флебология. – 2018. – Том 12, №1. – С. 12-17.

63. Золотовская И.А. Возраст и факторы риска / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Успехи геронтологии. – 2016. – Том 29, №4. – С. 602-608.

64. Зотова И.В. Оценка риска тромбоэмболии при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы / И.В. Зотова, М.Ю. Исаева, М.Н. Алехин [и др.] // Атеротромбоз. – 2013. – №1. – С. 21-32.

65. Иванов Е.В. Венозные тромбозы как фактор риска развития варикозной экземы. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 206-207.

66. Иванов Е.В. Зависимость качества жизни пациентов с ХВН класса С4 от комплаентности при амбулаторном лечении // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 212-214.

67. Игнатьев И.М. Опыт лечения флотирующих тромбозовв системе нижней полой вены // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 230-232.

68. Илюхин Е.А. Актуальные рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2014. – №1-2. – С. 31-39.

69. Калинина Р.Е. Операции на сосудах: учебное пособие // Р.Е. Калинина – М.:. ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 120.

70. Камалов И.А. Взаимосвязанность эхографических признаков идиопатических венозных тромбозов и злокачественных новообразований // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – Том 24, №2. – С. 71-76.

71. Каменская О.В. Кардиореспираторные нарушения и кислородное обеспечение головного мозга при хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии / О.В. Каменская, А.М. Чернявский, И.Ю. Логинова [и др.] // Кардиология. – 2013. – №6. – С. 35-39.

72. Капсултанова Д.А. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии / Д.А. Капсултанова, Г.Б. Ползик, К.М. Кеделбаева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №1. – С. 43-45.

73. Карнабеда О.А. Венозная тромбоэмболия у пациентов с онкопатологией // Клиническая онкология. – 2012. – №5. – С. 1355-1373.

74. Касюк А.А. Особенности операции и послеоперационного периода у онкологических пациентов, умерших от тромбоэмболии

легочной артерии // Онкологический журнал. – 2010. – Том 4, №2. – С. 39-45.

75. Киняшева Н.Б. Ранняя диагностика тромбоэмболии легочной артерии / Н.Б. Киняшева, Ю.И. Можаикин // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Том 4, №1. – С. 11-18

76. Кириенко А.И. Открытые оперативные вмешательства в лечении больных с поздними осложнениями имплантации кава-фильтров / А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, В.В. Иванов // Флебология. – 2018. – Том 12, №1. – С. 4-11.

77. Кириенко А.И. Результаты системной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в масштабах Российской Федерации / А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, И.А. Золотухин [и др.] // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 74.

78. Кириенко А.И. Зависимость продолжительности антикоагулянтной профилактики рецидива флеботромбоза в послеоперационном периоде от особенностей тромботического анамнеза / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, О.В. Дженина // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 87.

79. Кириенко А.И. Результаты системной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в масштабах Российской Федерации / А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, И.А. Золотухин [и др.] // Флебология. – 2014. – Том 8, №3. – С. 4-10.

80. Патент РФ № 2526469, 20.08.2014. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Миронов А.В., Устинов Ф.С., Бардина Е.А., Шустрова Г.Э. Способ ведения пациентов при тромбоэмболии легочной артерии // Патент России № 2526469. 2014.

81. Клеванец Ю.Е. Оценка безопасности и клинической эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у больных острой тромбоэмболией легочной артерии промежуточно-высокого риска ранней смерти / Ю.Е. Клеванец,

А.А. Карпенко, С.П. Мироненко [и др.] // Флебология. – 2018. – Том 12, №2. – С. 74-81.

82. Клецкин А.Э. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений в госпитальной практике // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 74-75.

83. Клименко А.А. Клинический случай формирования хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у пациентки с наследственной тромбофилией / А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, Д.П. Котова [и др.] // Клиницист. – 2016. – Том 10, №3. – С. 64-68.

84. Клименко А.А. Ремоделирование правых камер сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование / А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №3. – С. 258-264.

85. Климкович Н.М. Результаты лабораторного скрининга на д-димер в плазме крови - маркера повышенной активности плазменного гемостаза / Н.М. Климкович, Е.Г. Переславцева, О.Г. Чурина // Здравоохранение дальнего востока. – 2017. – Том 74, №4. – С. 29-31.

86. Кобалава Ж.Д. Пути оптимизации антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: результаты российского регистра РЭТРО-СН / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Н.Х. Багманова, И.В. Шевченко // Русский медицинский журнал. – 2013. – Том 21, №12 – С. 593-601.

87. Ковалёва Г.В. Трудности дифференциальной диагностики тромбоэмболии легочной артерии в терапевтической клинике. Разрыв дивертикула пищевода, имитирующий тромбоэмболию легочной артерии (случай из практики) / Г.В. Ковалёва, Л.Ю. Королёва, Н.В. Аминева, Н.Н. Боровков [и др.] // Медицинский Альманах. – 2018. – №1. – С. 98-100.

88. Патент РФ № 2303950, 10.08.2007. Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В и др. Способ ведения пациентов при тромбоэмболии легочной артерии// Патент России № 2303950. 2007.

89. Кривоногов Н.Г. Возможности использования сцинтиграфических методов в дифференциальной диагностике острой тромбоэмболии легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии / Н.Г. Кривоногов, К.В. Завадовский, Ю.Б. Лишманов // Медицинская визуализация. – 2016. – №2. – С. 22-28.

90. Круглов В.А. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) / В.А. Круглов, Е.С. Колосова, М.Ш. Гургенидзе, М.И. Лукашов // Журнал современной медицины. – 2013. – №2. – С. 28-34.

91. Крукович А.А. Тромбоэмболия легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза / А.А. Крукович, Н.В. Примак, Н.В. Захарчук, М.В. Мокшина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – Том 70, №4. – С. 31-37.

92. Крылов А.Ю. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, И.И. Серебрийский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №1. – С. 36-43.

93. Кукарина Е.А. Ценность шкал Geneva и Wells в прогнозировании клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии / Е.А. Кукарина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Т.В. Павлова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Том 4, №4. – С. 85-88.

94. Куракина Е.А. Сравнение эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапии гепарином при тромбоэмболии легочной артерии промежуточного риска // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4. – С. 69-73.

95. Куракина Е.А. Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода / Е.А. Куракина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Г.С. Козупица // Рациональная

Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Том 8, №2. – С. 158-162.

96. Куракина Е.А. Оптимизация тактики лечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии высокого и промежуточного риска: дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Куракина Елена Анатольевна. – Самара, 2012. – С. 130.

97. Кургинян Х.М. Особенности диагностики, лечения и профилактики рецидивов ТЭЛА, у пациентов, перенѐсших тромбоз глубоких вен нижних конечностей, на фоне генетически обусловленных тромбофилий / Х.М. Кургинян, К.С. Суворов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 352-353.

98. Куренкова И.Г. Трудности прижизненной диагностики тромбоэмболии легочной артерии у пациентки старческого возраста / И.Г. Куренкова, А.Л. Есина, С.И. Ягашкина, А.И. Чепель // Клиническая патофизиология. – 2017. – Том 23, №1. – С. 61-65.

99. Кушнир А.В. Ангиопульмонография в диагностике тромбоэмболии лёгочной артерии. Бюллетень медицинских Интернет-конференций / А.В. Кушнир, И.А. Чехонацкий, Д.Н. Сажнов // Саратов. – 2015. – Том 6, №12. – С. 1642.

100. Лагута П.С. Новые возможности вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений // Атеротромбоз. – 2016. – №1. – С. 5-15.

101. Ларьков Р.Н. Тактика профилактики ТЭЛА у пациентов с флотирующими тромбами в системе НПВ // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 362-363.

102. Лебедев А.К. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей / А.К. Лебедев, О.Ю. Кузнецова // Российский семейный врач. – 2015. – Том 19, №3. – С. 4-16.

103. Лебедев В.А. Принципы профилактики тромбоэмболических осложнений в гинекологии / В.А. Лебедев, И.В. Игнатко // Трудный пациент. – 2017. – Том 15, №1-2. – С. 11-15.

104. Леонтьев С.Г. Тромбоэмболия легочных артерий // С.Г. Леонтьев В.С. Савельев, В.В. Андрияшкин – М.:. ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 450.

105. Леонтьев С.Г. Как обоснованно сделать предположение о наличии тромбоэмболии легочных артерий: насколько помогают диагностические шкалы / С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, А.И. Кириенко [и др.] // Терапевтический Архив. – 2013. – Том 85, №4. – С. 11-15.

106. Леонтьев С.Г. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей промежуточными дозами низкомолекулярных гепаринов / С.Г. Леонтьев, А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин [и др.] // Флебология. – 2013. – Том 7, №2. – С. 15-20.

107. Мазайшвили К.В. Случайности, опасности, врачебные ошибки и осложнения при эндовенозной лазерной облитерации у пациентов с варикозной болезнью / К.В. Мазайшвили, С.С. Акимов, Т.В. Хлевтова [и др.] // Флебология. – 2017. – Том 11, №1. – С. 37-46.

108. Макарова Н.П. Выбор метода лечения эмбологенного венозного тромбоза / Н.П. Макарова, С.В. Корелин [и др.] // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 91.

109. Макацария А.Д. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия / А.Д. Макацария, С.В. Акиньшина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №2. – С. 97-111.

110. Максимова М.Ю. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения / М.Ю. Максимова, Л.А. Попова, Ю.В. Рябинкина [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – №2. – С. 77-81.

111. Медведев А.П. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий / А.П. Медведев, С.В. Немирова, В.В. Пичугин [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – Том 28, №4. – С. 57-60.

112. Медведев А.П. К проблеме лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий: мнение хирурга // Бюллетень НЦССХ им. А. Н.

Бакулева РАМН. – 2013. – Том 14, №4. – С. 43-49.

113. Медведев А.П. Тактика лечения тромбоэмболии легочных артерий. / А.П. Медведев, С.В. Немирова, Г.Г. Хубулава [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Том 8, №4. – С. 280-284.

114. Медведев А.П. Сравнительная оценка эффективности лечения больных тромбоэмболиями легочных артерий у лиц пожилого и старческого возраста / А.П. Медведев, Р.А. Дерябин, С.В. Немирова [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Том 94, №7. – С. 544-548.

115. Медведев А.П. Опыт диагностики и хирургического лечения тромбоэмболии легочных артерий у беременных / А.П. Медведев, А.Л. Максимов, С.В. Немирова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Том 9, №4. – С. 143-155.

116. Патент РФ № 2526469, 20.08.2014. Миронов А.В, Кириенко А.И., Устинов Ф.С. Леонтьев С.Г., Бардина Е.А., Бабакова Н.А. Способ ведения пациентов при тромбоэмболии легочной артерии// Патент России № 2526469, 2014.

117. Моисеев, С.В. Антикоагулянты в лечении ВТЭО // Флебология. – 2012. – №1. – С. 32-36.

118. Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения // Клиническая фармакология и терапия – 2014. – Том 23, №4. – С. 23-28.

119. Мопот А.П. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика / А.П. Мопот, М.Г. Николаева // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С. 71-78.

120. Неймарк М.И. Флеботромбоз и тромбоэмболия легочной артерии при длительных авиаперелетах / М.И. Неймарк, А.В. Акатов // Медицинский алфавит. – 2016. – Том 3, №20. – С. 48-53.

121. Нечипасова Д.И. Сахарный диабет 2-го типа или пандемия XXI века / Д.И. Нечипасова, Е.Е. Зацепина, М.Н. Ивашев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №6. – С.

73-74.

122. Новикова Н.А. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии / Н.А. Новикова, Д.В. Регушевская // Русский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 147-152.

123. Новикова Н.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в терапевтической практике / Н.А. Новикова, А.С. Шилова. // Медицинский совет. – 2017. – №7. – С. 43-47.

124. Носинов Э.М. Ультразвуковая диагностика венозных тромбозов системы нижней полой вены в многопрофильной больнице // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 444-446.

125. Носова А.В. «Молчащая эпидемия»: тромбоэмболия легочной артерии в практике клинициста / А.В. Носова, Е.А. Прохорович, И.С. Родюкова // Врач скорой помощи. – 2011. – №6. – С. 4-11.

126. Павлова Т.В. Актуальные вопросы подбора антикоагулянтной терапии для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений / Т.В. Павлова, И.Л. Воронова, Д.В. Дупляков А // Кардиология. – 2017. – Том 57, №8. – С. 71-79.

127. Парфенов В.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ишемическом инсульте // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №3. – С. 49-64.

128. Пархоменко А.Н. Программа предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений в Украине «Территория безопасности» / А.Н. Пархоменко, Л.М. Чернуха // : Здоровье Украины. – 2014. – Тематический номер. – С. 14-15.

129. Перепечин Д.В. Комплексная профилактика тромбоэмболических осложнений у урологических больных / Д.В. Перепечин, И.В. Чернышев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – №1. – С. 57-62.

130. Петриков А.С. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений / А.С.

Петриков, Я.Н. Шойхет, В.И. Белых [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – №4. – С. 27.

131. Петров А.Н. Современные возможности профилактики илечения острых тромбозов при осложнениях политравмы / А.Н. Петров, А.В. Гончаров, А.А. Рудь [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2014. – Том 12, №3. – С. 34-35.

132. Петров В.И. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбоэмболий / В.И. Петров, О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Том 20, №3. – С. 89-93.

133. Петров В.И. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармако - эпидемиологическое исследование) / В.И. Петров, О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко // Флебология. – 2014. – №3. – С. 32-36.

134. Площенко Ю.А. Острые и неотложные состояния в практике врача / Ю.А. Площенко, В.А. Борощук, В.В. Костенко [и др.] // Интенсивная терапия. – 2015. – №2. – С. 17-26.

135. Подольская А.А. Тромбоэмболия легочной артерии в клинике неотложной кардиологии / А.А. Подольская, З.Ф. Ким, Г.З. Афандиева // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, №5. – С. 71-75.

136. Полякова О.В. Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, дигностика, лечение. Часть II / О.В. Полякова, Г.Г. Арабидзе // CardioСоматика. – 2011. – №2. – С. 31-35.

137. Полякова А.П. Роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в развитии венозного тромбоэмболизма у лиц молодого возраста / А.П. Полякова, В.М. Шмелева, М.Н. Блинов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Том 16, №2. – С. 155-164.

138. Полянцев А.А. Патогенез и профилактика венозных и артериальных тромбоэмболий у больных, перенесших тромбоз глубоких

вен нижних конечностей / А.А. Полянцев, П.В. Мозговой, Д.В. Фролов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №1. – С. 33-40.

139. Потапов М.П. Венозные тромбоэмболическне осложнения при хирургическом лечении первичного варикоза / М.П. Потапов, А.Ф. Паращенко, А.Д. Дякив // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Том 18, №2. – С. 137-139.

140. Поташев С.В. Эхокардиографическая оценка правого желудочка в клинической практике // Сердцева недостатність. – 2011. – №1. – С. 25-33.

141. Потиевская В.И. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию / В.И. Потиевская, М.Ю. Киров, К.М. Лебединский [и др.] // Интенсивная терапия Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Том 8, №4. – С. 50-66.

142. Прасмыцкий О.Т. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике / О.Т. Прасмыцкий, И.З. Ялонецкий, С.С. Грачев // Молодой ученый. – 2015. – №8. – С. 106-113.

143. Протопопова Н.В. Диагностика и лечение массивной периферической тромбоэмболии легочной артерии после кесарева сечения / Н.В. Протопопова, Н.В. Радюкова, И.А. Каретников, В.Н. Дудакова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 96-98.

144. Рябинкина Ю.В. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом / Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.М. Танашян [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Том 10, №1. – С. 6-13.

145. Савельев В.С. Тромбоэмболия легочных артерий // В.С. Савельев– М.:. Медицина, 1979. – С. 222.

146. Савельев В.С. Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа

проекта / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин [и др.] // Флебология. – 2013. – Том 7, №4. – С. 4-8.

147. Самородская, И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения // Русский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 170-176.

148. Санец И.А. Распространенность факторов риска венозного тромбоза у хирургических пациентов с тромботическими эпизодами в анамнезе / И.А. Санец, В.В. Аничкин, Н.И. Шевченко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – Том 43, №1. – С. 21-26.

149. Семенова М.Н. Диагностика, профилактика и лечение тромботических осложнений у пострадавших с политравмой: автореф. дис.… канд. мед. наук: 14.00.27 / Семенова Мария Николаевна — М., 2009. — С. 167.

150. Сидоренко Б.А. Легочная артериальная гипертензия: изменяющиеся подходы к лечению / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 100-108.

151. Силина Е.В. Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта / Е.В. Силина, С.А. Румянцева, Е.Н. Кабаева, В.А. Ступин // Альманах клинической медицины. – 2016. – Том 44, №3. – С. 270-279.

152. Смирнова Т.А. Тромбоэмболические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде / Т.А. Смирнова, А.И. Климантович, Д.А. Дейчик // Медицинский журнал. – 2012. – №2. – С. 106-112.

153. Солдатский Е.Ю. Сравнение отдаленных последствий тромбоза глубоких вен голени и тромбоза бедренно-подколенного сегмента // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 8-9.

154. Соловьева И.В. Д-димер: клиническое значение для пожилых пациентов // Лабораторная служба. – 2017. – Том 6, №1. – С. 14-22.

155. Солошенко А.Н. СКТ-ангиопульмонография в диагностике

тромбоэмболии легочной артерии / А.Н. Солошенко, О.Ю. Килина, С.Н. Иванова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Том 11, №5. – С. 121-123.

156. Станиченко Н.С. Современные возможности диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии / Н.С. Станиченко, Б.И. Загидуллин, Р.А. Якубов // Практическая медицина. – 2012. – Том 5, №12 – С. 128-132.

157. Статкевич Т.В. Лечение массивной тромбоэмболии легочной артерии на современном этапе / Т.В. Статкевич, И.В. Патеюк, Е.М. Балыш [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2017. – Том 1, №1. – С. 46-51.

158. Стражнов И.В. Массивная тромбоэмболия легочной артерии: диагностическая и лечебная тактика в условиях первичного сосудистого отделения / И.В. Стражнов, А.И. Стражнов // Медицинский альманах. – 2017. – Том 48, №3. – С. 55-57.

159. Сухова М.Б. Обоснование показаний к комплексной мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии / М.Б. Сухова, Е.А. Шевченко, И.М. Шумаков // Современные проблемы науки и образования. – 2018. –№2. – С. 32.

160. Сушков С.А. Коррекция дисфункции эндотелия при остром тромбозе в системе нижней полой вены / С.А. Сушков, Ю.С. Небылицин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Том 20, №2. – С. 336-337.

161. Счастливцев И.В. Опыт применения перорального прямого антикоагулянта ривароксабана в лечении острого венозного тромбоза / И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, В.В. Бояринцев // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2014. – №6. – С. 61-66.

162. Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность орального антикоагулянта «ривароксабан» у пациентов после имплантации кава-фильтра / И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, В.В. Бояринцев

// Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Том 20, №3. – С. 29-34.

163. Сяо Я. Инцидентность венозных тромбозов в Европейской популяции: роль хирургических вмешательств // Медицина неотложных состояний. – 2017. – Том 83, №4. – С. 24-29.

164. Тарасюк Е.С. Опыт лечения эмбологенных тромбозов бассейна нижней полой вены // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Том 21, №2. – С. 590-592.

165. Основные принципы профилактики и лечения тромбозов: в таблицах и схемах // О.Н. Ткачевой – М.: Медицина, 2013. – С. 208.

166. Терещенко С.Н. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр / С.Н. Терещенко, Н.В. Романова, И.В. Жиров [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2016. – Том 17, №6. – С. 418-426.

167. Тодуров Б.М. Опыт комбинированного лечения тромбоэмболии легочной артерии и фибромиомы матки / Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов, А.А. Максаков, М.В. Хоррам Сохраб // Кардиохирургия и интервенционная кардиология. – 2012. – №1. – С. 45-49.

168. Устинов Ф.С. Клиническая диагностика и прогностические критерии тромбоэмболии легочной артерии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Устинов Филипп Сергеевич. – М., 2015. – С. 103.

169. Фокин А.А. Сравнительный анализ качества жизни больных в раннем и отдаленном периодах илео-феморального флеботромбоза / А.А. Фокин, Д.Г. Сощенко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014 – Том 20, №1. – С. 102-107.

170. Хайт Г.Я. Значение компьютерной томографии в современной диагностике ТЭЛА / Г.Я. Хайт, В.А. Епанов, М.А. Ребус [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Том 5, №4. – С. 41-48.

171. Хизроева Д.Х. Катастрофическая форма анти-фосфолипидного

синдрома во время беременности / Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Н.С. Стулёва // Акушерство и гинекология. – 2017. – №7. – С. 155-160.

172. Хондкарян Э.В. Алгоритмы клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии / Э.В. Хондкарян, Е.В. Яковлева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Том 5, №5. – С. 392.

173. Хруслов М.В. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесенного венозного тромбоза / М.В. Хруслов, В.И. Лобачев, И.Ю. Уханова, Ю.С. Егорчева // Флебология. – 2013. – Том 7, №4. – С. 52-56.

174. Хруслов М.В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбоэмболических осложнени // Флебология. – 2014. – Том 8, №4. – С. 37-41.

175. Хруслов М.В. Продленная антитромботическая терапия у пожилых больных тромбозом глубоких вен // Флебология. – 2015. – Том 9, №3. – С. 41-46.

176. Хубулава Г.Г. Флотирующие флеботромбозы нижних конечностей - современные подходы к хирургическому лечению / Г.Г. Хубулава, Е.К. Гаврилов, А.Н. Шишкевич // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. – 2014. – Том 173, №4. – С. 111-115.

177. Цуканов Ю.Т. Оценка факторов, влияющих на регресс тромба подкожных вен нижних конечностей при антикоагулянтной терапии / Ю.Т. Цуканов, А.И. Николайчук // Новости хирургии. – 2015. – Том 23, №1. – С. 57-62.

178. Чазова И.Е. Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 6-16.

179. Шакурова Е.Ю. Случай успешного тромболизиса при массивной тромбоэмболии легочной артерии у беременной / Е.Ю. Шакурова ,

М.А.Ястребов // Гинекология. – 2016. – Том 18, №6. – С. 61-62.

180. Шапошников С.А. Детализация риска развития тромбоэмболических осложнений в абдоминальной хирургии / С.А. Шапошников, С.В. Синьков, И.Б. Заболотских // Вестник хирургии им. И..И. Грекова. – 2013. – №6. – С. 59-63.

181. Швальб А.П. Тромбоэмболия легочной артерии в практике патологоанатома и судебно-медицинского эксперта / А.П. Швальб, Н.М. Крупнов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Том 9, №5. – С. 58-60.

182. Клиническая флебология. / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко // Ю.Л. Шевченко – М.: ДПК Пресс, 2016. – С. 256.

183. Шевченко Ю.Л. Стандартный и новые режимы антикоагулянтной терапии при тромбоэмболии легочной артерии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №10. – С. 109-112.

184. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение) / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович // Ю.Л. Шевченко – М.: «Лика», 2015. – С. 166.

185. Шишкова В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения // Земский врач. – 2012. – №3. – С. 5-11.

186. Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Журнал международной медицины. – 2013. – №1. – С. 56-61.

187. Шульгина Л.Э. Ультразвуковое ангиосканирование и уровень D – димера в диагностике тромбозов глубоких вен у больных с центральными парезами и параличами / Л.Э. Шульгина, Т.В. Лядгина, А.Р. Эйрих, С.А. Федянин // Флебология. – 2014. – Том 8, №2. – С. 10-14.

188. Юдин А.Л. Роль мультидетекторной компьютерной томографии в диагностике венозной тромбоэмболии / А.Л. Юдин, А.А. Учеваткин, Н.И. Афанасьева [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – Том 21,

№1. – С. 40-43.

189. Явелов И.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями // Трудный пациент. – 2012. – Том 10, №7. – С. 4-12.

190. Явелов И.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: позиции 2012 года // Атеротромбоз. – 2012. – Том 10, №1. – С. 26-44.

191. Явелов И.С. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений: что надо знать практикующему врачу // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Том 26, №1. – С. 17-23.

192. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) // Российский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 44-48.

193. Федеральное статистическое наблюдение Минздрава РФ. Сведения о деятельности стационара. Форма № 14 - Москва, 2013.- 7 с.

194. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2014, 10, приложение. 1-18 с.

195. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Версия 2016 года

196. Adams D. Clinical utility of an age-adjusted D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism / D. Adams, J.L. Welch, J.A.Kline // Ann. EmergMed. – 2014. – Vol. 64. – P. 232-234.

197. Ageno W. Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalized acutely ill medical patients / W. Ageno, A.C. Spyropoulos, A.G.G. Turpie // Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 107. – P. 1027-1034.

198. Agnelli G. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 699-708.

199. Agnelli G. Investigators oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 799-808.

200. Alafar S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipd antibody syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285. – P. 641-647.

201. Aleva F.E. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis / F.E. Aleva, LWLM Voets, S.O. Simons et al. // Chest. – 2016. – Vol. 151, №3. – P. 544-554.

202. Alotaibi G. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis International / G. Alotaibi, K. Alsaleh, C. Wu, MS. Mcmurtry // Angiology. – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 301-308.

203. Andrade J.G. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention / J.G. Andrade, A.D. Krahn, A.C. Skanes et al. // Can. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 32, №6. – P. 747-753.

204. Arcelus J.I. Rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences: a practical approach / J.I. Arcelus, P. Domenech, R. Guijarro et al.// Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 297-308.

205. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can betreated as outpatients // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 2404-2405.

206. Baglin T. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolism or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the iSTH / T. Baglin, K. Bauer, J. Douketis et al. // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 698-702.

207. Bajaj N. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a

community hospital: analysis of 4 years of data / N. Bajaj, A.L. Bozarth, J. Guillot et al. // J. Thromb. Thrombolysis. – 2014. – Vol. 37. – P. 287-292.

208. Barbar S. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score / S. Barbar, F. Noventa, V. Rosetto et al. // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 2450-2457.

209. Barrios V. Edoxaban in the prevention and treatment of thromboembolic complications from a clinical point of view / V. Barrios, C. Escobar // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2015. – Vol. 13, № 7. – P. 811-824.

210. Bates S.M. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.M. Bates, I.A. Greer, S. Middeldorp et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141, №2. – P. 691-736.

211. Bauer Kenneth A. Targeted anti-anticoagulants // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 569-571.

212. Bauersachs R. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / R. Bauersachs, H. Decousus, P. Wells et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 2499-2510.

213. Baumgartner H. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease/ The Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / H. Baumgartner, V. Falk, J.J. Bax, et al. // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 2739-2791.

214. Becattini C. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis / C. Becattini, M.C. Vedovati, G. Agnelli // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 427-433.

215. Beckman M.G. Venous thromboembolism. A public helth concern / M.G. Beckman, W.C. Hooper, S.E. Critchley et al. // Am. J. Prev. Med. – 2010.

– Vol. 38, №4. – P. 495-501.

216. Bigdelu L. Assessment of right ventricular function by tissue doppler, strain and strain rate imaging in patients with left-sided valvular heart disease and pulmonary hypertension / L. Bigdelu, A. Azari, A. Fazlinezhad // Arch. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 2. – P. 1337-1342.

217. Borohovitz A. Pulmonary embolism: Care standards in 2018 / A. Borohovitz, M. Weinberg, I. Weinberg // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2018. – Vol. 60, №6. – P. 613-621.

218. Börvik T. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population / T. Börvik, S.K. Brrekkan, K. Enga et al. // The European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47. – P. 473-481.

219. Bouras G. Post-discharge venous thromboembolism and associated mortality in general surgery: a population-based cohort study using linked hospital and primary care datain England / G. Bouras, E.M. Burns, A.M. Howell et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, №12. P. e0145759.

220. Büller H.R. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H.R. Büller, M.H. Prins, A.W. Lensin et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1287-1297.

221. Büller H.R. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism / H.R. Büller, H. Décousus, M.A. Grosso et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1406-1415.

222. Braunwald’s Heart Disease, 9th ed. Elsevier / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby // R.O. Bonow – Philadelphia: Elsevier Science, 2012. – P. 1961.

223. Brekelmans M.P.A. Direct factor Xa inhibitor edoxaban: from bench to clinical practice / M.P.A. Brekelmans, S. Middeldorp, M. Coppens // Expert review of hematology. – 2015. – Vol. 8. – P. 707-725.

224. Camporese G. Use of rivaroxaban for treatment of venous thromboembolism / G. Camporese, G. Avruscio // Italian Journal of Vascular

and Endovascular Surgery. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 97-107.

225. Ceriani E. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / E. Ceriani, C. Combescure, G. Le Gal et al. // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 957-970.

226. Chae E.J. Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism: pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter / E.J. Chae, J.B. Seo, Y.M. Jang et al. // Am. J. Roentgenol. – 2010. – Vol. 194. – P. 604-610.

227. Chai-Adisaksopha C. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis / C. Chai-Adisaksopha, M. Crowther, T. Isayama, W. Lim // Blood. – 2014. – Vol. 124. – P. 2450-2458.

228. Cherian T.S. Effect of atrial fibrillation on mortality, stroke risk, and quality-of-life scores in patients with heart failure (from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation [ORBIT-AF]) / T.S. Cherian, P. Shrader, G.C. Fonarow et al. // Am. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 119, №11. – P. 1763-1769.

229. Cohen A.T. Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen, G. Agnelli, F.A. Anderson et al. // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 98. – P. 756-764.

230. Deras P. Early coagulopathy at hospital admission predicts initialor delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients / P. Deras, M. Villiet, J. Manzanera // Trauma Acute Care Surg. – 2014. – Vol. 77, №3. – P. 433-440.

231. T.A. DeWald. The pharmacology of novel oral anticoagulants / T.A. DeWald, R.C. Becker. // J. Thromb. Thrombolysis. – 2014. – Vol. 37, №2. – P. 217-233.

232. E. Donnellan. Cancer and venous thromboembolic disease: a review / E. Donnellan, A.A.Khorana // Oncologist. – 2017. – Vol. 22, №2. – P. 199-207.

233. Douketis J. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism / J. Douketis, A. Tosetto, M. Marcucci et al. // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 153. – P. 523-531.

234. Douma R. The combination of four different clinical decision rules and an age adjusted D - dimer cut - off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded / R. Douma, P. Erkens, M. Durian et al. // Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 107, №1. – P. 167-171.

235. Dresden P. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism / P. Dresden, L. Mitchell, Rahimi et al. // Ann. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 63. – P. 16-24.

236. Eichinger S. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the vienna prediction model / S. Eichinger, G. Heinze, L.M. Jandeck, P.A. Kyrle // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 14. – P. 1630-1636.

237. Erkens P.M. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism / P.M. Erkens, E. Gandara, P. Wells et al. // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 2412-2417.

238. Farge D. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer / D. Farge, P. Debourdeau, M. Beckers et al. // J. Thromb. Haemost. – 2013. – Vol. 11. – P. 56-70.

239. Fei X. Tissue factor pathway inhibitor-1 is a valuable marker for the prediction of deep venous thrombosis and tumor metastasis in patients with lung cancer / X. Fei, H. Wang, W. Yuan et al. // Biomed. Res. Int. – 2017. – P. 8983763.

240. Fordyce C.B. On-treatment outcomes in patie3 4nts with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from

ROCKET AF / C.B. Fordyce, A.S. Hellkamp, Y. Lokhnygina et al. // Circulation. – 2016. – Vol. 134, №1. – P. 37-47.

241. Galiè N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS), endorsed by the International society of heart and lung transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Hoeper, M. Humbert et al. // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37, №1 – P. 67-119.

242. Gillet J.L. Management of superficial vein thrombosis of the lowerlimbs: update and current recommendations // Phlebolymphology. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 82-88.

243. Gogarten W. Regional anesthesia and antithrombotic agents:recommendations of the European society of anesthesiology / W. Gogarten, E. Vandermeulen, H. Van Aken et al. // Eur. J. Anesthesiol. – 2010. – Vol. 27, №12. – P. 999-1015.

244. Gómez-Outes A. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review / A. Gómez-Outes, M.L.Suárez-Gea, R. Lecumberri et al. // Vasc. Health Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 627-639.

245. Gould M.K. Prevention of VTE in nonorthopedic surgicalpatients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: AmericanCollege of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / M.K. Gould, D.A. Garcia // Chest. – 2012. – Vol. 141, №2. – P. 227-277.

246. Glund S. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran / S. Glund, V. Moschetti, S. Norris et al. // Thromb. Haemost. – 2015. – Vol. 113. – P. 943-951.

247. Guyatt G.H. Executive summary: Antithrombotic therapy andprevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, A.E. Akl, M. Crowther et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141, №2. – P. 7-47.

248. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 370–372.

249. Haut E.R. The effectiveness of prophylactic inferior vena cavafilters in trauma patients: a systematic review and meta-analysis / E.R. Haut, L.J. Garcia, H.M. Shihab et al. // JAMA Surg. – 2014. – Vol. 149, № 2. – P. 194-202.

250. Hendriksen J.M.T. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care / J.M.T. Hendriksen, G-J. Geersing, WAM. Lucassen et al. // Br. Med. J. – 2015. – Vol. 351. – P. 1-9.

251. Hillis C. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / C. Hillis, M.A. Crowther // Thromb. Haemost. – 2015. – Vol. 113, № 6. – P. 1193-202.

252. Hijazi Z. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time. insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial JAMA / Z. Hijazi, S.H. Hohnloser, U. Andersson et al. // Cardiol. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 451-460.

253. Holley AB. Venous thromboembolism prophylaxis for patients receiving regional anesthesia following injury in Iraq and Afghanistan / A.B. Holley, S. Petteys, J.D. Mitchell et al. // J. Trauma Acute Care Surg. – 2014. – Vol. 76, №7. – P. 152-159.

254. Jackson LR. Novel oral anticoagulants: pharmacology, coagulation measures and considerations for reversal / L.R. Jackson, R.C. Becker // J. Thromb. Thrombolysis. – 2014. – Vol. 37, №3. – P. 380-391.

255. Jawed F. Antithrombotic therapy in 2014: making headway in anticoagulant and antiplatelet therapy // Nature Reviews Cardiology. – 2015. – Vol. 12. – P. 70-71.

256. Jiménez D. Trends in the management and outcomes of acute

pulmonary embolism analysis from the RIETE registry / D. Jiménez, J. de Miguel-Díez, R. Guijarro et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 162-170.

257. Kaelber D.C. Patient characteristics associated with venous thromboembolic events: a cohort study using pooled electronic health record data / D.C. Kaelber, W. Foster, J. Gilder et al. // J. Am. Med. Inform. Assoc. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 965–972.

258. Kahn S.R. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice Guidelines / S.R. Kahn, W. Lim, A.S. Dunn et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141. – P. 195-226.

259. Kearon C. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. 419-494.

260. Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / C. Kearon, E.A. Akl, J. Omelas, et al. // Chest. – 2016. – Vol. 149. – P. 315-352.

261. Kim N.H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.H. Kim, M. Delcroix, D.P. Jenkins et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 92-99.

262. Kim J.Y.S. Surgical duration and risk of venousthromboembolism / J.Y.S. Kim, N. Khavanin, A. Rambachan // JAMA Surgery. – 2015. – Vol. 150, №2. – P. 110-117.

263. Kirchhof P. ESC Guidelines. Management of atrial fibrillation / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2893-2962.

264. Konstantinides S.V. Trends in pulmonary embolism outcomes. Are we really making progress // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67, №2. – P.

171-173.

265. Konstantinides S.V. Management of pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, S. Barco, M. Lankeit, G. Meyer // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67, №8. – P. 976-990.

266. Konstantinides S.V. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, E. Vicaut, T. Danays et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69. №12. – P. 1536-44.

267. Kubota Y. Lung function, respiratory symptoms and venous thromboembolism risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / Y. Kubota, S.J. London, M. Cushman et al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 14, №12. – P. 2394-2401.

268. Kucher N. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism / N. Kucher, P. Boekstegers, O.J. Müller et al. // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 479.

269. Lippi G. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization / G. Lippi, A. Tripodi, A-M. Simundic // Seminars in Thrombosis & Hemostasis. – 2015. – Vol. 41, №3. – P. 287-293.

270. Majeed A. Bleeding events with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism / A. Majeed, S.Z.Goldhaber, A. Kakkar et al. // Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – Vol. 115. – P. 1-9.

271. Makelburg A.B. Different risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in carriers with factor V Leiden compared with non-carriers, but not in other thrombophilic defects. Results from a large retrospective family cohort study / A.B. Makelburg, N.J. Veeger, S. Middeldorp et al. // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, №6. – P. 1030-1033.

272. Malgor RD. Diagnosis and follow-up of varicose veins withduplex ultrasound: how and why? / R.D. Malgor, N. Labropoulos // Phlebology. – 2012. – Vol. 27. – P. 10-15.

273. de Martel C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis / C. de Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al. // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – P. 607-615.

274. McHorney C.A. Rivaroxaban users have significantly less treatment discontinuation compared with users of other oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation / C.A. McHorney, E.D. Peterson, F. Laliberte et al. // American College of Cardiology Conference. – 2017. – P. 1252-1306.

275. McHorney C.A. Comparison of Adherence to Rivaroxaban Versus Apixaban Among Patients With Atrial Fibrillation / C.A. McHorney, E.D. Peterson, F. Laliberte et al. // Clin. Ther. – 2016. – Vol. 38, №11. – P. 2477-2488.

276. Meissner M.H. Early thrombus removal strategies for acute deepvenous thrombosis: clinical practice guidelines of the society for vascular surgeryand the American venous forum / M.H. Meissner, P. Gloviczki, A.J. Comerota et al. // J. Vasc. Surg. – 2012. – Vol. 55, №5. – P. 1449-1462.

277. Meyer G. Recent advances in the managementof pulmonary embolism: focus on the critically ill patients / G. Meyer, A. Vieillard-Baron, B. Planquette // Annals of Intensive Care. – 2016. – Vol. 6, №1. – P. 19.

278. Miniati M. Pulmonary Infarction: An Often Unrecognized Clinical Entity // Semin. Thromb. Hemost. – 2016. – Vol. 42, №8. – P. 865-869.

279. Miniati M. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism / M. Miniati, R. Pesavento, L. Filippi et al. // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49, №5. – P. 160-198.

280. Monreal M. Pulmonary embolism: Epidemiology and registries / M. Monreal, I. Mahe, A. Bura-Riviere et al. // Presse. Med. – 2015. – Vol. 44. – P. 377-383.

281. Nicolaides A.N. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement / A.N. Nicolaides, J. Fareed, A.K. Kakkar et al. // Int. Angiol. – 2013. – Vol. 32, №2. – P. 111-260.

282. Oh S.J. Clinical outcomes of thromboendarterectomy for chronic

thromboembolic pulmonary hypertension: 12-year experience / S.J. Oh, J.S. Bok, H.Y. Hwang et al. // J. Thorac. Cardiovasc. – 2013. – Vol. 46. – P. 41-48.

283. Olson J.D. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications // Advances in Clinical Chemistry. – 2015. – Vol. 69. – P. 2-46.

284. Pannucci C.J. Identifying patient at high risk for venousthromboembolism requiring treatment after outpatient surgery / C.J. Pannucci, A. Shark, M.J. Moote et al. // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 255, №6. – P. 1093-1099.

285. Prandoni P. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope / P. Prandoni, A.W.A. Lensing., M.H. Prins et al. // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1524-1531.

286. Park SH. Pulmonary embolism is more prevalent than deep vein thrombosis in cases of chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases // Springer Plus. – 2016. – Vol. 5, №1. – P. 1777.

287. Penaloza A. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism / A. Penaloza, C. Melot, S. Motte // Thromb. Res. – 2015. – Vol. 127. – P. 81-84.

288. Pollack C.V. Jr. Idarucizumab for dabigatran reversal / C.V. Jr. Pollack, P.A. Reilly, J. Eikelboom, et al. // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 511-520.

289. Raskob G. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden / G. Raskob, P. Angchaisuksiri, A. Blanco et. al. // J. Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 12. – P. 1580-1590.

290. Reeves F. Gruen safety and efficacy of pharmacologic thromboprophylaxis following blunt head injury: a systematic review / F. Reeves, L. Batty, V. Pitt et al. // J. Trauma. Acute. Care. Surg. – 2013. – Vol. 75, №4. – P. 642-656.

291. Roger V. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association / V. Roger, A. Go, D. Lloyd-Jones et al. //

Circulation. – 2012. – Vol. 125, №1. – P. 2-220.

292. Rogers F.B. Improved recovery of prophylactic inferior vena cavafilters in trauma patients: The results of a dedicated filter registry and criticalpathway for filter removal / F.B. Rogers, R. Steven, S.R.. Shackford // J. Trauma. – 2012. – Vol. 72, №2. – P. 381-384.

293. Sabharwal S. Impact of obesity on orthopaedics / S. Sabharwal, M.Z. Root // J. Bone Joint Surg. Am. – 2012. – Vol. 94, № 11. – P. 1045-1052.

294. Sakuma M. Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults / M. Sakuma, M. Nakamura, T. Takahashi et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 71. – P. 1765-1770.

295. Schouten H.J. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis / H.J. Schouten, G. Geersing, H.L. Koek et al. // BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. 2492.

296. Schulman S. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368, №8. – P. 709-718.

297. Schwartz T. Pulmonary embolism without deep venousthrombosis / T. Schwartz, A. Hingorani, E. Ascher et al. // Ann. Vasc. Surg. – 2012. – Vol. 26, №7. – P. 973-976.

298. Shapira-Rootman M. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Shapira-Rootman, M. Beckerman, U. Soimu et al. // Emergency Radiology. – 2015. – Vol. 22, №3. – P. 257-260.

299. Sharp A.L. An age-adjusted D-dimer threshold for emergency department patients with suspected pulmonary embolus: accuracy and clinical implications / A.L. Sharp, D.R. Vinson, F. Alamshaw et al // Ann. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 67, №2. – P. 249-257.

300. Shen J.H. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and

meta-analysis / J.H. Shen, H.L. Chen, J.R. Chen et al. // J. Thromb. Thrombolys. – 2016. – Vol. 41, №3. – P. 482-492.

301. Sista A.K. Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism / A.K. Sista, W.T. Kuo, M. Schiebler et al. // Radiology. – 2017. – Vol. 284, №1. – P. 5-24.

302. Spirk D. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with acute venous thrombo-embolism: the SWIss venous thromboembolism registry (SWIVTER) / D. Spirk, M. Husmann, D. Hayoz et al. // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, №7. – P. 921-926.

303. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism // N. Engl. J. of Med. – 2008. – Vol. 358, №10. – P. 1037-1052.

304. Torbicki A. Guidelines on the diagnosis and management of acutepulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, №18. – P. 2276-2315.

305. Torbicki A. The Task Force Report. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 43, № 35. – P. 3033-3073.

306. Tsikouras P. Epidemiology, risk factors and risk stratification of venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium / P. Tsikouras, G.F. von Tempelhoff, W. Rath // Z. Geburtshilfe Neonatol. – 2017. – Vol. 221, № 4. – P. 161-174.

307. Turpie G. EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study / G. Turpie, R.D. Hull, S.M. Schellong et al. // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 249-251.

308. Van der Hulle T. 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 /

T. Van der Hulle, J. Kooiman, P.L. den Exter et al. // J. Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 12. – P. 320-328.

309. Van Gent J.M. Isolated traumatic brain injury and venousthromboembolism / J.M. Van Gent, J.Bandle // Trauma Acute Care Surg. – 2014. – Vol. 77, №2. – P. 238-242.

310. Vanni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach / S. Vanni, P. Nazerian, G. Pepe et al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2011. – Vol. 9. – P. 1916-1923.

311. Virchow R.L.K Gesammelte abhandlungen zurwissenschaftlichen medicin frankfurta. M 1856. https://archive.org/details/ gesammelteabhand00virc [дата обращения 21 октября2017г.]

312. Werth S. Bleeding risk, management and outcome in patients receiving non-vka oral anticoagulants (NOACs) / S. Werth, T. Breslin, F. NiAinle, J. Beyer-Westendorf // American Journal of Cardiovascular Drugs. – 2015. – Vol. 15. – P. 235-242.

313. Winters B.S. Overdiagnosis of pulmonary embolism: evaluation of a hypoxia algorithm designed to avoid this catastrophic problem / B.S. Winters, M. Solarz, C.L. Jacovides et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2012. – Vol. 470, №2. – P. 497-502.

314. Wittine L.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / L.M. Wittine, W.R. Auger // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2010. – Vol. 12. – P. 131-141.

315. Wong D.D. Comparison of the Wells and revised Geneva scores for the diagnosis of pulmonary embolism: an Australian experiens / D.D. Wong, G. Ramaseshan, R.M.Mendelson // Intern. Med. J. – 2011. – Vol. 41, № 3. – P. 258-263.

316. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. 2015.