

На правах рукописи

Пронин
Андрей Геннадьевич

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.

14.01.04- внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2016

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Тюрин Владимир Петрович

Официальные оппоненты:

Симоненко Владимир Борисович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, филиал г. Москва;

Данько Андрей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, зам. главного врача по медицинской части консультативно-диагностического центра ГБУЗ «ГКБ им И.В. Давыдовского ДЗМ».

Ведущая организация: ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ.

Защита диссертации состоится «30» марта 2016г. в 14:00 на заседании диссертационного совета Д 999.052.02 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан _____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Своевременная диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – является одной из важнейших проблем медицины в связи с ее широкой распространенностью и высокой летальностью. ТЭЛА — занимает второе место среди причин внезапной смерти, после остановки кровообращения вследствие сердечных заболеваний, и третье — по частоте смерти населения от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта [Rosamond W и соавт., 2007]. Она является причиной более 3 миллионов случаев смертей в год во всем мире [Raskob G. и соавт., 2014]. В США около 300 000 смертей каждый год связано с ТЭЛА [Roger VL, и соавт., 2012]. В Европе ТЭЛА является непосредственной причиной гибели одного из 1500 жителей [Torbicki A. и соавт., 2014].

Распространенность ТЭЛА, колеблется от 23 до 250 случаев на 100 000 населения в год [Jaff M.R. и соавт., 2011].

Считалось что ТЭЛА чаще осложняет хирургическую патологию: переломы костей нижних и верхних конечностей, абдоминальные, нейрохирургические, гинекологические, ортопедические и другие операции. Последующее изучение провоцирующих факторов показало, что ТЭЛА встречается значительно чаще у больных терапевтического профиля. При этом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является третьим по частоте фактором риска ТЭЛА, после возраста и онкологических заболеваний, и встречается у 36,6% пациентов ТЭЛА [Савельев В.С. и соавт., 2010, Шевченко Ю.Л. и соавт., 2013]. Риск возникновения ТЭЛА нарастает с увеличением клинической выраженности ХСН: при не выраженной ХСН он повышается в 2,6 раза, а при значительно сниженной насосной функции сердца (фракции выброса менее 20%) риск тромбоэмболизма возрастает в 38,8 раза [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2010]. У больных терапевтического профиля ТЭЛА не диагностируется при жизни более чем в 20% случаев [Авдеев С.Н., 2009]. Отчасти это обусловлено тем, что для верификации ТЭЛА у больных

терапевтического профиля используются алгоритмы и диагностические шкалы, созданные преимущественно для хирургической патологии, а эффективность их у нехирургических пациентов значительно меньше [Куракина Е.А. и соавт., 2011, Wong и соавт., 2010].

Дальнейшее улучшение диагностики ТЭЛА у терапевтических больных остается крайне актуальной задачей. Наибольшую трудность представляет верификация ТЭЛА у больных ХСН, обусловленная схожими клиническими проявлениями и лабораторно-инструментальными данными этих заболеваний. Мы не нашли работ, в доступной нам литературе, направленных на улучшение диагностики ТЭЛА у пациентов с ХСН. Это послужило целью настоящего исследования.

Цель исследования:

Улучшение диагностики тромбоэмболии легочной артерии у больных с хронической сердечной недостаточностью на основе создания шкалы вероятности ТЭЛА у больных ХСН при сопоставлении клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных.

Задачи исследования

Для реализации поставленной цели определены следующие задачи исследования:

1. Оценить эффективность клинических оценочных шкал Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua с определением их чувствительности и специфичности в диагностике ТЭЛА у больных ХСН.
2. Установить наиболее распространенные нехирургические критерии диагностики ТЭЛА и ее клинические проявления у больных ХСН.
3. Определить оптимальный алгоритм диагностики ТЭЛА у больных ХСН.
4. Создать шкалу клинической вероятности ТЭЛА и сравнить ее диагностические характеристики с существующими шкалами (Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua) у больных ТЭЛА на фоне ХСН.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение у больных ХСН III- IV ФК по NYHA клинических оценочных шкал Geneva и Wells показали их меньшую эффективность чем в общей популяции больных ТЭЛА. Чувствительность и специфичность их составили соответственно 66,7% и 51%, 41,2% и 71% по нашим данным у больных ТЭЛА на фоне ХСН, против 73,6% и 84%, 79,3% и 90%, в общей популяции по литературным данным.

2. Для ТЭЛА наиболее характерно наличие тромбоза в системе вен нижних конечностей или сочетание как минимум двух симптомов: кровохарканье, ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения (парезы, параличи) или постельный режим более 2 суток по предписанию врача), уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких изменений на ЭКГ, характеризующих перегрузку правого желудочка (глубокие зубцы $S_{I}Q_{III}$, отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 , блокады правой ножки пучка Гиса), ЧСС 80-100 ударов в минуту.

3. Предложенная диагностическая шкала оценки вероятности ТЭЛА у пациентов ХСН показала высокую чувствительность и специфичность равную 76,7% и 86,7%.

Научная новизна

1. Впервые на основании большого клинического материала, проведена оценка клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с ТЭЛА на фоне ХСН и у больных ХСН без ТЭЛА, установлены параметры, наиболее характерные для ТЭЛА на фоне ХСН.

2. На основании проведенного статистического анализа (при помощи логистического регрессионного анализа и анализ выживаемости по методу Каплан-Мейера) выявленных симптомов, наиболее характерных для ТЭЛА на фоне ХСН, предложена шкала клинической вероятности ТЭЛА у больных ХСН.

3. Впервые предложено использовать мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) для дифференциальной диагностики ТЭЛА у больных ХСН III- IV ФК по NYHA и ХСН без ТЭЛА, имеющих сходную клиническую симптоматику.

Практическая значимость

1. У больных ТЭЛА на фоне ХСН выявлены наиболее характерные признаки, отличающие ее от хронической сердечной недостаточности без ТЭЛА.

2. Проведена оценка взаимосвязи выявленных особенностей, на основании чего предложена шкала клинической вероятности ТЭЛА у больных ХСН III- IV ФК по NYHA. Наиболее весомым («большим») критерием является тромбоз в системе вен нижних конечностей. При его наличии у больных ХСН вероятность ТЭЛА крайне высока. Так же большим диагностическим значением обладает сочетание 2 и более нижеперечисленных факторов «среднего» риска ТЭЛА: кровохарканье, ограничение двигательной активности [пациенты с парезами и параличами после перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача], уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких изменений на ЭКГ, характеризующих перегрузку правого желудочка (глубокие зубцы S₁Q_{III}, отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₃, блокада правой ножки пучка Гиса), ЧСС 80-100 ударов в минуту.

3. Оценка вероятности ТЭЛА у больных ХСН при помощи предложенной диагностической шкалы обладает высокими показателями чувствительности и специфичности, что позволяет использовать ее в клинической практике при подозрении на ТЭЛА у больных ХСН. Это позволяет оптимизировать диагностическую тактику и избежать необоснованного назначения дополнительных методов исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенного исследования были апробированы и нашли применение в практической работе отделений кардиологической реанимации,

кардиологии и терапии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации были доложены на XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2015), XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 7 печатных работ, в том числе в изданиях утвержденных ВАК 2 статьи.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена в традиционном стиле на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 172 источника (из них 89 отечественных и 83 иностранных). Диссертация содержит 4 клинических примера, 39 таблиц, 18 иллюстраций.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Были обследованы 262 больных ХСН с подозрением на ТЭЛА, находившихся на лечении в НМХЦ им Н.И. Пирогова с 2006 по 2015гг. Средний возраст больных составил $61,2 \pm 14,8$ года. Мужчин было 129, женщин – 133 человек. Всем больным были выполнены общеклинические и биохимические анализы крови, а также определение уровня Д-димера, NT-proBNP. Инструментальное обследование включало выполнение ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию сосудов нижних конечностей, КТ-ангиопульмонографию. Сюда же входит дополнительная группа больных из 60 человек (30 пациентов с ТЭЛА на фоне ХСН и 30 пациентов с ХСН III-IV

ФК по NYHA), которые не входили в основное исследование. Эта группа применялась для оценки полученных результатов.

Основная группа больных ТЭЛА представлена 102 пациентами. Из них мужчин было 55, женщин – 47. Возраст их колебался в диапазоне от 27 до 91 года, средний возраст составил $64,6 \pm 15,4$ года. Диагноз во всех случаях подтвержден КТ-ангиопульмонографией. По уровню проксимального расположения тромботических масс больные распределились следующим образом: одна или обе главных легочных артерии – 39%, долевые артерии – 32%, сегментарные артерии – 29%. Все больные ТЭЛА относились к не высокому риску смерти.

Контрольная группа представлена 100 больными, лечившимися по поводу ХСН III-IV ФК по NYHA за тот же период времени. Мужчин было 63, женщин – 37. Возраст колебался от 18 до 96 лет, средний возраст был $66,7 \pm 14,0$ лет. Контрольная группа больных была разделена на подгруппы больных:

первая контрольная подгруппа – ХСН III-IV ФК по NYHA с повышенным уровнем Д-димера – 58 больных (из них 35 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 18 до 96 лет, средний возраст $67,3 \pm 14,9$ лет);

вторая контрольная подгруппа – ХСН III-IV ФК по NYHA с нормальным уровнем Д-димера – 42 больных (из них 28 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 32 до 92 лет, средний возраст $66,1 \pm 12,9$ лет).

Проведен сравнительный анализ по 245 параметрам, включавший:

- анамнестические данные (наличие перенесенного ранее тромбоза вен и ТЭЛА, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, хронической дыхательной недостаточности и др.)

- предрасполагающие факторы (переломы длинных трубчатых костей или оперативные вмешательства в течение последнего месяца, онкологические заболевания, наличие парезов и параличей, ожирение и др.)

- клинические симптомы (синкопальные состояния, наличие боли в нижних конечностях, боли в грудной клетке, кашля, кровохарканья, одышки, отеков нижних конечностей и др.)

- лабораторные данные (показатели Д-димера, гомоцистеина, антитромбина III, протеинов S и C, эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина, фибриногена и др.)

- инструментальные данные (наличие S_1Q_{III} , отрицательных зубцов T в отведениях V_1-V_3 , блокады правой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме; тромбоз вен по данным УЗДГ с указанием уровня поражения и степени окклюзии; дилатация правых желудочка и предсердия, легочная гипертензия, трикуспидальная регургитация, фракция выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ; объем поражения легочного русла по данным КТ-ангиопульмонографии).

Методы лабораторной и инструментальной диагностики

Уровень Д-димера определяли всем больным ТЭЛА и ХСН III-IV ФК по NYHA в первые сутки поступления больного в стационар. Для этого использовались аппараты для количественного измерения Д-димера: иммунохимический экспресс-анализатор «Cardiac reader (Roche)», в основе которого лежит ИФА «сэндвич-формата», и иммунохемилюминесцентный анализатор «PATHFAST», по методу хемилюминисцентного иммуноферментного анализа (CLEIA).

Уровень конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) определяли при помощи аппарата «PATHFAST», по методу хемилюминисцентного иммуноферментного анализа (CLEIA).

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

ЭхоКГ выполняли на аппаратах «SonoSite M-Turbo» и «GE Healthcare Vivid 7» в 1 сутки поступления в стационар и в динамике через 7-10 дней.

УЗДГ вен нижних конечностей осуществляли на аппаратах «SonoSite M-

Turbo» и «GE Healthcare Vivid E9» в 1-2 сутки поступления и через 7-10 дней для контроля эффективности проводимой терапии.

Методы статистической обработки результатов

Была составлена групповая таблица, включающая в себя 245 критериев характеризующих течение заболевания каждого пациента. В дальнейшем проводилась математическая обработка полученных данных при помощи методов описательной статистики с определением медиан, средних величин и средних квадратичных отклонений. 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 и критерии Манна-Уитни. Так же были выполнены логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости (по методу Каплан-Мейера).

Клиническая картина и факторы риска ТЭЛА у больных ХСН

В настоящее время в практической деятельности используют оценку вероятности тромбоэмболических осложнений при помощи диагностических шкал, наиболее распространенными из которых являются Wells, Geneva, Miniati, Caprini и Padua. Нами проведен анализ их диагностической эффективности у наших больных ТЭЛА на фоне ХСН (Табл. №1).

Таблица №1

Диагностические характеристики шкал Geneva, Wells, Miniati и Padua у больных ТЭЛА на фоне ХСН.

Статистические показатели	Шкала				
	Wells	Geneva	Miniati	Caprini	Padua
Диагностическая чувствительность %	41,2	66,7	36,3	96,1	86,3
Диагностическая специфичность %	71	51	60	7	36
Отрицательная диагностическая значимость %	54,2	60	48	63,6	72

Полученные результаты свидетельствуют о том, что их применение у больных ХСН III-IV ФК по NYHA сопряжено с 1,5-2 раза меньшей эффективностью, чем приведенные в литературе данные для общей популяции больных. Это обусловлено тем, что основные позиции в данных шкалах занимают неспецифические клинические данные (например, тахикардия), характерные в большинстве случаев как для ТЭЛА, так и для ХСН, что приводит к необоснованному увеличению вероятности предположения ТЭЛА, там, где ее в действительности нет.

С целью расширения параметров оценки вероятности наличия ТЭЛА у больных ХСН, нами было проведено сравнение в исследуемых группах наиболее часто встречающихся терапевтических факторов риска и клинических проявлений (рисунок №1).

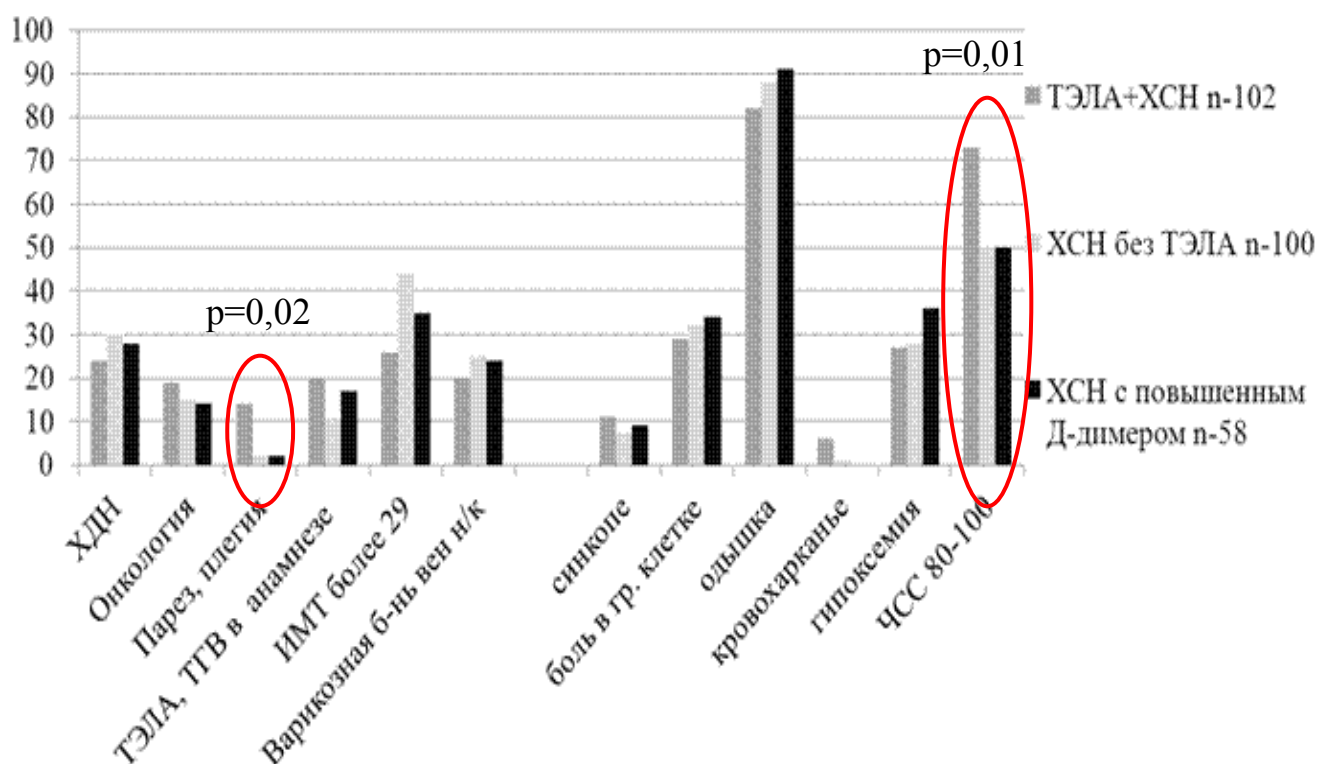


Рис.№1. Сравнение факторов риска и клинических симптомов ТЭЛА у больных ТЭЛА на фоне ХСН, ХСН III- IV ФК по NYHA и ХСН с повышенным уровнем Д-димера.

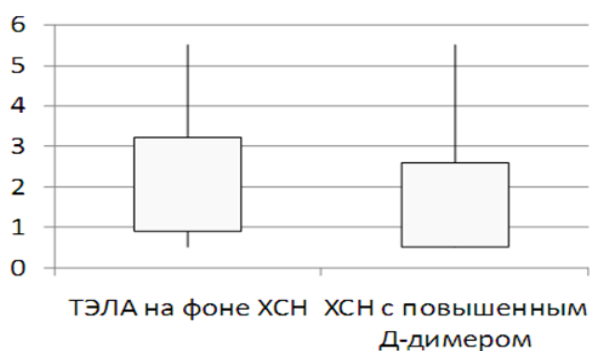
Достоверно значимая разница ($p=0,02$) в пользу ТЭЛА на фоне ХСН была отмечена только у такого фактора риска как ограничение двигательной

активности (пациенты с неврологическим дефицитом после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (парезы, параличи) или постельный режим более 2 суток по предписанию врача). В клинической картине течения заболевания больных ТЭЛА на фоне ХСН III-IV ФК по NYHA и ХСН без ТЭЛА, в пользу первой группы достоверная разница ($p=0,01$) отмечена только по такому симптому как наличие ЧСС 80-100 ударов в мин.

Лабораторная диагностика

Анализ показателей общего и биохимических анализов крови, гемокоагулограммы статистически достоверных различий не выявил ни по качественным ни по количественным характеристикам, кроме уровня Д-димера и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

У больных ХСН повышенный уровень Д-димера, был в диапазоне от 0,5 до 5,5 мг/л, но у 72% больных был менее значения 1,5 мг/л. В группе больных ТЭЛА на фоне ХСН уровень Д-димера колебался в том же диапазоне, что и у больных ХСН с повышенным уровнем Д-димера, от 0,5 до 5,5 мг/л, но в 69% случаев он был более 1,5 мг/л. (Рисунок №2).

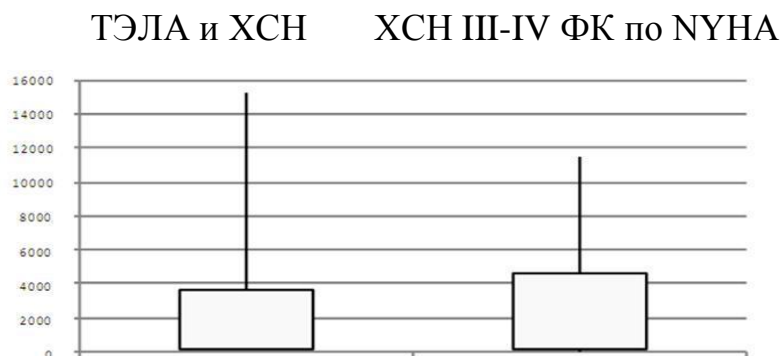


Медиана	2,1 мг/л	1,6 мг/л	
Среднее значение	2,9±1,7 мг/л	1,58±1,1 мг/л	$p=0,001$

Рис. №2. Распределение уровней Д-димера у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА с повышенным Д-димером.

NT-proBNP в обеих группах сравнения находился практически в одном диапазоне от 224 до 17220 пмоль/л. Однако при ТЭЛА на фоне ХСН уровень NT-proBNP не превышал 2000 пмоль/мл в 68 % случаев. В группе больных ХСН III-IV ФК по NYHA в этом диапазоне уровень мозгового

натрийуретического пептида был лишь у 20% больных. Проведя сравнительный анализ полученных данных отмечена достоверная разница ($p < 0,001$) в пользу ТЭЛА на фоне ХСН при значениях уровня NT-proBNP менее 2000 пмоль/мл и в пользу ХСН III-IV ФК по NYHA при уровне данного пептида выше 2000 пмоль/л (Рисунок №3).



Медиана 856,5 пмоль/л 1540 пмоль/л
Среднее значение 2707±3986 пмоль/мл 5273±3286 пмоль/мл $p < 0,01$

Рис. №3. Распределение уровней мозгового натрийуретического пептида у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН III-IV ФК по NYHA.

Инструментальная диагностика

При проведении сравнительного анализа общепринятых ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка при ТЭЛА, (S_1Q_3 , отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 , блокада правой ножки пучка Гиса) подтверждена их достоверная значимость у больных ТЭЛА на фоне ХСН. (Табл. № 2)

Таблица №2.

Распространенность ЭКГ показателей у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и
ХСН без ТЭЛА

Группы больных	Показатель ЭКГ		
	S_1Q_3	Отриц. Т V_1-V_3	БПНПГ
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	28%	30%	26%
ХСН n-100	7%	8%	13%
$p < 0,05$	0,001	0,001	0,02
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	28%	30%	26%
ХСН с Д-димером n-58	4%	9%	15%
$p < 0,05$	0,0003	0,0025	0,11

Из инструментальных методов исследования, позволяющих косвенно в совокупности с другими симптомами, судить о вероятности наличия ТЭЛА являются данные ЭхоКГ: признаки перегрузки и дисфункции правых отделов сердца, степень легочной гипертензии, наличие трикуспидальной регургитации II-III ст. Однако ЭхоКГ критерии в сравниваемых группах были представлены с одинаковой частотой, без достоверности различия.

По данным проведенного ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, у больных ТЭЛА на фоне ХСН в 67% случаев (у 68 пациентов) источником являлся тромбоз в венозном русле нижних конечностей. Частота уровня развития тромбоза в венах нижних конечностей по нашим данным была следующая: вены голени- 54%, подколенная вена- 27%, бедренно- подколенный сегмент- 13%, илеофemorальный сегмент- 6%.

У 34 (33%) больных ТЭЛА на фоне ХСН источник эмболических осложнений установлен не был.

Выявление совокупности характерных признаков ТЭЛА на фоне ХСН.

При многофакторном регрессионном анализе получены разнородные данные, но наиболее значимые результаты в пользу ТЭЛА на фоне ХСН были получены по тем же показателям, которые были выявлены при помощи методов описательной статистики ($p < 0,05$):

- Признаки наличия тромбоза в системе вен нижних конечностей;
- Кровохарканье;
- Повышенные значения уровня Д-димера;
- ЧСС 80-100 ударов в минуту;
- Ограничение двигательной активности [пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения (парезы, параличи) или постельный режим более 2 суток по предписанию врача];
- Наличие S_1Q_{III} , отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_3 на ЭКГ;
- Значения мозгового натрийуретического пептида менее 2000 пмоль/мл.

Далее были выведены и оценены при помощи метода отношения шансов следующие критерии диагностики ТЭЛА на фоне ХСН (Табл. №3):

Таблица № 3.

Значимость прогностических параметров для верификации ТЭЛА

Признак	Показатель		
	p	ОШ	95% ДИ
Признаки наличия ТГВ	<0,01	26,571	11,11-63,52
Кровохарканье	0,05	6,319	0,74- 53,48
Уровень Д-димера более 1,0 мг/л	<0,01	2,982	1,38- 6,44
Уровень Д-димера 0,5-1 мг/л	<0,01	0,335	0,15- 0,72
ЧСС 80-100 ударов в минуту	0,004	2,312	1,28-4,15
Гиподинамия у больных с парезами и плегией	0,002	7,977	1,76- 36,09
Наличие признаков ТЭЛА на ЭКГ: S ₁ Q _{III} , Отриц. T V ₁ -V ₃ , БПНПГ (одного или более)	0,002	4,011	2,09-7,69
Значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл	0,001	3,011	1,47-6,693

Наиболее информативным является такой показатель как – признаки тромбоза глубоких вен по данным ультразвуковой доплерографии. Менее специфичным, но так же позволяющим улучшить диагностику ТЭЛА на фоне ХСН являлись кровохарканье, повышенные значения уровня Д-димера, ЧСС 80-100 ударов в минуту, ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача), наличие ЭКГ критериев ТЭЛА. Сочетание 2 и более из этих факторов с большей долей вероятности позволяли судить о наличии у пациента ТЭЛА (рисунок №4).

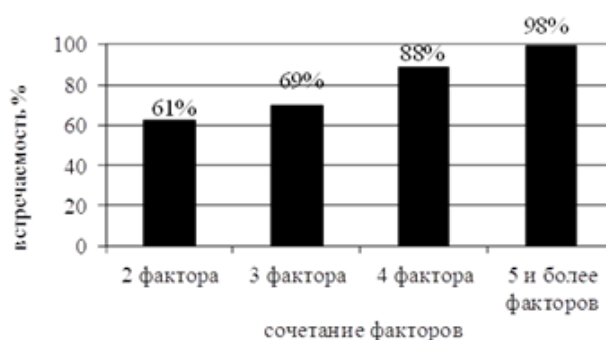


Рис. №4. Взаимосвязь между совокупностью диагностических признаков и диагностикой ТЭЛА.

Нами предложен алгоритм обследования больных ХСН III-IV ФК по NYHA для верификации ТЭЛА (Рисунок №5).

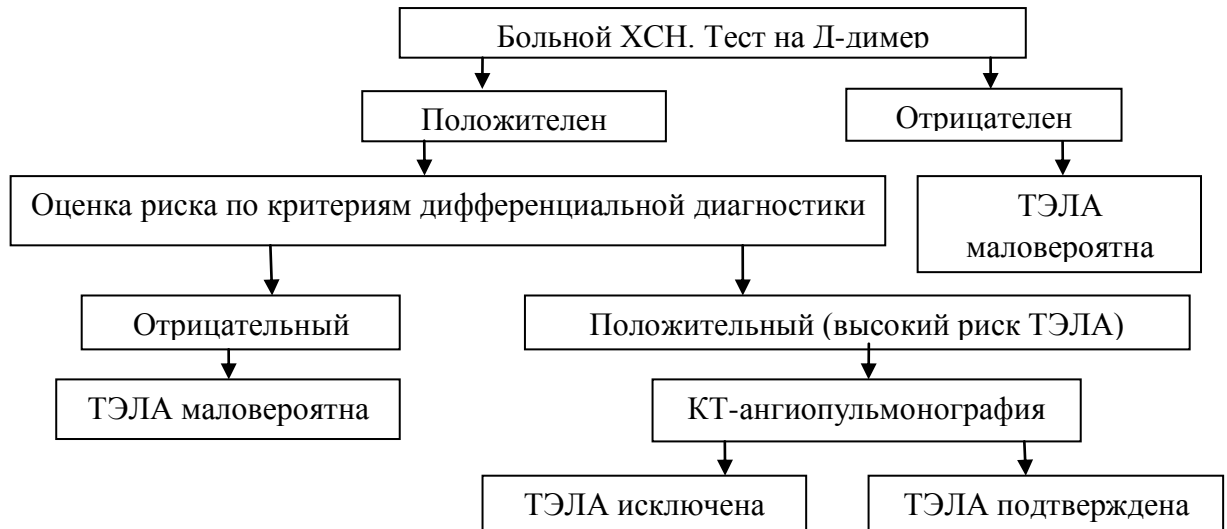


Рис. № 5. Алгоритм дифференциальной диагностики ТЭЛА и ХСН.

Всем без исключения пациентам с ХСН III-IV ФК по NYHA, как поступающим в стационар, так и обращающимся за амбулаторной помощью, следует проводить анализ крови для определения уровня Д-димера.

При уровне Д-димера более 0,5 мг/л проводить оценку по предлагаемым критериям (Табл. №4).

Таблица № 4.

Критерии диагностики ТЭЛА у больных с ХСН III-IV ФК по NYHA.

Большой критерий:	
Признаки тромбоза в системе вен нижних конечностей	Высокий риск ТЭЛА
Средние критерии:	
Кровохарканье	Сочетание 2 и более критериев – высокий риск наличия ТЭЛА
Гиподинамия у больных с парезами и плегией	
Уровень Д-димера более 1,0 мг/л	
Наличие одного или нескольких ЭКГ признаков ТЭЛА	
ЧСС 80-100 ударов в минуту	
Малые для ТЭЛА и более характерные для ХСН критерии:	
Уровень Д-димера 0,5-1 мг/л	Низкий риск наличия ТЭЛА
Наличие периферических отеков, обусловленных сердечной недостаточностью	
Повышенные значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл	

При наличии у больного тромбоза в системе вен нижних конечностей вероятность наличия ТЭЛА крайне высока. Если отсутствует ТГВ, но при наличии 2 и более «средних» критериев вероятность наличия ТЭЛА также высока. В остальных случаях ТЭЛА маловероятна.

При уровне Д-димера менее 0,5 мг/л, при отсутствии других клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков ТЭЛА наличие тромбоэмболических осложнений исключается с точностью более 95%. Следовательно, дальнейшее обследование для исключения ТЭЛА можно не проводить.

Работоспособность данного алгоритма обследования для диагностики ТЭЛА была оценена на контрольной группе больных из 60 пациентов: из которых у 30 больных была ТЭЛА на фоне ХСН с различным уровнем поражения легочного русла и у 30 пациентов была ХСН без ТЭЛА. Были получены следующие результаты: диагностическая чувствительность - 76,7%, диагностическая специфичность - 86,7%, отрицательная диагностическая значимость - 78,8%. Диагностические характеристики предлагаемой шкалы выше, чем у используемых в настоящее время. Это было подтверждено при помощи метода построения ROC- кривых для всех сравниваемых диагностических шкал клинической вероятности ТЭЛА. AUC- площадь для шкалы Wells – 48,4%, Geneva – 52,9%, Miniati – 42,7%, Caprini – 47,9%, Padua – 57,7%. Диагностическая ценность разработанной нами шкалы составила – 77,8% (Рисунок № 6 и № 7).

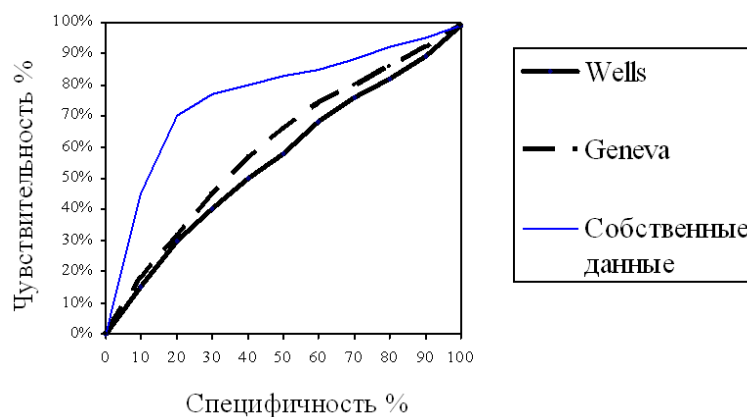


Рис. № 6 ROC кривая для шкал клинической вероятности ТЭЛА Wells, Geneva, собственная шкала

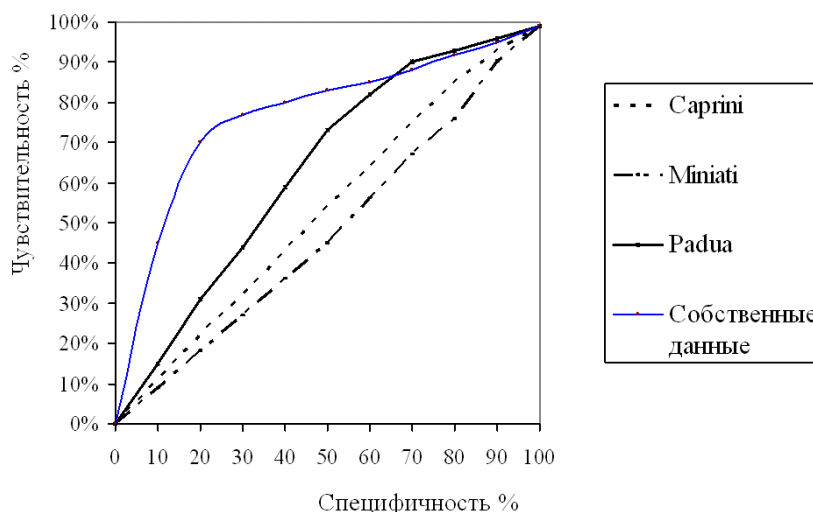


Рис. № 7 ROC кривая для шкал клинической вероятности ТЭЛА Miniati, Caprini, Padua, собственная шкала.

ВЫВОДЫ

1. Применение у больных ТЭЛА на фоне ХСН диагностических шкал Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua выявило их малую чувствительность и специфичность в диагностике ТЭЛА.

2. При сравнении клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных течения заболевания у больных ТЭЛА на фоне ХСН и у больных ХСН без ТЭЛА были определены наиболее характерные критерии диагностики ТЭЛА: наличие тромбоза вен нижних конечностей, кровохарканья, ограничение двигательной активности (пациенты с парезами и параличами вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача), уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких ЭКГ признаков ТЭЛА (глубокие зубцы S_1Q_{III} , отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 , блокада правой ножки пучка Гиса), частоты сердечных сокращений 80-100 ударов в минуту.

3. Уровень мозгового натрийуретического пептида достоверно выше в группе ХСН без ТЭЛА и его значение более 2000 пкмоль/л наиболее характерно для этой группы больных. Однако специфичность Nt-proBNP при его значении менее 2000 пкмоль/л крайне мала и не позволяет использовать

этот маркер для диагностики ТЭЛА невысокого риска смерти на фоне ХСН III-IV ФК по NYHA.

4. Оптимальный алгоритм диагностики ТЭЛА невысокого риска смерти у больных ХСН основан на обязательном определении уровня Д-димера всем больным ХСН III-IV ФК по NYHA, и при получении его значений выше референсных, следует проводить оценку вероятности ТЭЛА при помощи предлагаемой диагностической шкалы. При получении низкой вероятности ТЭЛА по данным предлагаемой диагностической шкалы вероятность данного заболевания крайне мала.

5. Шкала клинической вероятности ТЭЛА у больных ХСН, основанная на анализе клиничко-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных, обладает высокими диагностической чувствительностью, специфичностью и отрицательной диагностической значимостью для диагностики ТЭЛА (76,7%, 86,7%, 78,8% соответственно), превышающими эти же показатели для общепринятых шкал Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua у больных ХСН III-IV ФК по NYHA.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хроническая сердечная недостаточность является одной из частых причин развития ТЭЛА, как правило, невысокого риска смерти. При поступлении всем пациентам с хронической сердечной недостаточностью, необходимо рутинно проводить анализ крови на определение уровня Д-димера.

2. При результате Д-димера в пределах нормальных значений, с достоверностью 95% можно говорить об отсутствии ТЭЛА.

3. При значениях Д-димера выше референсных значений, необходимо провести оценку риска наличия ТЭЛА по предлагаемой диагностической шкале. Обязательным методом инструментального исследования является ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и проведение ЭКГ.

4. При наличии у больного тромбоза в системе вен нижних конечностей вероятность наличия ТЭЛА крайне высока. Если ТГВ отсутствует, но при этом есть 2 и более из ниже перечисленных симптомов: кровохарканье, ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача), уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких ЭКГ признаков ТЭЛА (глубокие зубцы $S_{I}Q_{III}$, отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 , блокада правой ножки пучка Гиса), частота сердечных сокращений 80-100 ударов в минуту, то вероятность наличия ТЭЛА высока.

5. У пациентов с наличием одного из вышеперечисленных критериев вероятность ТЭЛА не высока, но это заболевание не может быть полностью исключено. В этом случае возможно начало диагностического поиска с проведения ЭхоКГ, определения Д-димера в динамике, с последующим принятием решения о необходимости проведения КТ-ангиопульмонографии, как наиболее информативного метода диагностики.

6. В случае если по предлагаемой шкале в большей степени отмечаются критерии малой вероятности ТЭЛА (уровень Д-димера 0,5-1 мг/л, наличие отеков, обусловленных сердечной недостаточностью, повышенные значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл), то вероятнее всего клиническая картина обусловлена ХСН III-IV ФК по NYHA. В этом случае, при отсутствии других симптомов ТЭЛА (например, недавние синкопальные состояния, одышка неуточненного генеза и др.), маловероятна.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мозговой натрийуретический пептид в дифференциальной диагностике тромбоэмболии легочной артерии и хронической сердечной недостаточности// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2015. –Т.10, №2. – С. 80-83 (соавт. Тюрин В.П., Карташева Е.Д., Ханалиев В.Ю.).
2. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. –М., 2015. –Т.10, №3. – С. 86-90 (соавт. Тюрин В.П., Карташева Е.Д.).
3. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии с невысоким риском смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-М., 2014.- №13.- С.57 (соавт. Карташева Е.Д., Арцишевская В.В.).
4. Использование мозгового натрийуретического пептида в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у больных с хронической сердечной недостаточностью// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-М., 2015.- №14.- С.178-179 (соавт. Карташева Е.Д.).
5. Вторичная профилактика ТЭЛА// Материалы конгресса «Славянский венозный форум».- Витебск, 2015.- С.145 (соавт. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Карташева Е.Д.).
6. Консервативные методы лечения ТЭЛА // Материалы конгресса «Славянский венозный форум».- Витебск, 2015.- С.162-163 (соавт. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Карташева Е.Д.).
7. Диагностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида в дифференциальной диагностике тромбоэмболии легочной артерии и хронической сердечной недостаточности// Сборник материалов XXII конгресса «Человек и лекарство».- Москва, 2015.- С.87-88 (соавт. Тюрин В.П., Карташева Е.Д.).