

На правах рукописи

Пронин
Андрей Геннадьевич

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

14.01.04- внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2019 г.

Работа выполнена в Институте усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Тюрин Владимир Петрович**

Официальные оппоненты:

Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии, профессор кафедры.

Овчинников Юрий Викторович, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, филиал г. Москва, кафедра терапии неотложных состояний, начальник кафедры.

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2020 года в 12-00 часов на заседании объединенного совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70).

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

Автореферат разослан _____ 2019г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) остаются актуальной проблемой современной медицины в связи с сохраняющейся широкой распространенностью и высокой летальностью заболевания.

По данным разных авторов распространенность ТЭЛА колеблется от 23 до 250 случаев на 100 000 населения в год, а летальность – от 5 до 15 случаев на 100 000 населения [Torbicki A. и соавт., 2014, Бокерия Л.А., 2014].

ТЭЛА занимает второе место среди причин внезапной смерти, после остановки кровообращения вследствие сердечных заболеваний, и третье – по частоте смерти населения от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта [Chalikias G.K. и соавт., 2010]. Она является причиной более 3 миллионов случаев смертей в год во всем мире [Raskob G. и соавт., 2014].

Смертность при ТЭЛА напрямую зависит от уровня тромботической окклюзии. При закупорке главной легочной артерии она составляет более 40%, при окклюзии долевых артерий – 7–14% в зависимости от их количества, при отсутствии кровоснабжения в сегментарных артериях – менее 2% [Новикова Н.А. и соавт., 2017, Gogarten W. и соавт., 2010]. Но, при своевременной диагностике ТЭЛА и проведении адекватной терапии летальность снижается в 7 раз [Ковалёва Г.В. и соавт., 2018].

В настоящее время для определения оптимальной тактики лечения пациентов с ТЭЛА Европейским обществом кардиологов (2014г) рекомендована стратификация пациентов на группы высокого, умеренно-высокого, умеренно-низкого и низкого риска ранней смерти от данного заболевания. Распределение больных в эти группы основано на данных клинического течения заболевания и результатах лабораторно-инструментальных исследований [Воробьева Н.М. и соавт., 2015, Torbicki A. и соавт., 2014].

Стратификация риска ТЭЛА-ассоциированной смерти наиболее эффективна в решении вопроса о проведении тромболитической терапии для спасения жизни пациентов с высоким риском ранней смерти. У больных с не высоким риском смерти по данной стратификации рекомендуется проводить терапию антикоагулянтами [Jawed F. и соавт., 2015, Konstantinides S. и соавт., 2017].

Минусом стратификации риска ранней смерти при ТЭЛА в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2014г) является отсутствие учета объема поражения легочного русла тромботическими массами, что особенно актуально у пациентов с умеренно-высоким риском летального исхода. У этой категории больных возможно применение как агрессивной тактики (тромболитической терапии), так и лечение антикоагулянтами [Площенко Ю.А. и соавт., 2015, Шевченко Ю.Л. и соавт., 2014]. На выбор терапии у этих больных может повлиять объем поражения легочного русла. Однако, остается открытым вопрос о том, какой объем внутрисосудистой обструкции считать гемодинамически значимым, так как у больных тромбоэмболией легочных артерий чаще всего поражается не одна ветвь сосудистого русла, а большое их количество и как правило в разных бассейнах кровоснабжения легочного русла [Baumgartner H и соавт., 2017].

Еще одним недостатком стратификации риска ранней смерти по шкале Европейского общества кардиологов (2014г) является то, что не оцениваются сроки развития заболевания. Это важно при наличии повышенной плазменной концентрации тропонина и мозгового натрийуретического пептида. Они наиболее информативны при госпитализации больного в первые сутки развития симптомов заболевания, а в более поздние сроки их специфичность снижается [Arcelus JI и соавт., 2015].

Эти недостатки стратификации риска ранней смерти по шкале Европейского общества кардиологов (2014г) приводят к тому, что до 15% пациентов не получают необходимый объем лечения [Джорджикия Р.К. и соавт., 2015].

У проведения тромболитической терапии пациентам с ТЭЛА без шока и гипотензии есть противники, которые приводят весомые аргументы, ссылаясь на результаты исследования PEITHO, главным из которых является повышение риска геморрагического инсульта на фоне тромболизиса в 10 раз [Meyer G и соавт., 2014, Konstantinides S и соавт., 2017].

Определение взаимосвязи объема поражения легочного русла и степени выраженности клинических симптомов, а также инструментальных критериев заболевания для создания оптимального способа принятия решения по определению тактики ведения пациентов с ТЭЛА остается актуальным.

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

Задачи исследования. Для реализации поставленной цели определены следующие задачи исследования:

1. Провести анализ стратификации риска ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) с определением нерешенных вопросов.
2. Разработать методику оценки объема тромботического поражения ветвей легочных артерий у больных ТЭЛА.
3. Определить клинические симптомы ТЭЛА сопряженные с неблагоприятными исходами заболевания.
4. Установить прогностически значимые лабораторные критерии ТЭЛА.
5. Определить инструментальные критерии проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных ТЭЛА.
6. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм выбора тактики лечения больных ТЭЛА.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

3. Установлена динамика ЭКГ критериев у больных ТЭЛА с гемодинамически значимым объемом поражения легочного русла. Для них характерно появление в первые двое суток феномена S_1Q_{III} , который полностью регрессирует к 5 суткам, за счет исчезновения глубокого зубца S в I отведении. Отрицательные зубцы T в отведениях V_1-V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса наиболее часто регистрировались со вторых суток от начала заболевания и сохранялись у значительной части больных до выписки из стационара.

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

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

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

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

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

Апробация диссертации. Основные положения диссертации были доложены на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов

2017 (С.-Петербург, 2017), Международной российско-белорусской конференции флебологов и сосудистых хирургов «Фундаментальные и прикладные аспекты флебологии» (Ростов-на-Дону, 2017), VI Евразийском конгрессе кардиологов, (Москва, 2018), ЕСИМ 2018 – 17-й Европейском конгрессе внутренней медицины (Германия, Вестбаден 2018), WСИМ 2018 – 34-й Мировом конгрессе внутренней медицины, (Южная Африка, Кейптаун, 2018), XXXIV Международной конференции «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах», (Ярославль, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 36 печатных работ, в том числе 15 статей в рецензируемых научных изданиях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 274 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 316 источников, в том числе 195 работ отечественных авторов и 121 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 65 таблицами и 48 рисунками. Содержит 5 клинических примеров.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения пациентов в исследование. В соответствии с задачами исследования в него включались пациенты любого профиля с ТЭЛА.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст 18 лет и старше;
2. Наличие достоверно подтвержденной, при помощи КТ-ангиопульмонографии, тромбоэмболии легочной артерии;
3. Выполнение всех необходимых* для верификации и оценки тяжести состояния лабораторных и инструментальных исследований;
4. Выполнение всех необходимых* контрольных лабораторных и инструментальных исследований по завершении стационарного этапа лечения.

* Общий и биохимический анализы крови; гемокоагулограмма; анализ крови на определение уровня плазменной концентрации Д-димера, тропонинов,

мозгового натрийуретического пептида; ультразвуковое ангиосканирование вен, которые подозревались как источник ТЭЛА; электрокардиография, Эхокардиография; КТ- ангиопульмонография.

Критерии исключения пациентов из исследования:

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

Характеристика больных и методики исследования.

Проанализировано течение заболеваний у 371 пациента с ТЭЛА, находившихся на стационарном лечении с 2005 по 2017гг. Возраст колебался в диапазоне от 23 до 95 лет, средний возраст составил $56,3 \pm 16,1$ лет. Женщин было 176 (47,3%), мужчин 195 (52,7%) человек.

Исследование проводили в несколько этапов. Первым этапом была выполнена оценка эффективности стратификации риска ранней смерти больных от ТЭЛА. Вторым – установление наиболее значимых клинических, лабораторных и инструментальных критериев ТЭЛА и определение их взаимосвязи с объемом поражения легочного русла. По их результатам были определены параметры уточнения критериев стратификации риска смерти у больных тромбоэмболией легочных артерий с учетом объема поражения легочного русла. Третьим этапом проводили сопоставление критериев стратификации риска смерти у больных ТЭЛА с учетом объема поражения легочного русла. Четвертым – определяли эффективность лечения больных ТЭЛА согласно предлагаемым критериям.

Для проведения первого этапа исследования было проведено распределение больных по критериям Европейского общества кардиологов (2014г). Высокий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти был у 31 больного. Мужчин было 16 (51,6%), женщин – 15 (48,4%). Возраст пациентов колебался от 23 до 86 лет, средний возраст $54,5 \pm 20,2$ лет. Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных

артериях было следующим: главные легочные артерии – 16,1%, долевые – 54,8%, сегментарные артерии – 29,1%.

Умеренно-высокий риск ранней смерти был у 37 больных ТЭЛА, в возрасте от 29 до 78 лет, средний возраст составил $59,8 \pm 14,6$ лет. Мужчин было 20 (54,1%), женщин – 17 (45,9%). Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артериях было следующим: главные легочные артерии – 24,4%, долевые – 45,9%, сегментарные артерии – 29,7%.

Умеренно-низкий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти установлен у 52 больных. Мужчин было 24 (46,2%), женщин – 28 (53,8%). Возраст больных колебался от 28 до 86 лет, средний возраст $59,4 \pm 14,9$ лет. Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артериях было следующим: главные легочные артерии – 17,3%, долевые – 53,9%, сегментарные артерии – 28,8%.

Низкий риск смерти от ТЭЛА был у 251 больного. Мужчин было 135 (53,8%), женщин – 116 (46,2%). Возраст их колебался от 28 до 95 лет, средний возраст составил $55,5 \pm 16,3$ лет. Распределение по проксимальному уровню наличия тромботических масс в ветвях легочных артериях было следующим: главные легочные – 4,4%, долевые – 15,9%, сегментарные артерии – 59,7%.

Для проведения второго этапа из общего числа больных были выделены 87 пациентов, которые были госпитализированы в первые сутки от развития заболевания. Из них у 31 пациента на ЭКГ имелись глубокие зубцы S_1Q_{III} (ТЭЛА с S_1Q_{III}). Мужчин было 15, женщин – 16. Возраст больных колебался от 24 до 83 лет, средний возраст составил $54,7 \pm 14,9$ лет. У 56 больных ТЭЛА не было S_1Q_{III} (ТЭЛА без S_1Q_{III}). Мужчин было 26, женщин – 30. Возраст больных был от 23 до 94 лет, средний возраст – $56,0 \pm 15,7$ лет. Нами были установлены наиболее значимые клинические, лабораторные и инструментальные критерии ТЭЛА, определена их взаимосвязь с объемом поражения легочного русла. Полученные результаты были уточнены на всех больных. Для этого было выделено 2 группы пациентов: с массивным уровнем поражения легочных

артерий, с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях – 143 больных. Мужчин было 75, женщин – 68. Возраст больных колебался от 23 до 85 лет, средний возраст составил $56,2 \pm 15,4$ лет. Вторая группа с немассивным уровнем поражения, с отсутствием кровоснабжения менее 10 сегментарных артерий – 228 больных. Мужчин было 121, женщин – 107. Возраст больных колебался от 27 до 95 лет, средний возраст составил $56,1 \pm 16,5$ лет.

Третьим этапом сравнивались характеристики больных всех групп, определенных в первом и втором этапах.

На первом, втором и третьем этапах проводился сравнительный анализ по 245 параметрам, включавшим:

- характеристику ТЭЛА (длительность госпитализации и сутки на которые была диагностирована ТЭЛА от момента поступления в стационар, давность возникновения ТЭЛА (если удавалось установить клинически), госпитальная или внегоспитальная, установлен или нет источник),
- проводимую на догоспитальном этапе профилактику с названием препарата и ее длительность,
- проводимое ранее оперативное лечение по поводу тромбоза глубоких вен (имплантация кава-фильтра, тромбэктомия, перевязка вен),
- наличие осложнений ТЭЛА или ее лечения (пневмонии, кровотечения, геморрагический инсульт, гепарин-индуцированная тромбоцитопения),
- предрасполагающие факторы: переломы длинных трубчатых костей с указанием локализации или оперативные вмешательства в течение последнего месяца, онкология, химио- или лучевая терапия, хроническая сердечная недостаточность анамнестически, ранее переносимые тромбозы глубоких вен и ТЭЛА, ишемическая болезнь сердца, наличие парезов и параличей, сахарного диабета, хронических заболеваний легких и хронической дыхательной недостаточности, варикозной болезни вен нижних конечностей, постельный режим более 48 часов, острый инфекционный процесс любой локализации, возраст > 40 лет, ожирение с указанием индекса массы тела,

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

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

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

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ лечения больных ТЭЛА.

Проведена оценка эффективности лечение больных ТЭЛА согласно предлагаемой схеме определения оптимальной тактики ведения. Больные были распределены в две группы. Первая группа – 38 (53,5%) больных ТЭЛА с проведенным системным тромболизисом (ТЛТ) препаратом актилизе в дозе 100 мг, в последующем этим пациентам проводилась терапия нефракционированным гепарином в среднем в течение 3 дней, с последующим переходом на варфарин под контролем МНО или другой пероральный антикоагулянт (ривароксабан в дозе 30 мг в сутки в течение 3 недель, с рекомендацией последующего приема 20 мг в сутки; апиксабан в дозе 10 мг 2

раза в течение первых 7 суток, затем 5 мг 2 раза в день). Вторая группа – 33 (45,5%), которым могла бы быть назначена тромболитическая терапия согласно предлагаемой шкале, но по рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г) проводилась терапия антикоагулянтными препаратами (АКТ). Использовали как парентеральные (нефракционированный гепарин (НФГ) под контролем АЧТВ и низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, эноксапарин в лечебной дозировке) с последующим переходом на варфарин), так и пероральные (ривароксабан в дозе 30 мг в сутки в течение 3 недель, с рекомендацией последующего приема 20 мг в сутки; апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в течение первых 7 суток, затем 5 мг 2 раза в день в лечебных дозировках) лекарственные средства.

Для определения наиболее эффективного варианта антикоагулянтной терапии у больных с массивной ТЭЛА, при невозможности проведения системного тромболитизиса, были проанализированы результаты лечения больных ТЭЛА при различных вариантах антикоагулянтной терапии. Это исследование проводилось среди всех групп больных, которым были назначены антикоагулянтные препараты согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г), а именно: 333 пациента из которых 30 больных это пациенты умеренно-высокого, 52 пациента умеренно-низкого и 251 пациент низкого риска ТЭЛА ассоциированной смерти. Все пациенты на основании проводимой антикоагулянтной терапии были разделены на следующие группы: нефракционированный гепарин с последующим переходом на варфарин под контролем МНО (НФГ + варфарин) – 116 пациентов; низкомолекулярный гепарин (фраксипарин в лечебной дозировке) с последующим переходом на варфарин под контролем МНО (НМГ + варфарин) – 50 пациентов; ривароксабан в дозе 30 мг в сутки в течение 3 недель, с рекомендацией последующего приема 20 мг в сутки – 110 пациентов; апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в течение первых 7 суток, затем 5 мг 2 раза в день получали 57 пациентов. Группы были сопоставимы по давности развития ТЭЛА, объему поражения легочного русла, сопутствующим заболеваниям, длительности терапии, которая

составила: $12,4 \pm 6,2$ дней, $11,7 \pm 7,5$ дней, $11,9 \pm 7,9$ дней, $11,2 \pm 6,7$ дней соответственно ($p > 0,05$).

Для оценки эффективности лечения больных ТЭЛА, получавших различные варианты терапии, был проведен сравнительный анализ результатов при поступлении и в динамике через 10–12 дней терапии общеклинического и биохимические исследования крови, Д-димера, ЭхоКГ и ЭКГ критериев перегрузки правых отделов, динамики реканализации вен нижних конечностей по данным ультразвукового дуплексного сканирования, и уменьшение количества и объема тромботических масс в легочных артериях по данным КТ-ангиопульмонографии.

Критериями эффективности служили:

- динамика ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца: уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, степени трикуспидальной регургитации,
- уменьшение количества и объема тромботических масс в легочных артериях по данным КТ-ангиопульмонографии.

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

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

проводили в формате хемилюминисцентного иммуноферментного анализа (CLEIA). Оба метода исследования обладают высокой чувствительностью.

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

Инструментальные методы исследования:

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

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

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

Методы статистической обработки результатов. Составлена групповая таблица, включающая в себя 245 критериев, характеризующих течение заболевания каждого пациента. В дальнейшем проводилась математическая обработка полученных данных при помощи методов описательной статистики с определением медиан, средних величин и средних квадратичных отклонений. Полученные результаты в сравниваемых группах больных были подвергнуты корреляционному анализу по всем показателям (по Пирсону для параметрических признаков, по Спирмену для непараметрических). Для оценки достоверности результатов исследования использовался критерий t – Стьюдента и критерии Манна-Уитни. Так же были выполнены логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости (по методу Каплан-Мейера).

Все расчеты проводились при помощи компьютерной программы StatSoftStatistica 6.0.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении уровня проксимальной окклюзии легочного русла по результатам КТ-ангиопульмонографии было установлено, что у пациентов в группе с низким риском ранней смерти преобладало поражение на уровне сегментарных артерий, а в остальных группах статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) констатировали поражение главных и долевых артерий. У пациентов высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти проксимальная окклюзия на уровне главных легочных артерий была у 16,1% пациентов, долевых – у 54,8%. У больных ТЭЛА с умеренно-высоким и умеренно-низким риском ранней смерти окклюзия на данных уровнях была соответственно следующей: 24,4% и 17,3%, 45,9% и 53,9% ($p > 0,05$).

В результате определения значимости каждого из клинических признаков ТЭЛА закономерно установлено, что у больных высокого риска смерти достоверно чаще были шок или гипотония с уровнем систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. Однако этот показатель является критерием отбора пациентов в эту группу, что делает невозможным оценку его значимости при сравнении. По таким показателям как пресинкопальное или синкопальное состояние в анамнезе, тахикардия более 100 ударов в минуту, тахипное с частотой дыхательных движений более 20 раз в минуту, снижение сатурации артериальной крови менее 90%, боль в грудной клетке, признаки тромбоза глубоких вен между группами пациентов с ТЭЛА высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого риска ранней смерти статистически значимой разницы не установлено ($p > 0,05$).

При сравнении ЭхоКГ критериев ТЭЛА, таких как размеры правого желудочка более 3 см в парастернальной позиции или 4 см в 4-х камерной (апикальной) позиции, гипокинез правого желудочка, легочная гипертензия более 30 мм рт. ст., парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, трикуспидальная регургитация более чем 2 ст. в группах высокого, умеренно-высокого и умеренно-низкого рисков смерти не установлено достоверно значимых различий ни по одному из симптомов ($p > 0,05$).

Уровень тропонина I был повышен у 60% больных с высоким риском, у 100% больных с умеренно-высоким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти и находился практически в одном диапазоне: от 0,03 до 1,2 нг/мл. При проведении сравнительного анализа средних показателей тропонина, в сравниваемых группах статистически достоверной разницы не установлено ($p>0,05$).

Таким образом, установлено малое различие в клинической симптоматике и лабораторно-инструментальных признаках между больными высокого и умеренного риска ранней смерти от ТЭЛА по рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2014г., а предлагаемые варианты лечения этих больных различны.

В ходе выполнения второго этапа исследования было установлено, что наличие тромботических масс обтурирующих просвет главных, доленых или сегментарных артерий менее чем на 50% не приводит к развитию клинической симптоматики и признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ и ЭКГ. Следовательно, такая степень обтурации не является значимой.

Сужение просвета главной легочной артерии тромботическими массами более чем на 50% приводит к клиническим и инструментальным признакам перегрузки правых отделов сердца и значительному повышению давления в легочной артерии, в среднем до $61,7\pm 13,2$ мм рт. ст.

У больных с наличием тромботических масс в доленых артериях, на выраженность ЭхоКГ и ЭКГ признаков перегрузки правых отделов сердца и клинической симптоматики влияет ($r>0,3$) количество доленых артерий обтурированных тромботическими массами от 50% и до полной окклюзии. Установлено, что у пациентов с признаками перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ и ЭКГ отмечалось поражение двух и более доленых артерий, в среднем $2,6\pm 0,7$. У больных, без какой - либо симптоматики ТЭЛА и отсутствием признаков перегрузки правых отделов сердца, у которых была проксимальная окклюзия двух доленых артерий, как минимум одной из них являлась артерия верхней или средней доли правого легкого. По

анатомическому строению эти доли только вместе по количеству сегментарных артерий суммарно сопоставимы с остальными долями легких.

У больных ТЭЛА с проксимальной окклюзией на уровне сегментарных артерий, с наличием признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ и ЭхоКГ, а также выраженной клинической симптоматики тромботическими массами было окклюзировано в среднем $12,1 \pm 3,6$ сегментарных артерий. У пациентов со скудной клинической симптоматикой количество пораженных артерий, как правило, не превышало 6 сегментарных артерий, в среднем $3,6 \pm 2,4$ ($p=0,04$).

Учитывая, что при проведении КТ-ангиопульмонографии у больных ТЭЛА нередко имеет место пристеночный тромбоз главных или долевых легочных артерий, а эмболическая окклюзия, как правило, находится в артериях, расположенных дистальнее, в одной или нескольких долевых или сегментарных артериях в данном бассейне кровоснабжения, можно утверждать, что целесообразнее оценивать выключение кровотока не в проксимальных отделах легочного русла, а в дистально расположенных – сегментарных. По нашим данным гемодинамически значимым следует считать отсутствие кровотока в 10 и более сегментарных артериях (Рисунок 1 Б), что сопоставимо с окклюзией одной из главных легочных артерий (Рисунок 1А).

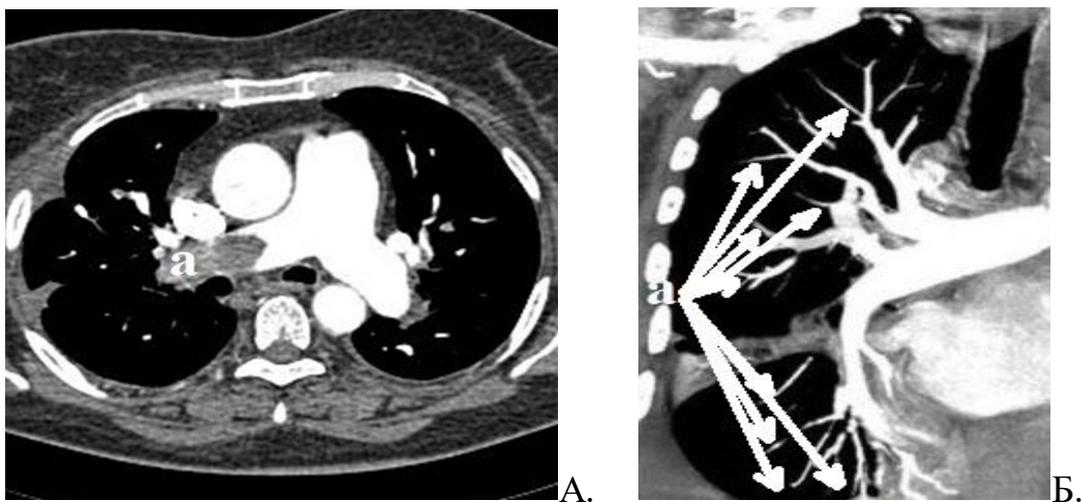


Рис. 1. КТ-ангиопульмонограмма: Окклюзия тромботическими массами (а) правой главной легочной артерии (А), окклюзия десяти сегментарных артерий (Б) правого легкого.

Данное суждение было сопоставлено с критериями Европейского общества кардиологов (2014г). Было установлено, что у больных с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким риском ТЭЛА ассоциированной смерти имело место отсутствие кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях (в среднем $13,1 \pm 2,8$, $12,9 \pm 2,6$, $11,4 \pm 1,5$ соответственно), а у пациентов с низким риском – менее чем в 10 сегментарных артериях (в среднем $2,1 \pm 1,8$).

Наиболее значимыми ЭхоКГ и ЭКГ критериями перегрузки правых отделов сердца, коррелировавшими ($r > 0,3$) с объемом поражения легочного русла с суммарным отсутствием кровотока более чем в 10 сегментарных артериях были дилатация правого желудочка с его размерами превышающими размеры левого, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, наличие гипокинеза правого желудочка, повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст., расширение нижней полой вены более 20 мм по результатам ЭхоКГ, наличие глубоких зубцов S в I отведении и Q в III отведении на ЭКГ.

Нами установлено, что у больных ТЭЛА с суммарным нарушением кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях феномен $S_I Q_{III}$ ко вторым суткам от начала заболевания появлялся у всех пациентов, а затем его встречаемость к 5 суткам снижалась до 3%, за счет нивелирования глубокого зубца S в I отведении, а патологические зубцы Q в III отведении сохранялись (Рисунок 2).

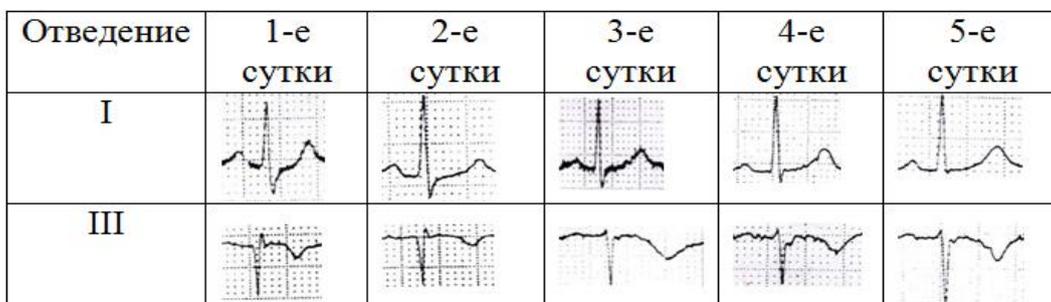


Рис. 2. Динамика $S_I Q_{III}$ у больных с массивной ТЭЛА

Отрицательные зубцы T в отведениях V_1-V_3 и блокада правой ножки пучка Гиса наиболее часто регистрировались на вторые сутки от начала

заболевания и сохранялись у значительной части больных и при выписке из стационара.

Такая динамика ЭКГ критериев ТЭЛА значимо коррелировала с объемом тромботического поражения легочного русла с суммарным отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артерий ($r=0,64$).

Повышенные значения уровня тропонина были только у больных с суммарным отсутствием кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях, и, как и в общей кагорте больных с ТЭЛА, после резкого повышения в первые сутки заболевания нормализовывались к 3 суткам.

NT-proBNP был повышен и нормализовывался к 5 суткам от развития заболевания у 90,2% больных ТЭЛА с массивным поражением легочного русла и у 25% пациентов с немассивной ТЭЛА, в среднем составлял $3\ 857,4 \pm 5\ 281,3$ пмоль/мл и $1\ 389 \pm 2\ 664,9$ пмоль/мл соответственно ($p < 0,01$). Эти данные подтверждены корреляционным анализом зависимости уровня NT-proBNP, не превышающим 3000 пмоль/мл, и объема поражения легочного русла у больных ТЭЛА, при котором установлена значимая корреляция у больных с массивным объемом поражения ($r=0,54$) и слабая ($r=0,29$) у пациентов с немассивной ТЭЛА.

При оценке распространенности клинических симптомов было установлено, что такие симптомы как гипотония с артериальным давлением менее 90/60 мм рт. ст, синкопальное или пресинкопальное состояние, тахикардия более 100 ударов в минуту, тахипное более 20 в минуту, сатурация артериальной крови менее 90%, набухание вен шеи, акцент 2 тона над легочной артерией статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) встречались у больных ТЭЛА с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, чем у пациентов с менее выраженным объемом поражения.

Значимость этих, наиболее характерных для ТЭЛА с отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, симптомов была подтверждена при помощи регрессионного анализа (табл. 1) и метода отношения шансов (табл. 2) была оценена их значимость.

Таблица 1.

Характеристики клинических и лабораторно-инструментальных симптомов заболевания в регрессионном анализе у больных ТЭЛА

Параметр	Показатели					
	Beta	Std.Err	B	Std.Err	t(369)	p
Гипотония менее 90/60мм рт.ст.	0,237	0,060	0,230	0,059	3,901	0,001
(Пре-) синкопе	0,024	0,047	0,047	0,090	0,524	0,04
Частота сердечных сокращений более 100 ударов в мин.	0,003	0,047	0,003	0,061	0,064	0,049
Сатурация кислорода артериальной крови менее 90%	0,041	0,053	0,058	0,074	0,783	0,043
Набухание вен шеи	0,026	0,045	0,085	0,146	0,581	0,051
Акцент 2 тона над легочной артерией	0,025	0,045	0,040	0,073	0,546	0,048
Размер правого желудочка больше чем левого	0,053	0,050	0,062	0,059	1,05	0,029
Дилатация правого желудочка более 3 см	0,109	0,052	0,120	0,058	2,077	0,038
Гипокинез правого желудочка	0,080	0,051	0,259	0,165	1,56	0,018
Легочная гипертензия более 50 мм рт. ст.	0,145	0,053	0,173	0,063	2,73	0,006
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	0,125	0,044	0,333	0,116	2,84	0,004
Размер нижней полой вены более 20 мм	0,041	0,049	0,066	0,079	0,83	0,043
Глубокие S _I Q _{III} на ЭКГ	0,183	0,058	0,206	0,065	3,143	0,001
Повышенные значения тропонина	0,131	0,046	0,161	0,057	2,829	0,005
Повышенные значения NT-проBNP не более 3000 пмоль/мл	0,095	0,052	0,12	0,063	1,82	0,05

Таблица 2.

Значимость клинических симптомов и показателей лабораторно-инструментальных методов исследования для массивной ТЭЛА

Симптом	Показатели		
	p	ОШ	95% ДИ
Гипотония менее 90/60 мм рт.ст.	0,04	4,79	0,56-29,84
(Пре-) синкопе	0,04	2,1	1,00-7,84
Частота сердечных сокращений более 100 ударов в мин.	0,05	0,86	0,49-3,85
Сатурация кислорода артериальной крови менее 90%	0,03	0,59	0,69-3,68
Набухание вен шеи	0,05	0,9	0,31-3,57
Акцент 2 тона над легочной артерией	0,04	0,46	1,05-5,76
Размер правого желудочка больше чем левого	0,01	4,16	1,12-12,52
Дилатация правого желудочка более 3 см	0,03	2,38	1,12-10,13
Гипокинезия правого желудочка	0,02	2,78	0,74-7,59
Легочная гипертензия более 50 мм рт. ст.	0,03	1,1	0,4-9,71
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	0,003	3,09	1,2-29,28
Размер нижней полой вены более 20 мм	0,04	1,38	0,1-7,47
Глубокие S _I Q _{III} на ЭКГ	0,001	2,37	1,48-30,26
Повышенные значения тропонина	0,03	2,98	1,1-8,15
Повышенные значения NT-проBNP не более 3000 пмоль/мл	0,01	1	0,16-9,64

В результате были установлены критерии характерные для ТЭЛА, на основании которых составлена бальная шкала, согласно которой следует принимать решение о выборе объема терапии. Данная шкала позволяет при помощи учета результатов клинического осмотра, а также полученных лабораторных и инструментальных данных принять решение о проведении

тромболитической терапии, которую следует проводить при получении значений 5 и более баллов. А при значении менее 5 баллов показано проведение антикоагулянтной терапии (Рисунок 3, табл. 3).

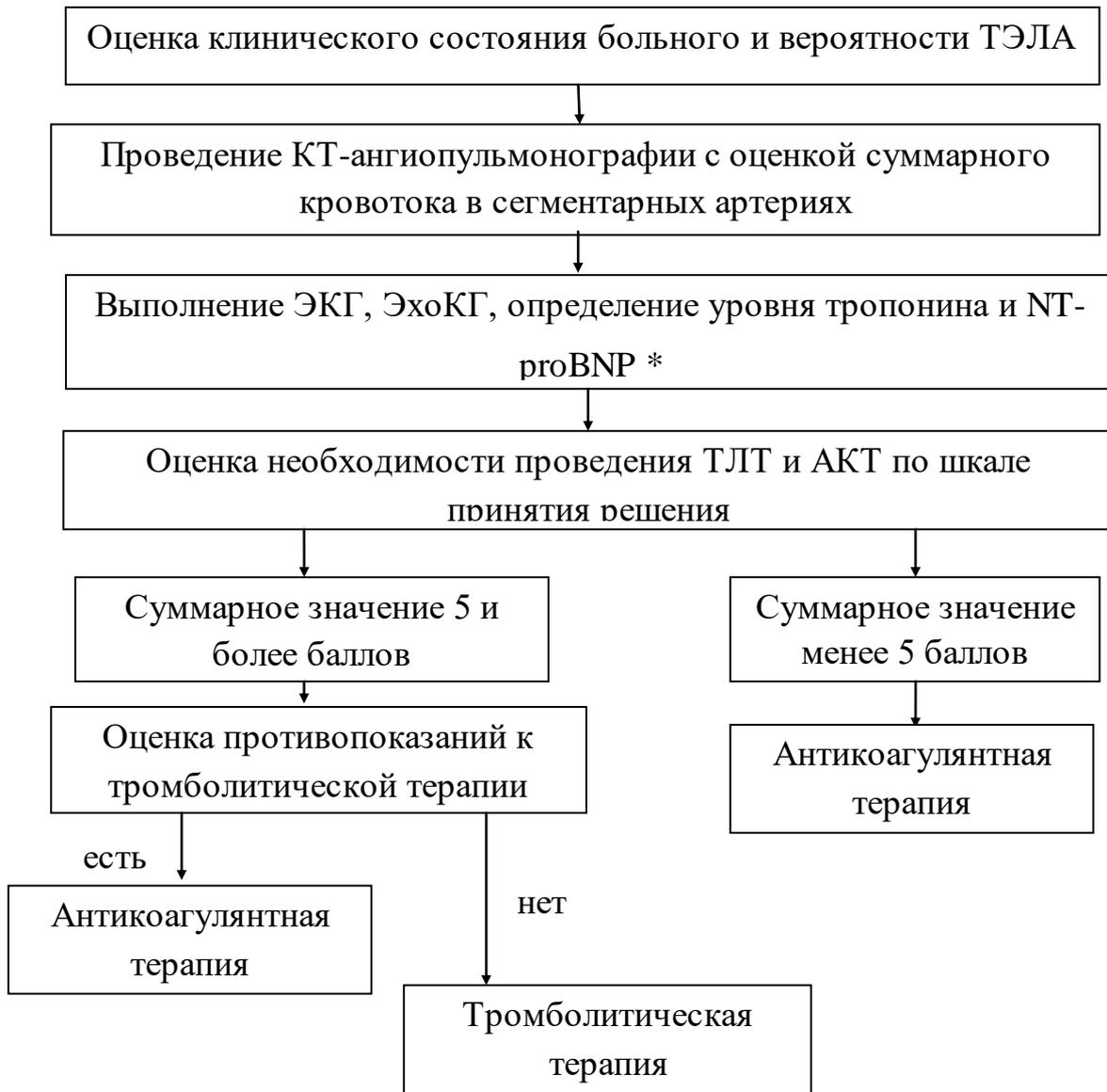


Рис. 3. Алгоритм лечения больных ТЭЛА.

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

Таблица 3.

Шкала для определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА

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

Предлагаемая шкала имеет некоторое сходство с критериями Европейского общества кардиологов (2014г) для оценки риска ранней смерти от ТЭЛА и выбора оптимальной тактики лечения. И в той, и в другой шкале у больных с нестабильной гемодинамикой подтверждена необходимость проведения агрессивной – жизнь спасающей тактики ведения –

тромболитической терапии. У больных же с низким риском смерти, и у пациентов с объемом суммарного отсутствия кровотока менее чем в 10 сегментарных артериях проведение системного тромболитизиса не требуется. Такие пациенты могут получать антикоагулянтную терапию.

В предлагаемой шкале нами детализированы и уточнены, какие именно критерии ЭхоКГ наиболее значимы для массивной ТЭЛА, косвенно учитывается время начала терапии от начала заболевания. Например, такие симптомы как наличие глубоких S_1Q_{III} на ЭКГ, повышенных значений тропонина и NT-proBNP у больных ТЭЛА свидетельствует об остроте состояния, так как они регрессируют в течение первых 3–5 дней от начала заболевания.

Еще одним преимуществом разработанной нами шкалы является ее простота, в то время как модель, предлагаемая Европейским обществом кардиологов (2014г) фактически включает в себя 2 шкалы: сама модель и оценка вероятности развития летального исхода в течении 30 дней по индексу PESI или ее модификации sPESI.

В результате оценки работоспособности данной шкалы было установлено, что ее применение расширяет показания для проведения тромболитической терапии у пациентов с умеренным риском ранней смерти при ТЭЛА, что сопряжено со статистически значимым ($p < 0,05$) более выраженным уменьшением объема поражения легочных артерий, по сравнению с пациентами, получавшими антикоагулянтную терапию (табл. 4).

Таблица 4.

Оценка суммарного отсутствия кровоснабжение в сегментарных артериях до и после лечения ТЛТ и АКТ

Группа больных	Суммарное количество сегментарных артериях с дефицитом кровотока		$p < 0,05$
	При поступлении	В динамике	
ТЛТ (n=38)	14,2±3,4	5,3±3,2	$p < 0.01$
АКТ (n=33)	13,4±2,7	8,2±1,6	$p < 0.01$

В обоих вариантах лечения установлена значимая корреляционная зависимость ($r=0,61$, $r=0,64$ соответственно) уменьшения объема поражения легочного русла от сроков начала терапии (Рисунок 4).

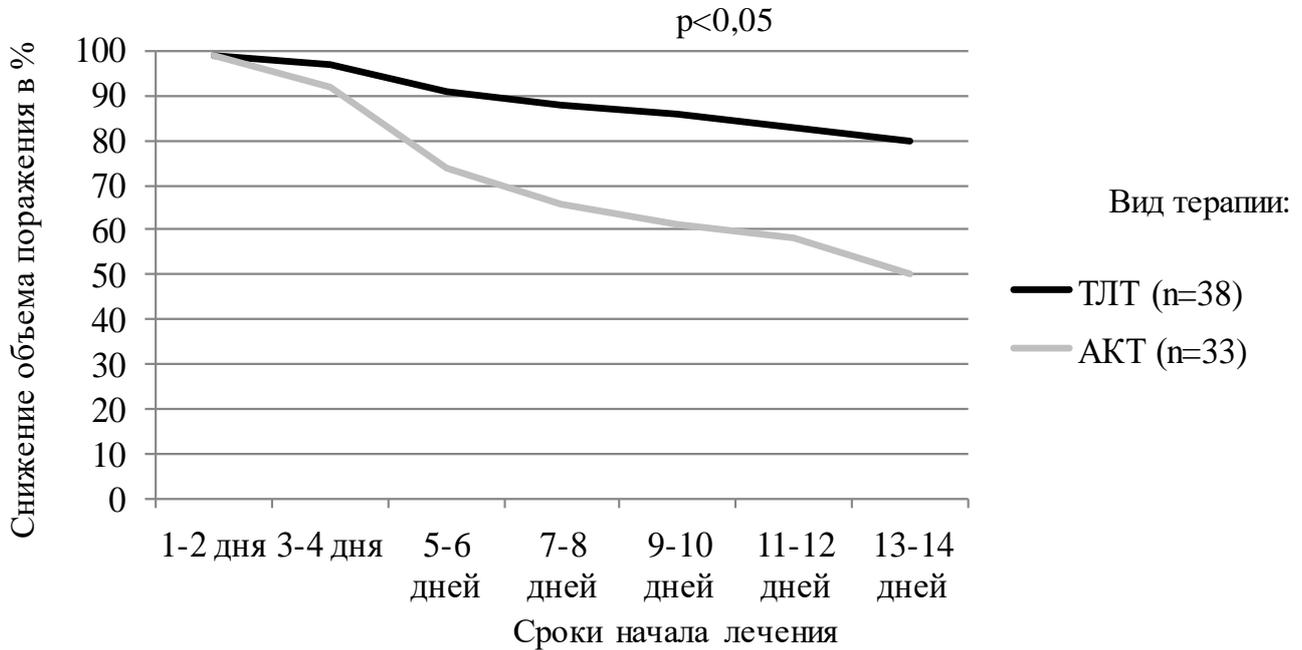


Рис. 4. Эффективность различных вариантов терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания.

При сравнении уменьшения проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ (уменьшение размеров правого желудочка, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации) установлены более высокие результаты эффективности у пациентов группы больных, которым была проведена тромболитическая терапия. У этих больных чаще отмечалось снижение выраженности перегрузки правых отделов сердца (Рисунок 5).

Наиболее выраженное снижение перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ было у пациентов, после тромболитической терапии в первые 3-5 суток от развития заболевания. Это связано с восстановлением кровотока по малому кругу кровообращения до развития стойких изменений правых отделов сердца (хронического легочного сердца и хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии) (Рисунок 6).

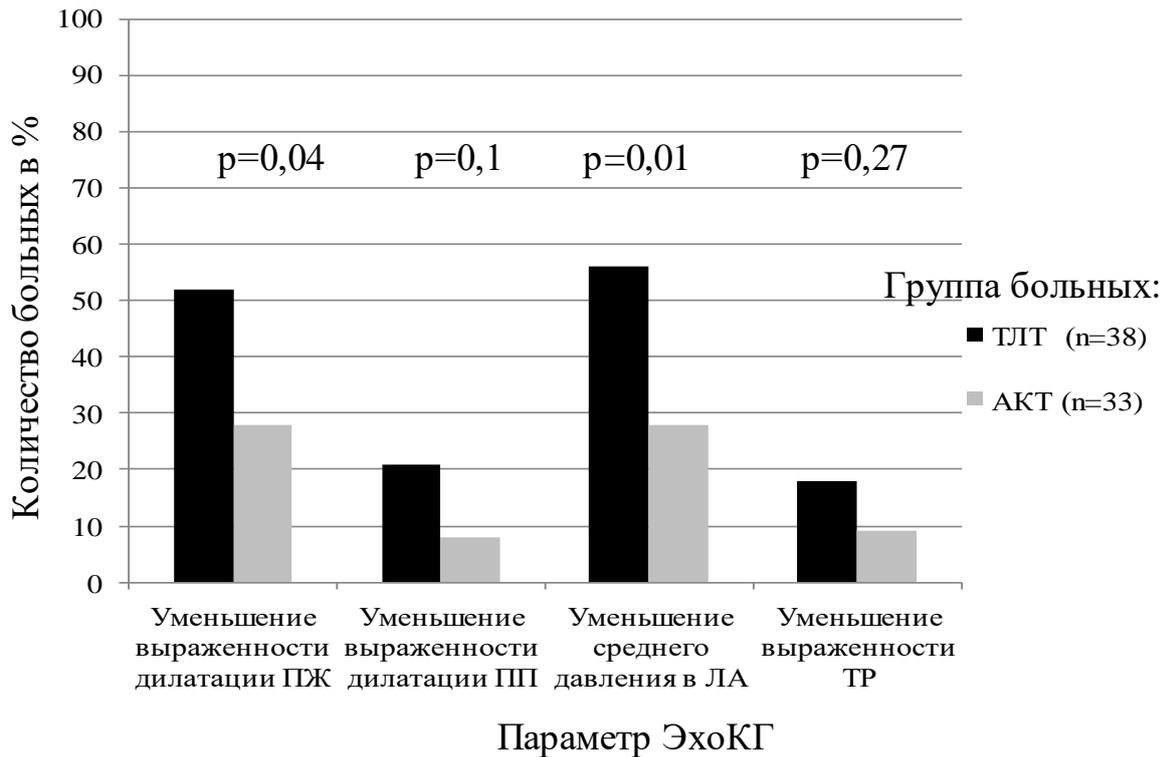


Рис. 5. Уменьшение проявлений перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от варианта терапии.

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ЛА – легочная артерия; ТР – трикуспидальная регургитация.

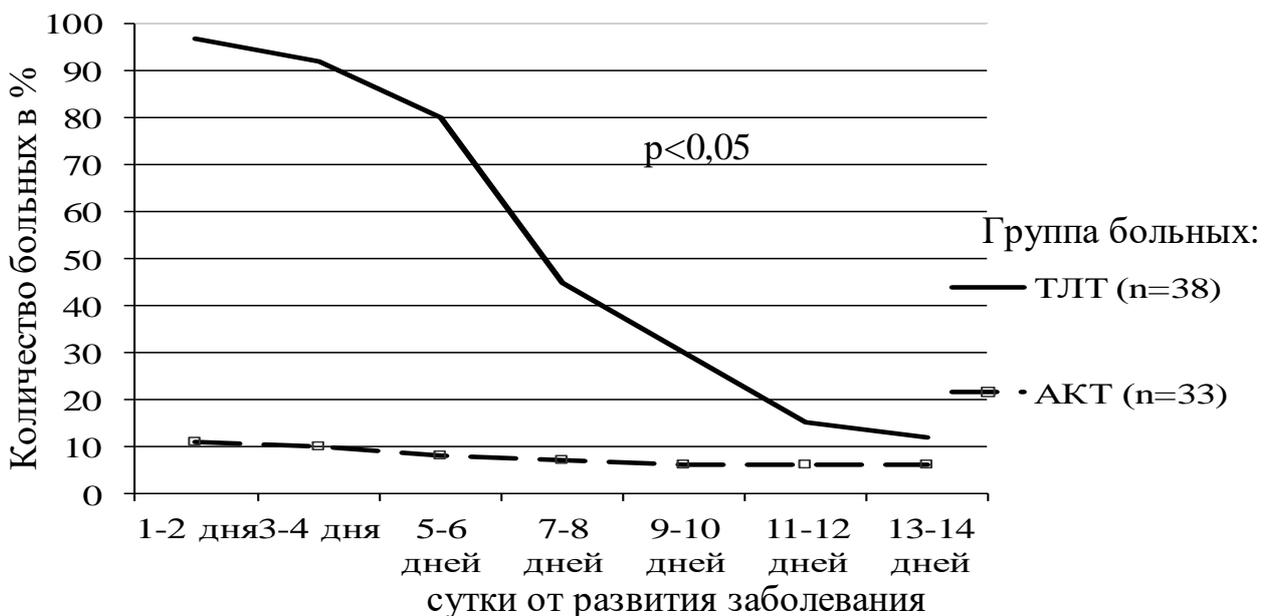


Рис. 6. Степень регрессии ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца на фоне различных вариантов терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания.

Таким образом, применение тромболитической терапии у больных ТЭЛА сопряжено со значительным снижением объема поражения легочных артерий по данным КТ-ангиопульмонографии и признаков перегрузки правых отделов по ЭхоКГ. Антикоагулянтной терапии свойственно замедленная реканализация легочных артерий и медленный регресс признаков перегрузки правых отделов сердца.

При наличии противопоказаний к тромболитической терапии предпочтительно использовать такие виды антикоагулянтной терапии как парентеральные антикоагулянты с последующим переходом на варфарин или монотерапию ривароксабаном. Применение этих схем сопряжено с уменьшением объема тромботических масс в легочных артериях более чем на 50% статистически достоверно чаще (у 80% и 66,8% соответственно), чем у пациентов, получавших апиксабан (28,6%) ($p < 0,01$) (Рисунок 7).



Рис. 7. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии в зависимости от времени начала антикоагулянтной терапии от первых проявлений болезни.

Так же доказано, что чем раньше начата антикоагулянтная терапия ТЭЛА, любым из препаратов, тем быстрее наступает эффект от проводимой терапии и выше степень восстановления кровотока в легочных артериях.

Проведение антикоагулянтной и тромболитической терапии нередко сопровождается геморрагическими осложнениями в виде малых и больших кровотечений. Большие кровотечения (геморрагические инсульты, гематомы, желудочные кровотечения) развились у 3 пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия. У больных получавших антикоагулянтную терапию не было зарегистрировано ни одного случая большого кровотечения ($p=0,1$). Также реже, но не значимо, у больных получавших антикоагулянтную терапию имели место малые кровотечения (носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематурия) – 6,1%, против 18,4% у больных с проведенным системным тромболитизисом ($p=0,12$). Эти данные закономерны, и свидетельствуют о том, что при рассмотрении вопроса о проведении тромболитической терапии необходимо обязательно адекватно взвешивать пользу от проводимого лечения и риск возможных осложнений, с учетом всех противопоказаний.

При изучении отдаленных результатов исследования, через 6 месяцев, установлено, что ни у одного из 300 больных ТЭЛА, не нуждавшихся в проведении тромболитической терапии, согласно предлагаемой шкале, на фоне лечения антикоагулянтами не развились признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. У пациентов с ТЭЛА, у которых были показания к тромболитической терапии, и она была проведена признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии развились у 10,5%, а у пациентов, на антикоагулянтной терапии – у 30,3% ($p=0,04$).

Пациенты групп с массивной ТЭЛА и проведенной тромболитической и антикоагулянтной терапией, у которых развились признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, были умеренно-высокого риска ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно стратификации риска Европейского общества кардиологов (2014г). Средний объем поражения

легочного русла в суммарном отсутствии кровотока в сегментарных артериях был сопоставим и составлял $11,6 \pm 0,4$ и $11,4 \pm 1,1$, а регрессирование на фоне терапии было незначительным $9,8 \pm 0,7$ и $10,5 \pm 0,2$ соответственно ($p > 0,05$).

В обеих группах была установлена значимая корреляционная зависимость ($r=0,57$, $r=0,61$) развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии от сроков начала терапии. Так начало лечения было на 9–14 сутки в группе пациентов с массивной ТЭЛА и проведенной тромболитической терапией, и на 7–14 сутки в группе с проведенной антикоагулянтной терапией.

ВЫВОДЫ

1. Выбор тактики лечения больных ТЭЛА по критериям Европейского общества кардиологов (2014г) исключает детализацию ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца, не учитывает объем тромботического поражения легочных артерий, а при госпитализации позже 3 суток от развития заболевания уровень тропонина и мозгового натрийуретического пептида может быть малоинформативным. Это приводит к заниженной оценке гемодинамических нарушений и вероятности ранней смерти у 23% больных умеренного риска смерти, что обуславливает не вполне адекватный выбор терапии для таких пациентов – отказ от проведения тромболитической терапии.

2. Наиболее информативно оценивать не проксимальный уровень легочной окклюзии, а дефицит кровоснабжения в сегментарных артериях ($p < 0,05$). ТЭЛА с суммарным отсутствием кровотока в 10 и более сегментарных артериях, соответствует отсутствию кровотока в одном легком, что свидетельствует о массивности поражения. Такой объем поражения коррелирует с нарушениями гемодинамики ($r=0,59$) и признаками значительной перегрузки правых отделов сердца ($r=0,64$).

3. Наличие у пациента обусловленных ТЭЛА гипотонии менее 90/60 мм рт. ст. (ОШ=4,79; 95% ДИ 0,56–29,84; $p=0,04$), пре- или синкопальных состояний (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,00–7,84; $p=0,04$), тахикардии с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в мин. (ОШ=0,86; 95% ДИ 0,49–3,85;

$p=0,05$); гипоксемии с сатурацией артериальной крови менее 90% (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,69–3,68; $p=0,03$); набухания вен шеи (ОШ=0,9; 95% ДИ 0,31–3,57; $p=0,05$), акцента 2 тона над легочной артерией (ОШ=0,46; 95% ДИ 1,05–5,76; $p=0,04$) сопряжено с массивным объемом поражения легочного русла и неблагоприятным исходом заболевания.

4. Повышение уровня тропонина (ОШ=2,98; 95% ДИ 1,1–8,15; $p=0,03$), и NT-proBNP не более 3000 пмоль/мл (ОШ=1; 95% ДИ 0,16–9,64; $p=0,01$) у больных ТЭЛА свидетельствует об остроте и выраженности заболевания.

5. Проведение тромболитической терапии показано при наличии признаков острой перегрузки правых отделов сердца: глубоких S_1Q_{III} на ЭКГ (ОШ=2,37; 95% ДИ 1,48–30,26; $p=0,001$), дилатация правого желудочка более 3 см, но не превышающего размеров левого желудочка (ОШ=2,38; 95% ДИ 1,12–10,13; $p=0,03$), размер правого желудочка больше чем левого (ОШ=4,16; 95% ДИ 1,12–12,52; $p=0,01$), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (ОШ=3,09; 95% ДИ 1,2–29,28; $p=0,003$), гипокинезия правого желудочка (ОШ=2,78; 95% ДИ 0,74–7,59; $p=0,02$), повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст. (ОШ=1,1; 95% ДИ 0,4–9,71; $p=0,03$), расширение нижней полой вены более 20 мм (ОШ=1,38; 95% ДИ 0,1–7,47; $p=0,04$) по результатам ЭхоКГ.

6. Вариант лечения больных следует определять с учетом установленных критериев путем суммирования их значимости в баллах. При сумме баллов 5 и более больному показано проведение тромболитической терапии, менее 5 баллов – показана антикоагулянтная терапия. Согласно предлагаемой нами шкале и рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014г) больным с высоким риском ранней смерти от ТЭЛА показана тромболитическая терапия, с низким риском – антикоагулянтная. У пациентов с умеренным риском ТЭЛА-ассоциированной смерти предлагаемая шкала расширяет и уточняет показания для проведения тромболитической терапии.

7. В результате тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА достигнуто значительное снижение объема поражения легочных артерий по данным КТ-ангиопульмонографии на 62,7% и признаков перегрузки правых отделов по ЭхоКГ на 55%. Антикоагулянтной терапии свойственно замедленная реканализация легочных артерий и медленный регресс признаков перегрузки правых отделов сердца, на 38,8% и 28% соответственно ($p=0,04$ и $p<0,01$).

8. Уменьшение объема тромботических масс в легочных артериях более чем на 50% статистически достоверно чаще отмечается у больных с массивной ТЭЛА, получавших терапию парентеральными антикоагулянтами с последующим переходом на оральные антикоагулянты, а также у больных принимавших ривароксабан (у 80% и 66,8% соответственно) по сравнению с терапией апиксабаном (28,6%) ($p<0,01$).

9. У больных с массивной ТЭЛА, получавших, тромболитическую терапию, признаки хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, снижающие продолжительность и качество жизни, развились в 2,9 раза реже, чем у пациентов, получавших антикоагулянтные препараты, соответственно в 30,3% и 10,5% ($p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления диагноза и определения объема тромботического поражения легочного русла при КТ-ангиопульмонографии необходимо оценивать суммарное выключение кровотока в сегментарных артериях. Отсутствие суммарного кровотока в 10 и более сегментарных артериях, соответствующее выключению из кровотока 1 легкого, следует считать массивным поражением легочного русла.

2. Для определения гемодинамической значимости ТЭЛА необходимо проведение больным, таких рутинных методов как ЭКГ и ЭхоКГ, при которых оцениваются выраженность перегрузки правых отделов сердца. Так же

необходима оценка уровня тропонина и NT-proBNP, повышенные значения, которых свидетельствуют о тяжести и остроте заболевания.

3. Выполнение лабораторных и инструментальных методов обследования у больных ТЭЛА не является обязательным, если у них имеются признаки шока или гипотонии с уровнем артериального давления менее 90/60 мм рт. ст., обусловленных этим заболеванием. Таким больным необходимо неотложное выполнение тромболитической терапии для спасения их жизни.

4. Для определения тактики ведения пациентов с ТЭЛА, проведения тромболитической терапии или назначения антикоагулянтных препаратов, следует использовать предлагаемую балльную шкалу, основанную на клинических, лабораторных, инструментальных параметрах для принятия решения о выборе терапии.

5. Проведение тромболитической терапии показано при сумме баллов равной 5 и более, согласно предлагаемой балльной шкале выбора оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА. При наборе менее 5 баллов пациентам с ТЭЛА показано проведение антикоагулянтной терапии.

6. При наличии показаний к проведению тромболитической терапии по количеству баллов согласно предлагаемой шкале определения оптимальной тактики ведения пациентов с ТЭЛА в обязательном порядке необходимо исключить у больного противопоказания для проведения данного вида терапии. Взвесив ожидаемую пользу и риск вероятных осложнений, принять решение о возможности проведения системной тромболитической терапии.

7. При отсутствии показаний к тромболитической терапии или при наличии противопоказаний к ее проведению предпочтительно использовать парентеральные антикоагулянты с последующим переходом на варфарин или монотерапию ривароксабаном. Применение этих схем сопряжено с наиболее быстрой редукцией тромботических масс в легочных артериях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**I. В рецензируемых научных изданиях:**

1. Пронин А.Г. Мозговой натрийуретический пептид в дифференциальной диагностике тромбоэмболии легочной артерии и хронической сердечной недостаточности/Тюрин В.П., Карташева Е.Д., Ханалиев В.Ю., Пронин А.Г.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2015. –Т.10, №2. – С. 80-83.
2. Пронин А.Г. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью/ Тюрин В.П., Пронин А.Г., Карташева Е.Д.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. –М., 2015. –Т.10, №3. – С. 86-90.
3. Пронин А.Г. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии низкого и среднего риска смерти/ Тюрин В.П., Пронин А.Г., Карташева Е.Д., Пожидаева Е.А.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2017. –Т.12, №2. – С. 75–80.
4. Пронин А.Г. Сравнение эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии средневысокого риска смерти/ Пронин А.Г., Пожидаева Е.А.// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – Самара, 2017. –Т.25, №1. – С. 67–72.
5. Пронин А.Г. Новые возможности оценки уровня Д-димера в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью/ Валова О.А., Пронин А.Г.// Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» – М., 2017. – Т.6, №3. – С. 216–220.
6. Пронин А.Г. Уточнение показаний к проведению тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии средневысокого риска смерти в зависимости от наличия признаков перегрузки правых отделов сердца/ Пронин А.Г.// Вестник

- медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – Самара, 2017. –Т.29, №5. – С. 135–140
7. Пронин А.Г. Терапии Национального медико-хирургического центра 15 лет: достижения и перспективы/ Тюрин В.П., Пронин А.Г., Карташева Е.Д., Гвоздков А.Л., Давидьян С.Ю., Кирюхина Н.А.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2017. –Т.12, №4, часть 1. – С.77–82.
 8. Пронин А.Г. Взаимоотношения и динамика клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей перегрузки правых отделов сердца у больных с тромбоэмболией легочных артерий умеренного и низкого риска смерти/ Тюрин В.П., Пронин А.Г., Карташева Е.Д., Валова О.А.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2018. –Т.13, №1. – С. 103–107.
 9. Пронин А.Г. Сопоставление данных томографии и эхокардиографии с классическими электрокардиографическими признаками тромбоэмболии легочной артерии невысокого риска смерти/ Тюрин В.П., Пронин А.Г., Карташева Е.Д., Валова О.А.// Клиническая медицина. – М., 2018. –Т.96, №6. – С. 560–565.
 10. Пронин А.Г. Сопоставление критериев стратификации риска смерти при тромбоэмболии легочной артерии с учетом объема поражения легочных артерий/ Тюрин В.П., Пронин А.Г.// Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний – М., 2018. –Т.6, №18. – С.36–45.
 11. Пронин А.Г. Синдром Лемьера у беременной 9-10 недель после экстракорпорального оплодотворения/Пронин А.Г., Савчук О.В., Сивохина Н.Ю., Валова О.А., Коровицина Н.Н.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2018. –Т.13, №3. – С. 147–150.
 12. Пронин А.Г. Расширение показаний к проведению тромболитической терапии у больных тромбоэмболией легочной артерии/ Тюрин В.П.,

- Пронин А.Г.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2018. –Т.13, №4. – С. 85–90.
13. Пронин А.Г. Взаимосвязь клинических проявлений ТЭЛА, ЭКГ, ЭхоКГ признаков со степенью стеноза легочной артерии/ Тюрин В.П., Пронин А.Г., Бронов О.Ю., Пихута Д.А.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – М., 2018. –Т.13, №4. – С. 80–84.
 14. Пронин А.Г. Отдаленные последствия у больных с тромбоэмболией легочных артерий на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами/ Тюрин В.П., Пронин А.Г.// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – Самара, 2019. –Т.37, №1. – С. 179–184.
 15. Пронин А.Г. Анализ результатов лечения и качества жизни через 6 месяцев у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами/ Пронин А.Г.// Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» – М., 2019. –Т.8, №3. – С. 274-278.

II. В других изданиях:

16. Пронин А.Г. Консервативные методы лечения ТЭЛА/ Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Карташева Е.Д., Пронин А.Г.// Материалы конгресса «Славянский венозный форум». – Витебск, 2015. – С.162–163.
17. Пронин А.Г. Выбор современных методов лечения и вторичной профилактики тромбоэмболии легочной артерии/ Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Стойко Ю.М., Карташева Е.Д., Пронин А.Г.// Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского// Список тезисов на XII съезде хирургов России. - Ростов-на-Дону, 2015. – №2– С.239–241.
18. Пронин А.Г. Динамика ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца у больных с тромбоэмболией легочной артерии не высокого риска смерти получавших различные варианты терапии/ Пронин А.Г.,

- Пожидаева Е.А.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –М., 2016. – №15. – С.123–124.
19. Пронин А.Г. Новые оральные антикоагулянты в лечении и профилактике тромбоэмболии легочной артерии/ Пожидаева Е.А., Валова О.А. Пронин А.Г.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –М., 2017. – №16. – С.229–230.
20. Пронин А.Г. Комбинация ривароксабана и фраксипарина в лечении больных тромбоэмболией легочной артерии не высокого риска смерти/ Пронин А.Г., Пожидаева Е.А.// Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2017. – С.86.
21. Пронин А.Г. Комбинация антикоагулянтных препаратов в лечении больных тромбоэмболией легочной артерии не высокого риска смерти/ Пожидаева Е.А., Валова О.А., Пронин А.Г.// Сборник материалов Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов. –М., 2017. – №15. – С.61.
22. Пронин А.Г. Зависимость появления признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ от объема поражения легочного русла у больных с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска смерти/ Пронин А.Г.// Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2017– С.-Петербург, 2017. – С.984
23. Пронин А.Г. Оценка взаимосвязи уровня проксимальной окклюзии легочных артерий и электрокардиографических признаков перегрузки правых отделов сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии не высокого риска смерти/ Пронин А.Г.// Медицинский Вестник Юга России - Ростов-на-Дону, 2017. – №3 приложение – С.84–85.
24. Пронин А.Г. Распространенность факторов риска у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска смерти с электрокардиографическими признаками перегрузки правых отделов

- сердца и их отсутствием/ Валова О.А., Пронин А.Г.// Сборник материалов IV Съезда терапевтов Республики Татарстан– Казань, 2017. – С.49.
25. Пронин А.Г. Вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у больных тромбоэмболией легочной артерии не высокого риска смерти с признаками перегрузки правых отделов сердца при поступлении в стационар/ Валова О.А., Пронин А.Г.// Сборник тезисов XII Национального конгресса терапевтов –М., 2017. – С.108–109.
 26. Пронин А.Г. Какие ветви сосудистого русла малого круга кровообращения чаще всего обтурируются у больных тромбоэмболией легочной артерии? / Пронин А.Г.// Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского –Рязань. - 2017. – №2. – С.401.
 27. Пронин А.Г. Динамика Д-димера у больных с тромбоэмболией легочной артерии не высокого риска смерти/ Пронин А.Г., Пожидаева Е.А.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. (Дополнительный выпуск) – Дагестан. - 2017. – С.67–68.
 28. Пронин А.Г. Взаимосвязь объема поражения тромботическими массами сегментарных легочных артерий с ЭКГ-критериями перегрузки правых отделов сердца/ Тюрин В.П., Карташева Е.Д., Пронин А.Г.// Материалы тринадцатой Евразийской научной конференции Донозология – 2017 – С.-Петербург. - 2017. – С.382–383.
 29. Пронин А.Г. Определение уровня проксимальной окклюзии ветвей легочной артерии у больных тромбоэмболией легочных артерий с разным риском ранней смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов 2014г./ Пронин А.Г.// Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов – М. - 2018. – С. 62–63.
 30. Пронин А.Г. Взаимосвязь объема поражения тромботическими массам количества долевых легочных артерий и ЭхоКГ-критериев перегрузки правых отделов сердца/ Пронин А.Г.// Сборник тезисов Конгресса

- Южного федерального округа с международным участием «Сердечная недостаточность». – Ростов-на-Дону, 2018. – С.12–13.
31. Pronin A.G. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with small volume of pulmonary lesions/ Tyurin V.P., Pronin A.G. / Book of abstracts ECIM 2018 – 17th European Congress of Internal Medicine – Wiesbaden, Germany, 2018. – P. A-1313.
 32. Пронин А.Г. Взаимосвязь объема поражения тромботическими массами долевых легочных артерий и ЭКГ-критериев перегрузки правых отделов сердца/ Пронин А.Г.// Ангиология и сосудистая хирургия – Ярославль, 2018. – Т. 24, №3 (приложение). – С.389-390.
 33. Пронин А.Г. Критерии тактики лечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии/ Тюрин В.П., Пронин А.Г.// Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов – М., 2018. – С.110–111.
 34. Пронин А.Г. Взаимосвязь объема поражения тромботическими массами ветвей легочных артерий и факторов риска развития заболевания/ Пронин А.Г.// Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара, 2018. - С.121.
 35. Пронин А.Г. Инструментальная диагностика тромбоэмболии легочной артерии с малым объемом поражения легочного русла/ Пронин А.Г.// Сборник тезисов IV съезда терапевтов Уральского федерального округа - Екатеринбург, 2018. - С.53.
 36. Пронин А.Г. Новые подходы к определению показаний проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных с тромбоэмболией легочных артерий/ Тюрин В.П., Пронин А.Г.// Медицинский вестник МВД. – М., 2019. –Т.99, №2. – С. 41–46.