

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМ. Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Устинов Филипп Сергеевич

Клиническая диагностика и прогностические критерии тромбоза
легочных артерий

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН, д.м.н., проф. Кириенко А.И.

Москва

2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2-3
Список сокращений.....	4
Введение.....	5-9
Глава I. Клиническая диагностика и прогноз тромбоэмболии легочных артерий.....	10-22
Эмпирическая диагностика массивной ТЭЛА.....	11-13
Диагностические правила ТЭЛА.....	13-16
Шкала Wells и модифицированная Geneva.....	16-19
Прогнозирование исхода ТЭЛА.....	19-21
Шкала PESI и ESC.....	21-22
Глава II. Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования.....	23-37
Общая характеристика клинического материала.....	26-27
Инструментальные методы обследования.....	27-28
Рутинные методы диагностики (рентгенография, ЭКГ).....	28-29
Ультразвуковое ангиосканирование.....	29-30
Рентгенконтрастные методы диагностики ТЭЛА.....	30-37
Глава III. Клиническая семиотика ТЭЛА.....	38-56
Клинические признаки массивной ТЭЛА.....	38-46
Шкальная оценка вероятности ТЭЛА.....	46-48
Оценка эффективности диагностических шкал.....	48-50
Использование шкал в различных условиях.....	50-52
Ошибки диагностики.....	52-55
Оценка прогностической шкалы PESI.....	55-56

Глава IV. Диагностическая и прогностическая модель ТЭЛА.....	57-81
Алгоритм разработки шкал.....	58-59
Статистическая значимость отдельных симптомов и анамнестических данных для эмпирической оценки вероятности ТЭЛА.....	59-63
Уравнение логистической регрессии для диагностики массивной ТЭЛА	63-67
Метод экспертного опроса RAND/UCLA.....	67-68
Метод Делфи.....	68-73
Результаты экспертного опроса.....	73-74
Статистическая значимость отдельных симптомов и анамнестических данных для прогнозирования летального исхода.....	74-75
Уравнение логистической регрессии для прогнозирования летального исхода ТЭЛА	76-78
Результаты экспертного опроса.....	78-81
Заключение.....	82-86
Выводы.....	87-88
Практические рекомендации.....	89-89
Список литературы.....	90-101

Список сокращений.

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

АПГ – ангиопульмонография

ТЭ – тромбоэмболия

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ЭКГ – электрокардиография

КТ – компьютерная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЭХО-КГ – эхокардиография

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Проблема внезапной смерти на фоне полного здоровья долгое время будоражила умы блестящих ученых и великих врачей прошлого. Первое упоминание о фатальном течении отека одной из конечностей встречается в текстах Аyurveda датированными за 1000 лет до н.э. Впервые связал наличие поражения малого круга кровообращения с наличием венозного тромбоза G. В. Morgagni в 1761 году. Дальнейшее развитие медицинской науки дало толчок к пониманию тромбоэмболии легочных артерий как финалу многих заболеваний, базиса танатогенеза многих нозологических единиц, связанных воедино тромботическим поражением венозной системы. По мере совершенствования диагностических методов, внедрения в рутинную практику системы аутопсии, данные о частоте тромбоэмболии легочных артерий как основной причине смерти постоянно менялись. Из год в год эти цифры лишь растут, несмотря на постоянное совершенствование диагностических методов и способов профилактики.

Тромбоэмболия легочной артерии на сегодняшний день является причиной смерти 1% всех пациентов, поступивших в стационар, а 10% всех госпитальных смертей связаны с этой патологией [10]. При этом ТЭЛА остается самой нераспознаваемой причиной смерти у госпитальных больных. В 70% случаев правильный диагноз не устанавливается [10], что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и проведения эффективной терапии, что позволяет снизить смертность до 2-8%.

Представленные цифры четко указывают на низкую выявляемость нозологии в общей популяции. Сам патогенез заболевания таков, что являясь осложнением других патологических состояний, ТЭЛА протекает под их маской, нередко оставаясь незамеченной для врача.

До 60-х годов прошлого столетия (до появления высокодостоверных методов верификации тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий) сведения о распространённости заболевания были весьма разрозненны. Диагноз, как правило, распознавался лишь на аутопсии, а диагностика основывалась лишь на опыте самого врача, часто не соотносясь с реальной клиникой.

Лишь после внедрения контрастных методов диагностики, появились первые попытки систематизации симптоматики, возможность выявления не только массивных форма ТЭЛА, но и тромбоэмболии ветвей легочных артерий. Попытки связать клиническую симптоматику с формой заболевания не имели успеха, однако определили дальнейшее развитие диагностической парадигмы.

После того как использование доказательной медицины стало повсеместным, а внедрение математических приемов для описания функции органа и системы перестало выглядеть фантастическим, развитие алгоритмизации получило новый толчок. Использование четких диагностических алгоритмов заболевания позволяет даже в условиях амбулаторных условиях заподозрить диагноз без использования специальных методов, существенно увеличивая его выявляемость.

Ключевым событием, определившим развитие современной концепции диагностики явилась возрожденная теорема Байеса, позволившая с определенной точностью судить о вероятности диагноза и распределять имеющиеся ресурсы в нужном русле. Ее применение имеет большое количество как противников, так и сторонников, однако необходимо признать ее выраженное влияние на всю современную медицинскую науку. Вместе с тем, результаты выявляемости ТЭЛА, не изменились за последние 30 лет и процент как ложноположительных так и отрицательных результатов остается достаточно высоким.

Принципы прогнозирования течения заболевания, основанные на том же базисе, позволили стратифицировать риск развития летального исхода у больных ТЭЛА. Такая градация представляется неотъемлемой частью лечебно-диагностического алгоритма, определяя не только последовательность тех или иных мероприятий, но и собственно их необходимость. Между тем, эффективность подобных схем вызывает некоторые сомнения, связанные прежде всего с подменой эмпирического аппарата байезианским моделированием, а соответственно и возможными ошибочными результатами.

Цель и задачи работы

Целью нашего исследования явилась разработка алгоритма клинической диагностики и прогноза эмболического поражения легочного артериального русла.

Для достижения означенной цели нам предстояло решить следующие задачи:

1. Определить диагностическую ценность клинических симптомов тромбоэмболии легочных артерий.
2. Оценить валидизированные клинико-диагностические шкалы вероятности ТЭЛА и ее прогноза.
3. Разработать диагностическую шкалу вероятности наличия тромбоэмболии легочных артерий и её прогноза.
4. Установить показания для проведения сложных инструментальных методов диагностики тромбоэмболии легочных артерий.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале выполнена оценка диагностических и прогностических шкал Wells, модифицированной Geneva, PESI. Изучены особенности использования каждой из валидизированных шкал.

Впервые на основании комплексной оценки клинических данных и решений логарифмических уравнений выполнена попытка верификации патогномичной симптоматики ТЭЛА.

Впервые с использованием гибридной методики – математического моделирования и метода опроса экспертов разработаны диагностическая и прогностическая шкала ТЭЛА

Практическая значимость

У больных тромбоэмболией легочных артерий детально описаны особенности клинического течения заболевания, взаимосвязи клинических признаков.

На основании оценки чувствительности и специфичности валидизированных шкал выявлена их низкая эффективность в реальных условиях в РФ. Проведен анализ низкой достоверности их использования

Показано, что использование математического моделирования как самостоятельный способ прогнозирования и диагностики не является эффективным. Опрос экспертов, основанный на решениях регрессионных моделей, является более эффективным методом создания диагностических шкал.

Показаны преимущества использования диагностических шкал при помощи оценки ROC –кривых при минимальном эффекте авторешаемости.

Показана диагностическая роль рутинных и контрастных методов исследования при подозрении на ТЭЛА.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая симптоматика тромбоэмболии легочных артерий не позволяет выделить отдельные патогномичные симптомы заболевания.
2. Выявление сочетания клинических признаков перегрузки правых отделов

сердца и симптомов тромбоза глубоких вен нижних конечностей позволяет с высокой степенью вероятности заподозрить массивную тромбоэмболию легочных артерий.

3. Диагностические шкалы Wells и Geneva не обладают достаточной эффективностью в диагностике как массивных так и немассивных форм ТЭЛА.
4. Разработанная и предложенная в диссертационной работе оригинальная диагностическая шкала обладает большей предикционной эффективностью, чем валидизированные западные шкалы.
5. Использование таких рутинных методов как ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки в сочетании с клинической симптоматикой позволяет выделить группу пациентов, которым необходима визуализация легочного сосудистого русла.

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, 9 в сборниках научных трудов.

Глава I. Клиническая диагностика и прогноз тромбоэмболии легочных артерий (обзор литературы)

Последние два десятилетия ознаменовались развитием научно-доказательной медицины - движением, которое сфокусировало свое внимание на важности использования клинических исследований для демонстрации эффективности медицинских вмешательств и алгоритмов. Все чаще и чаще врачей просят оценить подобные исследования для того, чтобы принимать клинические решения и анализировать, что стоит за теми или иными рекомендациями [1,2,3,4]. Более того, зачастую результатом исследования становятся не сами данные, а то, какие должны быть приняты решения после анализа клинической ситуации [5,6].

Неудивительно, что подобные тенденции коснулись практически всех urgentных состояний. Алгоритмизация диагностики и лечения таких нозологий в условиях жесткого лимита времени представляется действительно важной, позволяющей эффективно принимать решения [7,8,9].

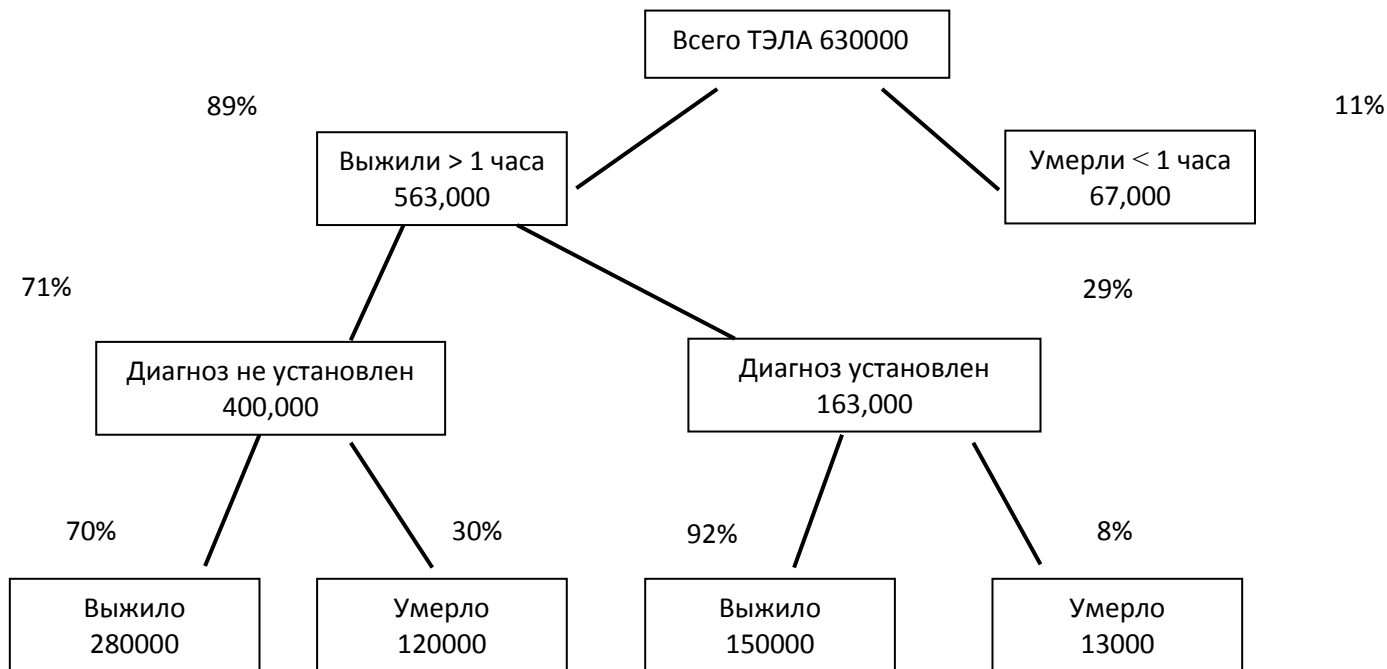
Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – заболевание, характеризующееся скоротечностью и непредсказуемостью исхода даже при верно поставленном диагнозе. Значения летальности в ранние и поздние сроки после эмболизации малого круга подталкивают все новых и новых исследователей к разработке эффективных решений в диагностике и лечении этого состояния.

Значения летальности от ТЭЛА варьируют от 10% до 30% [11,12,13,14], а в данных о годичной выживаемости цифры меняются еще больше [15,16,17,18,19]. В часть исследований вошли результаты рандомизированных клинических испытаний [13,18,19,20,21], основным недостатком которых является наличие критериев включения и исключения, другая часть – когортные [11,15,22,23], в которых происходит анализ аутопсий.

Независимо от варианта оценки смертности, ТЭЛА остается самой нераспознаваемой причиной смерти у госпитальных больных. В 70% случаев правильный диагноз устанавливается только посмертно. В тоже время, своевременная диагностика и проведение эффективной терапии позволяет существенно снизить смертность от этого осложнения венозного тромбоза [12].

До разработки и внедрения объективных диагностических методов и стандартов в 60—х годах прошлого века, диагноз ТЭЛА устанавливался на основании клинической картины. В ставших уже классическими исследованиях Dalen et Alpert (1975г.) обсуждается отсутствие чувствительности и специфичности физикального обследования больных. Абсолютное большинство случаев ТЭЛА, были выявлены при аутопсии [24].

Рис.1 Выживаемость при ТЭЛА (Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism)



Согласно представленным данным, чувствительность клинического выявления ТЭЛА составляла лишь 29% . При заболеваемости в 630000 случаев в год лишь у 163000 пациентов диагноз был верифицирован. При

адекватной терапии выживаемость составила 92%. ТЭЛА не была выявлена в 71% случаев и тогда летальность доходила до 30%.

Внедрение в рутинную практику ангиопульмонографии (АПГ) в качестве стандарта объективной диагностики подчеркнуло отсутствие «патогномоничных знаков» в клинике ТЭЛА. Согласно представленным в 1971 году данным Dalen et al. из 247 пациентов с подозрением на ТЭЛА при ангиографическом исследовании лишь у 87 была выявлена тромботическая окклюзия малого круга [25]. Клиническая диагностика затруднена отсутствием строго специфичных симптомов. Между тем в целом ряде случаев внимательный клиницист на основании анамнеза и клинической картины способен с достаточно высокой степенью надежности не только заподозрить, но и установить правильный диагноз.

Исследования взаимосвязи между опытом врача и способностью правильно заподозрить диагноз дали противоречивые результаты. Rosen et al [26] провели сравнительный анализ эмпирической оценки вероятности ТЭЛА у 245 пациентов врачами различного стажа, обнаружив при этом прямую взаимосвязь между опытом и достоверностью. Противоположные результаты получены Morabia et al. [27], подвергших анализу 84 амбулаторных больных.

Еще в четырех исследованиях эффективности эмпирической оценки у амбулаторных и госпитализированных пациентов с подозрением на ТГВ и ТЭЛА [28,29,30,31], в двух из которых использовался контрольный перечень признаков, симптомов и факторов риска [30,31], диагноз подтвердился лишь у 24% больных, причем в группе наиболее вероятного диагноза - в 74%. Другие исследования эмпирической оценки, акцентуированные на ТЭЛА, продемонстрировали более высокую общую частоту выявляемости – 33%, а в группе высокой вероятности – 73%. [32,33,34,35,36,37,38,39] .

В большинстве этих исследований, эмпирическая оценка выполнялась опытными клиницистами хотя в одном [34], включающем комбинированные данные о 1034 больных из двух небольших исследований [40,41] средний стаж врача составлял 2 года, при этом общая выявляемость составила 28%.

Таким образом, при соответствующем обучении, валидации диагностических правил или систем балльной алгоритмизации, влияние клинического опыта на оценку вероятности диагноза может быть сведено к минимуму[42].

Такие данные распознавания и выявления тромбоэмболии легочных артерий при использовании эмпирического подхода заставили прибегнуть к математическим разработкам моделей и алгоритмов диагностики.

База современного клинико-тактического подхода была заложена на основании исследования PIOPED [32] (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis), в котором после клинической оценки состояния больного и вероятности ТЭЛА производилась объективизация диагноза с привлечением рентген-радиологических методов. Лишь в 33% случаев ТЭЛА была подтверждена [42]. У пациентов с высокой клинической вероятностью, заболеваемость составила 68%, в группе низкой вероятности – 9%.

Краеугольным камнем современной диагностической парадигмы, выстроенной на базе исследования PIOPED, явилась теорема Байеса, которая позволяет определить вероятность какого-либо события при условии, что произошло другое статистически взаимосвязанное с ним событие. Формула Байеса позволяет по известному факту события вычислить вероятность того, что оно было вызвано данной причиной [43]. Таким образом, вероятность наличия у больного ТЭЛА, определяется частотой данной нозологии в популяции с эквивалентными клинико-анамнестическими данными [44].

Такой математический подход обосновывает возможность использования симптоматической диагностики с формированием групп клинической вероятности – низкой, средней и высокой. Постепенно увеличивающееся число пациентов, направленных с подозрением на ТЭЛА, и соответственным снижением частоты подтверждения диагноза [45], диктуют необходимость валидации подобных решений. В сочетании с дополнительными данными применение диагностических шкал позволяет уменьшить использование методов визуализации легочного русла, сводя к минимуму необходимость инвазивной диагностики [46,47].

Помочь врачу обоснованно заподозрить ТЭЛА призваны диагностические шкалы, основанные на вышеизложенной аргументации.

Целью нескольких небольших исследований, проведенных в 1970-х и 1980-х годах, было выявление взаимосвязи между наличием как отдельных так и комбинации клинических признаков и симптомов ТГВ [48,49,50,51,52,53]. Основным результатом этих работ был вывод об ограниченной способности такой дискриминационной модели в клинической практике, в связи с прямой зависимостью между количеством описываемых симптомов и достоверностью выявления. В то же время внедрение в практику ангиографии в качестве «золотого стандарта» диагностики, нивелировало необходимость исследований для определения скрининговых клинических параметров. Однако, тенденция к уменьшению количества инвазивных методов и общее принятие принципов доказательной медицины, определило развитие «диагностического менеджмента», дало толчок к развитию различных медико-математических инструментов.

Первым диагностическое правило для ТЭЛА было предложено Hoellerich et al в 1986 году [54]. Оно состояло из восьми пунктов и было первоначально рассчитано и подтверждено лишь локально на небольшой выборке. К сожалению, в дальнейшем не были выполнены следующие этапы

проверки, а эффект «авторешаемости» не позволил внедрить предложенной алгоритм.

В 1990 году Landefeld et al предложили исследование по разработке диагностической шкалы с потенциалом практического применения [55]. Было выделено 5 критериев, позволяющих судить о наличии ТГВ с вероятностью 27% , при этом пороговым значением группы высокого риска была выбрана вероятность 42%. Работа явилась базовой для последующих исследований. Существующие широко используемые методы оценки вероятности прошли многократную модификацию и упрощение путем присвоения одной конечной точки для каждого критерия. Такой дихотомический принцип делает выбор более доступным для оценки клинической вероятности ТЭЛА.

В 1995 году Wells et al. [56] разработали систему оценки, основанную не только на обширном обзоре литературы и на экспертном мнении, но и результатах 529 ангиографических исследований трех различных центров. Модель содержала конкретные клинические признаки, симптомы, факторы риска и вероятность присутствия или отсутствия альтернативного диагноза. Проверка работоспособности предложенной шкалы была осуществлена на 34 пациентах и показала хорошие результаты. В дальнейшем предложенный алгоритм с помощью логистической регрессии был пересмотрен и упрощен до девяти переменных [28].

В настоящее время наибольшее распространение для оценки вероятности диагноза тромбоэмболии легочных артерий получили две шкалы - Wells [57] и пересмотренная Geneva [58].

Таблица №1.1. Шкала Wells и модифицированная Geneva.

Индекс Wells		Модифицированный индекс Geneva	
		Возраст >65	1

ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3
Кровохарканье	1	Кровохарканье	2
Рак (активный или ≤6 мес назад)	1	Рак (активный или ≤1 год назад)	2
В постели ≥3 дней подряд или операция ≤4 недель назад	1,5	Операция под наркозом или перелом н/к ≤1 месяца назад	2
Отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	3	Боль в ноге с одной стороны	3
ЧСС >100	1,5	Отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	4
Другой диагноз менее вероятен	3	ЧСС 75-94	3
		ЧСС ≥95	5
Вероятность			
<ul style="list-style-type: none"> • низкая • средняя • Высокая 	0-1 2-6 >6	<ul style="list-style-type: none"> • низкая • средняя • Высокая 	0-3 4-10 ≥11
<ul style="list-style-type: none"> • ТЭЛА маловероятна • ТЭЛА вероятна 	0-4 >4		

Трехуровневая стратификация является важным моментом в диагностической стратегии. Так низкая или промежуточная клиническая вероятность в сочетании с нормальными значениями Д- димера позволяет уверенно исключить ТЭЛА, снижая потребность в дальнейших исследованиях [59]. Компьютерная томография с болюсным усилением легочной артерии также достоверно исключает диагноз в обозначенных вероятностных рамках. При этом метод не демонстрирует высокой частоты подтверждения диагноза у больных с высокой вероятностью ТЭЛА, что связано, по-видимому, с особенностями его использования в качестве скрининга [60,61].

Указанные данные вкупе со статистическом подходом оправдывают введение понятия промежуточной вероятности, что и было подтверждено

некоторыми исследованиями. Однако необходимость более явной оценки и соответствующая критика со стороны ряда авторов [62,63], заставили предпринять последующие попытки совершенствования диагностических правил. Предложенные модели Charlotte и Miniati требуют проведения диагностических тестов, которые не всегда доступны, например, рентген грудной клетки или анализ газов крови. Эти факторы не позволили валидизировать представленные шкалы для рутинной практики, однако подтолкнули авторов к созданию двухуровневых алгоритмов интерпретации, например в шкале Wells (ТЭЛА сомнительна/вероятна).

Среди прочих явных ограничений наиболее «популярных» методов оценки вероятности необходимо упомянуть следующие. Шкала Wells включает в себя клиническое суждение о возможности альтернативного диагноза [10]. Этот критерий, несет в себе основной «вес» в суммарном показателе, является весьма субъективным и не может быть стандартизирован. Мало того, было высказано предположение, что вероятностная ценность этой шкалы обусловлена в первую очередь именно этим субъективным компонентом [58]. Пересмотренная шкала Geneva представляется довольно простым способом оценки вероятности ТЭЛА, основанной исключительно на клинических переменных и не зависит от суждения врача в неясных клинических ситуациях [64].

Другим возможным «слабым звеном» использования диагностических моделей может быть эффект авторешаемости. Несмотря на достаточно большую выборку, использованную для их создания, полученные показатели, как правило, адаптированы к характеристикам пациентов, используемых в модели вывода. При внешней проверке в других условиях, диагностические шкалы могут быть менее точными при применении к реальным больным.

Результаты, полученные зарубежными авторами при оценке работоспособности описанных шкал, сильно разнятся.

Так для трехуровневой шкалы Wells в категории низкой клинической вероятности частота ТЭЛА составляла от 1,3% [65] до 27,9% [36], от 8,6% [66] до 54,2% [67] в промежуточной категории, и от 33,3% [64] до 100% [68] в высокой. Общая выявляемость 5,7%, 23,2% и 49,3% соответственно ($p < 0,001$).

Для двухуровневой шкалы Wells получены следующие результаты частота ТЭЛА в группе низкой вероятности варьировала от 3,4% [69] до 12,1% [70], высокой – от 22,8% [54] до 48,8% [68], общая частота 8,4% и 34,4% соответственно ($p < 0,001$).

Частота встречаемости ТЭЛА в группе низкой вероятности, рассчитанной по модифицированной шкале Geneva составляла от 7,9% [58] до 9,4% [71], средней – от 22,8% [72] до 28,5% [58], и от 71,4% [72] до 84,0% [71] в высокой. Общая частота 9,0%, 26,2% и 75,7% соответственно ($p < 0,001$).

Такой широкий диапазон значений выявляемости ТЭЛА и часто недостаточная эффективность работы диагностических правил, заставили вновь обратить внимание на эмпирическую оценку вероятности ТЭЛА и сравнить их с математическими моделями. Так Chagnon et al [73] сравнили эффективность этих двух систем при оценке 277 амбулаторных больных с подозрением на ТЭЛА. В обоих случаях была продемонстрирована одинаковая производительность не только в отношении стратификации по группам вероятности, но и фактическому подтверждению. Важным представляется тот факт, что дискриминационная сила шкалы Geneva [74] была несколько выше, что обусловлено, по-видимому, исключением доли субъективного мнения врача. Sanson et al. [36] в своей работе, основанной на обследовании 413 пациентов с подозрением на ТЭЛА также сравнили эмпирическую оценку и данные шкалы Wells. Оба метода показали недостаточную эффективность.

Таким образом, среди описанных диагностических правил нет явного лидера. Трехуровневые модели демонстрируют высокую чувствительность лишь при использовании D-димера, а двухуровневые не показывают достаточной производительности. Шкала Geneva проспективно подтверждена у амбулаторных больных, а значит применение ее целесообразно лишь в этой категории, в отличие от Wells, опробованной в группе стационарных пациентов.

Шкалы оценки вероятности диагноза тесно переплетаются с возможностью прогнозирования риска фатального исхода. Эти две составляющие во многом обозначают вектор лечения больных с подозрением на ТЭЛА, обозначают urgency клинической ситуации, определяют необходимость активных лечебно-диагностических действий. В свете последних тенденций, когда часть больных рассматривается в категории «outpatient», возможность объективизации риска летального исхода становится особенно актуальной [59,60,61] .

Требования к шкале риска фатального исхода ТЭЛА предъявляются те же: стандартизирована, точная, простая, имеющая доказательную базу [61].

Такая прогностическая модель, интегрирующая в себе клинические и лабораторные тесты была предложена ESC (European Society of Cardiology) [59]. Модель распределяет больных в соответствии с вариантом риска смерти. Группа высокого риска (15% и более) – признаки шока и гипотонии, и низкого, которая в свою очередь также может быть разделена на группы промежуточного и низкого риска в соответствии с наличием правожелудочковой дисфункции, оцениваемой либо уровнем натрийуретического пептида плазмы, либо по данным эхокардиографии. В ряде исследований последних лет были проанализированы такие прогностические показатели как дисфункция правого желудочка [75,76,77] и некоторые биохимические маркеры повреждения миокарда (натрийуретический пептид и тропонин I) [78,79,80].

Тем не менее, не существует объективных данных проспективно подтверждающих этот комплекс прогностической модели на практике. Более того, результаты большинства исследований с использованием биомаркером и Эхо-КГ, не выявляют корреляционной зависимости между частотой фатального исхода и правожелудочковой дисфункции [81] .

Последние годы активно ведется разработка подобных алгоритмов, основанных на параметрах, доступных для получения в рутинной практике. [82,83]. Индекс PESI (Pulmonary Embolism Survival Index), продемонстрировал высокую производительность и при внешней проверке [84,85].

Табл. №3 Шкала PESI (2006г.)

Критерии	Баллы
Возраст (годы)	+1 балл за год
Мужской пол	+10
Онкологическое заболевание	+30
Сердечная недостаточность	+10
Хронические заболевания легких	+10
ЧСС ≥ 110 в минуту	+20
Систолическое АД < 100 мм рт ст	+30
ЧДД ≤ 110	+20
Температура тела $< 36,0$	+20
Нарушение сознания, психики	+60
Оксигенация $< 90\%$	+20
≤ 65 баллов - класс I; 66-85 - класс II; 86-105 - класс III; 106-125 - класс IV, и > 125 , класс V I и II классы - низкий риск, III и IV промежуточный риск, V высокий риск.	

Прямое сравнение моделей PESI и ESC выявило важные критерии для прогноза больных ТЭЛА. Наличие правожелудочковой недостаточности в сочетании с тропонина I добавляет прогностическое значение для модели PESI , особенно у пациентов с промежуточным риском смерти.

При использовании шкалы ESC большая часть больных (40% vs 31% PESI) классифицируется как пациенты с низким риском, при этом достоверных отличий в чувствительности к летальному исходу по сравнению с PESI не получено. Чувствительность шкалы при среднем риске оказалась достаточно высокой [75,76,77] для решения вопроса о необходимости и продолжении госпитализации, но низкой для выбора в качестве метода лечения тромболиза [86,87]. Использование шкалы PESI в свою очередь, позволяет с достаточно высокой вероятностью выделить группу высокого риска среди гемодинамически стабильных пациентов [88], что особенно важно в ургентной ситуации, когда определение маркеров правожелудочковой недостаточности не всегда выполнимо.

Существующая модель PESI была модифицирована и упрощена. Такой вариант включает в себя лишь шесть равновесных переменных (возраст > 80 лет, онкологический анамнез, хронические, сердечно-легочными заболеваниями, пульс ≥ 110 ударов в мин, систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст. и оксигенация <90%). Такая модифицированная модель не уступает оригинальной методике в достоверности и может с успехом применяться в рутинной практике [89].

Подобные тенденции к упрощению имеющихся предиктивных моделей прослеживаются как для оценки вероятности самой ТЭЛА, так и риска ее фатального исхода.

Диагностика ТЭЛА и прогнозирование ее клинического течения осуществляется либо путем эмпирической оценки, либо использованием валидизированных моделей и шкал. Теоретическое преимущество математических моделей, основанных на теореме Байеса основано на воспроизводимости и относительно точных вероятностных оценках [6].

Весьма интересные факты представлены в исследовании Michael et al., изучившем особенности применения различных десижнологических моделей диагностики ТЭЛА. Большинство врачей знакомы с различными диагностическими правилами, но лишь половина использует их в практике. Основным доводом отказа от использования служит предпочтение эмпирического подхода, рассматриваемого как гештальт (целостный подход). При этом врачи, работающие в скорпомощном режиме, более склонны к использованию шкал, нежели коллеги, работающие в условиях университетских клиник [90].

Проведенный нами анализ литературы не выявил адекватного, удобного, достоверного и действительно широко применяемого подхода клинической диагностики и оценки исхода ТЭЛА.

Методы вывода статистических заключений, используемые в настоящее время, сами не являются «базирующимися на доказательствах», и поэтому приводят к целому ряду распространенных заблуждений. Основное заключается в том, что без рассмотрения биологической значимости и предшествующих данных, сами методы могут выдать некий результат, который сам по себе будет отражать вероятность получения тех или иных ошибочных заключений [91, 92].

Данные о эмпирической оценке вероятности ТЭЛА и ее летального исхода так же сильно разнятся, иногда демонстрируя высокую эффективность. Очевидно, что оба подхода имеют свои положительные и отрицательные стороны. Очевидно, что будущие предиктивные и диагностико/прогностические модели должны вобрать в себя лучшее обеих подходов – объективность Байесовского подхода, без использования лишних критериев логистической регрессии, а отобранных на основании экспертного решения.

Глава II

Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования.

2.1. Общая характеристика клинического материала.

В настоящее проспективное исследование были включены 130 пациентов, которые были доставлены с направительным диагнозом тромбоэмболия легочных артерий в клинику факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (гл. вр. Свет А.В.) в 2011 г. Необходимо особо оговорить дополнительную группу 20 пациентов, не вошедших в основное исследование. Результаты физикального обследования этих больных были использованы для оценки авторешаемости разработанных шкал. От проведения статистического анализа демографической и других характеристик мы намеренно отказались в связи с отсутствием такой необходимости. Возраст обследованных больных варьировал от 17 до 83 лет, средний возраст составил $56,75 \pm 15,29$ лет, а 47,6% пациентов были младше 60 лет (см табл. №2.1). Количество женщин (56,9%) незначительно преобладало над числом мужчин.

Табл. 2.1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	В о з р а с т					Всего
	< 40	41-60	61-70	71-80	>80	
Женщины	8	22	24	20	0	74
%	10,8	29,7	32,4	27,0	0	56,9
Мужчины	12	20	12	8	4	56
%	21,4	35,7	6,8	21,4	7,1	43,1
Всего	20	42	36	28	4	130
%	15,3	32,3	27,6	21,5	3,0	100

При поступлении в стационар состояние 84,6% больных было расценено как тяжелое, либо крайне тяжелое, 15,4% - средней тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена сердечно-легочной недостаточностью различного генеза.

Длительность заболевания находилась в широких пределах от 12 часов до 45 суток, в среднем составляя $7,04 \pm 4,5$ суток.

Таблица 2.2. Давность предполагаемой ТЭЛА.

Длительность заболевания	Количество больных
до 5 суток	68
6 – 9 суток	30
10 – 13 суток	22
Более 14 суток	10
Всего	130

Обращает на себя внимание, что больше чем половина больных (52,3%) была доставлена менее, чем через 6 суток с момента предполагаемой ТЭЛА.

Одним из важных моментов клинического обследования было выявление факторов риска возникновения венозного тромбоза у каждого пациента (см табл.2.3).

Табл. 2.3. Анамнестические данные, выявленные у пациентов, которые могли указывать на возможность массивной ТЭЛА.

Факторы риска	Абсолютное значение (n-130)	%
Онкологические заболевания	10	7,6
Прием гормональных препаратов	16	12,3
Травма в течение последнего месяца	18	13,8
Диагностированная ранее тромбофилия	2	1,5
Операция в течение последнего месяца	26	20,0

Длительная иммобилизация	8	6,1
Постинфарктный кардиосклероз	28	21,5
Сердечная недостаточность	58	44,6
ТГВ в анамнезе	24	18,4
Хронические заболевания легких	28	21,5

В 7,6% случаев у больных с подозрением на ТЭЛА имелось ранее диагностированное онкозаболевание, причем в 1,3% случаев прошло более 5 лет после окончания терапии. Средний временной интервал прошедший с момента выявления рака до поступления в стационар с подозрением на ТЭЛА составил 7 месяцев. Прием гормональных препаратов, включая производные эстрогенов и глюкокортикоидов, был отмечен в 12,3% случаев, при этом у 6 (4,6%) пациентов отмена терапии была невозможна.

Время, прошедшее от момента получения травмы, имеющейся в анамнезе у 18 пациентов, в среднем составило $2,5 \pm 4,6$ суток. В 3,1% случаев больным были выполнены различные оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате. Еще 20 больных перенесли вмешательства на органах брюшной полости. Длительность послеоперационного периода составила в среднем $18,55 \pm 16,8$ суток.

Длительная иммобилизация в 6,1% случаев. В исследование не вошли беременные пациентки. Почти половина пациентов страдала сердечной недостаточностью (44,6%), вследствие постинфарктного кардиосклероза в 21,5% случаев и четверть хроническими заболеваниями легких. Анамнестически тромбоз в системе нижней полой вены был у 24 больных.

Клинические проявления у наших пациентов были следующие. В подавляющем большинстве случаев наблюдались симптомы сердечно-легочной катастрофы, описываемые в различных классических руководствах и статьях [93,15,94,95,96,97]. Их частота встречаемости представлена в таблице 2.4.

Табл. 2.4. Клинические признаки, выявленные у больных, поступивших с направительным диагнозом ТЭЛА

Клинический признак	Абсолютное значение (n-130)	%
Начальное синкопальное состояние	77	59,2
Начальный коллапс	40	30,8
Клинические признаки венозного тромбоза	79	60,8
Кровохарканье	34	26,1
Боль в грудной клетке	60	46,2
Появление психических расстройств на фоне гипоксемии	16	12,3
Набухание шейных вен	16	12,3
Цианоз кожного покрова	50	38,5
Бледность кожного покрова	68	52,3
Брадикардия	12	9,2
Тахикардия менее 100	82	63,1
Тахикардия более 100	14	10,8
Расщепление 2 тона	24	18,5
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	22	16,9
Одышка более 30	8	6,2
Одышка при разговоре	60	46,2
Одышка при нагрузке	120	92,3
Систолическое давление менее 100 мм. рт. ст.	16	12,3
Гипотермия менее 36,0°C	10	7,7
Оксигенация менее 90 %	4	3,1

Из представленной таблицы следует, что наиболее часто встречающимися признаками, позволившими врачам на различных этапах заподозрить ТЭЛА, были одышка при физической нагрузке (92,3%),

тахикардия до 100 ударов в минуту (63,1%), бледность кожного покрова (52,3%), начальное синкопальное состояние (59,2%), одышка при разговоре и боли в грудной клетке (46,2% и 46,2% соответственно), цианоз кожных покровов (38,5%). То есть у большей части больных были признаки сердечно-легочной недостаточности.

В 41 случае зафиксирован начальный коллапс, из них в 12,3% случаев системная гипотензия сохранялась и на госпитальном этапе. Типичные проявления венозного тромбоза, значимо увеличивающие вероятность ТЭЛА, присутствовали не у всех больных. Явные его проявления: отёк, цианоз конечности, распирающие боли и болезненность при пальпации икроножных мышц отмечены у 60,8% случаев. У 47 больных проявления венозного тромбоза отсутствовали. Как следует из таблицы, несколько больных находились в крайне тяжелом состоянии о чем свидетельствуют брадикардия (9,2%), одышка более 30 в минуту в покое (6,2%), гипотензия (12,3%), выраженная тахикардия (10,8%), нарушение психики и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, вследствие гипоксемии.

Каждому пациенту, наряду с общим обследованием и выявлением факторов риска ТЭЛА, при поступлении проводилась базальная оценка вероятности ТЭЛА по шкалам Wells и Geneva, и в среднем она составляла $4,2 \pm 0,48$ балла и $6,21 \pm 0,5$ баллов соответственно. Оценка выполнялась врачами хирургами различного уровня квалификации. Полученные данные не определяли диагностическую тактику в хирургических отделениях или отделениях реанимации и интенсивной терапии. Полученные значения оценки соответствуют промежуточной клинической вероятности ТЭЛА в обеих диагностических моделях.

Наряду с применением указанных диагностических правил для оценки риска летального исхода нами была использована шкала PESI. Значение показателя находилось в пределах от 25 до 146, составляя в среднем $75,51 \pm 25,36$. Общая летальность составила 9,2% (12 пациентов)

2.2. Инструментальные методы исследования.

После тщательной клинической оценки ситуации диагноз верифицировали с помощью инструментальных методов, включающих рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ультразвуковое ангиосканирование глубоких вен нижних конечностей, КТ с болюсным усилением легочной артерии, ангиопульмонографию с ретроградной илиокавографией, сцинтиграфию легких. Очередность их выполнения определялась с учетом выраженности клинической картины, тяжести сопутствующей патологии. Основная цель исследований состояла в верификации диагноза.

Обследование больных начинали с рутинных методов диагностики. Несмотря на простоту, такие методы нельзя вычеркивать из арсенала обследования больных с подозрением на ТЭЛА.

Рентгенография грудной клетки – метод, обладающий невысокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении ТЭЛА. По мнению большинства современных авторов, основная ценность бесконтрастной рентгенографии состоит в исключении других состояний, имеющих сходную с легочной эмболией клиническую картину. В ряде случаев удается поставить диагноз по результатам бесконтрастной рентгенографии, однако отсутствие патологии не исключает ТЭЛА [98,99].

В большинстве случаев ТЭЛА сопровождается появлением на рентгенограмме малоспецифичных рентгенологических признаков: высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения; инфильтрация легочной ткани, выбухание конуса легочной артерии; увеличение правых отделов сердца, расширение верхней полой вены. Эти признаки лишь с определенной степенью вероятности могут быть связаны с ТЭЛА.

Более специфичным, но относительно редким признаком ТЭЛА является симптом Вестермарка – обеднение легочного рисунка в области поражения, что свидетельствует о массивной эмболии легочной артерии.

Этот рентгенологический признак встречается не более чем у 5% больных ТЭЛА.

Довольно редко на рентгенограммах можно обнаружить классические признаки инфаркта легкого – треугольную тень в легочном поле, основанием обращенную к плевре[100].

К сожалению, при рентгенографии нами не было выявлено таких признаков ТЭЛА ни у одного больного. Как правило, нами регистрировались явления пневмонии различной локализации, расширение тени сердца. Однако, у одного пациента нами был выявлен тотальный правосторонний пневмоторакс. Дальнейшее обследование в объеме визуализации легочного русла в данном случае не представлялось рациональным.

Электрокардиография – рутинный метод исследования. При ТЭЛА она может выявить нарушения ритма, проводимости, вольтажа желудочковых комплексов и процесса реполяризации, признаки перегрузки правых отделов сердца [101].

Эмболия лёгочных артерий приводит к внезапному появлению лёгочной гипертензии и развитию острого лёгочного сердца, характерными электрокардиографическими признаками которого являются [102]:

Признак Q III -S I (QR III -RS I). Подъём сегмента ST в отведениях III, aVF, V 1,2 и дискордантное снижение сегмента ST в отведениях I, aVL, V 5,6. Появление отрицательных зубцов T в отведениях III, aVF, V 1,2. Полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Появление признаков перегрузки правого предсердия (P-pulmonale) в отведениях II, III, aVF.

Указанные изменения ЭКГ встречаются всего в 15-40% случаев и чаще наблюдаются при закупорке просвета лёгочных артерий наполовину или более [103]. ЭКГ остаётся нормальной более чем в 27% случаев ТЭЛА. Фоновые заболевания сердца могут давать сходные с характерными для ТЭЛА изменения ЭКГ, ещё больше снижая специфичность метода.

Описанный ещё в 1935 году синдром, который многие клиницисты считают патогномичным для ТЭЛА, далеко не редко встречается и в отсутствие ТЭЛА [104]. Придавая значение методу ЭКГ, необходимо помнить, что изменения могут быть транзиторными. Продолжительность выявления их в зависимости от тяжести варьируют от нескольких минут до нескольких часов. Такая ускользаемость или скоротечность информации, а также вообще её отсутствие ни в коем случае не должны служить обоснованием исключения ТЭЛА.

Хотя специфичность и чувствительность каждого ЭКГ-признака ТЭЛА невысоки, оценка их сочетания в клиническом контексте подозрения на ТЭЛА существенно повышает вероятность диагноза [105,104]. ЭКГ должна выполняться в динамике и сравниваться с той, которая снималась до болезни.

Признаки перегрузки правых отделов нами были зарегистрированы у 33 (25,3%) пациентов. Однако использование метода позволило в 3 случаях зарегистрировать нарушения ритма, а в двух случаях инфаркт миокарда, что в дальнейшем определило отказ от использования методов визуализации легочного русла.

Тромбоэмболия легочных артерий, всегда является осложнением венозного тромбоза. Как правило, источником эмболизации легочного русла служат глубокие вены нижних конечностей [93]. Это обстоятельство диктует необходимость не только в тщательном клиническом обследовании, но и инструментальной верификации проходимости венозной системы у больных с подозрением на ТЭЛА. Всем больным с подозрением на ТЭЛА, независимо от наличия клинических признаков тромбоза в системе НПВ, при поступлении наряду с физикальным обследованием проводили ультразвуковое ангиосканирование. Поражение глубоких вен нами было выявлено у 110 пациентов.

Компрессионное ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей выполняли сотрудники отделения ультразвуковой диагностики (зав. отделением Куликов В.М.). Исследование производили с цветовым

кодированием кровотока на аппаратах «ACUSON – 128/XP10» (ACUSON, США) с постоянно-волновым режимом работы и датчиками 3, 5, 7,5 и 10 МГц и «LOGIQ-700» (General Electric, США) с импульсным режимом работы, оснащенным датчиками 5, 7,5 и 10 МГц.

В случае невозможности визуализации верхушки тромба с помощью неинвазивных методов, нами использовалась ретроградная илиокаваграфия, которая была проведена у 14 пациентов. Ниже представлены полученные нами сводные данные о проксимальной границе тромбоза и характере его верхушки.

Табл. 2.5 Проксимальная граница венозного тромбоза

Проксимальная граница	Слева		Справа		p
	n	%	n	%	
глубокие вены голени	7	18,9	16	48,5	0,01
бедренный сегмент	26	70,2	15	45,4	0,051
илиокавальный сегмент	4	10,9	2	6,1	0,67
Всего	37	33,6	33	33,0	
Билатеральный	40 (30,7%)				
Отсутствие поражения	20(15,3%)				

Обращает на себя внимание высокая частота билатерального венозного тромбоза – 30,7%, что определяет необходимость обследования венозной системы обеих нижних конечностей. У 36 пациентов была выявлена флотация проксимальной верхушки тромба справа, которая в среднем составляла $4,39 \pm 0,42$ см, слева – $5,96 \pm 0,96$ см. Билатеральный венозный тромбоз был выявлен у 40 пациентов, а явления реканализации различной степени у 60 больных. Нами не было обнаружено достоверных отличий между право- и левосторонним тромботическим поражением во всех случаях, кроме поражения на уровне вен голени ($p=0,01$).

После верификации источника эмболизации нами проводилась оценка состояния малого круга кровообращения с помощью рентгенорадиологических методов.

В 65 случаях для подтверждения диагноза мы использовали метод компьютерной томографии органов грудной клетки с болюсным усилением легочной артерии – признанный современный «золотой стандарт» [106,107,108,77,109,110,111,112,113] (зав. отделением КТ – Шустрова Г.Э.) При этом у 51 пациента диагноз был подтвержден, у 18 отвергнут. Обладая такими широкими возможностями как визуализация просвета легочных артерий, характера поражения сосудистого русла, оценка гемодинамики малого круга кровообращения, выявление инфарктов легкого, а при одновременном выполнении нативного исследования легких – и проведение дифференциального диагноза, метод позволяет объективизировать полученные данные с минимальными оператор зависимыми отклонениями. Объективную оценку объема поражения легочного русла мы проводили по оригинальной методике, разработанной в клинике.

Больным с подозрением на ТЭЛА проводили МСКТ на мультиспиральном компьютерном томографе Philips Brilliance 40. Протокол КТ ангиографии включал получение топограммы грудной клетки в прямой проекции и исследования с болюсным контрастным усилением (в зону сканирования включалась вся грудная полость), с использованием неионных контрастных препаратов Омнипак-300-350 мг, Ультравист-300-370мг в объеме 100 мл, вводимых с помощью автоматического инъектора, который присоединяли к кубитальному или центральному катетеру 18G, со скоростью введения 4 мл/с. Задержку начала сканирования устанавливали автоматически по программе Volus tracking (программа автоматического распознавания плотности контраста) с установкой триггера на легочном стволе (150едН). Сканирование начинали на 8 секунде от достижения порогового значения плотности крови в легочном стволе. Исследование проводили в положении пациента на спине, сканирование происходило в

кранио-каудальном направлении с задержкой дыхания, которая в среднем составляла 5 секунд. Технические параметры сканирования: коллимация 40x0,625, толщина слоя 0,9мм, Питч-1,25, напряжение – 120кВт, экспозиция – 120mAs.

Общая продолжительность каждого исследования, с момента укладки пациента на стол, в среднем составляла 5 минут.

Анализ изображения проводили на рабочей станции EBW фирмы Philips в многоплоскостных проекциях с шириной окна 400/70 с построением реформаций по ходу легочных артерий и объемной 3D реконструкцией - волюм-рендеринг (построение ангиограмм).

Нами была разработана следующая методика цифрового определения объема поражения (патентная заявка № 2013102006 от 17.01.13 одобрена 24.10.1013, патентная заявка №2013131423 от 10.07.2013).

Исследуют области поражения дистальнее тромбоза и выявляют в них наличие окклюзивного/неокклюзивного поражения сосуда или сосудов. Выявленным сосудистым поражениям присваивают баллы, при этом сегментарной ветви легочной артерии, расположенной дистальнее эмбола независимо от степени окклюзии сосуда, оценивают в 1 балл; окклюзию каждой из долевыми ветвей при поражении правой среднедолевой, левой средне- и верхнедолевой ветвей легочной артерии - 2 балла; окклюзию верхне-долевой ветви легочной артерии справа, нижнедолевой ветви легочной артерии слева - 3 балла; окклюзию правой нижне-долевой ветви легочной артерии - 4 балла; окклюзию левой главной легочной артерии - 7 баллов; окклюзию правой главной легочной артерии - 9 баллов; окклюзию обеих главных легочных артерий и/или легочного ствола - 17 баллов; после чего баллы суммируют.

Ниже представлена схема назначения баллов. Каждой сумме соответствует определенный объем ТЭЛА, в зависимости от чего строится дальнейшая тактика. Сегментарная ветвь взята за балл, т.к. разрешающая способность компьютерной томографии гарантированно позволяет

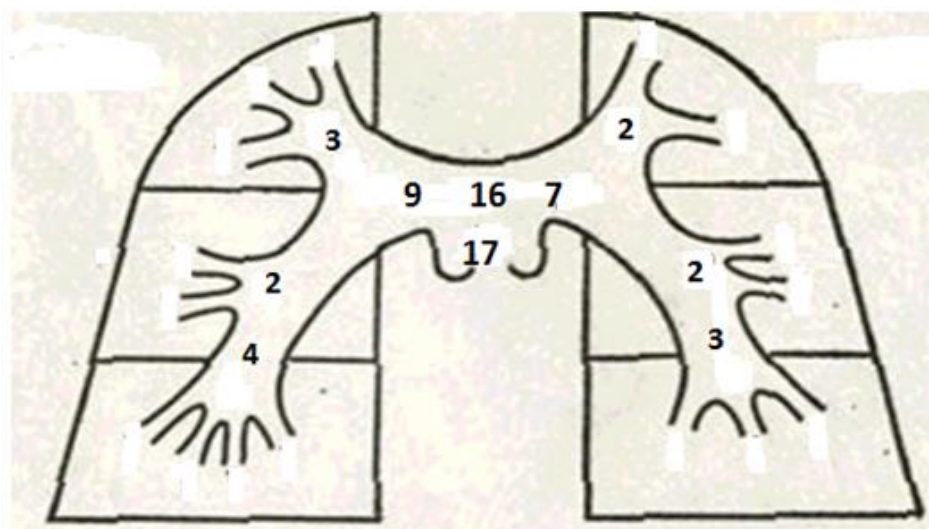
определить нарушение кровообращения лишь на этом уровне. Более мелкие ветви не всегда определяются и являются гемодинамически незначимыми.

Таблица №2.6. Балльная оценка поражения легочного русла по данным компьютерной томографии .

Область поражения легочного русла	Число баллов
одна сегментарная ветвь легочной артерии, расположенная дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда	1
правая среднедолевая ветвь	2
левая среднедолевая ветвь	2
левая верхнедолевая ветвь	2
правая верхнедолевая ветвь	3
левая нижнедолевая ветвь	3
правая нижнедолевая ветвь	4
левая главная ветвь	7
правая главная ветвь	9
легочный ствол	17

Интерпретация полученной суммы была следующей. При числе баллов от 1 до 6 – ТЭ ветвей легочных артерий, при числе баллов от 7 до 10 – субмассивная, при числе баллов от 11 до 17 -- массивная ТЭЛА (см рис.1)

Рисунок 1. Схема балльной оценки объема эмболического поражения при проведении КТ с болюсным усилением легочной артерии.



В 80,7% случаев диагноз ТЭЛА был подтверждён, из них у 50% больных -- массивная ТЭЛА. Столь большой процент массивной ТЭЛА объясняется определенным отбором больных для исследования – пациенты в тяжёлом, либо крайне тяжёлом состоянии, которым по витальным показаниям необходимо в кратчайшие сроки установить диагноз. В ряде случаев обследуемые пациенты находились на ИВЛ.

При невозможности проведения КТ как наименее инвазивного метода диагностики ТЭЛА, в качестве другого основного, мы использовали АПГ у 23 пациентов. Исследование проводили в отделении ангиографии (зав. отделением В.Ф. Кузнецова) по стандартной методике кубитальным доступом, что объясняется необходимостью профилактики геморрагических осложнений при возможном проведении тромболитика. Лишь у 5 пациентов имеющаяся дыхательная недостаточность была обусловлена другой патологией. Пограничным значением для массивного характера ТЭЛА, считали 17 баллов, рассчитанных по методике Miller et al. [114].

К применению перфузионной сцинтиграфии легких мы прибегли у 10 пациентов в случае длительного анамнеза заболевания, когда не планировалось проведение никаких агрессивных методов диагностики и лечения. Радионуклидные исследования проводили в отделении радиоизотопной диагностики (зав. отделением проф. Каралкин А.В.) с предварительным рентгенологическим исследованием органов грудной клетки (для исключения ложно-положительных результатов) с использованием альбумина меченого Tc99 – пертехнетатом на гамма-камере «DISCOVERY NM/CT» фирмы «General Electric» (США) с обработкой данных с помощью анализатора «XELERIS». В 8 случаях диагноз ТЭЛА был подтвержден.

При стабильной гемодинамике и эмпирически сомнительной ТЭЛА в 25 случаях мы использовали ЭХО-КГ, которое проводили по стандартной методике.

При этом диагноз был подтвержден у 16 больных, систолическое давление в легочной артерии выше 45 мм рт. ст. было зарегистрировано у 6 пациентов.

После верификации диагноза с помощью рентгенрадиологических методов, ТЭЛА с окклюзией как минимум одной из главных легочных артерий и поражением более 50% легочного русла (массивная эмболия) была выявлена у 45 пациентов, у остальных – имелось поражение сегментарных, либо долевых ветвей меньшего объема (немассивная эмболия). Сводные данные результатов различных диагностических методов представлены в таблице №2.7

Таблица № 2.7. Данные лучевых методов диагностики у больных с направительным диагнозом ТЭЛА

Метод исследования		Количество больных с верифицированной ТЭЛА		Количество больных с другой патологией
АПГ (индекс Миллера) n=23	≤ 17 баллов	8		2
	≥ 17 баллов	13		
КТ с болюсным усилением легочной артерии n=65	≤ 10 баллов	28		14
	≥ 11 баллов	23		
Перфузионная сцинтиграфия легких n=10	поражено ≤ 9 сегментов	5		2
	поражено > 9 сегментов	3		
Эхо-КГ n=25	<45 мм.рт.ст.	10		9
	≥ 45 мм.рт.ст.	6		
Всего	Немассивная ТЭЛА	51	96	34
	Массивная ТЭЛА	45		

Использование высокотехнологичных методов визуализации позволило нам уверенно верифицировать диагноз в кратчайшие сроки. У 96

(73,8%) пациентов диагноз ТЭЛА был верифицирован, у 34 (26,2%) клиническая картина была обусловлена другой патологией (см. табл.№2.8.).

Таблица №2.8. Частота встречаемости нозологических форм, симулирующих ТЭЛА

Нозологическая форма	Количество случаев
Инфаркт миокарда	3
Нарушение сердечного ритма	5
Внутрибрюшное кровотечение	2
Двусторонняя пневмония	4
Саркоидоз легких	1
Метастатическое поражение легких	3
Хроническая постэмболическая легочная гипертензия	6
Сердечная недостаточность	4
ХОБЛ	5
Пневмоторакс	1
Всего	34

Такой широкий дифференциальный ряд требует внимательного изучения не только анамнестических данных, но и клинической симптоматики заболевания. Обращает на себя внимание присутствие в качестве альтернативного диагноза и наличие общехирургических заболеваний. Быстроразвивающиеся явления шока, синкопальное состояние, явления сердечно-легочной недостаточности – симптомы, сопровождающие не только ТЭЛА, но любую ургентную патологию. В следующей главе мы предпримем попытку выделения патогномичной симптоматики ТЭЛА, базирующейся на прижизненной высокодостоверной диагностике.

Глава III

Клиническая семиотика и прогноз ТЭЛА.

На протяжении десятков лет представителями различных хирургических и терапевтических школ публикуются руководства и статьи, призванные облегчить клиническую диагностику ТЭЛА.[115,116,117,118,119,120,121,122,123,124]. Многократные попытки выделения патогномоничных симптомов, путем выявления их частоты не дали желаемых результатов. В тоже время Байесовский подход, основанный на математической логике, подвергается критике [5], а диагностические модели ТЭЛА нельзя назвать по-настоящему валидизированными [90]. «Когда современные байезианцы включают «априорное распределение вероятности истинности гипотезы», они на самом деле создают метафизическую модель изменений воззрений....Результат...не может быть проверен на свою достоверность иначе как указанием на то, что он «кажется» разумным для потребителя...Реальная проблема заключается в том, что ни классическая, ни байезианская статистика не способны предоставить те ответы, которые хотят иметь клиницисты. Проблемы классических методов очевидны – мне бы хотелось, чтобы им была альтернатива...» -- именно так звучит основной довод противников использования диагностических моделей [125]. Наличие двух противоположных подходов к диагностике ТЭЛА, побудило нас опробовать каждый и выбрать лучший из них.

Описанные ранее различия в частоте выявляемости ТЭЛА обусловлены особенностями дизайна исследований. Клинические исследования, как правило, ограничены критериями исключения, а когортные «разбавлены» данными аутопсий.

Наша работа, включающая 130 пациентов с подозреваемой ТЭЛА, представляет собой ретроспективное исследование, где у каждого больного диагноз был верифицирован с высокой степенью достоверности, методами

высокой разрешающей способности, а количество ложных результатов сведено к минимуму.

После тщательного обследования и верификации диагноза, все пациенты были распределены на две группы. Первую группу составили 96 больных, у которых диагноз ТЭЛА был подтвержден, во второй группе (34) клиническая картина была обусловлена альтернативным диагнозом.

Ниже представлен ряд клинических данных, полученных при первичном осмотре в отделении у больных с подозрением на ТЭЛА (табл.№3.1.).

Таблица № 3.1. Клинические признаки, выявленные у больных с подозрением на ТЭЛА

Клинический признак	Частота встречаемости			p*
	Общая n=130	При верифицированной ТЭЛА n=96	Диагноз ТЭЛА отвергнут n= 34	
Кровохарканье	34 (26,1%)	34 (100%)	0 (0%)	
Боль в грудной клетке	60 (46,2%)	46 (76,6%)	14 (23,4%)	0,55
Нарушение психики	16 (12,3%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0,23
Набухание шейных вен	16 (12,3%)	12(87,5%)	4 (12,5%)	1,0
Цианоз кожного покрова	50 (38,5%)	44 (88%)	6 (12%)	0,003
Бледность кожных покровов	68 (52,3%)	52 (76,4%)	16 (23,6%)	0,55
Брадикардия	12 (9,2%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,51

Тахикардия менее 100 ударов в минуту	82 (63,1%)	66 (80,4%)	16 (19,6%)	0,03
Тахикардия более 100 ударов в минуту	14 (10,8%)	14 (100%)	0 (0%)	
Расщепление 2 тона над ЛА	24 (18,5%)	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0,07
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	22 (16,9%)	16 (72,7%)	6 (27,3%)	1,0
Одышка более 30 в минуту	8 (6,2%)	4 (50%)	4 (50%)	0,2
Одышка при разговоре	60 (46,2%)	50 (83,3%)	10 (16,7%)	0,02
Одышка при нагрузке	120 (92,3%)	94 (78,3%)	26 (21,7%)	<0,001
Систолическое давление менее 100 мм рт ст	16 (12,3%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0,23
Гипотермия менее 36,0 °С	10 (7,7%)	8 (80%)	2 (20%)	0,73
Синкопальное состояние	77 (59,2%)	56 (72,7%)	21 (27,3%)	1,00
Начальный коллапс	40 (30,8%)	28 (70%)	12 (30%)	0,50

*Примечание: Величина p рассчитана по результатам хи-квадрата

Нами не был проведен анализ линейной регрессии каждого из представленных признаков, однако мы попытались оценить специфичность критериев при помощи подсчета достоверности различий встречаемости в группе с верифицированной ТЭЛА и группой, где клиническая картина была обусловлена другой патологией. Выше представлены полученные нами данные (см. табл.№3.1). В представленной таблице рассмотрены наиболее рекомендуемые для диагностики клинические признаки ТЭЛА, однако расчет достоверности различий четко показывает отсутствие достоверных различий в этих группах пациентов по рассмотренным критериям. Такие признаки как цианоз кожных покровов ($p=0,003$) и одышка при физической нагрузке ($<0,001$), показывая высокую достоверность отличий, нельзя использовать в

качестве ключевых показателей верификации диагноза вследствие их очевидной малой специфичности по отношению к любой другой патологии.

Сочетание внезапного коллапса, появления болей за грудиной, удушья, цианоза лица и верхней половины туловища, представляющее собой классический синдром ТЭЛА [126], наблюдался у наших пациентов, но далеко не всегда. Полный синдром отмечен в 23% случаев. Значительно чаще выявлялись один или два характерных признака. В 72,7% случаев заболевание начиналось с кратковременной потери сознания или коллапса. Несколько чаще больные отмечали появление болей в грудной клетке и одышку – 76,7% и 83,3% соответственно. Однако достоверных отличий в частоте клинических симптомов при других заболеваниях нами выявлено не было.

Повышение давления в малом круге кровообращения у больных с легочной эмболией может быть связано с влиянием кардиопульмонарных рефлексов, однако, основным фактором, определяющим уровень гипертензии, считают объем эмболического поражения [124,127,128]. Некоторые авторы находят прямую зависимость между клиническими проявлениями и степенью эмболического поражения [129,130]. Учитывая вышесказанное, существует возможность выявления симптомов массивной ТЭЛА.

Таблица № 3.2. Клинические признаки, выявленные у больных с массивной ТЭЛА

Клинический признак	Частота встречаемости (% от всех больных)			p
	При любой форме ТЭЛА n=96	При массивной ТЭЛА n=45	Диагноз отвергнут ТЭЛА отвергнут n= 34	
Кровохарканье	34 (26,1%)	15 (11,5%)	0 (0%)	
Боль в грудной клетке	46 (35,3%)	34 (26,1%)	14 (10,7%)	0,002
Нарушение психики	14 (10,7%)	10 (7,6%)	2 (1,5%)	0,059
Набухание шейных вен	12(9,2%)	10(7,6%)	4 (3,0%)	0,25
Цианоз кожного покрова	44 (33,8%)	32 (24,6%)	6 (5,5%)	0,003
Бледность кожного покрова	52 (40,0%)	25 (19,2%)	16 (12,3%)	<0,001
Брадикардия	10 (7,6%)	10 (7,6%)	2 (1,5%)	0,059
Тахикардия менее 100 ударов в минуту	66 (50,7%)	41 (31,5%)	16 (12,3%)	<0,001
Тахикардия более 100 ударов в минуту	14 (10,7%)	10 (7,6%)	0 (0%)	
Расщепление 2 тона	14 (10,7%)	12 (9,2%)	10 (7,6%)	0,08
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	16 (12,3%)	13 (10,0%)	6 (5,5%)	0,29
Одышка более 30 в минуту	4 (3,0%)	4 (3,0%)	4 (3,0%)	0,71
Одышка при разговоре	50 (38,4%)	31 (23,8%)	10 (7,6%)	<0,001
Одышка при нагрузке	94 (72,3%)	40 (30,7%)	26 (20,0%)	0,21

Систолическое давление менее 100 мм рт. ст	14 (10,7%)	10 (7,6%)	2 (1,5%)	0,059
Гипотермия менее 36,0 °С	8 (6,1%)	4 (3,0%)	2 (1,5%)	0,68
Синкопальное состояние	56 (43,0%)	34 (26,1%)	21 (16,2%)	0,22
Начальный коллапс	28 (21,5%)	20 (15,3%)	12 (9,2%)	0,49

0Примечание: Величина p рассчитана по результатам хи-квадрата

Представленные данные демонстрируют отсутствие возможности выделить патогномоничные симптомы даже массивной ТЭЛА. Данное обстоятельство может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, в обе группы вошли пациенты с верифицированным венозным тромбозом, что определяет определенную селекцию на догоспитальном этапе, создавая высокую концентрацию больных с «высокой вероятностью ТЭЛА» в исследовании, что в свою очередь «размывает диагностическую ценность» клинической симптоматики, не позволяя оценить реальную частоту встречаемости диагностических критериев. Во-вторых, альтернативные нозологии, складывающий дифференциально-диагностический ряд (см. табл.2.8.) нашего исследования, одним из своих основных проявлений имеют сердечно-легочную недостаточность, что так же затрудняет проведение анализа.

Вместе с тем, эти ограничения анализа дали нам в руки некоторые преимущества. При высокой эмпирической вероятности ТЭЛА, наличии верифицированного венозного тромбоза и легочной гипертензии, часто необходимо выделить группу больных с массивной формой ТЭЛА. Это может позволить отказаться от визуализации легочного русла, сократить время и затраты на обследование больных и вовремя начать необходимое лечение. Таким образом, в выборке больных с высокой гештальт-вероятностью ТЭЛА, нами было решено провести сравнительный анализ

клинических симптомов у больных с массивной и немассивной формой, представленный в таблице №3.3.

Таблица № 3.3. Клинические признаки, выявленные у больных с различными формами ТЭЛА.

Клинический признак	Частота встречаемости (% от больных ТЭЛА)			p
	Верифицированная ТЭЛА n=96	При массивной ТЭЛА n=45	При немассивной ТЭЛА n=51	
Кровохарканье	34	15 (15,6%)	19 (19,7%)	
Боль в грудной клетке	46	34 (35,4%)	12 (12,5%)	<0,001
Нарушение психики	14	10 (10,4%)	4 (4,1%)	0,07
Набухание шейных вен	12	10(10,4%)	2 (2,1%)	0,01
Цианоз кожных покровов	44	32 (33,3%)	12 (12,5%)	<0,001
Бледность кожных покровов	52	25 (19,2%)	27 (28,1%)	0,83
Брадикардия	10	10 (10,4%)	0	
Тахикардия менее 100 ударов в минуту	66	41 (42,7%)	25 (26,4%)	<0,001
Тахикардия более 100 ударов в минуту	14	10 (10,4%)	4 (4,1%)	0,07
Расщепление 2 тона над ЛА	14	12 (12,5%)	12 (12,5%)	0,81
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	16	13 (13,6%)	1 (1,0%)	<0,001
Одышка более 30 в минуту	4	4 (4,1%)	0	

Одышка при разговоре	50	31 (32,2%)	19 (19,7%)	0,002
Одышка при нагрузке	94	44 (45,8%)	50 (52,0%)	1,0
Систолическое давление менее 100 мм рт ст	14	10 (7,6%)	4 (4,1%)	0,07
Гипотермия менее 36,0 °С	8	4 (4,1%)	4 (4,1%)	1,0
Синкопальное состояние	56	34 (35,4%)	22 (22,9%)	<0,001
Начальный коллапс	28	20 (20,8%)	8 (8,3%)	0,003

Примечание: Величина p рассчитана по результатам хи-квадрата

Такие симптомы как боль в грудной клетке ($p < 0,001$), набухание шейных вен ($p = 0,01$), цианоз кожных покровов ($p < 0,001$), участие вспомогательной мускулатуры ($p < 0,001$), одышка при разговоре ($p = 0,002$), синкопальное состояние ($p < 0,001$), начальный коллапс ($p = 0,003$) встречались при массивной ТЭЛА значительно чаще. Между тем, при анализе данных симптомов в качестве дифференциальных критериев, нами не было выявлено статистически значимых отличий встречаемости.

При косвенно верифицированной ТЭЛА это обстоятельство имеет важное значение. Выраженный диффузный цианоз кожного покрова отмечен нами при осмотре трети больных. Между тем этот симптом является одним из наиболее характерных проявлений массивной эмболии [129]. Этот, как и другие перечисленные симптомы являются проявлением сердечной недостаточности по малому кругу, однако их сочетание встречается достаточно редко. Так в 60% наблюдений при массивной ТЭЛА совместно наблюдалось лишь 2 симптома, 3 – 19,5 %, а сочетание 4 менее чем в 10%. Появление симптоматики, связанной с внезапным снижением сердечного выброса, развитием гипертензии малого круга кровообращения и правожелудочковой недостаточности, указывают на большой объем эмболического поражения сосудистого русла легких.

Безусловно, такой «однобокий математический» подход не может быть использован для диагностики ТЭЛА.

Хотя специфичность и чувствительность отдельных симптомов и данных физикального обследования при ТЭЛА не высоки, оценка их в совокупности позволяет ещё до выполнения анализов и инструментальных обследований разделить больных на категории клинической вероятности ТЭЛА.

Учет отдельных клинических признаков, даже тех, частота которых статистически достоверно выше при ТЭЛА, не может гарантировать правильного диагноза. Вместе с тем, оценка их совокупности может иметь определенное диагностическое значение. В ряде крупных исследований показано, что разделение больных с подозрением на ТЭЛА по уровням клинической вероятности диагноза, соответствует частоте его подтверждения (при низкой клинической вероятности - в 9% случаев, при промежуточной - в 30%, при высокой вероятности - в 68%) [58,64,131]. Такое разделение позволяет осуществить дифференциальный подход к алгоритму использования различных диагностических и лечебных средств.

Интегральную оценку, имеющихся анамнестических данных и данных физикального обследования, мы производили согласно шкалам Wells и Geneva. Ниже представлены полученные нами данные (табл. №3.4).

Таблица №4. Суммарное количество баллов у обследованных больных по различным диагностическим шкалам.

Система интегральной оценки	ТЭЛА подтверждена	ТЭЛА не подтверждена	p
Канадская шкала (Wells с соавт., 2000 г.)	4,41±0,57	4,18±0,87	0,888

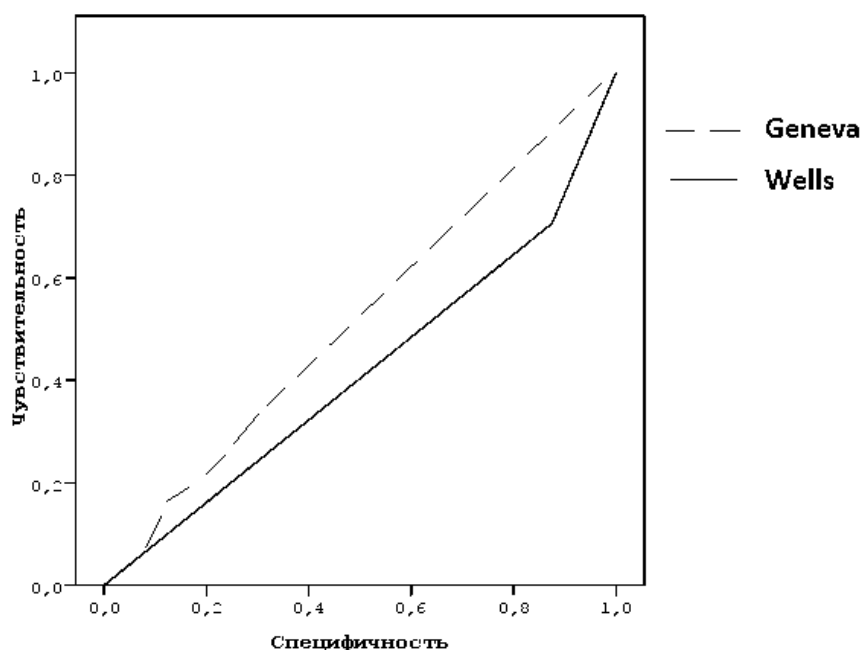
Пересмотренная женеvская шкала (G. le Gal с соавт., 2006 г.)	6,17±0,63	6,14±1,3	0,13
--	-----------	----------	------

Количество баллов у всех пациентов с подозрением на ТЭЛА по шкале Wells и пересмотренной женеvской шкале в среднем составляла 4,2±0,48 и 6,21±0,5 баллов соответственно. Такие оценки соответствуют промежуточной клинической вероятности ТЭЛА. У 96 пациентов, у которых диагноз ТЭЛА был подтвержден в последствие с помощью инструментальных методов, количество баллов по шкале Wells составляло 4,41±0,57 балла, по женеvской шкале 6,17±0,63 балла, что также соответствовало промежуточной клинической вероятности ТЭЛА. Вместе с тем, у 34 пациентов, у которых диагноз ТЭЛА был исключен, средняя величина показателей практически не отличалась от значений, полученных при оценке больных с верифицированным диагнозом, и составляла соответственно 6,14±1,3 и 4,18±0,87 баллов.

Для оценки практической ценности каждой из шкал сравнили AUC-площади на ROC-кривой для каждой из интегральных систем вероятности. (см.рис.1). Кривые позволяют наглядно оценить соотношение чувствительность/специфичность, надежность/достоверность [132]. Чувствительность шкалы отображается по оси Y, а по оси X отображается не специфичность, а 1-специфичность. Таким образом, график показывает различающую способность методики в целом. Чем эффективнее методика, тем выше график, поэтому качество в целом можно охарактеризовать долей площади под кривой – AUC (area under curve). Идеальная методика, всегда дающая безошибочные результаты, дает 100% покрытия площади. Для нее при любом значении специфичности чувствительность равна 1. Если методика не имеет никакой прогностической силы, то ROC-кривая имеет вид диагональной прямой, а площадь покрытия равна 50% и меньше.

Нами получены следующие результаты. AUC- площадь для шкалы Wells составляла 42,8% и 51,2% для пересмотренной шкалы Geneva. Сравнение AUC между кривыми не показали существенных различий ($p = 0,1$).

Рисунок №3.1. ROC-кривая шкалы Wells и пересмотренной шкалы Geneva.



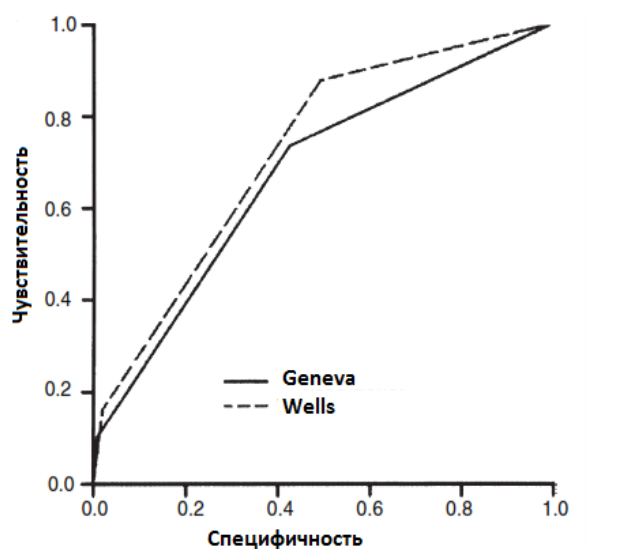
Исследование эффективности продемонстрировало низкую ценность интегральных систем оценки вероятности ТЭЛА в общей популяции больных с подозрением на ТЭЛА. Это обусловлено тем, что наиболее часто встречающиеся признаки не имеют какой-либо патогномичности. Числовой «вес» каждого из симптомов не позволяет использовать их в качестве ключевых показателей верификации диагноза вследствие малой специфичности по отношению к любой другой патологии. «Счастливым» диагностическим сочетанием таких симптомов как одышка в покое, синкопальное состояние, гипотония, набухание шейных вен и признаков

венозного тромбоза, по нашим данным, практически в 95% случаев позволяют точно установить верный диагноз ТЭЛА, к сожалению, встречается лишь у 10% больных. Эти данные показывают невозможность использования такой системы в качестве ключевого диагностического правила.

Между тем, анализируемые диагностические модели являются валидизированными во многих странах. Возможно ли, что наша выборка была недостаточной для подобного рода анализа, и различия в подсчетах являются недостоверными. Сравнение AUC-площадей ROC-кривых, является эффективным инструментом, который позволяет «взвесить» дискриминационную способность статистических методов для прогностических целей [22]. По данным Klok et al. AUC для Wells составил 0,73, для Geneva 0,79. (рис.3) Сравнение значений AUC-площадей, полученных в нашем исследовании и данных F. Klok et al. (рис.№2) имеют достоверные отличия $p < 0,001$. Кривые, полученные нами, показали низкую чувствительность и специфичность для каждой из представленных шкал.

Рисунок №3.2. ROC-кривые для шкалы Wells и Geneva по данным Klok et al.

(2008 г.)



Такие различия в эффективности использования интегральных шкал, на наш взгляд, можно объяснить следующими обстоятельствами. В обеих шкалах уделяется пристальное внимание таким анамнестическим данным как онкозаболевание в анамнезе. По нашим данным, лишь 7,6% пациентов знали об имеющемся у них злокачественном процессе, хотя после обследования в клинике их доля возросла до 42,3%. Данное обстоятельство обусловлено поздней выявляемостью злокачественных поражений в нашей стране. Кроме того и средний возраст наших госпитальных пациентов значительно ниже. Низкая культура здоровья населения, отсутствие комплаентности к диспансерному наблюдению – факторы, которые снижают «разрешающую способность» диагностических шкал. Теми же обстоятельствами можно объяснить и высокую частоту ранее перенесенных венозных тромбозов при отсутствии профилактического приема антикоагулянтов.

В связи с полученными результатами мы предприняли попытку ранжирования балльной оценки в зависимости от объема эмболического поражения (табл.№3.5)

Таблица №3.5. Балльная оценка вероятности ТЭЛА в различных группах обследованных больных.

Система интегральной оценки	Массивная ТЭЛА (n=45)	Немассивная ТЭЛА (n=51)	Другая патология (n=34)
Канадская шкала (Wells с соавт.)	6,45±0,51*	3,81±1,12*	3,85±0,97*
Пересмотренная женеvская шкала (G. le Gal с соавт.)	10,36±0,83 ^φ	6,19±1,6 ^φ	5,54 ±0,99 ^φ

Примечание: * - p≤0,05 для балльной оценки Wells по отношению к массивной ТЭЛА

^φ - p≤0,05 для балльной оценки шкалы Geneva по отношению к массивной ТЭЛА

При анализе зависимости балльной оценки от объема поражения легочного русла выявлена достаточно высокая эффективность обеих

интегральных шкал. Полученные результаты показывают возможность определения высокой вероятности ТЭЛА при массивном ее характере. Это очень важный факт. К сожалению, он не является достаточным основанием для использования указанных диагностических систем в рутинной клинической практике. При проецировании этих диагностических правил на всю совокупность больных, результат «размывается» и обоснованно судить о вероятности ТЭЛА уже не представляется возможным. Так, нами не получено достоверных отличий значений в группе немассивной тромбоэмболии от группы, где клиническая картина была обусловлена другой патологией как для шкалы Wells так и для шкалы Geneva.

Учитывая, что часть больных не имела клиники венозного тромбоза, мы предприняли попытку оценки диагностических шкал в группе больных с верифицированным источником.

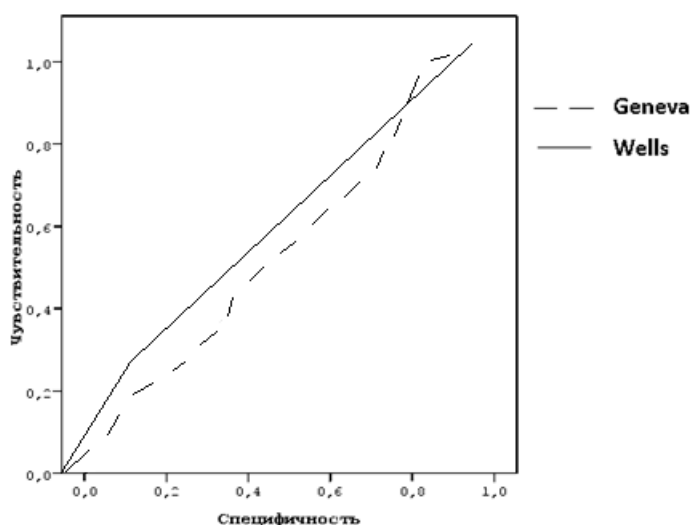
Таблица №3.6. Балльная оценка вероятности ТЭЛА в зависимости от наличия ТГВ.

Система интегральной оценки	Подозрение на ТЭЛА с верифицированным ТГВ (n=110)	Подозрение на ТЭЛА без ТГВ (n=20)
Канадская шкала (Wells с соавт.)	7,23±1,2*	3,15±1,24*
Пересмотренная женеvская шкала (G. le Gal с соавт.)	11,41±0,9 ^φ	5,24±1,3 ^φ

Примечание: * - $p \leq 0,05$ для балльной оценки Wells по отношению к массивной ТЭЛА
^φ - $p \leq 0,05$ для балльной оценки шкалы Geneva по отношению к массивной ТЭЛА

Из представленных данных следует, что при наличии у больного венозного тромбоза, при прочих равных вероятность ТЭЛА значительно возрастает, а различия балльной оценки носят достоверных характер. Для оценки эффективности такого подхода, нами была построена ROC-кривая (см. рисунок №3)

Рисунок №3. ROC-кривые для шкалы Wells и Geneva у больных с верифицированным ТГВ



Полученные данные демонстрируют высокую эффективность диагностических шкал при использовании их после ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей. AUC для шкалы Wells составил 0,71, а для Geneva 0,76.

Из представленных данных следует, что работоспособность диагностических шкал во многом зависит от условий их применения. В госпитальных условиях, когда проведение УЗАС вен нижних конечностей, является рутинным способом диагностики, диагностические модели показывают достаточно точные результаты. В амбулаторных условиях, в условиях скорой помощи без применения специальных диагностических средств, их использование бесполезно.

Более того, полученные при расчете значения рассматриваемых шкал позволяют обоснованно заподозрить массивную ТЭЛА, т.е. чем больше объем эмболического поражения легочного сосудистого русла, тем более вероятен клинический диагноз ТЭЛА. Интересным представляется та же зависимость, полученная при простом анализе частоты симптомов.

Полученные нами достоверные отличия значений диагностических шкал при оценке массивной ТЭЛА и других ее форм, позволяют использовать двухуровневую систему интерпретации полученных результатов, в которой суммарное значение свыше 6 баллов в шкале Wells и 10 баллов в шкале Geneva отождествляется с высокой вероятностью (до 80%) наличия массивной ТЭЛА.

Для клинической практики это деление может быть не вполне достаточным («выпадают» пациенты с немассивной ТЭЛА), но очень важным, так как обоснованное подозрение на массивную легочную эмболию, требует максимально быстрого подтверждения диагноза и решения вопроса о необходимости агрессивного лечения: проведения тромболитической терапии, либо выполнения эмболэктомии из легочных артерий.

При осмотре больного с подозрением на ТЭЛА врач должен попытаться оценить клиническую вероятность диагноза ТЭЛА. Для этого разработаны специальные диагностические шкалы. Чаще всего используют канадскую (Wells с соавт.) и пересмотренную женевскую шкалы (G. le Gal с соавт.). Как показали результаты нашего исследования, предложенные унифицированные шкалы имеют весьма ограниченное значение. Для эффективного применения интегральных систем требуется их адаптация, либо коренная переработка.

Ошибки диагностики

Какие же маски принимает ТЭЛА? Почему эмпирический метод, методы диагностических шкал неэффективны при использовании? Почему лишь рентгенконтрастные методы могут четко верифицировать диагноз.

Дифференциальный ряд нашего исследования представлен в таблице №2.8.

Трое больных с инфарктом миокарда были доставлены к нам диагнозом ТЭЛА. У всех пациентов имелись билатеральные отеки на ногах, длительная стенокардия в анамнезе, явления правожелудочковой недостаточности, сомнительные электрокардиографические данные. Диагноз тромбоэмболии был исключен только после повторного проведения ЭКГ с проведением пробы на биохимические маркеры повреждения миокарда. При Эхо-КГ регистрировались зоны гипокинеза. Клинические данные полностью соответствовали проявлением ТЭЛА, что не позволяло исключить заболевание на догоспитальном этапе.

В 5 случаях подозрение на ТЭЛА были обусловлены нарушением сердечного ритма. У 2 больных аритмия носила пароксизмальный характер и при регистрации ЭКГ, отклонений выявлено не было. Это потребовало проведение визуализации легочного русла с последующим суточным мониторингом сердечного ритма.

У одного пациента был диагностирован пневмоторакс, причиной которого явилась буллезная болезнь. Резкая боль в грудной клетке, одышка в покое - с одной стороны, и отсутствие проведения дыхания - с другой, позволяют достаточно точно проставить диагноз без специальных методов исследования. Тщательное физикальное исследование и последующая рентгеноскопия грудной клетки помогают правильному определению характера патологии.

В последнее время нам пришлось столкнуться еще с одним альтернативным диагнозом. В двух случаях нам были доставлены пациенты с направительным диагнозом ТЭЛА, у которых при осмотре диагностировано внутрибрюшное кровотечение. В обоих случаях это были послеоперационные больные. В одном случае, это была больная, перенесшая за сутки до поступления кесарево сечение, во втором – пациентка после холецистэктомии. Явления шока и быстрое ухудшение состояния,

натолкнули врачей на диагноз ТЭЛА. Однако, при осмотре больных, пальпации живота и оценки показателей крови, диагноз внутрибрюшного кровотечения не вызывал сомнений.

Остальные альтернативные диагнозы требовали визуализации легочного русла, несмотря на низкую эмпирическую вероятность ТЭЛА.

Таким образом, тщательный сбор анамнеза и данных физикального исследования необходимы, но не всегда достаточны для исключения другой ургентной патологии. Наличие тяжелых сопутствующих состояний в значительной мере затрудняет распознавание ТЭЛА. В этих условиях надежный этиологический диагноз может быть установлен только с помощью специальных методов исследования, обладающих высокой разрешающей способностью.

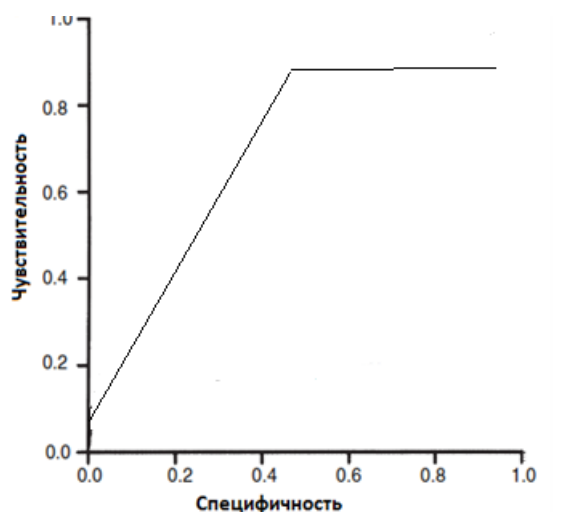
Оценка шкалы PESI.

Факторы, определяющие летальность в постэмболическом периоде, складываются не только из объема поражения, но и наличия правожелудочковой дисфункции и возможной сопутствующей патологии. Для оценки риска летального исхода мы использовали шкалу PESI. Среднее значение, полученного нами у больных показателя, находилось в пределах от 25 от 146, составляя в среднем $75,51 \pm 25,36$. Общая летальность составила 9,2% (12 пациентов). Однако интерес представляет предиктивная способность модели у больных с ТЭЛА. Среднее значение индекса у больных с ТЭЛА составляло $89,92 \pm 21,34$, что соответствует промежуточному риску летального исхода (менее 10%). В исследовании было зарегистрировано 7 летальных исходов, при этом лишь один в случае немассивной ее формы. Нами не было получено достоверных отличий значения индекса PESI в зависимости от объема ТЭЛА. ТАК в случае массивных форм значение индекса составляло $105,10 \pm 18,12$, немассивных -

94,54±21,38 ($p>0.05$). Оба средние значения соответствуют промежуточному риску летального исхода. Интересным представляется тот факт, что и погибшие пациенты, согласно данному прогностическому правилу, должны были быть отнесены к промежуточному риску – 98,97±20,67.

Однако, в целом указанные значения, полученные при использовании PESI, соответствуют заявленным – летальность у больных ТЭЛА составила 7,6%, что находится в коридоре 5 – 10 %, означенного как промежуточный риск. Для оценки эффективности нами так же было выполнено построение ROC – кривой (см рис. 3)

Рисунок № 3. ROC-кривая для индекса PESI



AUC-площадь ROC-кривой PESI составила 72,4%, что не имеет достоверных отличий с эффективностью, полученной при анализе другими авторами [89].

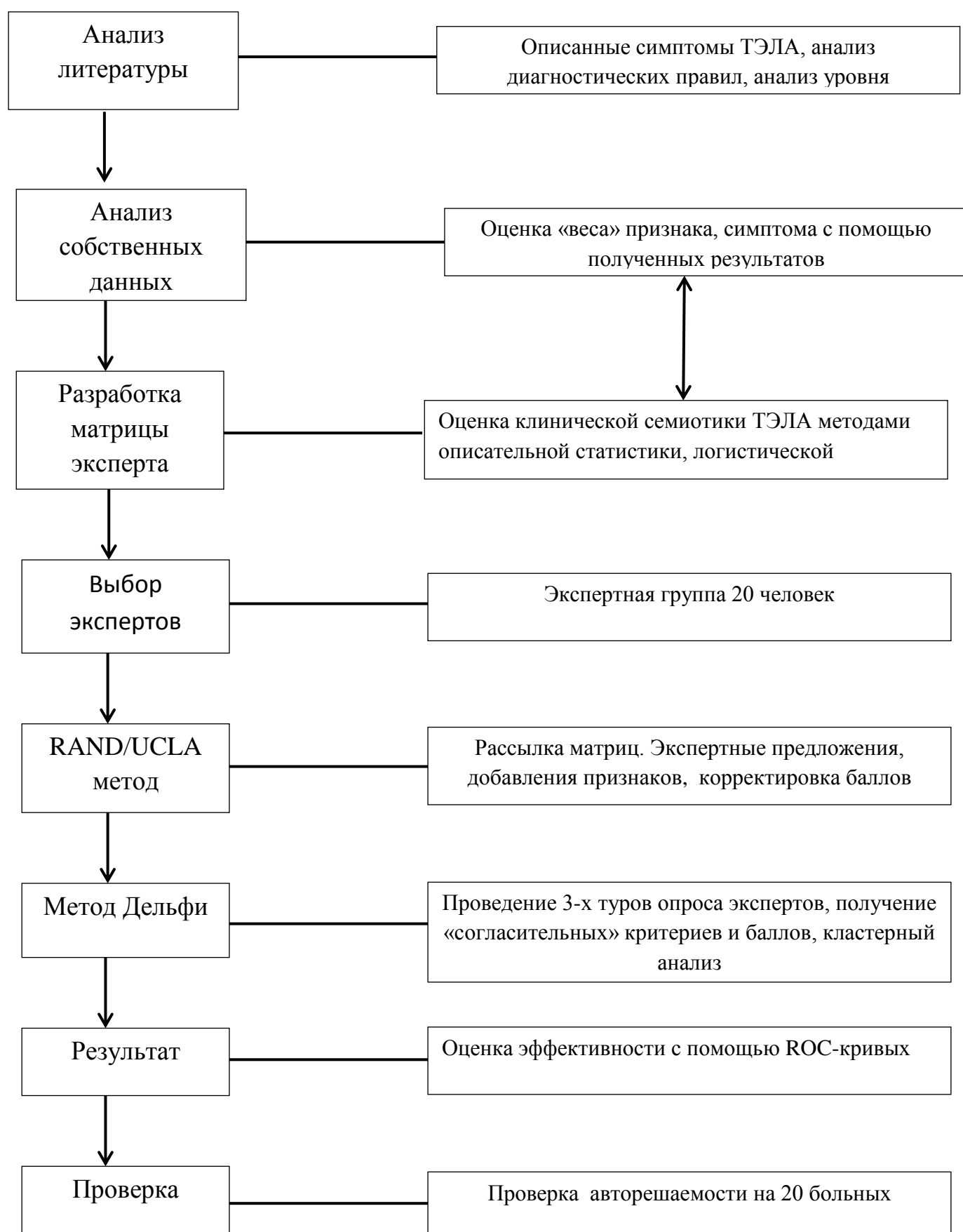
Глава IV. Диагностическая и прогностическая модель ТЭЛА.

В предыдущих главах нами были внимательно рассмотрены две превалирующие модели диагностики и прогноза ТЭЛА: эмпирическая и математическая, основанная на Байесовской теореме. По результатам нашего анализа оба подхода показали схожие, но недостаточно удовлетворительные результаты, особенно при обращении к диагностическим правилам. Более того, распределение больных по трем категориям риска ТЭЛА так же представляется затруднительным, так как определяет в дальнейшем тактику. Продукт решения должен быть полярным [136], исключая возможность третьего исхода, а использование понятия «сомнительный» в отношении клинического диагноза выводит решениеобязующую ситуацию в разряд инициативной, что зачастую провоцирует превышение временного лимита верификации диагноза.

Нами была предпринята попытка формирования собственной диагностической шкалы, при создании которой наряду с математическими инструментами оценки мы использовали экспертное мнение. Изолированный опрос экспертов кажется малоинформативным из-за неизбежной субъективности. По крайней мере, проекты такого рода, не проверенные на практике, не вышли за рамки обсуждения в узком кругу, хотя в них участвовали очень квалифицированные специалисты (Decision Matrix, сконструированный при опросе экспертов М.М. Samama). Чтобы избежать субъективизма экспертов наряду с методами описательной статистики и логистической регрессии, мы использовали особые приемы опроса. Основными требованиями, которые мы выдвинули к будущей диагностической модели, были легкость подсчета, достоверность использования и двухуровневая градация результата, основанная на дихотомическом принципе.

Дизайн исследования, проведенного нами, представлен на рисунке 4.1.

Рисунок №1. Алгоритм разработки диагностической шкалы и прогностического правила



Анализ встречаемости различных симптомов у больных с направительным диагнозом ТЭЛА приведен нами во 2 главе. Ниже мы рассмотрели статистическую значимость каждого из них с позиции отношения шансов (см табл. 4.1.)

Таблица 4.1. Статистическая значимость отдельных симптомов для эмпирической оценки вероятности ТЭЛА

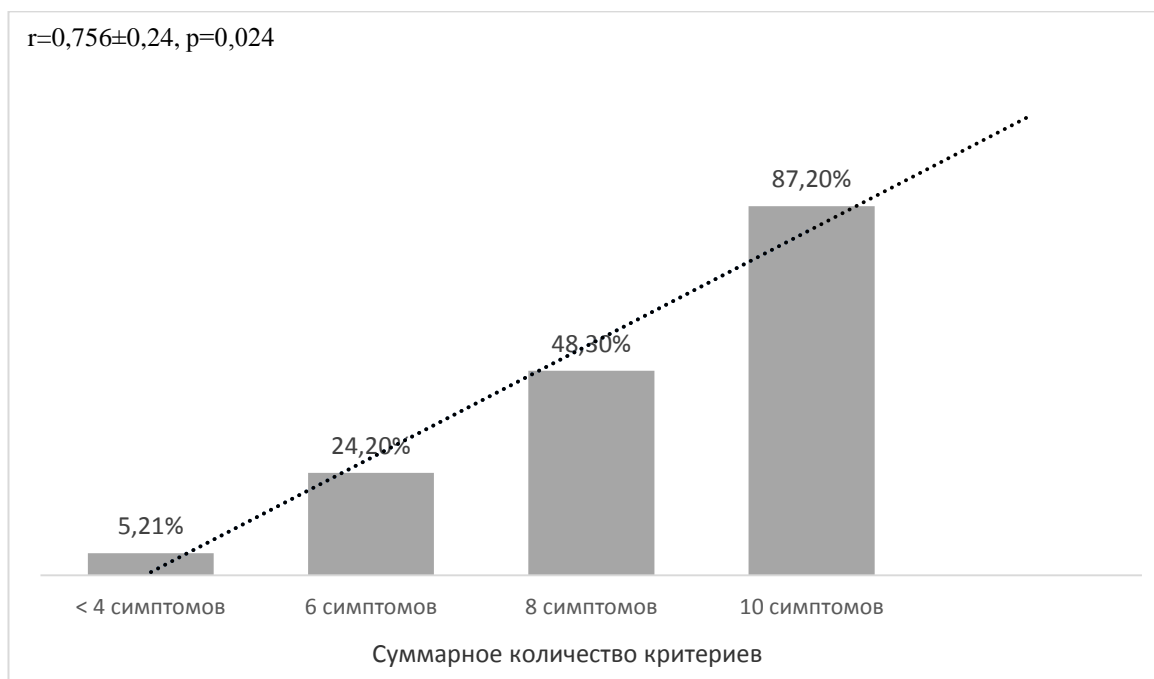
Клинический признак	p	ОШ	95% ДИ
Кровохарканье	<0,0001	2,718	1,005-2,238
Боль в грудной клетке	0,001	0,722	0,181-2,875
Нарушение психики	<0,0001	1,000	0,183-5,460
Набухание шейных вен	<0,0001	0,545	0,093-3,198
Цианоз кожного покрова	0,002	2,250	0,563-8,996
Бледность кожного покрова	0,003	2,252	1,498-7,237
Брадикардия	<0,0001	1,860	0,386-8,956
Тахикардия менее 100 ударов в минуту	0,052	2,475	1,112-5,507
Тахикардия более 100 ударов в минуту	<0,0001	0,375	0,089-1,587
Расщепление 2 тона на легочной артерии	<0,0001	2,210	1,054-8,210
Участие вспомогательной мускулатуры	<0,0001	1,905	0,838-4,329
Одышка более 30 в минуту	<0,0001	0,326	0,077-1,384
Одышка при разговоре	<0,0001	2,609	1,127-6,039
Одышка при нагрузке	<0,0001	14,462	2,893-72,291
Систолическое давление менее 100 мм рт. ст.	<0,0001	0,587	0,325-1,123
Гипотермия менее 36,0 °С	<0,0001	1,155	0,293-7,215
Синкопальное состояние	<0,0001	2,108	0,987-9,546
Стойкая гипотония	<0,0001	2,124	1,356-9,658
Начальный коллапс	<0,0001	3,120	1,257-11,579

Примечание: ОШ рассчитано методом таблиц сопряженности, величина p рассчитана методом хи-квадрат по Мак-Немару для двух дихотомических переменных.

Методу кросстабуляции с последующей оценкой отношению шансов, подверглись симптомы, наиболее часто встречаемые в различных статьях и руководствах. Наиболее клинически значимыми симптомами ТЭЛА явились: кровохарканье, нарушение психического статуса, цианоз кожного покрова, бледность, брадикардия, расщепление II тона на легочной артерии, участие вспомогательной мускулатуры, одышка при нагрузке, синкопальное состояние, стойкая артериальная гипотензия, требующая проведения инфузии вазопрессоров, начальный коллапс. При эмпирическом рассмотрении каждого отдельного такого симптома диагноз ТЭЛА маловероятен, однако их сочетание заставляет констатировать массивное поражение легочного русла.

И действительно, наиболее значимым критерием диагноза ($p < 0,0001$) у исследуемой группы пациентов оказалось суммарное количество традиционных для ТЭЛА симптомов. Подробная характеристика взаимосвязи между количеством критериев и частотой выявления ТЭЛА представлена на рисунке 4.1.

Рисунок 4.1. Взаимосвязь между частотой подтверждения ТЭЛА и суммарным количеством клинических критериев.



При анализе всей выборки обнаружено, что у пациентов, имевших 4 и менее симптома, ТЭЛА диагностирована лишь в 5,21% случаев, а при наличии 10 и более частота подтверждения диагноза увеличивалась до 87,2%.

При анализе взаимосвязи была обнаружена сильная прямая достоверная корреляция между суммарным количеством критериев и частотой подтверждения ТЭЛА ($r=0,756\pm 0,24$; $p=0,024$).

Таблица 4.2. Статистическая значимость отдельных анамнестических данных, результатов инструментального обследования для эмпирической оценки вероятности ТЭЛА

Клинический признак	p	ОШ	95% ДИ
Сердечная недостаточность	<0,0001	1,028	0,468-2,259
Постинфарктный кардиосклероз	<0,0001	1,307	0,478-3,572
Онкологический анамнез	<0,0001	1,340	0,925-3,042
Прием гормональных препаратов	<0,0001	2,287	1,158-6,934
Травма за последние 30 дней	<0,0001	3,200	0,696-14,720
МНО более 2	<0,0001	0,250	0,185-0,337
Импантированный ранее кава-фильтр	<0,0001	0,121	0,090-0,352
ЭКГ признаки перегрузки правых отделов	<0,0001	4,000	1,717-9,317
Рентгенологические признаки пневмонии	<0,0001	1,387	0,509-3,779
Анемия	<0,0001	0,986	0,729-2,457

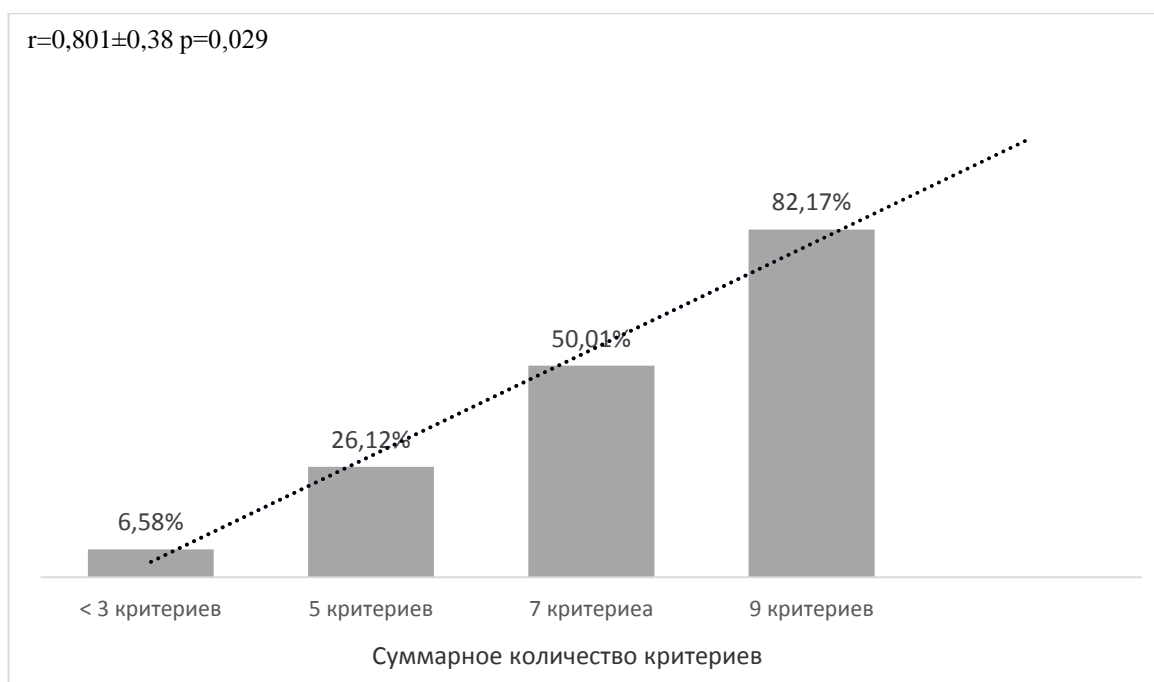
Примечание: ОШ рассчитано методом таблиц сопряженности, величина p рассчитана методом хи-квадрат по Мак-Немару для двух дихотомических переменных.

Сходному анализу мы подвергли различные анамнестические данные, а так же результаты рутинных легкорезализуемых методов обследования. Наиболее значимыми для диагностики ТЭЛА стоит признать перенесенный ранее инфаркт миокарда, наличие онкологического заболевания, прием гормональных препаратов (как глюкокортикостероидов, так и эстроген-прогестероновой группы), наличие травмы за последний месяц. Гораздо

выше шансы подтвердить ТЭЛА с помощью рентгенорадиологических методов у больных с признаками перегрузки правых отделов по данным ЭКГ и при выявлении пневмонии при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки.

Совместное рассмотрение клинических, анамнестических и лабораторных данных, сокращает число критериев для достоверной диагностики (см рис. №4.2)

Рисунок 4.2. Взаимосвязь между частотой подтверждения диагноза ТЭЛА и суммарным количеством критериев.



При анализе всей выборки обнаружено, что у пациентов, имевших 3 и менее критерия, ТЭЛА диагностирована лишь в 6,58% случаев, а при наличии 9 и более - частота подтверждения диагноза увеличивалась до 82,17%.

При анализе взаимосвязи была обнаружена сильная прямая достоверная корреляция между суммарным количеством критериев и частотой диагностирования ТЭЛА ($r=0,801\pm 0,38$; $p=0,029$).

Таким образом, нами выявлен сильный кумулятивный эффект критериев вероятности подтверждения ТЭЛА. Очевидно, что каждый из критериев имеет неравнозначный диагностический «вес» (Beta). Для его оценки мы сформировали регрессионное уравнение, составленное методом логистической регрессии с отбором наиболее значимых факторов риска. В качестве переменных мы использовали наиболее «значимые» критерии.

Таблица №4.3. Характеристика переменных уравнения логистической регрессии для диагностики ТЭЛА

Предиктор	Beta	Стандартная ошибка	p	r	95% ДИ
Кровохарканье	0,223	0,115	0,011	0,223	0,070-0,526
Нарушение психики	0,116	0,117	0,187	0,116	-0,077-0,388
Цианоз кожного покрова	0,255	0,077	0,003	0,003	-0,077-0,388
Бледность кожного покрова	0,063	0,078	0,209	0,063	-0,099-0,209
Расщепление II тона на легочной артерии	-0,168	0,099	0,056	0,168	-0,386-0,005
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	-0,011	0,104	0,897	0,011	-0,218-0,192
Одышка при разговоре	0,200	0,076	0,023	0,200	0,025-0,327
Одышка при нагрузке	0,354	0,136	0,0001	0,354	0,314-0,853
Гипотермия менее 36,0 °С	0,040	0,146	0,648	0,040	-0,222-0,355
Синкопальное состояние	0,256	0,124	0,002	0,241	0,124-0,489
Стойкая артериальная гипотензия	0,258	0,157	0,001	0,256	0,012-0,356
Начальный коллапс	0,312	0,193	0,005	0,312	0,141-0,452
Сердечная недостаточность	0,066	0,078	0,946	0,006	-0,149-0,160
ПИКС	0,052	0,235	0,091	0,241	0,002-0,651
Онкологический анамнез	-0,097	0,441	0,274	0,097	-0,689-0,197
Прием гормональных	-0,203	0,434	0,021	0,203	-0,783- -0,066

препаратов					
Травма за последние 30 дней	0,137	0,439	0,120	0,135	-0,046-0,395
ЭКГ признаки перегрузки правых отделов	0,292	0,424	0,001	0,292	0,110-0,405
Рентгенологические признаки пневмонии	0,056	0,442	0,524	0,056	-0,126-0,247

Примечание: Beta – «вес» признака, стандартная ошибка вычислена для коэффициента B, достоверность коэффициента Beta, r – корреляционная связь, ДИ – доверительный интервал для B/

В представленной таблице каждый критерий оценивался в единичном числе, т.е. без учета взаимного влияния. При этом, размер выборки был достаточным для того, чтобы оценить достоверность влияния признака, так значение p почти для всех рассматриваемых параметров составляет менее 0,01. В результате проведенных вычислений нами получены неоднозначные результаты. Так, такие параметры как кровохарканье (p=0,011; r=0,223), нарушение психики (p=0,187; r=0,116) одышка при разговоре (p=0,023; r=0,200) и нагрузке (p=0,0001; r=0,354), синкопальное состояние (p=0,002; r=0,241), стойкая гипотония (p=0,001; r=0,256), травма в анамнезе (p=0,120; r=0,135) и ЭКГ признаки перегрузки правых отделов (p=0,001; r=0,292) имеют «высокий вес» в диагностической модели. При этом отмечается достаточно сильная достоверная связь, что подтверждается коэффициентом корреляции r и значением p.

С другой стороны такие признаки перегрузки малого круга кровообращения как участие вспомогательной мускулатуры (p=0,897;r=0,011), расщепление II тона (p=0,056; r=0,168 и данные анамнеза – онкологический анамнез (p=0,274;r=0,097), прием гормональных препаратов (p=0,021; r=0,203) получили «отрицательный вклад в модель», т.е. при их регистрации вероятность ТЭЛА снижается. Однако, полученные коэффициенты не являются достоверными, так как в трех из четырех рассматриваемых переменных величина p превышает 0,05.

«Вес», с которым входит тот или иной фактор в модель или уравнение зависит не только от величины корреляции фактора с диагностической переменной, но и от взаимных корреляций факторов друг с другом, так как полезная для прогноза информация, содержащаяся в одной переменной, может быть учтена при включении других. Этот механизм понятен при анализе эмпирических решений. Врач не принимает решение на основании одного лишь признака или симптома, всегда рассматривая их совокупность. Многофакторный анализ представляет собой схожее действие с использованием линейной регрессии. Нелинейное же прогнозирование является потенциально мощным, но практически неприменимым инструментом, вследствие предложения любой диагностической модели об аддитивности признаков.

Для оценки взаимного влияния нами был выполнен линейный многофакторный анализ, результаты которого представлены ниже (табл. 4.4.).

Таблица №4.4. Характеристика переменных уравнения логистической регрессии при многофакторном анализе для диагностики ТЭЛА

Предиктор	Beta	Стандартная ошибка	P	95% ДИ
Кровохарканье	0,167	0,125	0,077	-0,025-0,473
Нарушение психики	-0,036	0,158	0,761	-0,361-0,265
Цианоз кожного покрова	0,245	0,079	0,006	0,065-0,377
Бледность кожного покрова	0,040	0,083	0,423	-0,129-0,199
Расщепление II тона	-0,331	0,099	0,001	-0,593--0,158
Участие вспомогательной мускулатуры	-0,055	0,110	0,675	-0,218-0,192
Одышка при разговоре	0,113	0,074	0,182	-0,047-0,246
Одышка при нагрузке	0,262	0,176	0,02	0,159-0,704
Гипотермия менее 36,0 °С	0,032	0,146	0,763	-0,296-0,402
Синкопальное состояние	0,121	0,052	0,009	0,120-0,498
Стойкая гипотония	0,201	0,101	0,040	0,094-0,351

Начальный коллапс	0,111	0,057	0,021	0,096-0,488
Сердечная недостаточность	-0,065	0,024	0,321	-0,023-0,298
ПИКС	0,061	0,235	0,217	0,002-0,651
Онкологический анамнез	-0,376	0,220	0,063	-0,773-0,020
Прием гормональных препаратов	0,122	0,056	0,001	0,102- 0,203
Травма за последние 30 дней	0,026	0,109	0,760	-0,182-0,249
ЭКГ признаки перегрузки правых отделов	0,184	0,085	0,032	0,016-0,351
Рентгенологические признаки пневмонии	0,067	0,093	0,063	-0,118-0,251

Примечание: Beta – «вес» признака, стандартная ошибка вычислена для коэффициента B, достоверность коэффициента Beta, ДИ – доверительный интервал для коэффициента B

При многофакторном линейном анализе нами получены разнородные данные, однако основные тенденции сохранились. По прежнему, «отрицательный вес» имели те же признаки, что и при линейном прогнозе по одному признаку, однако их «значимость» несколько уменьшилась. Достоверность указанных параметров также находилась вне поля значимости.

Полученные данные явились основой составления матрицы для выяснения экспертного мнения. Опираясь на полученные данные коэффициента Beta каждому из признаков были присвоены баллы, имеющие положительное или отрицательное значение (см табл. 4.5).

Таблица №4.5. Матрица решений о наличии ТЭЛА.

Факторы в пользу диагноза ТЭЛА	ЛР	Факторы, опровергающие диагноз ТЭЛА	ЛР
Кровохарканье	1,5	Расщепление II тона	-3
Нарушение психики	0	Участие вспомогательной мускулатуры	-0,5
Цианоз кожного покрова	2	Онкологический анамнез	-3
Бледность кожного покрова	0	Прием гормональных препаратов	-1
Одышка при разговоре	1		
Одышка при нагрузке	2		
Гипотермия менее 36,0 °С	0		
Синкопальное состояние	1		
Стойкая гипотония	2		
Начальный коллапс	1		
Сердечная недостаточность в анамнезе	0		
ПИКС в анамнезе	0		
Травма за последние 30 дней	0		
ЭКГ признаки перегрузки правых отделов	2		
Рентгенологические признаки пневмонии	0		

Примечание: ЛР – «весовая» оценка по данным линейной регрессии.

Следующим этапом после формирования матрицы нам предстояло отобрать экспертную группу с числом участников не менее 20. Одним из основных требований являлось наличие не менее 6 разных центров, т.е. не больше трех экспертов из одного медицинского центра.

В качестве основного методологического подхода нами был принят RAND/UCLA (**R**esearch **and** **D**evelopment / **U**niversity of **C**alifornia, **L**os **A**ngeles), широко применяемый в качестве инструмента для оценки неизмеримых параметров за пределами доказательств [2,3] Этот метод использует комплексные обзоры литературы, качественную и

количественную оценку того или иного явления в клинических условиях. Метод предполагает дистанционную работу экспертов с периодическими встречами для обсуждения возникших вопросов. При этом мнение члена комиссии открыто, а решение возникших разногласий происходит при личных встречах.

Данный метод имеет ряд описанных недостатков. Основным является отсутствие анонимности, а соответственно и наличие высокого риска «навязанного авторитетного мнения». Для решения этого вопроса мы использовали метод RAND/UCLA в модификации Дельфийской методики.

Как метод экспертного прогнозирования Дельфи был разработан в 1950-е годы в корпорации RAND и впервые для широкого ознакомления опубликован в работе Т.Гордона и О.Хелмера в 1964 году [1]. Первоначально метод предназначался для повышения согласованности мнений экспертов относительно обобщенной групповой оценки или суждения.

Группу экспертов называли «жюри», последовательно проводимые опросы – «турами», опросные документы с дополнительной информацией и аргументацией оценок предыдущего тура – «анкетами». Проведенные T/ Gordon et O. Helmer экспериментальные исследования точности и надежности метода Дельфи и схожести его результатов при повторных опросах давали эмпирические рекомендации по числу туров от двух до четырех. Большее число туров существенно не улучшало согласованность результатов, было психологически затруднительно для экспертов. По мере дальнейшего развития экспертного прогнозирования возможности дельфийского метода изменялись и становились более разнообразными, но сохранялся многотуровый характер опроса. К основным преимуществам метода относятся: быстрое достижение консенсуса, отсутствие влияние географического положения, широкий охват компетенций, избежание группового мышления, достоверность.

В первом туре опроса 20 экспертам по электронной почте были высланы анкеты, в которых помимо матриц, содержалась следующая информация: 1) цели и условия проводимого опроса 2) описание процедуры работы с опросными листами 3) критерии оценки 4) использование результатов опроса.

Экспертам было предложено ознакомиться с балльной оценкой критериев полученной методом логистической регрессии. Каждый член жюри мог не согласиться с имеющимися данными, но должен был предложить свой аргументированный вариант. Более того, за каждым из членов сохранялось право внесения собственных критериев, опять же с наличием весомых доводов.

После рассылки первичных анкет все эксперты выразили свое согласие на участие в опросе. Контрольный срок с первичными анкетами тура был установлен в 30 дней. Через месяц нами было получено 18 анкет. На первом этапе сформировалась группа экспертов, перед которыми выдвигался комплекс задач (древо целей) и предлагается выставить свои оценки (в баллах) каждому элементу (фактору), влияющему на решение поставленных задач. Если эксперт оценил «вес» фактора как отрицательный, то балльная оценка критерия со знаком “-”.

Мнения экспертов обобщаются с помощью формулы:

$$\bar{X}_j = \frac{\sum_{i=1}^m X_{ij} \cdot K_i}{\sum_{i=1}^m K_i}$$

X_{ij} – оценка относительной важности (в баллах), выставленная i -м экспертом j -му элементу;

K_i – коэффициент компетентности i -го эксперта, учитывающий степень знакомства с обсуждаемым вопросом (Кз). В качестве такого параметра нами был выбран стаж работы. K_a – аргументированность ответа

(количество обоснованных экспертов замечаний). Таким образом, K_i является постоянным коэффициентом, рассчитываемым при начале исследования в I туре.

$$K_i = \frac{K_z + K_a}{2}$$

- $i = 1...m$ – номера экспертов;
- m – число экспертов;
- $j = 1...n$ – номера изучаемых элементов;
- n – число элементов дерева целей.

Рамки значений ответа ограничивались 10 баллами. Чем больше \bar{X}_j , тем важнее элемент. Надежность результата определяли с помощью среднеквадратичного отклонения экспертных оценок. Чем меньше дисперсия, тем согласованнее ответы и надежнее результат.

После окончания первого тура нами были получены следующие результаты. Фактически все эксперты высказали несогласие с формированием «дерева решений», в результате чего оно было нами переформировано.

Таблица №4.6. Матрица после первого тура.

Критерии диагноза ТЭЛА	X_{ij}	Дисперсия
Ожирение	3,4	1,5
Диагностированное онкозаболевание	8,4	3,4
Операция в течение последнего месяца	7,3	2,5
Иммобилизация	8,2	2,0
Цианоз лица, губ	5,4	3,2
Тахикардия более 100	8,1	2,4
Одышка при нагрузке	6,6	1,5
Синкопе	5,4	2,6
ТЭЛА в анамнезе	4,3	2,9
ТГВ в анамнезе	6,3	2,4

Ранее имплантированный кава-фильтр	7,6	4,8
Набухание шеных вен	6,8	3,9
Клиника ТГВ	8,2	1,2

Представленная матрица демонстрирует насколько кардинально мнение экспертов не соответствовало решению логарифмического уравнения. Большинство параметров были удалены экспертами единогласно, добавление новых также прошло без прений. При внимательном анализе, четко определяется *habitus* больного ТЭЛА, не только его клинической симптоматики, но и данных анамнеза.

С нашей стороны наибольшее сложности составило включение в матрицу параметра «клиника ТГВ». Но, тоже самое было подтверждено, и нашими исследованиями. При наличии верифицированного венозного тромбоза, уже имеющиеся диагностические шкалы даже на нашей выборке показывали высокую эффективность.

Того единодушия, которое демонстрировали эксперты в изменении матрицы, не наблюдалось в балльной оценке параметров, о чем свидетельствуют показатели дисперсии.

При такой разбросанности мнений знакомили с противоположными точками зрения и их обоснованием. Затем каждому эксперту предлагалось изменить свою оценку. И вся процедура повторялась заново до тех пор, пока оценки не сблизилась настолько, чтобы их средняя могла считаться надежной.

Всего было проведено 3 тура. После 3 тура мнения экспертов были достаточно близки, о чем свидетельствуют показатели среднеквадратичного отклонения.

Таблица № 4.7. Матрица после проведения III тура.

Критерии диагноза ТЭЛА	Баллы	Дисперсия
Диагностированное онкозаболевание	7	0,5
Операция в течение последнего месяца	7	1,0
Иммобилизация	6	0,3
Цианоз лица, губ	8	0,2
Тахикардия более 100	9	1,1
Одышка при нагрузке	9	1,5
Синкопе	7	0,5
ТЭЛА в анамнезе	3	0,7
ТГВ в анамнезе	9	0,9
Набухание шеных вен	8	1,3
Клиника ТГВ	9	0,6
Прием гормональных препаратов	9	2,5

Необходимо отметить, что проведенное исследование имеет ряд ограничений. К началу третьего тура из 20 экспертов выразивших согласие на участие, заполненные анкеты третьего тура выслали лишь 8. По правилам проведения методики, мы не могли настаивать на получении ответов. Эксперт должен быть заинтересован в безвозмездном проведении исследования, давление на эксперта не допускается. Вторым ограничением, явилась географическая близость экспертов, т.е. фактически в разработке приняли участие лишь 3 центра.

Для удобства использования диагностического правила количество баллов каждого признака было кратно уменьшено. Результирующая «пограничная» переменная была получена методом кластерного анализа по К

средним, при этом собственно распределение происходило на 2 группы – ТЭЛА вероятна и ТЭЛА маловероятна.

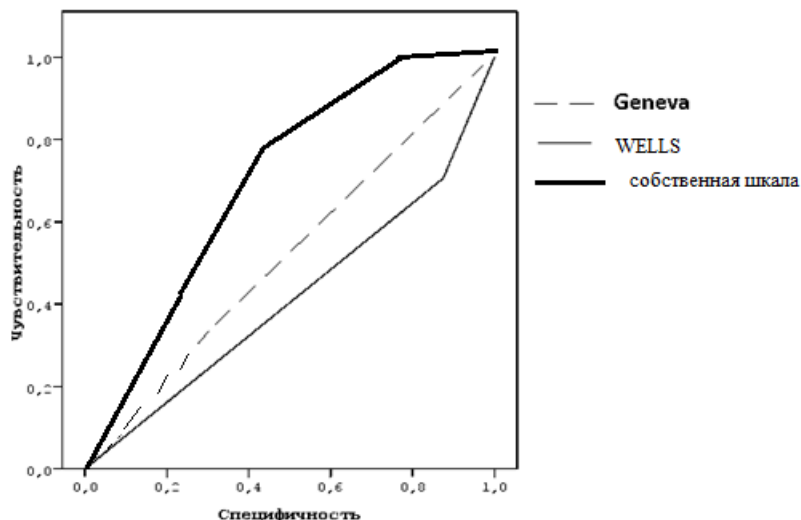
Таблица №4.8. Балльная оценка вероятности ТЭЛА.

Критерии диагноза ТЭЛА	Баллы
Диагностированное онкозаболевание	1,5
Операция в течение последнего месяца	1,5
Иммобилизация	2
Цианоз лица, губ	2,5
Тахикардия более 100	3
Одышка при нагрузке	3
Синкопе	2,5
ТЭЛА в анамнезе	1
ТГВ в анамнезе	3
Набухание шейных вен	2,5
Клиника ТГВ	3
Прием гормональных препаратов	3

Примечание: При сумме баллов 10 и более диагноз ТЭЛА вероятен.

Мы попытались оценить работоспособность предложенной модели с помощью ROC-кривых и подсчета UC-площади. Для избежания эффекта авторешаемости, проверка была осуществлена на 20 сторонних пациентах.

Рисунок № 3. ROC-кривая для шкал вероятности ТЭЛА



Нами получены следующие результаты. UC- площадь для шкалы Wells составляла 42,8% и 51,2% для пересмотренной шкалы Geneva. Диагностическая ценность разработанной нами шкалы составила – 72,4%.

Разработка шкалы вероятности летального исхода.

Руководствуясь теми же методами и принципами нами была разработана шкала летального исхода ТЭЛА. Анализу были подвергнуты рутинные показатели, легко реализуемые в условиях любого стационара. Ниже представлена статистическая значимость каждого фактора с позиции отношения шансов (см табл. 4.9.)

Таблица 4.9. Статистическая значимость отдельных факторов для эмпирической оценки вероятности летального исхода.

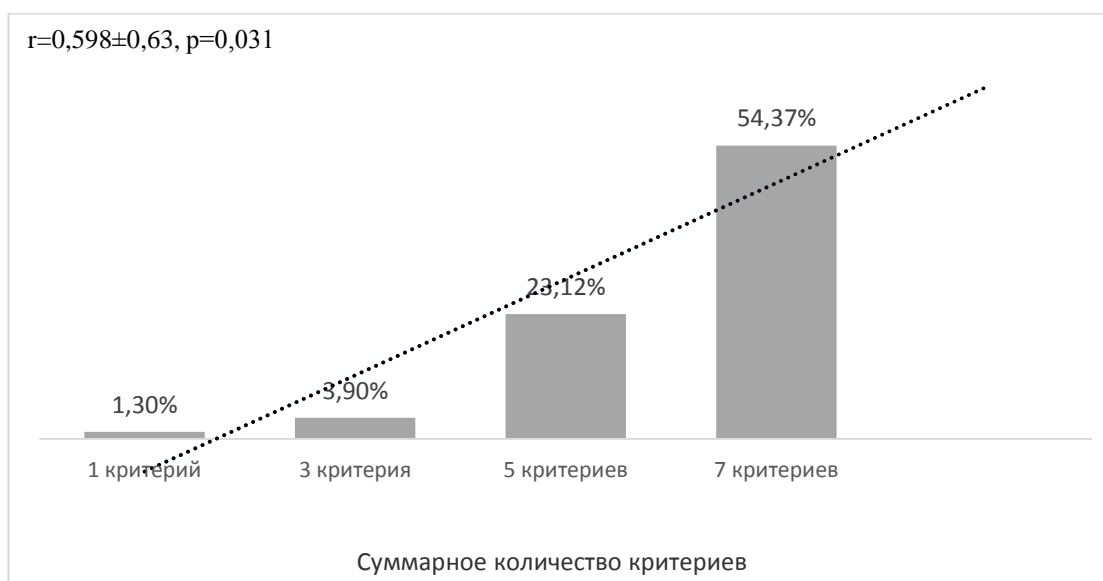
Клинический признак	p	ОШ	95% ДИ
Сердечная недостаточность в анамнезе	<0,0001	0,250	0,052-1,206
Тахикардия ≥ 100	0,648	3,682	0,851-15,929
Расщепление II тона	0,019	2,829	0,756-10,579
Одышка ≥ 30	0,607	4,185	0,736-23,805
Оксигенация ≤ 90 без инсуффляции O ₂	0,065	13,000	1,634-103,427
Пульсация шейных вен	0,383	3,058	0,720-12,990
Выраженный цианоз	0,0001	2,045	0,590-7,095
ПИКС	0,839	0,009	0,170-4,115
Хронические заболевания легких	0,003	2,262	0,612-8,362
Нарушение психического статуса	1,167	0,405	0,326-8,511

Примечание: ОШ рассчитано методом таблиц сопряженности, величина p рассчитана методом хи-квадрат по Мак-Немару для двух дихотомических переменных.

Как демонстрируют приведенные данные, наибольшими значениями обладают «гипоксические симптомы» и симптомы перегрузки правых отделов сердца. Каждый из них не представляет собой особой прогностической ценности и встречается у многих больных с массивной ТЭЛА, однако их сочетание свидетельствует о наличии большого объема поражения легочного русла, требующего агрессивной терапии ($p < 0,0001$). Подробная характеристика взаимосвязи между количеством критериев и частотой летального исхода ТЭЛА представлена на рисунке 4.

При анализе взаимосвязи была обнаружена сильная прямая достоверная корреляция между суммарным количеством критериев и частотой подтверждения ТЭЛА ($r = 0,598 \pm 0,63$; $p = 0,031$).

Рисунок 4. Взаимосвязь между частотой подтверждения ТЭЛА и суммарным количеством клинических критериев.



Для его оценки прогностического «веса» каждого из критериев мы сформировали регрессионное уравнение, составленное методом логистической регрессии с пошаговым отбором наиболее значимых факторов риска. В качестве переменных мы использовали наиболее «значимые» критерии.

Таблица №4.10. Характеристика переменных уравнения логистической регрессии для диагностики ТЭЛА

Предиктор	Beta	Стандартная ошибка	P	r	95% ДИ
Сердечная недостаточность в анамнезе	-0,162	0,049	0,066	0,162	0,060-0,190
Тахикардия ≥ 100	0,164	0,078	0,065	0,116	-0,010-0,300
Расщепление II тона	0,140	0,063	0,111	0,140	-0,024-0,255
Одышка ≥ 30	0,063	0,078	0,209	0,063	-0,099-0,209
Оксигенация ≤ 90 без	0,266	0,137	0,002	0,266	0,157-0,700

инсуффляции O ₂					
Пульсация шейных вен	0,138	0,074	0,116	0,138	-0,029-0,264
Выраженный цианоз	0,101	0,050	0,279	0,101	-0,042-0,157
Хронические заболевания легких	0,110	0,059	0,214	0,110	-0,043-0,192
Нарушение психического статуса	0,054	0,075	0,539	0,054	-0,102-0,194

Примечание: Beta – «вес» признака, стандартная ошибка вычислена для коэффициента B, достоверность коэффициента Beta, r – корреляционная связь, ДИ – доверительный интервал для B/

В представленной таблице каждый критерий оценивали самостоятельно, без учета взаимного влияния. При этом отмечается достаточно сильная достоверная связь, что подтверждается коэффициентом корреляции r, однако убедительных признаков ее достоверности не получено. Это обстоятельство может быть обусловлено как малым размером выборки, так и равным весом каждого из рассматриваемых факторов по отдельности. Для оценки взаимного влияния нами был выполнен линейный многофакторный анализ, результаты которого представлены ниже (табл. 4.4.).

Таблица №4.11. Характеристика переменных уравнения логистической регрессии при многофакторном анализе риска летального исхода ТЭЛА

Предиктор	Beta	Стандартная ошибка	P	95% ДИ
Сердечная недостаточность в анамнезе	0,211	0,050	0,021	-0,218-0,235
Тахикардия ≥ 100	0,042	0,094	0,689	-0,148-0,223
Расщепление II тона	0,041	0,069	0,671	-0,107-0,165
Одышка ≥ 30	0,033	0,114	0,733	-0,186-0,264
Оксигенация ≤ 90 без инсуффляции O ₂	0,253	0,231	0,042	-0,053-0,249
Пульсация шейных вен	0,116	0,076	0,116	-0,029-0,264

Выраженный цианоз	0,070	0,052	0,438	-0,062-0,143
Хронические заболевания легких	0,145	0,062	0,119	-0,026-0,222
Нарушение психического статуса	0,119	0,084	0,232	-0,026-0,216

Примечание: Beta – «вес» признака, стандартная ошибка вычислена для коэффициента B, достоверность коэффициента Beta, ДИ – доверительный интервал для коэффициента B

После проведение многофакторного анализа, результаты несколько изменились. Все признаки приобрели положительный вес для прогнозирования. Наибольшим «весом» обладал критерий «оксигенация менее 90%», при этом результат был достоверен. Остальные же параметры в основном находилась вне поля значимости.

Полученные данные явились основой составления матрицы для выяснения экспертного мнения. Опираясь на полученные данные коэффициента Beta каждому из признаков были присвоены баллы, имеющие положительное или отрицательное значение (см табл. 4.12).

Таблица №4.12. Матрица решений первого тура

Критерии	Баллы
Сердечная недостаточность в анамнезе	2
Тахикардия ≥ 100	0,5
Набухание шейных вен	2
Расщепление II тона	0,5
Одышка ≥ 30	0,5
Оксигенация ≤ 90 % без инсуфляции кислорода	2
Выраженный цианоз	0,5
Хронические заболевания легких	2
Нарушение психического статуса	2

Анкета, содержащая матрицу, была разослана экспертам и через 30 дней нами были получены следующие результаты. Экспертной группой фактически единогласно было решено удалить параметр «хронические заболевания легких», в остальном «древо решений» не претерпело изменений. (см табл. 4.13).

Таблица №4.13. Матрица после первого тура.

Критерии диагноза ТЭЛА	X_{ij}	Дисперсия
Сердечная недостаточность в анамнезе	2,5	1,9
Тахикардия ≥ 100	6,8	3,2
Набухание шейных вен	2,1	0,8
Расщепление II тона	7,6	3,4
Одышка ≥ 30	8,1	2,7
Оксигенация ≤ 90 без инсуффляции кислорода	8,4	2,6
Выраженный цианоз	7,3	3,8
Нарушение психического статуса	2,6	1,2

Полученные данные так же подчеркивают несогласие экспертов с решением логарифмического уравнения, однако в обоих случаях, наибольший вес придается гипоксигенации.

Всего было проведено 3 тура. После 3 тура мнения экспертов были достаточно близки, о чем свидетельствуют показатели среднеквадратичного отклонения.

Таблица №4.14 Шкала стратификации риска летального исхода при верифицированной ТЭЛА.

Критерии	Баллы	Дисперсия
Сердечная недостаточность в анамнезе	3	0,2
Тахикардия ≥ 100	7	0,6
Набухание шейных вен	3	0,1
Расщепление II тона	9	0,2
Одышка ≥ 30	8	0,4
Оксигенация ≤ 90 без инсуффляции кислорода	8	0,4
Пульсация шейных вен	6	0,3
Выраженный цианоз	7	0,3

Примечание: При сумме баллов более 13 – высокий риск летального исхода.

При разработке этой шкалы мы испытывали те же ограничения, что и при моделировании диагностической вероятности ТЭЛА.

Результирующая «пограничная» переменная была получена методом кластерного анализа по К средним, при этом собственно распределение происходило на 2 группы – вероятность летального исхода высокая/вероятность летального исхода низкая. Пограничное значение – 13 баллов.

При оценке работоспособности предложенной модели с помощью ROC-кривых и подсчета UC-площади полученные данные значимо не отличались от показателей PESI и составляли 76,3% ($p=0,438$). Однако, в качестве основного преимущества нашей модели следует назвать меньшее количество параметров необходимое для подсчета риска фатального исхода ТЭЛА.

Та гибридная методика, которую использовали мы для разработки систем моделирования, показала весьма интересные результаты. В большинстве случаев эксперты устраняли значимые параметры, рассчитанные методом логистической регрессии, добавляя свои, не вошедшие в уравнение. При этом нужно отметить, что через 3 тура опроса, полученные значения решения весьма эффективны для использования в рутинной клинической практике.

Заключение

Эффективное лечение тромбоэмболии легочных артерий определяется своевременностью диагностики и точностью прогноза осложнений заболевания. Решение этих задач является общемедицинской проблемой, распространяющейся на любые нозологические формы. Существующее множество диагностических и прогностических шкал, призванных служить эффективными инструментами диагностики и лечения, отражает разнополярность мнений их авторов, и не позволяет утверждать о наличии универсального подхода. Более того, для разработки различных систем моделирования того или иного заболевания используют различные алгоритмы их создания – от простого метода эмпирической подборки до сложных многофакторных нелинейных уравнений. Краеугольным камнем современной диагностической парадигмы не только ТЭЛА но и других патологических состояний, явилась теорема Байеса, которая позволяет определить вероятность какого-либо события при условии, что произошло другое статистически взаимозависимое с ним событие. Формула Байеса позволяет по известному факту события вычислить вероятность того, что оно было вызвано данной причиной. Как правило, подобные модели выстраивают статистическую иерархию вероятностей, определяя дальнейшие шаги врача. Исследование PLOPED явилось фундаментом реализации задачи прогнозирования и моделирования ТЭЛА, дав толчок к развитию различных предиктивных систем. Предложенное в 1986 году Hoellerich et al, состояло из восьми пунктов и было первоначально рассчитано и подтверждено лишь локально на небольшой выборке. Хотя предложенная модель и не была валидизированна, она послужила основанием для разработки других, более совершенных моделей. В настоящее время наибольшее распространение для оценки вероятности диагноза тромбоэмболии легочных артерий получили две из них – шкалы Wells и пересмотренная Geneva. Обе шкалы основаны на учете клинических признаков. На основании этого производится распределение больных с

подозрением на ТЭЛА по уровням клинической вероятности диагноза соответствует частоте его подтверждения (при низкой клинической вероятности - в 9% случаев, при промежуточной - в 30%, при высокой вероятности - в 68%) [4,5,6]. Такое разделение позволяет осуществить дифференциальный подход к алгоритму использования различных диагностических и лечебных средств.

Для оценки эффективности подобных интегральных систем нами был проведен анализ клинической ситуации у 130 пациентов, доставленных с направительным диагнозом тромбоэмболия легочных артерий. Все больным наряду с физикальным осмотром, были проведены рутинные методы обследования (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки). При отсутствии подтверждения альтернативного диагноза на первичном этапе диагностики, всем больным выполнялась верификация не только объема поражения малого круга, но и ее источника. Таким, образом, в первые часы с момента поступления больного диагноз был установлен. При этом ТЭЛА подтвердилась у 96 пациентов. Нами получены следующие результаты эффективности диагностических шкал. Так, UC-площадь для шкалы Wells составляла 42,8% и 51,2% для пересмотренной шкалы Geneva. Сравнение AUC между кривыми не показали существенных различий ($p=0,1$). Полученные данные, к сожалению, не позволяют назвать использованные модели достоверными. Мы связываем это обстоятельство с несколькими фактами.

В связи с полученными неудовлетворительными результатами мы предприняли попытку ранжирования балльной оценки в зависимости от объема эмболического поражения.

При этом нами выявлена достаточно высокая эффективность обеих интегральных шкал. Для шкалы Wells значение составило $6,45 \pm 0,51$ баллов, для модифицированной Geneva – $10,36 \pm 0,83$. Полученные результаты

показывают возможность определения высокой вероятности ТЭЛА при массивном ее характере. При проецировании этих диагностических правил на всю совокупность больных, результат «размывается» и обоснованно судить о вероятности ТЭЛА уже не представляется возможным. Так, нами не получено достоверных отличий значений в группе немассивной тромбоэмболии от группы, где клиническая картина была обусловлена другой патологией как для шкалы Wells так и для шкалы Geneva. При использовании верифицированного ТГВ в качестве ранжа групп, эффективность шкал оказалась еще более высокой $7,23 \pm 1,2$ баллов для шкалы Wells и $11,41 \pm 0,9$ балла для Geneva. Данные, полученные при построении ROC-кривых, также демонстрируют высокую эффективность диагностических шкал при использовании их после ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей. UC-площадь для шкалы Wells составила 0,71, а для Geneva 0,76. Таким образом, работоспособность диагностических шкал во многом зависит от условий их применения. Результаты, полученные при оценке эффективности предсказания риска летального исхода шкалой PESI оказались более впечатляющими. UC-площадь ROC-кривой PESI составила 72,4%, что не имеет достоверных отличий с эффективностью, полученной при анализе другими авторами.

Нами была предпринята попытка формирования собственной диагностической и предикционной шкал, при создании которой наряду с математическими инструментами оценки мы использовали экспертное мнение. Изолированный опрос экспертов кажется малоинформативным из-за неизбежной субъективности. Чтобы избежать этого наряду с методами описательной статистики и логистической регрессии, мы использовали особые приемы опроса. Основными требованиями, которые мы выдвинули к будущей диагностической модели, были легкость подсчета, достоверность использования и двухуровневая градация результата, основанная на дихотомическом принципе.

Первым этапом нами была создана анкета, содержащая в себе вопросы о «весе» того или иного признака диагностики и оценки риска летального исхода ТЭЛА. Для этого методами описательной статистики и логистической регрессии нами было составлено уравнение. Значение каждой переменной, полученной при многофакторном линейном анализе представлено для анализа экспертами.

В качестве основного методологического подхода нами был принят RAND/UCLA, широко применяемый в качестве инструмента для оценки неизмеримых параметров за пределами доказательств. Этот метод использует комплексные обзоры литературы, качественную и количественную оценку того или иного явления в клинических условиях. Метод предполагает дистанционную работу экспертов с периодическими встречами для обсуждения возникших вопросов. При этом мнение члена комиссии открыто, а решение возникших разногласий происходит при личных встречах.

Данный метод имеет ряд описанных недостатков. Основным является отсутствие анонимности, а соответственно и наличие высокого риска «навязанного авторитетного мнения». Для решения этого вопроса мы использовали метод RAND/UCLA в модификации Дельфийской методики, подразумевающей анонимность мнения эксперта с возможностью корректировки не только балльного значения признака, но и внесение дополнительных критериев. В первом туре опроса 20 экспертам по электронной почте были высланы анкеты. Экспертам было предложено ознакомиться с балльной оценкой критериев полученной методом логистической регрессии. Каждый член жюри мог не согласиться с имеющимися данными, но должен был предложить свой аргументированный вариант. Более того, за каждым из членов сохранялось право внесения собственных критериев, опять же с наличием весомых доводов. При выраженном отличии мнений знакомили с противоположными точками зрения и их обоснованием. Затем каждому эксперту предлагалось изменить

свою оценку. И вся процедура повторялась заново до тех пор, пока оценки не сблизились настолько, чтобы их средняя могла считаться надежной. Всего было проведено 3 тура, в результате которых были получены соответствующие шкалы. При оценке работоспособности предложенной модели с помощью ROC-кривых и подсчета UC-площади для шкалы вероятности ТЭЛА эффективность составляла – 72,4%, для оценки риска летального исхода 76,3%.

Из клинического опыта врач хорошо знаком с индуктивным походом дифференциального диагноза - указать вероятность различных заболеваний, на основании имеющихся у пациента признаков, симптомов и лабораторных результатов. Дедукция более определенная и «объективная», но менее полезная, чем индукция. К. Поррет [133] предложил полностью удалять формальную индукцию и использовать только дедуктивные элементы науки. R. Carnap пытался использовать противоположную стратегию – сделать индуктивные компоненты логически настолько же последовательными, как и дедуктивные компоненты [134,135]. Оба не достигли успеха в создании рабочей модели того, как должна работать наука, и их провалы продемонстрировали, что при решении проблемы моделирования и прогнозирования необходимо использование обоих подходов. Использование гибридной методики создания шкалы позволило нам добиться результатов сравнимых и даже превышающих по качеству валидизированные западные шкалы.

Выводы

1. Клиническая симптоматика тромбоемболии легочных артерий чрезвычайно разнообразна, что не позволяет выделить отдельные патогномоничные симптомы заболевания. Выявление источника эмболии является первоочередной задачей, позволяя повысить эффективность клинической диагностики. Совокупность признаков перегрузки правых отделов сердца и симптомов тромбоза глубоких вен нижних конечностей значительно увеличивает вероятность массивной тромбоемболии.
2. Качество диагностики и прогноза легочной эмболии можно повысить при использовании математических моделей, однако чувствительность диагностической шкалы Wells и модифицированной шкалы Geneva при немассивных формах заболевания оказалась недостаточна. Для шкалы Wells при верифицированной ТЭЛА значение составляло $4,41 \pm 0,57$, по женеvской шкале $6,17 \pm 0,63$ балла, при альтернативном диагнозе $4,18 \pm 0,87$ и $6,14 \pm 1,3$ баллов соответственно.
3. Модели, разработанные нами с использованием линейной регрессии и RAND/UCLA метода с применением дельфийской методики, продемонстрировали лучшие результаты. Эффективность шкалы Wells составляла 42,8% и 51,2% для пересмотренной шкалы Geneva. Диагностическая ценность разработанной нами шкалы составила – 72,4%, эффективность прогностической шкалы – 76,3%.
4. Использование наряду с физикальным осмотром таких рутинных методов как ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки позволяет выделить группу пациентов, которые не нуждаются в визуализации легочного сосудистого русла. При обоснованном подозрении на тромбоемболию легочных артерий визуализация легочного русла является обязательным мероприятием и лишь в случае высокой вероятности эмболии и значительного риска быстрого летального

исхода возможно проведение агрессивных методов лечения без использования дополнительного обследования.

Практические рекомендации

1. Обследование больных с подозрением на ТЭЛА следует начинать с физикального осмотра и выяснения анамнестических данных. Использование шкалы Wells и модифицированной шкалы Geneva неэффективно. Разработанная нами шкала вероятности ТЭЛА показала более высокую эффективность и может быть применена в рутинной клинической практике.
2. Инструментальное обследование больных с подозрением на ТЭЛА следует начинать с электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, что позволяет выявить пациентов, не нуждающихся в проведении рентгенрадиологических методов верификации диагноза.
3. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей является обязательным диагностическим мероприятием, позволяющим значительно улучшить качество диагностики. При отсутствии периферического венозного тромбоза диагноз ТЭЛА маловероятен.
4. Для оценки риска летального исхода возможно как использование шкалы PESI, так и разработанной нами шкалы.
5. Независимо от клинических проявлений тромбоэмболии легочных артерий больным требуется проведение визуализации легочного русла для уточнения объема поражения и лишь в случае высокого риска летального исхода возможно проведение агрессивных методов лечения без использования дополнительного обследования.

Список литературы.

1. Steven N. Goodman Toward Evidence-Based Medical Statistics. 1: The P Value Fallacy *Ann Intern Med.* 1999;130:995-1004.
2. Moye' L. End-point interpretation in clinical trials: the case for discipline. *Control Clin Trials.* 1999;20:40-9.
3. Fisher LD. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process: the FDA paradigm and reflections on hypothesis testing. *Control Clin Trials.* 1999;20:16-39.
4. Fisher L, Moye' L. Carvedilol and the Food and Drug Administration (FDA) approval process: an introduction. *Control Clin Trials.* 1999;20:1-15.
5. Fisher LD. Comments on Bayesian and frequentist analysis and interpretation of clinical trials. *Control Clin Trials.* 1996;17:423-34.
6. Brophy JM, Joseph L. Placing trials in context using Bayesian analysis. GUSTO revisited by Reverend Bayes. *JAMA.* 1995;273:871-5.
7. Wulff HR, Anderson B, Brandenhoff P, Guttler F. What do doctors know about statistics? *Stat Med.* 1987;6:3-10.
8. Borak J, Veilleux S. Errors of intuitive logic among physicians. *Soc Sci Med.* 1982;16:1939-47.
9. Concato J, Feinstein AE, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med.* 1993;118:201-10.
10. Richard H. White. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:I-4-I-8.
11. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19–25.
12. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration.* 2003 Jan-Feb;70(1):7-30.
13. The Columbus Investigators Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657–62.
14. Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–9.
15. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–8.

16. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445–53.
17. Kniffin Jr WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson Jr FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861–6.
18. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Molombe-Rague S, Durieu I, Nony P, Sanson C, Boissel JP. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–60.
19. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3431–6.
20. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, Lerner RG, Hall J, Sparling T, Brettell HR. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975–82.
21. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997; 337: 663–9.
22. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1711–7.
23. Siddique RM, Siddique MI, Connors Jr AF, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2343–7.
24. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259–70.
25. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *American J Med* 1971; 81: 175–85.
26. Rosen MP, Sands DZ, Moris J, Drake W, Davis RB. Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? *Acad Med* 2000; 75: 1199–205.

27. Morabia A, Steinig-Stamm M, Unger P, Slosman D, Schneider P, Perrier A, Junod AF. Applicability of decision analysis to everyday clinical practice. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 496–502.
28. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P, Girolami A, Ginsberg JS. A simple clinical model for the diagnosis of deep vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med* 1998; 243: 15–23.
29. Bigaroni A, Perrier A, Bounameaux H. Is clinical probability assessment of deep vein thrombosis by a score really standardised? *Thromb Haemost* 2000; 83: 788–9.
30. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med* 2000; 247: 249–54.
31. Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B. Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative d-dimer testing. *Am J Med* 2002; 112: 198–203.
32. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–9.
33. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, Revel M, Carette M, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multi-centre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914–20.
34. Perrier A, Miron M, Desmarais S, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger P, Junod A, Patenaude J, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 512–6.
35. Barghouth G, Yersin B, Boubaker A, Doenz F, Schnyder P, Delaloye AB. Combination of clinical and V/Q scan assessment for the diagnosis of pulmonary embolism: a 2-year outcome prospective study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1280–5.
36. Sanson B, Lijmer J, MacGillavay M, Turkstra F, Prins MH, Buller HR. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 199–203.
37. Nilsson T, Mare K, Carlsson A. Value of structured clinical and scintigraphic protocols in acute pulmonary embolism. *J Intern Med* 2001; 250: 213–8.

38. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalised patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365–70.
39. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allesscia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C (The PISA-PED Investigators). Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387–93.
40. Perrier A, Desmarais S, Miron M, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger P, Patenaude J, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–5.
41. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, De Moerloose P, Morabia A, Unger P, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. d-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492–6.
42. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thromboembolism J. Kelly, B. J. Hunt *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 1, Issue 9, pages 1888–1896, September 2003
43. Bayes, Thomas, and Price, Richard (1763). «An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chance. By the late Rev. Mr. Bayes, communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, M. A. and F. R. S.». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 53: 370—418.
44. *Logic in Medicine*. Calbert Phillips, eds. London: BMJ Publishing Group, 1995.
45. Kelly JA, Hunt BJ. Role of d-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 2002; 359: 456–8.
46. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001; 110: 33–40.
47. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bounameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 39–44.
48. Molloy W, English J, O'Dwyer R, O'Connell J. Clinical findings in the diagnosis of proximal deep vein thrombosis. *Irish Med J* 1982; 75: 119–20.
49. Sandler DA, Duncan JS, Ward P, Lamont AC, Sherriff S, Martin JF, Blake GM, Ramsay LE, Ross B, Walton L. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* 1984; ii: 716–9.

50. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. *Angiology* 1969; 20: 219–23.
51. Singer J. Value of clinical signs of deep venous thrombosis. *Lancet* 1980; i: 1186.
52. Richards L, Armstrong JD, Tikoff G, Hershgold EJ, Booth JL, Rampton JB. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1091–6.
53. O'Donnell TF, Abbott WM, Athanasoulis CA, Millan VG. Diagnosis of deep venous thrombosis in the outpatient by venography. *Surgery Gynecol Obstetrics* 1980; 150: 69–74.
54. Hoellerich VL, Wigton RS. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1699–704.
55. Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgement. *Am J Med* 1990; 88: 382–8.
56. Wells P, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P, Girolami A, Ginsberg JS. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 1: 1326–30
57. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
58. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 7 February 2006;144(3):165-171
59. Erkens PM, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, LeGal G, Rodger M, Prins MH, Carrier M. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *JThrombHaemost* 2010; 8: 2412–7.
60. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *ThrombHaemost* 2000; 83: 209–11.
61. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. *JThrombHaemost* 2010; 8: 2404–5.
62. Wasson JH, Sox HC. Clinical prediction rules. Have they come of age?. *JAMA* 1996; 275: 641–2.
63. Wyatt JC, Altman AD. Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten? *BMJ* 1995; 311: 1539–41. Kabrhel C, McAfee AT, Goldhaber SZ. The contribution of the subjective component of the Canadian pulmonary

embolism score to the overall score in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 915–20.

65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.

66. Kline JA, Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Mitchell AM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplify D-dimer assay for pulmonary embolism in emergency department patients. *Chest* 2006; 129: 1417–23.

67. Miniat iM, BottaiM, MontiS. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 107–14.

68. Penalosa A, Melot C, Dochy E, Blocklet D, Gevenois PA, Wautrecht JC, Lheureux P, Motte S. Assessment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. *Thromb Res* 2007; 120: 173–9.

69. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 503–10.

70. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172–9.

71. Righini M, LeGal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343–52.

72. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, Roy PM, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6: 40–4.

73. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy P, Gourdiere A, Cornuz J, Perneger T, Perrier. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113: 269–75.

74. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92–7.
75. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817–22.
76. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1777–81.
77. Schoepf U.J., Kucher N., Kipfmüller F, Quiroz R., Costello P., Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276–80.
78. Kucher N., Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–4.
79. Pieralli F., Olivotto I., Vanni S., Conti A., Camaiti A., Targioni G., Grifoni S., Berni G. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386–90.
80. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427–33.
81. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I., Durieux P., Huisman M.V., Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569–77.
82. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V., Bounameaux H., Junod A.F. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548–52.
83. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., Auble T.E., Perrier A., Cornuz J., Roy P.M., Fine M.J. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041–6.
84. Aujesky D., Roy P.M., Le Manach C.P, Verschuren F., Meyer G, Obrosky D.S., Stone R.A., Cornuz J., Fine M.J. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476–81.
85. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Díaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007; 132: 24–30.
86. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin

plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–50.

87. Margheri M, Vittori G, Vecchio S, Chechi T, Falchetti E, Spaziani G, Giuliani G, Rovelli S, Consoli L, Biondi Zoccai GG. Early and long-term clinical results of AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2008; 101: 252–8.

88. S. Vanni, P. Nazerian, G. Pepe, M. Baioni, M. Risso, G. Grifoni, G. Viviani, S. Grifoni. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 9, Issue 10, pages 1916–1923, October 2011

89. Righini M, Roy P-M, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2115–7. 95

90. Michael S. Runyon, M.D, Peter B. Richman, Jeffrey A. Kline, on behalf of the Pulmonary Embolism Emergency Medicine Practitioner Knowledge and Use of Decision Rules for the Evaluation of Patients with Suspected Pulmonary Embolism: Variations by Practice Setting and Training Level *Acad Emerg Med*. 2007 Jan;14(1):53-7.

91. Simon R., Altman D.G. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology [Editorial]. *Br J Cancer*. 1994;69:979-85.

92. Tannock I.F. False-positive results in clinical trials: multiple significance tests and the problem of unreported comparisons. *J. Natl Cancer Inst*. 1996;88: 206-7.

93. Савельев В.С. Флебология/ Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. // Руководство для врачей. – М. Медицина . – 2001. С. 664.

94. Carson J.L. The clinical course of pulmonary embolism. /Carson J.L., Kelley M.A., Duff A., et al.//. *N Engl J Med*. - 1992. - 326. - p. 1240-1245.

95. Diebold J. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A study of 5039 autopsies. /Diebold J., Lohrs U.//. *Pathol Res Pract*. - 1991. - 187. - p. 260-266.

96. Saeger W. Venous thromboses and pulmonary embolism in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. /Saeger W., Genzkow M.//. *Pat Res Pract*. - 1994. - 190. - p. 394-399.

97. Stein P.D. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. /Stein P.D., Henry J.W.//. *Chest*. - 1995. - 108. - p. 978-981.

- 98.О. С. Елагин. Тромбоэмболия лёгочной артерии. Часть I. Клиника и диагностика. Кардиология, 10, 1994. 46-56.
99. Van Opstal J.M, Bekkers S.C, Gorgels A.P. A dancing thrombus in the right atrium going hand-in-hand with the electrocardiogram. Eur J Echocardiogr. 2008 Jan;9(1):80
100. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бином, 2007 г.
101. Тромбоэмболия легочной артерии в практике интерниста: Учебное пособие / А. М. Бахирев, М. В. Лизенко, В. И. Петровский. – Петрозаводск.: Изд-во ПетрГУ, 2006. – 92 с.
102. Мурашко В. В., Струтынский А. В. Электрокардиография: учебное пособие. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс, 2000. – 312 с., илл.
103. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. 3-е издание. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 528 с.: ил.
104. Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. Chest. 2004 Apr;125(4):1561-76.
105. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. Circulation. 2006 Jul 18;114(3):e42-7.
106. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. Eur J Radiol. 2009; 71: 49–54
107. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. Radiol Clin North Am. 2010; 48: 51–65.
108. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. Circulation. 2004; 109: 2401–2404.
109. Ghuyssen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, D'Orio V. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. Thorax. 2005; 60: 956–961.
110. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, de Roos A, Huisman MV. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical

- outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005; 235: 798–803.
111. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology*. 2007; 242: 889–897.
112. Subramaniam RM, Mandrekar J, Chang C, Blair D, Gilbert K, Peller PJ, Sleigh J, Karalus N. Pulmonary embolism outcome: a prospective evaluation of CT pulmonary angiographic clot burden score and ECG score. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190: 1599–1604. 31. Findik S, Erkan L, Light RW, Uzun O, Atici AG, Akan H. Massive pulmonary emboli and CT pulmonary angiography. *Respiration*. 2008; 76: 403–412.
113. Stein PD, Beemath A, Matta F, Goodman LR, Weg JG, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr., Sostman HD, Woodard PK. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med*. 2008; 121: 34–42.
114. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*. 1971; 2: 681–684
115. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, Kojokittah J, Appalaneni SR, Cestero C, Amankona RK, Pippim JA. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 May 17. [Epub ahead of print]
116. Winters BS, Solarz M, Jacovides CL, Purtill JJ, Rothman RH, Parvizi J. Overdiagnosis of pulmonary embolism: evaluation of a hypoxia algorithm designed to avoid this catastrophic problem. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Feb;470(2):497-502. doi: 10.1007/s11999-011-2109-2.
117. Campo JF, Hernández MJ, Anta M, Saro G, Olmos JM, Riancho JA. Agreement in the clinical diagnosis of pulmonary embolism *Med Clin (Barc)*. 1998 Jul 4;111(4):121-4.
118. Köhn H, König B, Mostbeck A. Incidence and clinical feature of pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis: a prospective study. *Eur J Nucl Med*. 1987;13 Suppl:S11-5.
119. Flores Delgado I, Olvera Cruz S, Lupi Herrera E. Pulmonary thromboembolism in heart disease *Arch Inst Cardiol Mex*. 1978 Jul-Aug;48(4):871-8.
120. Lundh B, Fagher B. The clinical picture of deep vein thrombosis correlated to the frequency of pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1981;210(5):353-6.
121. Pini M, Marchini L, Giordano A. Diagnostic strategies in venous thromboembolism. *Haematologica*. 1999 Jun;84(6):535-40. Review

122. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescica G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):864-71.
123. Hatipoglu ON, Hanci E, Tabakoglu E, Altıay G, Cermik TF, Caglar T. A new clinical model in pulmonary embolism and its correlation with V/P scan results *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Jul;12(3):344-51.
124. Массивная тромбоэмболия легочной артерии / В.С. Савельев, В.М. Буянов, Е.Г. Яблоков и др. // Хирургия. 1978. - № 6. - С. 67 - 74.
125. Browne RH. Bayesian analysis and the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator in Occluded Coronary Arteries [Letter]. *JAMA*. 1995;274:873.
126. Могош Г. Тромбозы и эмболии при сердечно сосудистых заболеваниях / Г. Могош // Бухарест, 1979. - 575с.
127. MKober G., Becker H.J., Preussler W. et al. Die Kleinkreislaufhamodinamik im acuten und chronischen nach schwerer lungenembolie I I Herz. Kreisl. -1980.- Bd. 12,N1.-S. 11—17.
128. Марцинкявичус А.М., Полющинская Н.А., Косинскас Е.Б. и др. Диагностика острой эмболии лёгочной артерии // Кардиология. 1980. -№2.-С. 13—16.
129. McIntyre KM., Sasahara A.A. The ratio of pulmonary arterial pressure to pulmonary vascular obstruction: index of preembolic cardiopulmonary status // *Chest*. -1977. Vol. 71. - P. 692—697.
130. Vlahakes G.J., Turley K., Hoffman J.I.E. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations // *Circulation*. -1981. Vol. 63, N 1. - P. 87—95.
131. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315.
132. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29–36.
133. Popper K. *The Logic of Scientific Discovery*. New York: Harper & Row; 1934:59.
134. Carnap R. *Logical Foundations of Probability*. Chicago: Univ of Chicago Pr; 1950.
135. Howson C, Urbach P. *Scientific Reasoning: The Bayesian Approach*. 2d ed. La Salle, IL: Open Court; 1993

136. Шапошников Л.В. Принятие решения в хирургии. // Ростов-на-Дону-2003.-190 с.