

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

На правах рукописи

ПРОНИН
Андрей Геннадьевич

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.

14.01.04- внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Тюрин
Владимир Петрович

Москва-2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ОБ- ЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Клиническая картина ТЭЛА	16
1.2 Диагностика ТЭЛА	19
1.3 Оценка клинического исхода ТЭЛА	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Характеристика обследованных больных и методики исследования	40
2.2. Методы лабораторной диагностики биохимической коагуляции	43
2.3. Инструментальные методы исследования.....	44
2.4. Методы статистической обработки результатов	44
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Анализ клинической картины заболевания.....	46
3.2. Факторы риска	49
3.3. Лабораторная диагностика.....	54
3.4. Инструментальная диагностика.....	62
3.4.1 Электрокардиография.....	62
3.4.2 Эхокардиография	65
3.4.3 Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей	72
3.4.4 КТ-ангиопульмонография	73
3.5. Регрессионный анализ и анализ и анализ выживаемости (по методу Каплан- Мейера).....	77

ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВА-	
НИЯ)	87
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
- ВН – венозная недостаточность
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГЗТ – гормональная заместительная терапия
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КТ – компьютерная томография
- АПГ – ангиопульмонография
- ЛА – легочная артерия
- ЛЖ – левый желудочек
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- НК – недостаточность кровообращения
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПП – правое предсердие
- ПЖ – правый желудочек
- СВ – сердечный выброс
- СН – сердечная недостаточность
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЛТ – тромболитическая терапия
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗДГ – ультразвуковая доплерография
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – Мозговой натрийуретический пептид

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

LA – левое предсердие

LV – левый желудочек

RA – правое предсердие

RV – правый желудочек

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Проблема своевременной диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии – одна из важнейших в современной медицине в связи с широкой распространенностью и высокой летальностью этого заболевания.

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 [17, 72, 155]. Она является непосредственной причиной гибели одного из 1000 жителей планеты [168]. Тромбоэмболия легочной артерии на сегодняшний день – это причина смерти 1% всех пациентов, поступивших в стационар. 10-15% всех госпитальных смертей связаны именно с этой патологией [37].

Она является причиной более 3 миллионов случаев смертей в год в мире [148]. В США около 300 000 смертей ежегодно связано с ТЭЛА [154]. В Европе ТЭЛА является непосредственной причиной гибели одного из 1500 жителей [99, 137]. В России точные статистические данные по распространенности и летальности ТЭЛА отсутствуют, в связи с тем, что основным заболеванием кодируется только тромбоз глубоких вен. В Томске по данным патологоанатомической службы диагностировали ТЭЛА в 5,7% из 7 791 аутопсий в 2003-2007 гг. В Санкт-Петербурге она была причиной смерти у 6,7% из 13 250 аутопсий в 2004-2005 гг. [6, 17, 60].

В настоящее время ТЭЛА рассматривается как составная часть синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен (чаще тромбоза глубоких вен нижних конечностей и вен малого таза) и поэтому эти два заболевания объединяют под общим названием – «венозный тромбоэмболизм» [35, 84].

Распространенность ТЭЛА, по данным разных авторов, колеблется в достаточно широком диапазоне от 23 до 250 случаев на 100 000 населения в год [14, 38, 42, 115], а среди лиц старше 75 лет еще чаще — 1 случай на 100 чел. [4, 168]. Во Франции ТЭЛА ежегодно регистрируется 100 000 случаев, в Италии – 60 000 пациентов [66, 80]. В России, по данным Российских клинических рекомендаций по

диагностике, лечению и профилактике ТЭЛА, в 2009 г. среди госпитализированных пациентов было около 300 000 случаев ТЭЛА [16, 69]. По данным Минздрава РФ в 2012 и 2013 гг. по поводу флебита и тромбофлебита лечилось 1 231 896 и 1 230 630 больных соответственно, а ТЭЛА была установлена лишь у 3 580 и 3 990 пациентов. По данным формы №14 Минздрава РФ в стационарах России лечилось в эти же годы 9 312 и 9 993 больных соответственно с летальностью 28,5% - 25,6% [89]. В Нижнем Новгороде и Нижегородской области ожидаемая частота встречаемости ТЭЛА составляет 3,3 тыс. случаев в год, 2 тыс. из которых заканчиваются летально [30, 46], в Свердловске 14,6% [27].

Общая летальность при ТЭЛА более 30% [37, 49, 70]. Она зависит от объема и уровня эмболической окклюзии [32]. Массивная тромбоэмболия легочной артерии нередко заканчивается летально [47, 161]. По мере уменьшения просвета легочной артерии летальность уменьшается с 38,6%, при окклюзии главных легочных артерий, до 2%, при поражении сегментарных артерий [86, 159].

Первоначально считалось, что ТЭЛА чаще осложняет хирургическую патологию: переломы костей нижних и верхних конечностей, абдоминальные, нейрохирургические, гинекологические, ортопедические и др. операции. Последующее изучение провоцирующих факторов показало, что длительное сохранение режима гиподинамии, например у больных с неврологическими заболеваниями или с застойной сердечной недостаточностью, значительно чаще приводило к развитию ТЭЛА. Диагностика ТЭЛА у этих пациентов более трудна, так как клинические проявления ее многообразны: от приступа интенсивной загрудинной боли или синкопального состояния до постепенно прогрессирующей одышки при ранее привычной физической нагрузке. А выявление ТЭЛА у больных с хронической сердечной недостаточностью - один из наиболее сложных вопросов ее диагностики в связи со схожестью клинической симптоматики и лабораторных методов диагностики.

Результаты многочисленных патологоанатомических исследований свидетельствуют, что при жизни диагноз ТЭЛА не устанавливается более чем в 20-40% случаев [53, 129], а у пациентов терапевтического профиля еще чаще - в 77,3%

случаев. Это отражает и современное видение структуры заболеваемости ТЭЛА в зависимости от профиля госпитализации где терапевтические стационары явно преобладают над хирургическими 70-83% пациентов [15, 20, 50, 56, 160]. Но летальный исход ТЭЛА при своевременно начатой терапии потенциально предотвратим, а смертность в этом случае снижается до 2- 8% [48, 67, 74].

Цель исследования

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

Задачи исследования

Для реализации поставленной цели определены следующие задачи исследования:

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

Научна новизна

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

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

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

Практическая значимость

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

2. Проведена оценка взаимосвязи выявленных клинических и инструментальных особенностей, на основании чего предложена шкала клинической вероятности ТЭЛА у больных ХСН III- IV ФК по NYHA. «Большим» (наиболее весомым) критерием является тромбоз в системе вен нижних конечностей. При его наличии у больных ХСН вероятность ТЭЛА крайне высока. Большим диагностическим значением обладает сочетание 2 и более нижеперечисленных факторов «среднего» риска ТЭЛА: кровохарканье, ограничение двигательной активности [пациенты с парезами и параличами после перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача], уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких изменений на ЭКГ, характеризующих перегрузку правого желудочка (глубокие зубцы $S_{I}Q_{III}$, отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 , блокада правой ножки пучка Гиса), ЧСС 80-100 ударов в минуту.

3. Оценка вероятности ТЭЛА у больных ХСН с помощью предложенной нами диагностической шкалы обладает высокими показателями чувствительности и специфичности, чем предложенные ранее шкалы Geneva, Wells и др. Это позволяет использовать ее в клинической практике при подозрении на ТЭЛА у больных ХСН. Это позволяет оптимизировать диагностическую тактику и избежать необоснованного назначения дополнительных методов исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенного исследования были апробированы и нашли применение в практической работе отделений кардиологической реанимации, кардиологии и терапии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность, надежность и обоснованность результатов обеспечивались их статистической проверкой при помощи разных методов статистического анализа.

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

Публикации

По теме диссертации опубликованы 2 статьи в рецензируемых научных журналах утвержденных ВАК, и 5 печатных работ в сборниках научных трудов.

Объем и структура диссертации

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

Глава I. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии (обзор литературы)

Изучение тромбоэмболии легочной артерии началось около 300 лет назад, когда G. В. Morgagni (1682-1771) впервые предположил взаимосвязь легочной патологии с наличием поражения вен нижних конечностей. Позже Rene Laennec (1781-1826) впервые описал геморрагический инфаркт легкого. В России одним из первых венные тромбоэмболические осложнения стал изучать И.Ф.Клейн (1837—1922). Все исследователи отмечали трудность верификации этой патологии у больных различного профиля. Диагностика ТЭЛА длительное время оставалась уделом патологоанатомов. Внедрение в практику контрастной ангиопульмонографии («золотого стандарта» диагностики) сделало обыденной прижизненную диагностику ТЭЛА. В последние десятилетия на смену контрастной ангиопульмонографии пришла компьютерная ангиопульмонография (КТ-ангиопульмонография), позволяющая в считанные минуты визуализировать объем и уровень ТЭЛА у большинства больных, не позволяя однако полностью выявить поражение на субсегментарном уровне. Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, профилактики и диагностике тромбоэмболических осложнений, ТЭЛА продолжает сохранять лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности населения [79]. Даже на современном уровне медицины ТЭЛА не верифицируется при жизни более чем в 20% случаев [73].

Сложность своевременной диагностики связана в первую очередь с недостаточной настороженностью врачей относительно развития ТЭЛА у больных с факторами риска данного заболевания, которые встречаются в 80% случаев [81]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза, хроническая сердечная недостаточность с застоем крови в венах большого круга кровообращения, ожирение, переломы длинных трубчатых костей, онкологические заболевания, использование пероральных контрацептивов, нарушения в системе гемостаза (способствующие тромбообразованию) и т.д являются факторами, способствующими развитию ТЭЛА. Несмотря на то, что с возрастом распространенность и заболеваемость ТЭЛА неуклонно растут, диагностика и результаты лечения у этих пациентов гораздо хуже, чем у лиц молодого и среднего возраста [29, 31]. Средний возраст

больных с острой ТЭЛА составляет 62 года, тогда как фактором риска в общепринятых оценочных шкалах клинической вероятности ТЭЛА указывается возраст больных более 65 лет. У лиц старше 80 лет частота ТЭЛА в 8 раз чаще, чем у пациентов моложе 50 лет [71, 87, 112].

Одной из основных причин сложности диагностики ТЭЛА является отсутствие патогномоничных симптомов этого заболевания [13, 22]. О сложности диагностики свидетельствуют данные И.М. Даниленко и соавт. (2010г.) о подтверждении диагноза ТЭЛА лишь у 14,6% больных среди всех госпитализированных бригадами скорой помощи с подозрением на это заболевание в стационары г.Свердловска в 2009г. [27].

ТЭЛА может проявиться самыми различными синдромами (кардиальным, обморочным, абдоминальным, легочным, почечным, и др.), которые требуют дифференциальной диагностики с широким спектром других заболеваний и неотложных состояний у больных терапевтического профиля [36, 43]. Наиболее трудна дифференциальная диагностика ТЭЛА у больных с хронической сердечной недостаточностью.

ХСН является третьим по частоте фактором риска ТЭЛА, после возраста и онкологических заболеваний, на фоне которых частота тромбоэмболических осложнений увеличивается почти в 3 раза [88].

Распространенность ХСН составляет 7% среди населения Российской Федерации [10, 44], при этом частота ХСН III–IV ФК по NYHA составляет 2,1% [45]. Возраст этих больных в 65% случаев составляет 60-80 лет [3, 11]. Декомпенсация ХСН обуславливает до 17% среди всех причин госпитализации в терапевтические стационары и 49% - в кардиологические отделения [2, 44, 76].

Частота летальности в период пребывания в стационаре колеблется от 4 до 7% [45]. А средняя годовая смертность больных с ХСН составляет 6-12% [7, 28]. Среди причин летальных исходов ТЭЛА занимает одно из первых мест [131]. Частота возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН колеблется от 2 до 9% в год [104, 121]. Риск возникновения тромбозов вен нижних конечностей и ТЭЛА нарастает с увеличением клинической выраженности ХСН:

при не выраженной ХСН он повышается 2,6 раза, а при значительно сниженной насосной функции сердца (фракции выброса менее 20%) риск тромбоэмболизма возрастает в 38,8 раза [35, 114].

Повышенный риск тромбообразования при ХСН укладывается в классическое понимание ее патогенеза и обусловлено: замедлением тока крови, патологией стенки сосуда, повышением тромбогенных свойств крови [99, 156]. Основой для формирования ХСН в возрастных группах до 60 лет с достоверно более плохим прогнозом для жизни больных и существенным увеличением риска ТЭЛА являются многочисленные коморбидные состояния: сахарный диабет, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др. [76].

Однако выявление симптомов, которые могли бы вызвать предположение о наличии ТЭЛА у пациента имеющего клинику ХСН весьма затруднительно, в связи с их завуалированностью. Так, например, обнаружение клинических признаков тромбоза глубоких вен (асимметрия более 3 см на уровне ниже 10 см от бугристости большеберцовой кости) на фоне отеков нижних конечностей, обусловленных сердечной недостаточностью, без ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей проблематична. А ведь именно тромбозы вен нижних конечностей всех уровней осложняются ТЭЛА в 14,5% [61]. Наиболее опасна локализация тромба в илеокавальном сегменте или проксимальном отделе вен нижних конечностей (бедренный сегмент) [65, 85]. Подобная локализация венозного тромбоза осложняется ТЭЛА в 50% случаев. Венозный тромбоз с локализацией в дистальных отделах глубоких вен нижних конечностей (голень) осложняется ТЭЛА гораздо реже - в 1 - 5% случаев [168].

Значительную долю в структуре ТЭЛА занимают пациенты без признаков тромбоза вен нижних конечностей. В этом случае приходится ориентироваться на клиническую картину заболевания, которая практически одинакова с картиной у больных ХСН как со сниженной, так и с нормальной фракцией выброса по данным ЭхоКГ [96, 135, 140]. Так же сомнительными в плане диагностики тромбоэмболических осложнений на фоне ХСН, являются посттромботические синдромы.

Трофические изменения кожи нижних конечностей, вследствие венозной недостаточности, могут настораживать в плане высокой угрозы рецидивов тромбозов и ТЭЛА. Легочная гипертензия, во многом определяющая прогрессирование ХСН и ее резистентность к лечению [116], может быть как самостоятельным состоянием, так и вызвана тромботической окклюзией легочного артериального русла [88].

Патогенетические предпосылки к повышенному риску тромбообразования при ХСН представлены на рисунке №1.1 [24].

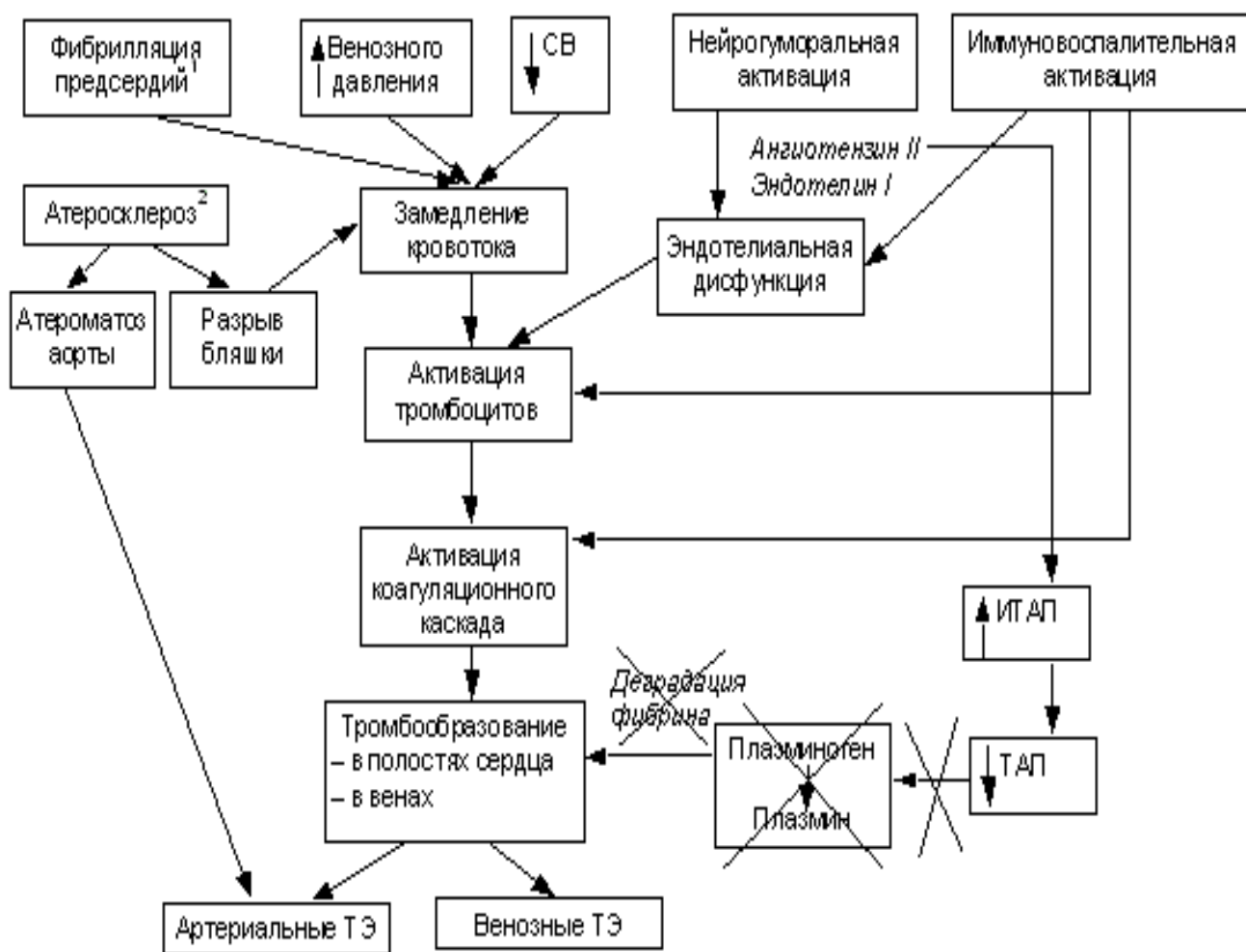


Рис. №1.1. Факторы и механизмы тромбоэмболических осложнений у больных с ХСН.

Примечание: СВ – сердечный выброс. ТАП – тканевой активатор плазминогена. ИТАП– ингибитор тканевого активатора плазминогена. 1 – у 15–50 % больных; 2 – у большинства больных.

1.1 Клиническая картина и факторы риска ТЭЛА

Клиническая картина ТЭЛА определяется количеством и калибром окклюзированных легочных сосудов, темпами развития эмболического процесса и степенью возникших при этом гемодинамических расстройств [82].

Значительно чаще клиника проявляется различными минорными признаками, весьма разнообразными и индивидуальными, которые могут симулировать другую патологию или маскироваться симптоматикой основного заболевания. Исследования, посвященные внезапной смерти при ТЭЛА, показывают, что неспецифические проявления могут беспокоить пациентов в течение длительного времени и причина их может быть так и не установлена [161]. В 50% случаев, согласно статистике, ТЭЛА вообще может протекать бессимптомно [108].

В 1999г. были опубликованы результаты исследования частоты встречаемости симптомов у 2454 больных ТЭЛА по данным регистра ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) [107]. Было доказано, что наиболее часто встречающимися симптомами при ТЭЛА являются одышка 82%, частота сердечных сокращений более 100 в мин. 40%, боль за грудиной 49%, кашель 20%, обморок 14%, кровохарканье 7%. Позже, в клинических рекомендациях по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014г.), были указаны другие данные основанные на обследовании 1880 пациентов. Распределение частоты симптомов ТЭЛА у этих больных представлена в табл.№1.1 [166].

Таблица. №1.1

Частота симптомов ТЭЛА по данным ЕОК 2014г. [166]

Симптом	n-1880
Одышка	50%
Боль за грудиной	39%
Кашель	23%
Обморок	6%
Кровохарканье	8%
Односторонние отеки конечностей (признаки ТГВ)	24%

Сочетание клинических симптомов (гипотензия и шок, гипокапния, повышение общего легочного сопротивления) и предрасполагающих факторов (возраст старше 70 лет, ХСН, заболевания легких, инсульт в анамнезе) способствует увеличению наличия ТЭЛА с высоким риском смерти [97, 144]. По этому диагностика ТЭЛА у таких пациентов должна проводиться в кратчайшие сроки (рисунок №1.2).

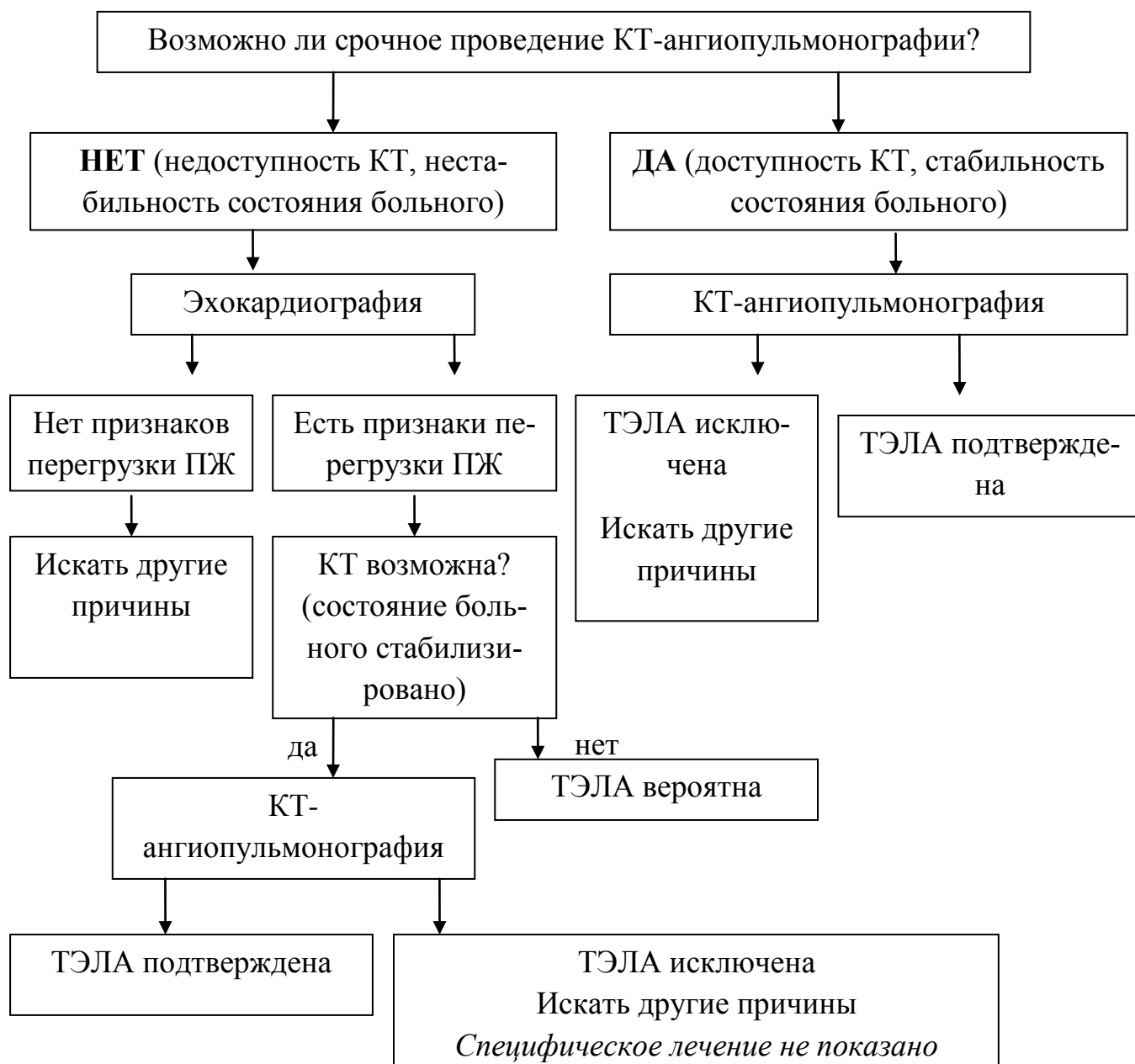


Рис. №1.2. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком [88].

У больных с невысоким риском смерти диагностика ТЭЛА затруднительна ввиду отсутствия патогномоничных симптомов и завуалированности ее течения. Улучшить верификацию данной патологии позволяет оценка факторов риска развития ТЭЛА.

Выделяют первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) факторы риска тромбоэмболических осложнений.

Первичные факторы включают в себя патологию свертывающей системы крови: дефицит антитромбина, врожденную гиперфибриногеномию, мутацию фактора V (Leiden), гипергомоцистеинемию, наличие антител к кардиолипину, дефицит протеина C, протеина S, фактора XII, мутация 20210A протромбина, увеличение активности ингибитора активатора плазминогена. Клинически о врожденной предрасположенности к ТЭЛА свидетельствуют развитие необъяснимого тромбоза или тромбоэмболии в возрасте до 40 лет и их рецидивирование при отсутствии вторичных факторов риска [167].

Среди вторичных факторов риска выделяют: новообразования, хроническую венозную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, переломы костей с длительной иммобилизацией пациента. К появлению тромбозов и ТЭЛА может приводить и прием лекарственных средств. Лидирующие позиции здесь занимают препараты, применяемые в гинекологической практике: оральные контрацептивы III поколения, содержащие в составе прогестина дезогестрел или гестоген (у молодых женщин) и лекарственные средства применяемые в качестве заместительной гормональной терапии (у женщин с естественной или хирургической менопаузой). При этом риск развития ТЭЛА максимален у женщин в возрасте 45-64 лет в течение первых лет заместительной гормональной терапии и многократно возрастает при наследственной предрасположенности к тромбозам. С высоким риском тромбообразования сопряжены многие системные заболевания, сопровождающиеся тромбофилией: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, хронические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Бехчета, истинная полицитемия и тромбоцитемия, вторичный антифосфолипидный синдром и др.

Независимыми факторами риска ТЭЛА являются курение и ожирение. Убедительные данные о значимости курения были продемонстрированы в исследовании Nurse's Health Study: вероятность ТЭЛА у женщин, куривших от 24-х до 34-х сигарет в день, была в 1,9 раза выше, чем у некурящих. Курение более 35 сигарет в день увеличивало риск ТЭЛА в 3,3 раза [107]. Высокий риск ТЭЛА при ожирении опосредован не столько частой у таких больных варикозной болезни вен, сколько формированием на фоне тяжелого ожирения хронического легочного сердца [20].

1.2 Диагностика ТЭЛА

Для усовершенствования диагностики ТЭЛА были разработаны шкалы оценки вероятности данного диагноза, основанные на сочетании клинических симптомов с учетом факторов риска. К шкалам риска ТЭЛА предъявляются следующие требования: стандартизованность, точность, простота [93].

Так, по рекомендациям исследователей группы PIOPED, а также Perrier A. и соавт. (2000г.), клиническая оценка вероятности ТЭЛА проводится эмпирическим путем, видимо, чаще основанным на интуиции. В исследовании PIOPED частота верифицированных ТЭЛА при низкой ее вероятности по клинической оценке составляла 9%, при средней – 30%, при высокой – 68%, а в исследовании Perrier A. и соавт. (2000г.) – 8%, 36%, и 67%, соответственно [142, 145]. Представленные данные отражают их малую эффективность [59].

Следующим этапом попытки повысить качество диагностики и прогноза легочной эмболии было создание математических моделей Wells (2001г.) и Geneva (2006г.). Их диагностическая эффективность практически одинакова (Табл. №1.2). Со временем эти шкалы претерпевали изменения и в настоящее время используется модифицированный индекс Geneva (Табл. №1.3) и индекс Wells (Табл. №1.4) Именно эти шкалы получили широкую распространенность и рекомендованы к использованию Европейским обществом кардиологов 2008, 2014гг. для диагностики ТЭЛА с невысоким риском смерти.

Таблица №1.2

Частота встречаемости ТЭЛА при оценке шкал Wells и Geneva

[75, 118, 123, 124, 136, 141, 152]

Клиническая вероятность	Шкала	
	Wells	Geneva
Низкая	1,3% до 27,9%	от 7,9% до 9,4%
Промежуточная	от 8,6% до 54,2%	22,8% до 28,5%
Высокая	от 33,3% до 100%	71,4% до 84,0%

Таблица №1.3

Модифицированный индекс Geneva [168]

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

Индекс Wells [168]

Признак	Баллы
1. Факторы риска:	
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1,5
Недавняя операция или иммобилизация	+1,5
Рак	+1
2. Симптомы:	
Кровохарканье	+1
ЧСС > 100 ударов в минуту	+1,5
Клинические признаки ТГВ	+3
3. Клиническое суждение о диагнозе:	
Другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+3
Вероятность ТЭЛА (на основании 1 и 2 групп критериев):	
Низкая	0-1
Средняя	2-6
Высокая	≥ 7
Вероятность ТЭЛА (на основании 1, 2 и 3 групп критериев):	
ТЭЛА менее вероятна	0-4
ТЭЛА более вероятна	> 4

Доказано, что сочетание низкой либо промежуточной клинической вероятности и нормального уровня Д-Димера в крови позволяет исключить ТЭЛА без применения лучевых методов диагностики [102, 104]. Компьютерная томография легких в ангиорежиме 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 [45].

Эффективность обеих шкал высока: для шкалы Wells она составляет $6,45 \pm 0,51$ баллов, для модифицированной Geneva – $10,36 \pm 0,83$. Однако, возможно

только определение высокой вероятности ТЭЛА при массивном ее характере [75]. При применении этих диагностических правил во всей совокупности больных, результат не позволял обоснованно судить о вероятности ТЭЛА. Чувствительность диагностических шкал Wells и модифицированной шкалы Geneva при немассивной ТЭЛА недостаточна. Для шкалы Wells при верифицированной ТЭЛА число баллов составляло $4,41 \pm 0,57$, по женевской шкале $6,17 \pm 0,63$ балла, при альтернативном диагнозе $4,18 \pm 0,87$ и $6,14 \pm 1,3$ баллов соответственно [75]. Недостатки диагностических шкал связаны с наличием в них неспецифичных параметров. Так, в шкале Wells имеется субъективный параметр «суждение врача о вероятности альтернативного диагноза» в шкале Wells, который имеет достаточно высокий вес, сопоставимый с клиникой ТГВ (3 балла), что приводит к ложному повышению вероятности ТЭЛА, в особенности у больных терапевтического профиля. А ведь он не является стандартизированным и ориентирован на опыт и интуицию врача [130]. Немало внимания в этих шкалах уделяется и неспецифическим клиническим симптомам, например зависимость вероятности ТЭЛА от уровня частоты сердечных сокращений, в шкале Wells при ЧСС более 95 ударов в мин прибавляется 5 баллов и в шкале Geneva более 100 ударов в мин -1,5 балла, что приводит как минимум к определению умеренного риска у многих терапевтических больных при отсутствии ТГВ. Принимая во внимание, что у 30-35% пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА не выявляются признаки тромбоза глубоких вен [6], а многие остальные параметры, неспецифичны и широко встречаются при другой патологии внутренних органов, частота определения «ложно повышенной» вероятности ТЭЛА возрастает. С другой стороны, низкая клиническая вероятность ТЭЛА по оценочным шкалам может вводить в заблуждение врача, тем более, что в ряде клиник пациентам с низкой вероятностью не проводится контроль уровня D-димера и дальнейшее инструментальное обследование [125].

Кроме общепринятых шкал оценки вероятности ТЭЛА, существуют и другие, менее распространенные, но также применяемые в практической работе шкалы Miniati (Табл. №1.5), Caprini и таблица диагностических критериев ТЭЛА у

больных без признаков гипотонии. Для оценки риска ТЭЛА у больных терапевтического профиля, используется шкала Padua [52].

Многие из этих моделей диагностики учитывают предрасполагающие, провоцирующие факторы ТЭЛА, данные осмотра и лабораторно-инструментального обследования, а также кумуляцию этих параметров.

Таблица №1.5

Шкала Miniati для оценки клинической вероятности ТЭЛА [1]

Данные	Симптомы	Вероятность ТЭЛА		
		высокая	умеренная	низкая
Клинические	Внезапное развитие одышки Боль в грудной клетке Обморок	Один симптом	Один из симптомов не объясняемый другими заболеваниями	Нет ни одного из симптомов или симптомы объясняются другими заболеваниями
ЭКГ и рентгенография легких	Перегрузка правого желудочка по данным ЭКГ «Ампутация» корней легких Локальная олигемия.	Два симптома	Нет ни одного из симптомов	Нет ни одного из симптомов

Данная диагностическая шкала основана на клинических (внезапное развитие одышки, обморок, боль в грудной клетке) и инструментальных признаках ТЭЛА (ЭКГ критерии перегрузки правого желудочка, симптомы нарушения кровотока в системе легочной артерии по данным рентгенографии органов грудной клетки). Для высокой (90%) вероятности ТЭЛА согласно данной шкале характерно наличие одного из клинических симптомов или двух инструментальных признаков ТЭЛА. Для умеренной (50%) вероятности - наличие одного из клинических симптомов, при отсутствии признаков ТЭЛА, полученных при инструмен-

тальном обследовании. Для низкой (10%) вероятности характерно отсутствие клинических и инструментальных симптомов. [1]

Данная шкала учитывает очень малое количество как клинических, так и лабораторно-инструментальных симптомов. Так, например, отдано предпочтение таким клиническим проявлениям ТЭЛА, как внезапное развитие одышки, боль в грудной клетке и обморок, распространенность которых по данным клинических рекомендациях по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014г.) составляет 50%, 39%, 6% соответственно, другие же симптомы обладающие не меньшей частотой встречаемости не учитываются вовсе [166].

В шкале Miniati не уделено внимания ни одному фактору риска развития ТЭЛА, например наличию избыточной массы тела, хотя достоверно известно, что при ожирении II и III степени частота развития тромбоза у пациентов составляет 65%, что значительно больше, чем у пациентов с нормальной массой тела [1].

Из инструментальных методов исследования в шкале Miniati большое внимание уделяется рентгенографическим симптомам, хотя известно, что их встречаемость у больных с ТЭЛА составляет около 5% [111]. При этом не учитываются результаты других инструментальных исследований, таких как ЭхоКГ и ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей, имеющих большое значение для диагностики ТЭЛА. Все это значительно снижает эффективность шкалы Miniati в оценке вероятности ТЭЛА.

В отличие от предыдущих, шкала Caprini (Табл. №1.6) основана на более широком количестве клинико-анамнестических параметров характерных для ТЭЛА: возраст пациента, наличие отеков нижних конечностей и варикозного расширения вен, ВТЭО и их генетических предпосылок в анамнезе, ожирения, хирургических вмешательств, сепсиса (давностью до 1 мес.), онкологических заболеваний, острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, прием оральных контрацептивов или препаратов заместительной гормональной терапии, постельный режим более 72 часов и др.

Оценка риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Caprini [9]

1 балл	2 балла
<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст 41–60 лет ● Отек нижних конечностей ● Варикозные вены ● Индекс массы тела более 25 кг/м² ● Малое хирургическое вмешательство ● Сепсис (давностью до 1 мес.) ● Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес.) ● Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия ● Беременность и послеродовый период (до 1 мес.) ● В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥ 3), преждевременные роды с ток-сикозом или задержка внутриутробного развития 	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст 61–74 года ● Артроскопическая хирургия ● Злокачественное новообразование ● Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин.) ● Постельный режим более 72 часов ● Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.) ● Катетеризация центральных вен ● Большая хирургия (длительностью более 45 мин) <p>3 балла</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Острый инфаркт миокарда ● Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес.) ● Постельный режим у нехирургического пациента ● Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе ● Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст старше 75 лет ● Личный анамнез ВТЭО ● Семейный анамнез ВТЭО ● Мутация типа Лейден ● Мутация протромбина 20210А ● Гипергомоцистеинемия ● Гепарин-индуцированная тромбоцитопения ● Повышенный уровень антител

<ul style="list-style-type: none"> ● Хроническая обструктивная болезнь легких 	<p>к кардиолипину</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Волчаночный антикоагулянт <p>5 баллов</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Стратификация риска: ● Низкий риск: 0–1 балл ● Умеренный риск: 2 балла ● Высокий риск: 3–4 балла ● Крайне высокий риск: 5 и более баллов 	<p>Инсульт (давностью до 1 мес.)</p> <p>Множественная травма (давностью до 1 мес.)</p> <p>Эндопротезирование крупных суставов</p> <p>Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)</p> <p>Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)</p>

В исследовании Баринаова В.Е. и соавт. (2013г.) доказана высокая эффективность данной шкалы. При этом была выявлена средней силы и высокой достоверности корреляция между количеством баллов и частотой верификации тромбоза. Однако, в том же исследовании установлено, что величиной, значительно повышающей вероятность наличия ВТЭО является уровень в 11 баллов по шкале Caprini, а у больных с меньшим числом баллов тромбоэмболические осложнения развивались достоверно реже [9]. В классическом же варианте данной шкалы риск считается высоким уже при наличии у пациента 3 баллов и более, что может приводить к ложноположительным результатам.

Еще одним недостатком данной шкалы, устранение которого могло бы усилить ее диагностическую эффективность, является отсутствие учета лабораторно-инструментальных симптомов ТЭЛА.

Следующая модель верификации ТЭЛА – диагностические критерии, позволяющие подтвердить наличие ТЭЛА у больных с отсутствием гипотонии и шока (Табл. №1.7), в отличии от предыдущей шкалы основана только на данных инструментальных методов обследования пациентов и не учитывает клинические характеристики.

Диагностические критерии, позволяющие подтвердить наличие ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотонии или шока [88].

Диагностический критерий	Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным		
	низкая	средняя	высокая
Признаки ТЭЛА на легочной ангиограмме	+	+	+
Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии	±	+	+
Проксимальный ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии	+	+	+
Результаты спиральной компьютерной томографии:			
- сегментарное или более проксимальное поражение	±	+	+
- субсегментарное поражение	±	±	±

Данные критерии рекомендованы к использованию Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (2010 г.).

Наиболее распространенной для диагностики ТЭЛА у больных терапевтического профиля является шкала Padua (Табл. №1.8), так как она учитывает многие нехирургические предрасполагающие к тромбозу факторы риска. Высокий риск ТЭЛА, по данной шкале имеют больные, у которых суммарно имеет место 4 балла и более. Но данная шкала, как и многие другие, имеет свои недостатки. Например, многие пациенты, госпитализирующиеся с острой терапевтической патологией имеют как минимум один из используемых в этой шкале параметров и зачастую при оценке развития венозных тромбозных осложнений получается высокий риск, но при обследовании диагноз ТЭЛА не подтверждается [58].

Факторы риска ВТЭО у госпитализированных терапевтических больных (шкала Padua) [58]

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес назад)	3
Анамнез предыдущих ВТЭ (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность из-за заболеваний, имеющихся у больного или по предписанию врача	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, мутация протромбина G 20210A, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция в последний 1 мес	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Острый инфаркт или инсульт	1
Острое инфекционное или ревматическое заболевание	1
Ожирение (ИМ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Современная медицина располагает широкими инструментальными возможностями диагностики, лечения и профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболии легочной артерии. Для ее большей точности применяются алгоритмы диагностики для больных с подозрением на ТЭЛА, утвержденные мировыми сообществами кардиологов. Данные методы основаны на клинической вероятности наличия этого заболевания по оценочным шкалам и тяжести состояния пациента. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных с невысоким риском смерти в ближайшие 30 дней представлены на рисунке №1.3.

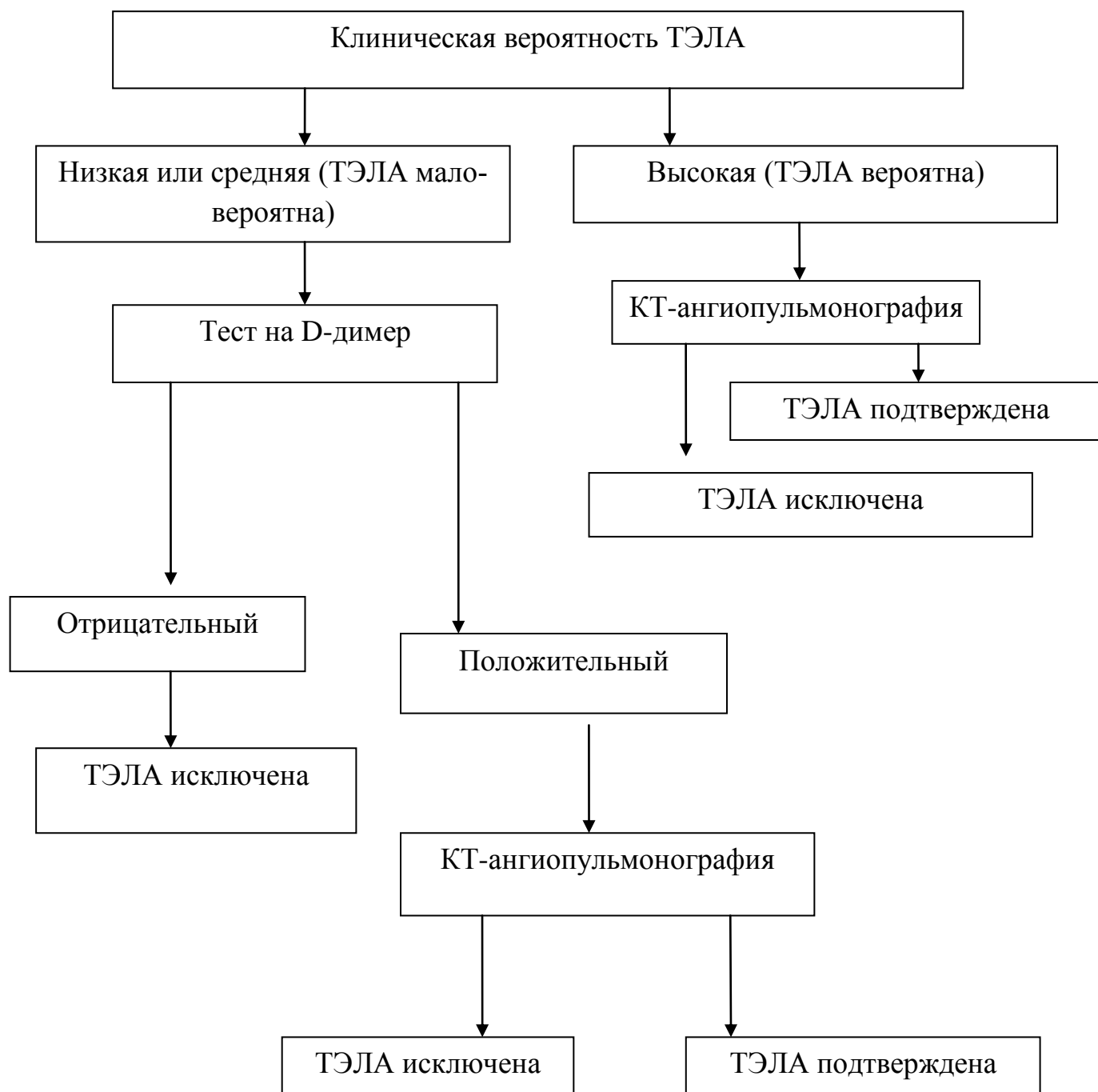


Рис. №1.3. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных без артериальной гипотензии и шока [166].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014г. по диагностике и ведению острой ТЭЛА при обследовании пациентов учитываются следующие параметры лабораторно-инструментальных методов обследования:

- определение уровня D-димера;

- мозговой натрийуретический пептид (BNP);
- электрокардиограмма;
- рентгенография легких и органов грудной клетки;
- Эхокардиография;
- компьютерная томография легких и органов грудной клетки.

Определение Д-димера в крови.

У большинства больных с венозным тромбозом наблюдается эндогенный фибринолиз, который вызывает разрушение фибрина с образованием Д-димеров, количественное содержание в плазме крови которых прямо коррелирует с активностью процессов тромбообразования.

Чувствительность повышения уровня Д-димера в диагностике ТЭЛА достигает 99%, однако специфичность составляет лишь 53%, поскольку уровень Д-димера может повышаться при инфаркте миокарда, ХСН, раке, кровотечениях, инфекционных воспалительных реакциях, после хирургических вмешательств и при других состояниях [23]. Считается, что Д-димер обладает высоким отрицательным и низким положительным прогностическим значением [82]. Это означает, что отрицательный результат позволяет с высокой достоверностью исключить наличие ТЭЛА, но положительный результат не может считаться верификацией диагноза и требует дальнейшего обследования больного. Нормальный уровень Д-димера (менее 500 мкг/л) в плазме (по результатам иммуноферментного метода ELISA) позволяет с точностью более 90% отвергнуть предположение о наличии ТЭЛА [25, 153]. По данным результатов исследования проведенного Шевченко Ю.Л. и соавт. (2013г.) нормальный уровень Д-димера отмечался у 4% пациентов с верифицированной ТЭЛА. Однако в тех случаях, когда наличие ТЭЛА высоковероятно, отрицательный результат Д-димера не должен служить причиной прекращения диагностического поиска [82].

Учитывая частый ложноположительный результат Д-димера, многие европейские ученые пришли к выводу о необходимости изменения референсного интервала Д-димера для увеличения специфичности данного маркера и избежания до-

полнительных визуализирующих исследований [158]. С этой целью Douma R. и соавт. (2013г.) провели исследование, результатом которого стала предложенная формула для коррекции верхней границы уровня Д-димера [102]:

$$\text{Верхняя граница Д-димера} = \text{возраст старше 50 лет} \times 0,01$$

В результате использования данной формулы удалось повысить специфичность Д-димера, а необходимость проведения КТ-ангиопульмонографии у больных с подозрением на ТЭЛА уменьшилась на 20 %, при этом точность отрицательного прогностического значения Д-димера осталась прежней [102, 158].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP)

Основные натрийуретические гормоны синтезируются миоэндокринными клетками желудочков в ответ на перегрузку сердца объемом или давлением [5, 163]. Основным триггером для образования пептидов семейства BNP является повышение напряжения миокарда, например, при фибрилляции предсердий, тромбоэмболии легочной артерии [68]. BNP является физиологическим антагонистом ангиотензина II, поэтому его освобождение приводит к увеличению натрийуреза, диуреза и вазодилатации (вследствие ингибирования секреции ренина и продукции альдостерона). BNP усиливает проницаемость вен, вызывая перемещение жидкой части плазмы во внесосудистое пространство (снижение преднагрузки) и уменьшают тонус симпатической нервной системы (влияние на постнагрузку). Самым распространенным к использованию считается N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), период полувыведения которого составляет от нескольких минут до 1-2 часа, в связи с чем его концентрация позволяет оценить состояние сердечной мышцы только в момент определения. Уровень концентрации NT-proBNP коррелирует со степенью нарушения сердечной функции и быстро меняется в зависимости от ее состояния [12, 83].

Активность маркера учитывается в диагностике степени дисфункции миокарда левого желудочка в широком диапазоне: от клинически бессимптомных форм до выраженных стадий декомпенсированной ХСН. Это позволяет использовать NT-proBNP для диагностики ХСН на амбулаторном этапе до проведения эхокардиографии [5, 13]. Уровень NT-proBNP <125 пг/мл позволял исключить диагноз ХСН, а значит тест обладает высокой отрицательной прогностической ценностью [119]. Высокие же уровни NT-proBNP сопряжены с высоким риском летального исхода вне зависимости от возраста и фракции выброса левого желудочка, не всегда свидетельствуют о наличии ХСН и могут быть обусловлены не сердечной патологией [103, 110, 138]. Например, повышение уровня NT-proBNP адекватно отражает тяжесть дисфункции не только левого, но и правого желудочка, преимущественно у больных с легочной гипертензией II–III степени. У пациентов с легочной гипертензией I ст. этот маркер имеет низкое диагностическое значение [34, 98, 149].

При помощи NT-proBNP так же проводятся попытки верификации причины остро возникшей одышки. Для одышки обусловленной декомпенсацией ХСН уровень данного белка значительно выше, чем у больных без ХСН (медиана уровня NT-proBNP составляет 4,054 пг/мл и 131 пг/мл соответственно) и служит эффективным маркером тяжести и прогноза заболевания [8]. Высокий уровень NT-pro-BNP приводит к возрастанию 30-дневной летальности на 10% и риска серьезных клинических осложнений на 23% [95, 146, 164]. Прогностически неблагоприятным считается уровень NT-pro-BNP более 2500 пг/мл [83].

Электрокардиография.

Изменениями ЭКГ, характерными для ТЭЛА, являются [51, 54]: синдром S_1Q_{III} (или $S_1Q_{III}T_{III}$), блокада правой или передней ветви левой ножек пучка Гиса, отрицательные Т в грудных отведениях V_1-V_4 , подъем или депрессия сегмента ST в грудных отведениях, высокий ($\geq 2,5$ мм) остроконечный зубец Р во II стандартном отведении [82]. Данные изменения неспецифичны и могут наблюдаться у больных с различной острой и хронической сердечно-легочной патологией [78].

Следует также отметить, что ЭКГ при субмассивной и даже массивной ТЭЛА может оставаться нормальной [169]. При ХСН нормальная ЭКГ имеет меньшую отрицательную прогностическую ценность (ее вероятность составляет 10–14%) [133].

Рентгенография органов грудной клетки

Основные рентгенографические симптомы ТЭЛА – это:

Косвенные признаки легочной гипертензии: высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, расширение правых отделов сердца, обеднение сосудистого рисунка и дисковидные ателектазы;

Симптомы острого легочного сердца- расширение поперечного размера сердца и кпереди за счет увеличения правого желудочка и в большей степени правого предсердия, за счет расширения как самого предсердия, так и смещения его расширенным правым желудочком. Степень выбухания дуги легочной артерии определяется в переднем и правом косом положении;

Симптом нарушения кровотока в системе легочной артерии (симптом Вестермарка) – встречается у 5% больных с доказанной ТЭЛА. В зависимости от уровня поражения легочного русла происходит расширение корня легкого, его деформация и уменьшение размеров корня легкого на стороне поражения. Изменения легочного рисунка визуализируется как обеднение легочного рисунка, из-за нарушения кровоснабжения окклюзированных ветвей легочной артерии, обрыва сосуда в месте закупорки, увеличения нисходящих ветвей легочной артерии, очаговоподобными тенями и "хаотическим легочным рисунком", что является отражением тромбоза мелких ветвей легочной артерии;

Симптом инфаркта легкого – очаговые инфильтративные затемнения, появляются на 5-7 сутки после развития ТЭЛА [111].

Эхокардиография

Является методом исследования, позволяющим по косвенным признакам заподозрить ТЭЛА [39, 109]. При помощи ЭхоКГ можно выявить признаки пере-

грузки и дисфункции правых отделов сердца: дилатацию правого желудочка и правого предсердия, гипокинез свободной стенки правого желудочка, повышение давления в легочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки и трикуспидальную регургитацию ≥ 2 степени. Кроме того, возможны выявление тромбов правых камерах сердца, а также оценка функции миокарда левого желудочка, состояние клапанов и центральных сосудов, что чрезвычайно важно при дифференциальной диагностики ТЭЛА и сердечной патологии [4]. Однако, ЭхоКГ, как и ЭКГ, не позволяет отличить острую перегрузку правых отделов сердца от хронической, что уменьшает специфичность данного метода обследования [63].

Следует отметить, что изменения эхокардиографических характеристик выявляются у 78% больных ТЭЛА. Наиболее частым признаком ТЭЛА является легочная гипертензия: в 55% было выявлено повышение систолического давления в лёгочной артерии и в 70% – повышение среднего давления в лёгочной артерии. Дилатация правого желудочка отмечается у 52%, а правого предсердия – у 45% больных. Трикуспидальная регургитация ≥ 2 степени - у 45%, а расширение нижней полой вены - у 22% больных. Вместе с тем, у каждого пятого больного не выявлено увеличения правых отделов сердца и признаков лёгочной гипертензии, главных ЭхоКГ признаков ТЭЛА [62, 82]. Перечисленные ЭхоКГ изменения могут иметь характер, вторичный по отношению к нарушению функции левого желудочка или митрального клапана, а также свойственны хроническим легочным заболеваниям. До половины больных, переносящих ТЭЛА, страдают ишемической болезнью сердца и ХСН, имеют хроническое легочное сердце [109, 128].

Практически все симптомы, перечисленные выше, встречаются и у больных с ХСН, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику ТЭЛА и ХСН. Особенно если учесть, что у 30 - 50 % пациентов с признаками и симптомами СН, отсутствуют такие наиболее характерные ЭхоКГ признаки, как дилатация камер сердца и снижение фракции выброса левого желудочка [64]. Именно у таких пациентов в первую очередь необходимо исключать несердечные причины [132].

Компьютерная томография.

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии существенно упростило диагностику ТЭЛА. Методика основана на получении синхронизированного контрастного изображения легочных артерий в момент прохождения болюса рентгено-контрастного вещества по легочным артериям – КТ ангиопульмонография (КТ-АПГ) [88]. КТ- ангиопульмонография является наиболее объективным методом диагностики поражения как крупных, так и мелких артерий легких при ТЭЛА. КТ- ангиопульмонография, проводимая в динамике, позволяет оценивать эффективность тромболитической терапии, способствовать выбору оптимальных режимов тромболитической терапии и диагностировать ранние рецидивы заболевания, определять показания к хирургическим методам лечения. Точность, чувствительность и специфичность КТ- ангиопульмонографии составляет соответственно: 96,8%; 96,9%; 100% [40]. Несмотря на предварительные клиническо - инструментальные данные диагноз ТЭЛА, при выполнении КТ- ангиопульмонографии, не подтверждается в 33,3% случаев. [92, 101, 106, 147, 170].

1.3 Оценка клинического исхода ТЭЛА

Во многих исследованиях, направленных на улучшение диагностики ТЭЛА и оценку ее прогноза, использовались следующие показатели: дисфункция правого желудочка [100, 105, 119, 126, 172], биохимические маркеры повреждения миокарда (тропонин и мозговой натрийуретический пептид) [57, 110]. Результаты многих из этих исследований не выявили корреляционной зависимости между частотой фатального исхода и признаками значительного поражения миокарда правого желудочка [156]. Лишь в 2006г. удалось создать шкалу стратификации риска 30-дневной летальности при ТЭЛА - индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index). Данная шкала, подразделяет пациентов на 5 классов риска [151]. К категории низкого риска относятся классы I и II. Ее применение подразумевает анализ ряда характеристик, приведенных в табл. № 1.9.

Индекс оценки тяжести ТЭЛА PESI [151].

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

Существующая модель PESI была упрощена. В результате этого была выведена модифицированная шкала sPESI. Такой вариант включает в себя лишь шесть равновесных переменных отраженных в табл. №1.10. sPESI не уступает расширенному варианту в достоверности и может использоваться в рутинной практике [151].

Упрощенный индекс оценки тяжести ТЭЛА sPESI [151].

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

Обе шкалы обладают высоким отрицательным прогностическим значением (97,5% и 99% соответственно) и весьма умеренным положительным (10,9% в обоих случаях) [117, 134].

Существуют данные, согласно которым некоторые клинические и лабораторно-инструментальные характеристики ассоциируются с худшим краткосрочным прогнозом, а именно – смертью, рецидивом ТЭЛА, развитием тяжелых гемодинамических и респираторных нарушений, сердечных аритмий, необходимости в продленной интенсивной терапии в течение 5 дней после постановки диагноза. К предикторам неблагоприятного исхода в отсутствие шока и гипотензии относятся пожилой возраст, тахикардия, повышенные титры сердечных тропонинов и перегрузка правого желудочка по данным эхокардиографии [25, 33, 82].

Так, наличие правожелудочковой недостаточности в сочетании с повышенным уровнем тропонина добавляет прогностическое значение для модели PESI, особенно у пациентов с промежуточным риском смерти.

Использование шкалы PESI позволяет также с достаточно высокой вероятностью выделить группу высокого риска среди гемодинамически стабильных па-

циентов [171], что особенно важно в ургентной ситуации, когда определение маркеров правожелудочковой недостаточности не всегда выполнимо.

Кроме шкалы PESI и ее упрощенного варианта широко распространена и шкала стратификации риска летального исхода при верифицированной ТЭЛА (Табл. 1.11).

Таблица №1.11

Стратификация риска летального исхода при верифицированной ТЭЛА. [75]

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	8	0,4
Пульсация шейных вен	6	0,3
Выраженный цианоз	7	0

Диагностическая ценность данной шкалы составляет $-72,4\%$, а ее эффективность $-76,3\%$.

Своевременная диагностика ТЭЛА позволяет значительно снизить летальность от данной патологии. Однако этот вопрос остается крайне актуальным особенно у пациентов терапевтического профиля. Наибольшую трудность представляет верификация ТЭЛА у больных ХСН, обусловленная практически идентичными клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными как у больных ХСН без ТЭЛА. В доступной нам литературе мы не нашли исследований, направленных на улучшение диагностики ТЭЛА у пациентов с ХСН. Необходимо отметить, что у 30% больных ТЭЛА развилась на фоне ХСН [82]. Следовательно для диагностики тромбоэмболических осложнений у этой категории пациентов необходимо создание алгоритмов обследования и шкал вероятности ТЭЛА на фоне ХСН, так как многие из общепринятых инструментов оценки

риска имеют свои недостатки, существенно ограничивающие их применение у этой группы больных.

Таким образом, для определения вероятности наличия ТЭЛА у больных страдающих ХСН в клинической практике используются шкалы Geneva, Wells, Miniati, Padua и Caprini. Однако, имеются существенные ограничения их эффективности у больных терапевтического профиля, особенно при ХСН. Основные позиции в данных шкалах занимают неспецифические клинические данные (например тахикардия), характерные для многих других заболеваний. Это необоснованно увеличивает вероятность предположения ТЭЛА, там где ее в действительности нет. В перечисленных шкалах большое внимание уделяется признакам тромбоза глубоких вен нижних конечностей, в то время как у большого количества пациентов ТЭЛА на фоне ХСН клинические признаки ТГВ имеются редко. Это ведет к установлению низкого риска вероятности ТЭЛА и высокой частоте подтверждения этого диагноза при КТ-ангиопульмонографии. И наоборот: при установлении высокого риска ТЭЛА последняя отсутствовала при КТ-ангиопульмонографии.

Все вышеизложенное свидетельствует о важности выработки клинико-инструментальных критериев диагностики ТЭЛА у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Глава II. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика обследованных больных и методики исследования

С целью решения поставленных задач мы обследовали 262 больных с ТЭЛА, находившихся на лечении в НМХЦ с 2006 по 2015гг. Возраст находился в диапазоне от 27 до 91года, средний возраст составил $61,2 \pm 14,8$ лет. Мужчин было 129, женщин 133 человек. У больных диагноз был подтвержден при помощи КТ-ангиопульмонографии. Сюда же входит дополнительная группа больных из 60 человек (30 пациентов с ТЭЛА на фоне ХСН и 30 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA). Эта группа не вошла в основное исследование. Она применялась для оценки полученных результатов. Демографические показатели у этих больных не отличались от показателей в основной группе, по этому отдельного описания не требуют.

Всем больным были выполнены анализ крови для определения уровня Д-димера, NT-proBNP, ЭКГ, эхокардиография, УЗИ сосудов нижних конечностей. Было выявлено, что из этой когорты 102 больных ТЭЛА имели признаки ХСН III-IV ФК по NYHA. Из них мужчин было 55, женщин 47. Возраст находился в диапазоне от 27 до 91 года, средний возраст $64,6 \pm 15,4$ лет. Именно эти больные и составили первую (основную) группу. Их демографические характеристики представлены в таблице. №2.1.

Таблица №2.1

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с ТЭЛА на фоне ХСН.

	Количество полных лет							Всего
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	3	4	3	19	9	14	3	55
Женщины	0	3	3	1	11	13	16	47
Всего	3	7	6	20	20	27	19	102

Вторая (контрольная) группа представлена 100 больными (из них 63 мужчины и 37 женщины, в возрасте от 18 до 96 лет, средний возраст $66,7 \pm 14,0$ лет)

лечившихся по поводу ХСН III-IV ФК по NYHA в тот же период времени (Табл. №2.2).

Таблица №2.2

Распределение больных по возрасту и полу в группе больных с ХСН

	Количество полных лет							Всего
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	
Мужчины	1	2	9	15	9	19	8	63
Женщины	0	0	0	3	11	15	8	37
Всего	1	2	9	18	20	34	16	100

У 58 (35 (60%) мужчин и 23 (40%) женщин, в возрасте от 18 до 96 лет, средний возраст $67,3 \pm 14,9$ лет) больных ХСН III-IV ФК по NYHA был повышен уровень Д-димера. Эти пациенты составили первую подгруппу. Вторая подгруппа представлена 42 больными ХСН (из них 28 (67%) мужчин и 14 (33%) женщин, в возрасте от 32 до 92 лет, средний возраст $66,1 \pm 12,9$ лет) с нормальным уровнем Д-димера.

При сравнении данных групп по и возрасту средний возраст больных статистически не различался, и в распределение по полу существенной разницы получено не было (Табл. №2.3).

Таблица №2.3

Сравнение групп пациентов по демографическим показателям

Группа	Средний возраст	Количество женщин		Количество мужчин	
		Абс	%	Абс	%
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	$64,6 \pm 15,4$	47	46	55	54
ХСН без Д - димера n-42	$66,1 \pm 12,9$	14	33	28	67
ХСН с Д -Димером n-58	$67,3 \pm 14,9$	23	40	35	60

В дальнейшем проводился сравнительный анализ по 245 параметрам, включавшие:

- 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)

- ассоциацию риска смерти (наличие шока, гипотензии, дисфункции правого желудочка, повышенного уровня тропонина)

- проводимую на догоспитальном этапе профилактика с названием препарата и ее длительность

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

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

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

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

- клинические (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 предположитель-

ного геназа, 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 так же 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).

Так же следует отметить дополнительную группу больных из 60 человек: 30 пациентов с ТЭЛА на фоне ХСН (из них 18 мужчин и 12 женщин, в возрасте от 28 до 84 лет, средний возраст $57,3 \pm 17,1$ лет) и 30 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA (из них 19 мужчин и 11 женщин, в возрасте от 35 до 90 лет, средний возраст $65,8 \pm 15,9$ лет). Эти больные не входили ни в основную ни в контрольную группу. Эта группа применялась для оценки полученных результатов.

2.2. Методы лабораторной диагностики биохимической коагуляции

Всем больным проводили общий анализ крови при помощи гематологического анализатора «Sysmex XT- 2000i», биохимический анализ крови автоматическом на биохимическом анализаторе «Olympus AU640». Гемокоагулограмму выполняли на автоматическом анализаторе гемостаза «STA Compact (Roche)».

Уровень Д-димера определяли всем больным с ХСН III-IV ФК по NYHA в первые сутки поступления больного в стационар. Для этого использовались аппараты для количественного измерения Д-димера: иммунохимический экспресс-

анализатор «Cardiac reader (Roche)» и иммунохемилюминесцентный анализатор «PATHFAST». При исследовании уровня Д-димера на аппарате «Cardiac reader (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 хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (CLEIA). Оба метода исследования обладают высокой чувствительностью.

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

2.3. Инструментальные методы исследования

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

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

УЗДГ вен нижних конечностей выполняли на аппаратах «SonoSite M-Turbo» и «GE Healthcare Vivid E9» в 1-2 сутки поступления и через 7-10 дней для контроля эффективности проводимой терапии.

2.4. Методы статистической обработки результатов

Была составлена групповая таблица, включающая в себя 245 критериев характеризующих течение заболевания каждого пациента. В дальнейшем проводилась математическая обработка полученных данных. Определялись частота встречаемости того или иного признака в среде исследуемых качественных явлений. Для показателей имеющих изменяющиеся количественные признаки (такие как возраст, количественные показатели лабораторных данных и т.д), для параметри-

ческих данных определялась средняя величина (M), и среднее квадратическое отклонение для данного признака (σ), как основной меры оценки разнообразия ряда, для непараметрических признаков вычислялась медиана. Полученные результаты в сравниваемых группах больных были подвергнуты корреляционному анализу по всем показателям (по Пирсону для параметрических признаков, по Спирмену для непараметрических). Для оценки достоверности результатов исследования использовался критерий t – Стьюдента. Разность считалась статистически достоверна при вероятности безошибочного прогноза, равной 95% и более ($p < 0,05$). Для сравнения непараметрических данных использовались критерии Манна-Уитни. По отдельным, наиболее значимым параметрам проводилась оценка корреляционной зависимости по Пирсону и Спирмену и логистический регрессионный анализ, а так же анализ выживаемости (по методу Каплан-Мейера). Так же проводились оценка полученных результатов при помощи построения кривых ROC и подсчета UC площади.

Все расчеты проводились при помощи компьютерной программы StatSoft Statistica 6.0.

Глава III. Результаты исследования

3.1. Анализ клинической картины заболевания

В исследование включено 202 пациента с подозрением на ТЭЛА на фоне ХСН III-IV ФК по NYHA. ТЭЛА диагностирована у 102 больных. У 100 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA при комплексном клиническом и инструментальном обследовании диагноз ТЭЛА был отвергнут.

Жалобы и анамнез зачастую определяют тактику обследования и лечения больных. Наиболее характерными симптомами ТЭЛА считаются: 1) одышка, 2) тахипное, 3) тахикардия, 4) боль в грудной клетке, 5) кашель и кровохарканье, 6) коллаптоидное состояние, 7) цианоз верхней половины туловища. Однако, даже при массивной ТЭЛА, перечисленные симптомы встречаются далеко не всегда, а их выраженность может быть настолько незначительна, что они остаются незамеченными не только врачами, но и пациентами.

Нами проведена оценка встречаемости этих симптомов в сравниваемых группах. У больных с доказанной ТЭЛА на фоне ХСН лидирующие позиции занимают такие симптомы как одышка, усиливающаяся при физической нагрузке или в горизонтальном положении, достигающая в ряде случаев степени удушья (82%) и тахипное (41%). Остальные клинические признаки встречались реже. В порядке убывания они расположились следующим образом: боль за грудиной (29%), тахикардия (27%), кашель (24%). У 16% больных ТЭЛА ни один из рассматриваемых симптомов не встречался даже при массивном поражении легочного русла.

Эти же самые симптомы характерны и для больных ХСН III-IV ФК по NYHA без тромбоэмболических осложнений (Табл. №3.1). Выраженность их и в том и в другом случае зависит от объема поражения легочного русла у больных ТЭЛА и миокарда левого желудочка у больных ХСН, а так же от степени декомпенсации кровообращения или дыхательной недостаточности.

Таблица № 3.1

Частота встречаемости симптомов у больных с верифицированной ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА.

Группа больных	Симптом													
	(Пре) синкопе	Боль в гр. клетке	Кашель	Одышка	Кровохарканье	Отеки ВН	Отеки СН	Тахипноэ > 20	Типосемия > 90	Хрипы влажные	Хрипы сухие	ЧСС менее 100	ЧСС более 100	Увеличение печени
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	11%	29%	25%	82%	6%	37%	26%	41%	27%	24%	23%	73%	27%	14%
ХСН n-100	7%	32%	19%	88%	1%	11%	75%	66%	28%	53%	16%	53%	47%	16%
p<0,05	0,32	0,64	0,30	0,23	0,05	0	0	0,005	0,87	0	0,21	0,004	0,04	0,69
ХСН без Д-димера n-42	5%	29%	17%	88%	2%	7%	76%	52%	17%	45%	21%	55%	45%	16%
ХСН с Д-Димером n-58	9%	34%	21%	91%	0%	14%	72%	64%	36%	57%	12%	53%	47%	16%
p<0,05	0,45	0,6	0,62	0,62	0,2	0,27	0,65	0,23	0,04	0,24	0,23	0,84	0,84	1
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	11%	29%	25%	82%	6%	37%	26%	41%	27%	24%	23	73	27%	14%
ХСН с Д-Димером n-58	9%	34%	21%	91%	0%	14%	72%	64%	36%	57%	12%	53%	47%	16%
p<0,05	0,7	0,51	0,41	0,12	0,06	0,002	0	0,006	0,24	0	0,09	0,01	0,01	0,73

Примечание: ВН- отеки связанные с венозной недостаточностью, СН-сердечная недостаточность.

При проведении сравнительного анализа достоверно значимые различия были получены лишь в позициях: частота сердечных сокращений более 100 в мин, тахипное более 20 в мин, наличие влажных хрипов выслушиваемых над поверхностью легких, отеков нижних конечностей вследствие сердечной недостаточности. Эти показатели оказались более характерны для больных ХСН при доказанном отсутствии ТЭЛА. Они же достоверно чаще регистрировались в подгруппе ХСН с повышенным уровнем Д-димера. В тоже время, наличие или отсутствие последних двух симптомов могут рассматриваться лишь косвенно при суждениях об отсутствии ТЭЛА, так как схожие хрипы в легких могут быть характерны и для инфаркт-пневмонии, которая осложняет ТЭЛА. Отличить клинически отеки вследствие венозного тромбоза от отеков обусловленных ХСН крайне затруднительно, и носит субъективный характер.

Отеки, в генезе которых превалирует венозная недостаточность вследствие венозного тромбоза, более характерны для ТЭЛА, однако они встречаются лишь у 37% пациентов. ТЭЛА в 30-50% случаев, по данным литературных источников, может протекать при отсутствии тромбозов вен нижних конечностей. Данный признак можно считать обладающим выраженным положительным прогностическим значением, так как появление его на фоне отеков присущих сердечной недостаточности существенно повышает вероятность наличия тромбоза в венах нижних конечностей. А его отсутствие вовсе не специфично в суждениях об отсутствии ТЭЛА.

В группе больных ТЭЛА на фоне ХСН III-IV ФК по NYHA по сравнению с группой ХСН без ТЭЛА достоверно чаще регистрировали кровохарканье и частоту сердечных сокращений менее 100 ударов в мин. (6% и 73% против 1% и 53% соответственно, $p=0,02$ и $0,004$). При сравнении группы больных ТЭЛА на фоне ХСН и подгруппы больных ХСН с повышенным уровнем Д-димера, по тем же параметрам, достоверная разница в пользу ТЭЛА на фоне ХСН получена только для частоты сердечных сокращений менее 100 ударов в мин. ($p=0,01$).

У больных с ТЭЛА на фоне ХСН в отличии от больных ХСН III-IV ФК по NYHA происходит быстрое нарастание давления в стволе легочной артерии, что

значительно интенсивней воздействует на соответствующие барорецепторы и по рефлексу Швачка-Парина это может приводить к снижению системного артериального давления и замедлению сердечного ритма.

3.2. Факторы риска

В настоящее время многие врачи широко используют оценку вероятности наличия тромбоэмболических осложнений при помощи диагностических шкал, наиболее распространенными из которых являются Geneva и Wells. По данным нашего исследования в группе больных с доказанной ТЭЛА на фоне ХСН риск вероятности по этим оценочным шкалам был преимущественно низким и средним (Табл. № 3.2):

Таблица №3.2

Частота вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells у больных ХСН с ТЭЛА

Вероятность ТЭЛА	Шкала	
	Geneva	Wells
низкая	33%	59%
умеренная	48%	31%
высокая	19%	10%

В группе больных с ХСН без признаков тромбоэмболии по данным КТ-ангиопульмонографии, при проведении сравнения, установлен низкий и средний риск вероятности ТЭЛА (Табл. №3.3).

Таблица №3.3

Частота вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells у больных ХСН III-IV ФК по NYHA

Вероятность ТЭЛА	Шкала	
	Geneva	Wells
низкая	51%	71%
умеренная	48%	20%
высокая	1%	9%

Практически идентичные данные были получены при распределении этих данных в подгруппах больных ХСН с нормальным и повышенным уровнем Д-димера. (Табл. № 3.4, Табл. № 3.5).

Таблица №3.4

Частота вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells у больных ХСН с нормальным уровнем Д-Димера.

Вероятность ТЭЛА	Шкала	
	Geneva	Wells
низкая	46%	64%
умеренная	53%	22%
высокая	1%	14%

Таблица №3.5

Частота вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells у больных ХСН с повышенным уровнем Д-димера.

Вероятность ТЭЛА	Шкала	
	Geneva	Wells
низкая	49%	84%
умеренная	50%	13%
высокая	1%	3%

На основании полученных данных были определены показатели чувствительности и специфичности для шкал Wells (Табл. № 3.6) и Geneva (Табл. № 3.7) в диагностике ТЭЛА у больных ХСН.

Таблица №3.6

Четырехпольная таблица оценки шкалы Wells

		КТ-АПГ	
		ТЭЛА	ХСН
Исследуемый метод	ТЭЛА	42	29
	ХСН	60	71

Диагностическая чувствительность в установлении ТЭЛА- 41,2%

Диагностическая специфичность- 71%

Отрицательная диагностическая значимость- 54,2%

Таблица №3.7

Четырехпольная таблица оценки шкалы Geneva

		КТ-АПГ	
		ТЭЛА	ХСН
Исследуемый метод	ТЭЛА	68	49
	ХСН	34	51

Диагностическая чувствительность в установлении ТЭЛА - 66,7%

Диагностическая специфичность- 51%

Отрицательная диагностическая значимость- 60%

Получены данные свидетельствуют о том, что клинические оценочные шкалы Wells и Geneva у больных ХСН III- IV ФК по NYHA обладают меньшей эффективностью в диагностике ТЭЛА, чем в общей популяции. Чувствительность и специфичность их составили соответственно 66,7% и 51%, 41,2% и 71% по нашим данным, против соответственно 73,6% и 84%, 79,3% и 90%, указанных в литературных источниках для общей популяции пациентов.

Несколько меньше распространены диагностические шкалы Miniati, Padua и Caprini. В основной и контрольной группах проведена оценка диагностической чувствительности, специфичности, эффективности, отрицательной диагностической значимости шкал Miniati, Padua и Caprini (Табл. № 3.8 - 3.10).

Таблица №3.8.

Четырехпольная таблица оценка шкалы Miniati.

		КТ-АПГ	
		ТЭЛА	ХСН
Исследуемый метод	ТЭЛА	37	40
	ХСН	65	60

Диагностическая чувствительность в установлении ТЭЛА - 36,3%

Диагностическая специфичность- 60%

Отрицательная диагностическая значимость- 48%

Таблица №3.9

Четырехпольная таблица оценка шкалы Padua.

		КТ-АПГ	
		ТЭЛА	ХСН
Исследуемый метод	ТЭЛА	88	64
	ХСН	14	36

Диагностическая чувствительность в установлении ТЭЛА - 86,3%

Диагностическая специфичность- 36%

Отрицательная диагностическая значимость- 72%

Табл. №3.10

Четырехпольная таблица оценка шкалы Caprini.

		КТ-АПГ	
		ТЭЛА	ХСН
Исследуемый метод	ТЭЛА	98	93
	ХСН	4	7

Диагностическая чувствительность в установлении ТЭЛА- 96,1%

Диагностическая специфичность- 7%

Отрицательная диагностическая значимость- 63,6%

Представленные данные свидетельствуют о том, что используемые в этих шкалах, клинические данные и факторы риска малоспецифичны для пациентов ХСН. С целью расширения параметров оценки наличия ТЭЛА нами было проведено сравнение наиболее часто встречаемых терапевтических факторов риска. К ним были отнесены: хроническое заболевание легких с хронической дыхательной недостаточностью (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, саркоидоз и др.), онкология, ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом (парезы, параличи), постельного режима более 2 суток, ранее перенесенные ТГВ и ТЭЛА, индекс массы тела более 29 (ожирение), варикозная болезнь вен нижних конечностей с признаками венозной недостаточности (Табл. №3.11).

Таблица № 3.11

Распространенность факторов риска ТЭЛА в сравниваемых группах пациентов.

Группа больных	Показатель						
	Хронические заболевания легких с ХДН	Онкология	Парез, шлетья	ТЭЛА, ТТВ в анамнезе	Постельный режим более 48 часов	Индекс массы тела более 29	Варикозная болезнь вен нижних конечностей
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	24%	19%	14%	20%	17%	26%	20%
ХСН n-100	30%	8%	2%	11%	3%	44%	25%
p<0,05	0,34	0,02	0,002	0,08	0,001	0,008	0,2
ХСН без Д-димера n-42	33%	5%	0%	14%	0%	57%	26%
ХСН с Д-Димером n-58	28%	10%	2%	9%	5%	35%	24%
p<0,05	0,59	0,36	0,36	0,43	0,14	0,03	0,82
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	24%	19%	14%	20%	17%	26%	20%
ХСН с Д-Димером n-58	28%	10%	2%	9%	5%	35%	24%
p<0,05	0,58	0,13	0,02	0,07	0,13	0,12	0,28

При сравнении группы больных ТЭЛА на фоне ХСН с группой ХСН без ТЭЛА достоверно значимыми факторами развития ТЭЛА были наличие онкологического заболевания со склонностью к тромбообразованию, ограничение двигательной активности (пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача).

Такой распространенный для тромбоэмболии фактор риска как ожирение достоверно чаще нами установлен у больных ХСН без ТЭЛА, чем у больных ТЭЛА на фоне ХСН 44% и 26% соответственно ($p=0,008$). Однако при сравнении группы больных ТЭЛА на фоне ХСН и подгруппы ХСН с повышенным уровнем Д-димера по этому признаку статистически значимых различий не получено.

При проведении сравнительного анализа группы больных ТЭЛА на фоне ХСН и подгруппы ХСН с повышенным уровнем Д-димера достоверно значимая разница в пользу ТЭЛА сохранилась лишь у такого параметра как ограничение двигательной активности (пациенты с парезом или параличом после перенесенного нарушения мозгового кровообращения, а также постельный режим более 2 суток по предписанию врача).

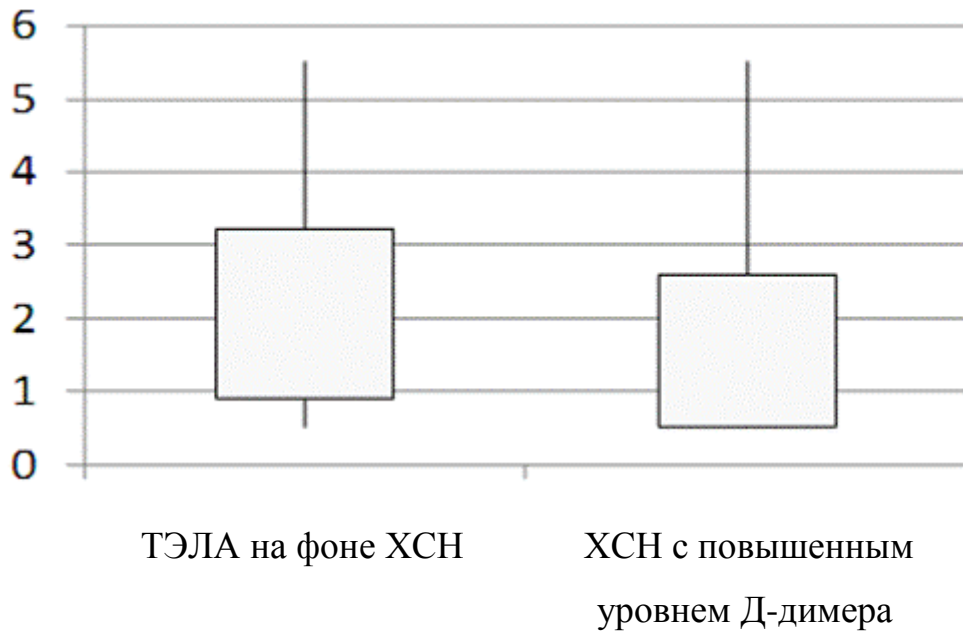
3.3. Лабораторная диагностика

Определение уровня Д-димера всем больным ХСН III-IV ФК по NYHA в первые сутки поступления больного в стационар позволяло заподозрить тромбоэмболические осложнения даже при малосимптомном течении.

Нами установлено, что у больных в группе ХСН без ТЭЛА Д-димер в 50% случаев был выше референсных значений, и находился в диапазоне от 0,5 до 5,5 мг/л. В 34% случаев (у 20 из 58 больных) этот показатель колебался от 0,5 до 1,0 мг/л, еще у 38% (у 22 из 58 больных) он был от 1,0 до 1,5 мг/л. У остальных пациентов значения были более 1,5 мг/л. Таким образом в 72% случаев уровень Д-димера не превышал значения 1,5 мг/л.

При ТЭЛА на фоне ХСН уровень данного маркера колебался в том же диапазоне (от 0,5 до 5,5 мг/л) и распределился следующим образом: в 15% случаев он

был от 0,5 до 1,0 мг/л, у 16 % пациентов - от 1 до 1,5 мг/л, у 32% больных он был в диапазоне от 1,5 до 2 мг/л и у 37%- от 2 до 5,5 мг/л. У 69% больных ТЭЛА уровень Д-димера превышал 1,5 мг/л (Рисунок 3.1, Табл. №3.12).



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

Рис. №3.1. Распределение уровней Д-димера у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА с повышенным Д-димером.

Таблица №3.12

Показатели уровня Д-димера у больных ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА.

Группы больных	Д-димер мг/л.
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	2,9±1,7
ХСН n-100	0,95±0,97
p<0,05	0,001
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	2,9±1,7
ХСН с Д-Димером n-58	1,58±1,1
p<0,05	0,001

Учитывая полученную существенно значимую разницу, можно сделать вывод, что, во-первых, чем выше уровень Д- димера, тем выше вероятность ТЭЛА. Во-вторых, с большой долей вероятности можно предполагать, что при значениях Д-димера в диапазоне от 0,5 мг/л до 1,0 мг/л при наличии у больного ХСН, ТЭЛА маловероятна.

Клинический пример №1

Больная К, 82 лет, поступила 17.12.2011г. с жалобами на одышку при физической нагрузке и в покое в горизонтальном положении. Из анамнеза известно, что многие годы страдает гипертонической болезнью, хроническим бронхитом, язвенной болезнью желудка в стадии стойкой ремиссии, дорсопатией. Инфаркты и инсульты в прошлом не переносила. Ухудшение самочувствия в течение 1-2 месяцев, когда отметила появление вышеперечисленных жалоб. На амбулаторном этапе проводилась терапия сердечной недостаточности. Состояние оставалось без изменений, что и послужило поводом для госпитализации.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Ожирение 1 степени. Кожные покровы чистые, цианоза нет. Периферические отеки отсутствуют. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. Симптомы Мозеса, Хоманса отрицательные с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту, при разговоре – до 19 в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 92%, при ингаляции кислорода в объеме 6 л/мин – 99%. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Частота сердечных сокращений по данным прикроватного монитора 86 в минуту, ритм синусовый. Артериальное давление 134/72 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание контролирует.

На ЭКГ синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево, блокада левой ножки пучка Гиса, низкий вольтаж зубца R в грудных отделах V₁-V₅.

Д-димер – 0.96 мг/л.

ЭхоКГ: умеренная гипертрофия ЛЖ, умеренная дилатация правых отделов сердца, трикуспидальная регургитация 1 степени, среднее давление в легочной артерии 32 мм. рт. ст.

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей: проходимость вен сохранена;

КТ-ангиопульмонография: тромбоэмболия среднедолевой и нижнедолевой ветвей правой легочной артерии, тромбы в дистальных ветвях сегментарных артерий S8, S9 слева. Свежие инфильтративные изменения в легких не определяются. Признаки перенесенной инфаркт-пневмонии в S2 правого легкого.

Таким образом, у больной диагностирована ТЭЛА, рецидивирующего течения, которая своевременно не была распознана на догоспитальном этапе, т.к. клиническая картина была характерна для декомпенсации ХСН. Лишь повышенное значение Д-димера и настороженность по поводу тромбоэмболических осложнений помогли верифицировать данное заболевание и предотвратить рецидивы эмболий.

Предлагаемые нами выводы о том, что чем выше уровень Д- димера, тем выше вероятность ТЭЛА, и о том что с большой долей вероятности, можно предполагать, что при значениях Д-димера в диапазоне от 0,5 мг/л до 1,0 мг/л у возрастных пациентов, которые составляли большую часть исследуемых пациентов, были проверены по формуле:

$$\text{Верхняя граница Д-димера} = \text{возраст старше 50 лет} \times 0,01$$

В результате чего в группе больных ХСН с повышенным уровнем Д-димера у 20,6% больных (12 пациентов), показатели данного маркера находились в пределах «нового» уровня референсных значений. В группе больных ТЭЛА осталась бы нераспознанной у 5,8% больных (6 пациентов). Вероятность наличия ТЭЛА при повышенном значении Д-димера до коррекции составляла 63,5%, после – 68,6%. Из чего можно сделать вывод, что коррекция верхней границы уровня Д-димера незначительно увеличивает диагностическую значимость данного маркера.

ра. В тоже время после коррекции уровня Д-димера возросло количество ложно-отрицательного результата, которого ранее в нашем исследовании не отмечалось. Это ставит под сомнение возможность использования коррекции уровня Д-димера для диагностики ТЭЛА на фоне ХСН.

Мы проанализировали показатели общеклинического, некоторых биохимических анализов крови и фибриногена. Как видно из представленных результатов, статистически достоверных различий между группами по сравниваемым показателям не выявлено (Табл. №3.13, Табл.№3.14).

Таблица №3.13

Данные показателей гемоглобина у больных с верифицированной ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА.

Группы больных	Показатели уровня гемоглобина				
	менее 59 г/л	60-79 г/л	80-99 г/л	100 -120 г/л	более120 г/л
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	0%	2%	8%	18%	72%
ХСН n-100	1%	2%	10%	14%	73%
p<0,05	0,31	1	0,62	0,44	0,87
ХСН без Д-димера n-42	0%	0%	9%	15%	76%
ХСН с Д-Димером n-58	3%	3%	7%	16%	71%
p<0,05	0,26	0,26	0,71	0,89	0,58
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	0%	2%	8%	18%	72%
ХСН с Д-Димером n-58	3%	3%	7%	16%	71%
p<0,05	0,08	0,69	0,82	0,75	0,89

Таблица №3.14.

Данные лабораторных показателей у больных с верифицированной ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА.

Группа больных	Показатель									
	Средний уровень гемоглобина	Анемия с уровнем гемоглобина менее 120 г/л	Лейкоцитоз более $9,0 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоцитоз более $400 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$	Азотемия более 130 мкмоль/л	АЛТ	АСТ	Билирубин более 21 мкмоль/л	Фибриноген более 3,5 г/л
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	132,4±22,0	28%	43%	9%	22%	29%	37,1±38,3	33,6±27,6	27%	48%
ХСН n-100	128,8±24,9	27%	30%	9%	23%	35%	40,1±56,8	32,0±27,1	36%	53%
p<0,05	0,28	0,87	0,06	0,1	0,87	0,36	0,66	0,68	0,17	0,48
ХСН без Д-димера n-42	129,4±28,6	24%	26%	10%	19%	23%	28,7±21,8	28,2±13,4	30%	67%
ХСН с Д-Димером n-58	129,5±20,9	29%	33%	7%	26%	43%	51,6±78,5	36,6±58,8	41%	41%
p<0,05	0,98	0,58	0,45	0,59	0,41	0,04	0,07	0,37	0,26	0,01
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	132,4±22,0	28%	43%	9%	22%	29%	37,1±38,3	33,6±27,6	27%	48%
ХСН с Д-Димером n-58	129,5±20,9	29%	33%	7%	26%	43%	51,6±78,5	36,6±58,8	41%	41%
p<0,05	0,42	0,9	0,22	0,66	0,57	0,07	0,12	0,66	0,07	0,4

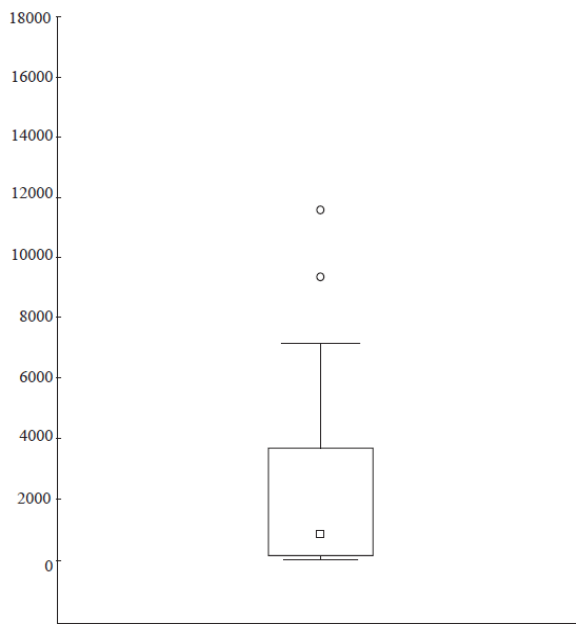
У 30 больных ТЭЛА на фоне ХСН установили факторы характерные для тромбофилических состояний (гомоцистеин, дефицит антитромбина III, дефицит протеина C).

Наиболее часто встречалась гипергомоцистеинемия - 46% (12 из 26 больных), затем дефицит антитромбина III отмечался у 36% (8 из 22 больных) и дефицит протеина C – у 23% (7 из 30 больных). Однако ни в одном случае не было данных о наличии у больных генетической предрасположенности к гемофилии, что не позволяло установить приобретенное это состояние или врожденное.

Сравнительный анализ по этим показателям не был возможен из-за того, что в группах больных с ХСН без ТЭЛА эти показатели не определяли вообще.

Нами было проведено исследование оценки прогностической значимости уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Были получены следующие результаты: NT-proBNP был повышен у 80,6% больных с доказанной ТЭЛА и у 100% больных с ХСН без тромбоэмболических осложнений. Уровень плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида у больных с ХСН III- IV ФК по NYHA без ТЭЛА колебался от 224 до 17 220 пмоль/л, а среднее значение было достоверно больше ($5\,273 \pm 3\,286$ пмоль/мл), чем у пациентов с ТЭЛА на фоне ХСН ($2\,707 \pm 3\,986$ пмоль/мл, $p < 0,01$). В группе больных ТЭЛА на фоне ХСН уровень NT-proBNP колебался в диапазоне от 6,8 до 11 457 пмоль/мл. Несмотря на то, что в обеих группах значения исследуемого пептида находились в практически одном диапазоне, при ТЭЛА в 68 % случаев уровень NT-proBNP не превышал 2000 пмоль/мл. В группе больных ХСН в этом диапазоне уровень мозгового натрийуретического пептида был лишь у 20% больных. В остальных 80% случаев этот уровень был в разы больше (Рисунок №3.2.). Проведя сравнительный анализ полученный данных установлена достоверная разница в пользу ТЭЛА на фоне ХСН при значениях уровня NT-proBNP менее 2000 пмоль/мл и в пользу ХСН III- IV ФК по NYHA при уровне данного пептида выше 2000 пмоль/л ($p < 0,001$).

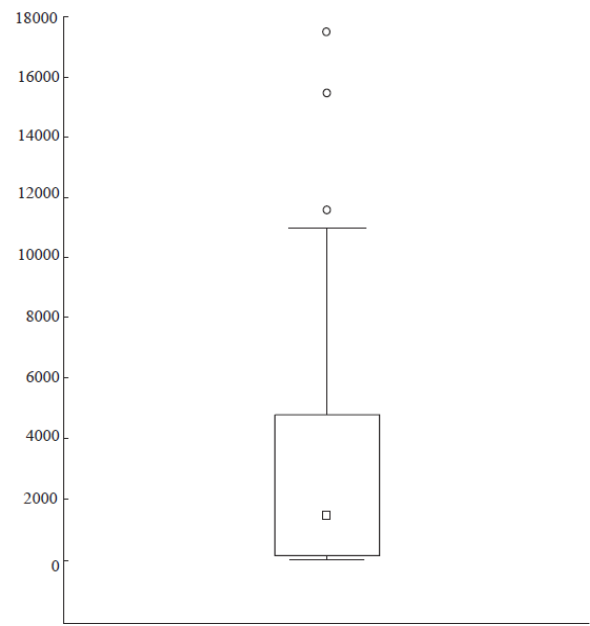
ТЭЛА и ХСН



медиана 856,5 пмоль/л

25% - 75% = (148,5 - 3691)

ХСН без ТЭЛА



медиана 1540 пмоль/л

25% - 75% = (157 - 4683)

Рис. №3.2. Распределение уровней мозгового натрийуретического пептида у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН III-IV ФК по NYHA.

Корреляционный анализ зависимости уровня NT-proBNP от объема поражения легочного русла у больных ТЭЛА на фоне ХСН при окклюзии одной или обеих главных легочных артерий выявил умеренную степень корреляционной связи – $r=0,44$ и долевых артерий – $r=0,41$, а при поражении сегментарных артерий – слабую степень корреляционной связи – $r=0,22$. Следовательно, исследование данного пептида возможно информативно только при тромбозии крупных легочных артерий, что и было применено экспертами Европейского общества кардиологов в клинических рекомендациях 2008 и 2014 гг. для диагностики массивной ТЭЛА.

Корреляционные связи мозгового натрийуретического пептида с показателями клинических, лабораторных, инструментальных исследований в обеих группах отсутствовали. Умеренную и заметную корреляционную связь удалось выявить только с данными ЭхоКГ (Табл. №3.15).

Показатели корреляционной зависимости NT-proBNP и параметров ЭхоКГ.

Корреляционная зависимость NT-proBNP и:	Группы больных				p
	Группа больных ТЭЛА на фоне ХСН (n-102)		Группа больных ХСН без ТЭЛА (n-100)		
Среднее давление в легочной артерии	44,8±21,1 мм. рт. ст.	r=0,45	46.8±18,7 мм. рт. ст.	r=0,74	>0,05
Размеры правого желудочка	2,7±0,6 см.	r=0,62	2,6±0,7 см	r=0,61	>0,05
Наличие увеличения размеров правого предсердия более 65 мл	45%	r=0,57	54%	r=0,18	<0,05
Градиент давления на трикуспидальном клапане	26,3± 15,5 мм. рт. ст.	r=0,45	25.8± 14,9 мм. рт. ст.	r=0,5	>0,05
Величина фракции выброса левого желудочка	49,5±15,3%	r=-0,57	48,8±19,9%	r=-0,42	>0,05

При сравнении полученных данных достоверные различия в пользу ТЭЛА на фоне ХСН были только по показателю зависимости NT-proBNP от размеров правого предсердия. По всем остальным показателям статистически значимая разница не получена, что еще раз подтверждает слабую прогностическую значимость исследуемого пептида в диагностике всех случаев ТЭЛА.

3.4. Инструментальная диагностика

3.4.1 Электрокардиография

Частота встречаемости ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА на фоне ХСН (Рисунок 3.3), представлена следующим образом: наличие глубоких зубцов S_I и Q_{III} отмечено у 28%, появление отрицательных зубцов Т в V_1 - V_3 отведениях - у 30%, признаков блокады правой ножки пучка Гиса было - у 26% пациентов с доказанной ТЭЛА. Эти же изменения на ЭКГ в

группе пациентов ХСН III-IV ФК по NYHA без ТЭЛА нами выявлены достоверно реже и составляли 7%, 8%, 13% (Табл. №3.16).

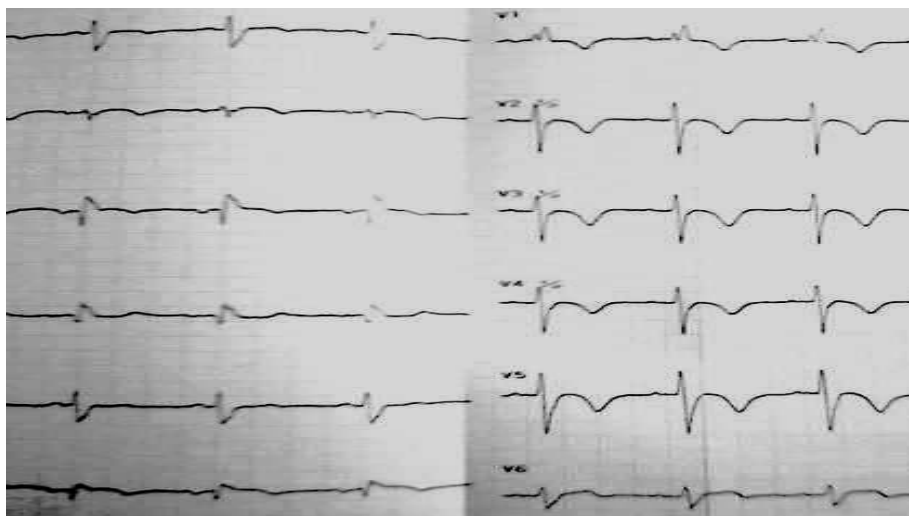


Рис. 3.3 ЭКГ признаки перегрузки правого желудочка: глубокие зубцы S_I и Q_{III} , отрицательных зубцы Т в V_1-V_3 и признаки блокады правой ножки пучка Гиса у больного ТЭЛА.

Таблица №3.16

Распространенность ЭКГ показателей перегрузки правых отделов сердца в больных ХСН III-IV ФК по NYHA и ТЭЛА на фоне ХСН

Группы больных	Показатель ЭКГ		
	$S_I Q_{III}$	Отриц. Т V_1-V_3	БПНПГ
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	28%	30%	26%
ХСН n-100	7%	8%	13%
p<0,05	0,001	0,001	0,02
ХСН без Д-димера n-42	10%	7%	10%
ХСН с Д-Димером n-58	4%	9%	15%
p<0,05	0,23	0,72	0,46
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	28%	30%	26%
ХСН с Д-Димером n-58	4%	9%	15%
p<0,05	0,0003	0,0025	0,11

Типичные ЭКГ признаки ТЭЛА достоверно чаще представлены в группе больных ТЭЛА на фоне ХСН, но эти признаки встречаются в единичных случаях и у больных ХСН III-IV ФК по NYHA с повышенным уровнем Д-димера. Сочетание этих ЭКГ признаков достоверно свидетельствует в пользу наличия ТЭЛА на фоне ХСН, тогда как у больных ХСН III-IV ФК по NYHA, они присутствуют в единичных случаях (Табл. №3.17).

Таблица №3.17

Распространенность сочетания ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН III-IV ФК по NYHA

Группы больных	Сочетание показателей ЭКГ			
	S ₁ Q _{III} , Отр. Т V ₁ -V ₃ , БПНПГ	S ₁ Q _{III} , Отр.. Т V ₁ -V ₃	Отриц. Т V ₁ -V ₃ , БПНПГ	S ₁ Q _{III} , БПНПГ
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	7%	6%	3%	4%
ХСН n-100	0%	0%	1%	0%
p<0,05	0,01	0,01	0,15	0,02
ХСН без Д-димера n-42	0%	0%	0%	0%
ХСН с Д-Димером n-58	0%	0%	1%	0%
p<0,05	1	1	0,26	1
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	7%	6%	3%	4%
ХСН с Д-Димером n-58	0%	0%	1%	0%
p<0,05	0,02	0,03	0,21	0,06

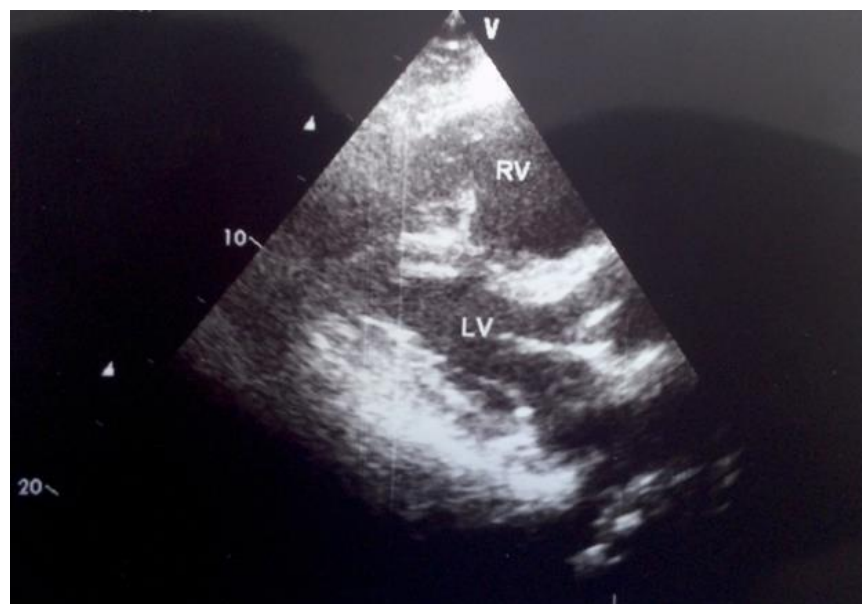
Из этого можно сделать вывод, что изменения на ЭКГ могут иметь определенное значение при проведении диагностики между ТЭЛА на фоне ХСН. При этом наибольшей значимостью обладают сочетание всех показателей или наличие на ЭКГ глубоких зубцов S₁Q_{III} и отрицательных зубцов Т в V₁-V₃. В меньшей сте-

пени в пользу ТЭЛА свидетельствует комбинация таких ЭКГ признаков, как отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 и блокады правой ножки пучка Гиса, а также глубоких зубцов S_1Q_{III} и блокады правой ножки пучка Гиса.

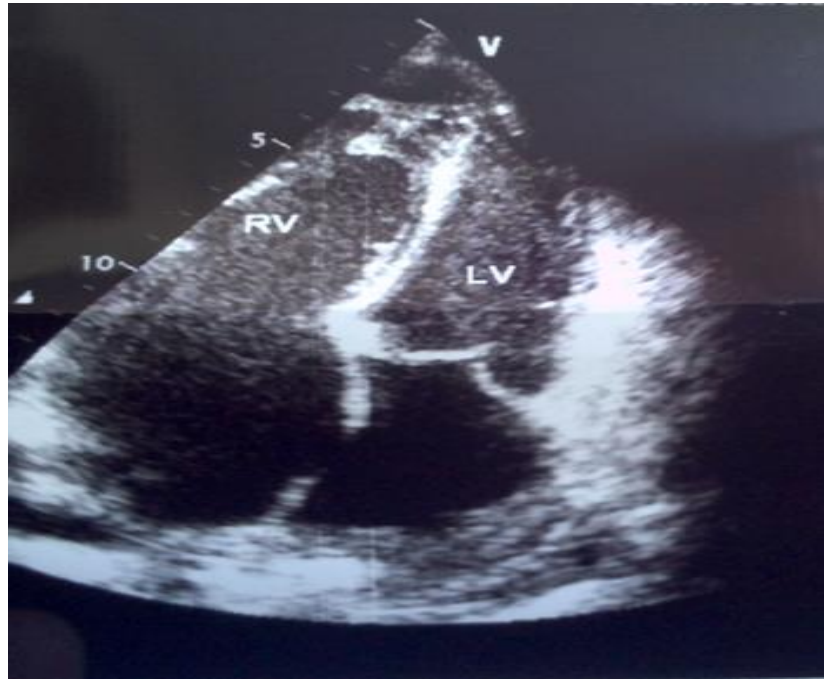
Однако, нами установлено отсутствие каких либо ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у 55% (56 из 102) больных ТЭЛА на фоне ХСН. Из них у 32% (18 из 56 больных) ТЭЛА по данным КТ- ангиопульпонографии была массивной. В тоже время у 34,4% (21 из 61) больных с не массивной ТЭЛА, по данным КТ-ангиопульмонографии, регистрировали на ЭКГ один или несколько из выше перечисленных признаков.

3.4.2 Эхокардиография

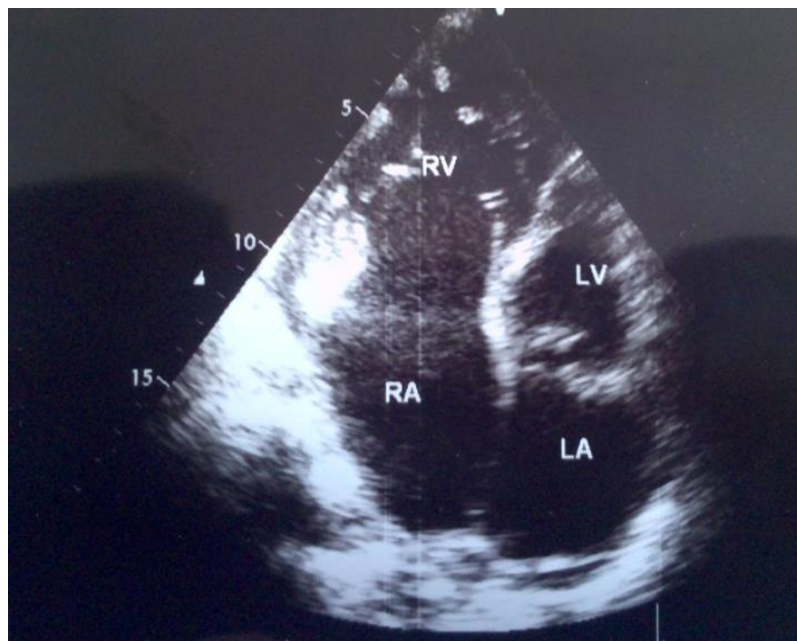
ЭхоКГ признаками ТЭЛА являются объемная перегрузка правых отделов сердца и легочная гипертензия. На рисунке №3.4 представлен примеры ЭхоКГ картины дилатация правого желудочка из парастернальной позиции по длинной оси (а), из верхушечного доступа (б), а на рисунке №3.4 (в) – дилатация правого желудочка и правого предсердия у больных ТЭЛА на фоне ХСН. Частота увеличения размеров правого желудочка, правого предсердия и наличие легочной гипертензии мы установили в 35% ,45% и 87% соответственно.



а. Диастолические размеры правого желудочка (RV)- 3,3 см., левого желудочка (LV)- 4,5 см. из парастернальной позиции по длинной оси.



б. Диастолические размеры правого желудочка (RV)- 5,4 см., левого желудочка (LV)- 4,5 см из верхушечного доступа.



в. Диастолические размеры правого желудочка (RV)- 5,2 см., правого предсердия (RA)- 93 мл., левого желудочка (LV)- 4,3 см., левого предсердия (LA)- 72 мл. из верхушечного доступа.

Рис. №3.4. Эхокардиографические признаки объемной перегрузки правых отделов сердца у больных ТЭЛА на фоне ХСН.

При ЭхоКГ оценивается также степень дисфункции правого желудочка, по наличию гипокинеза миокарда правого желудочка, парадоксального движения межжелудочковой перегородки, признаков трикуспидальной регургитации 2-3 степени. (Рисунок №3.5). У больных ТЭЛА на фоне ХСН эти параметры установили в 3%, 5%, 36% случаев соответственно. Эти же эхокардиографические признаки с такой же частотой были в группе больных ХСН III-IV ФК по NYHA (Табл. №3.18). При проведении сравнительного анализа не было получено статистически достоверного различия ни по одному из сравниваемых параметров. Также обращает на себя внимание тот факт, что у 13% (13) пациентов ТЭЛА на фоне ХСН не было ни одного ЭхоКГ признака данного заболевания. Из них у 4 пациентов было поражение главных легочных артерий.

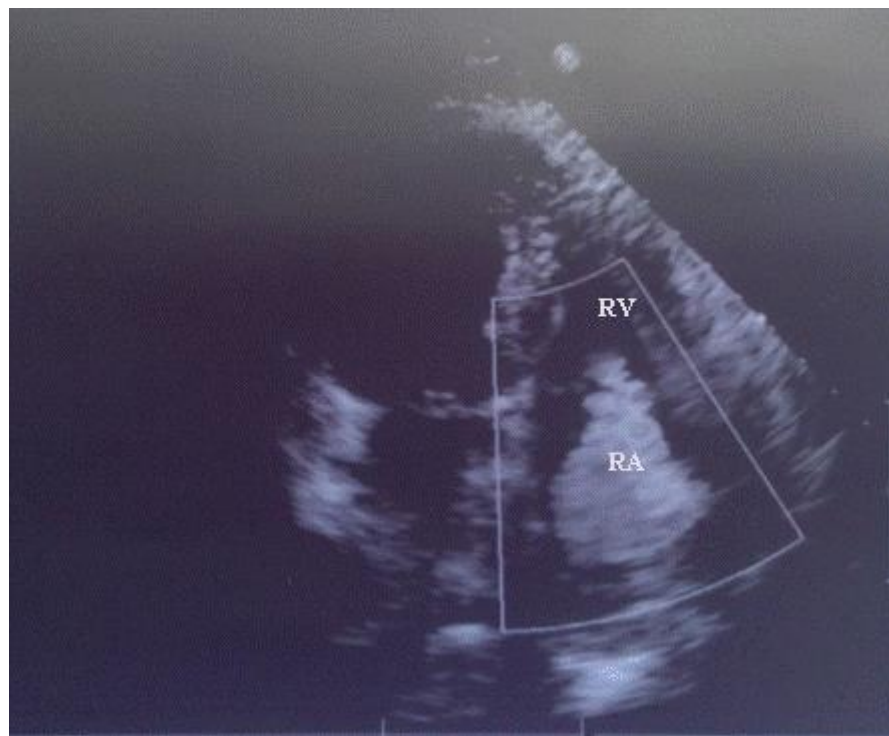


Рис.№3.5 Верхушечное четырехкамерное изображение: цветное картирование кровотока из правого желудочка (RV) в правое предсердие (RA) (трикуспидальная регургитация 2-3степени) у больных ТЭЛА на фоне ХСН.

Таблица №3.18

Распространенность Эхо-КГ критериев ТЭЛА в сравниваемых группах

Группа больных	Показатель									
	Дилатация ПЖ более 3см	Размеры правого желудочка см	Гипокинез правого желудочка	Дилатация правого предсердия более 65 мл	Легочная гипертензия более 30 мм. рт. ст.	Среднее давление в легочной артерии мм. рт. ст.	Трикуспидальная регургитация IV 2 ст.	Градиент давления на трикуспидальном клапане	Парадоксальное движение междулучков ой перегородки	Расширение НПВ более 20 мм.
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	35%	2,7±0,6 см	3%	45%	87%	44,8±21,1 мм. рт. ст.	36%	26,3±15,5 мм. рт. ст.	5%	16%
ХСН n-100	23%	2,6±0,7 см	0%	54%	78%	46,8±18,7 мм. рт. ст.	36%	25,8±14,9 мм. рт. ст.	10%	18%
p<0,05	0,06	0,28	0,08	0,2	0,09	0,48	1	0,81	0,18	0,7
ХСН без Д-димера n-42	22%	2,6±0,8 см	0%	49%	73%	41,5±18,5 мм. рт. ст.	37%	25,7±15,1 мм. рт. ст.	17%	20%
ХСН с Д-Димером n-58	25%	2,7±0,7 см	0%	59%	84%	45,1±19,1 мм. рт. ст.	38%	25,1±14,6 мм. рт. ст.	4%	17%
p<0,05	0,73	0,5	1	0,32	0,18	0,35	0,92	0,84	0,36	0,7
ТЭЛА на фоне ХСН n-102	35%	2,7±0,6 см	3%	45%	87%	44,8±21,1 мм. рт. ст.	36%	26,3±15,5 мм. рт. ст.	5%	16%
ХСН с Д-Димером n-58	25%	2,7±0,7 см	0%	59%	84%	45,1±19,1 мм. рт. ст.	38%	25,1±14,6 мм. рт. ст.	4%	17%
p<0,05	0,19	0,99	0,18	0,09	0,6	0,92	0,3	0,63	0,77	0,87

Клинический пример №2

Больной З, 37 лет, 09.12.2013г. поступил в стационар с подозрением на острый коронарный синдром. Из анамнеза известно: инфарктов и инсультов не переносил. Толерантность к физической нагрузке до последнего времени была удовлетворительная. Настоящее ухудшение в течение последних пяти дней, когда впервые в жизни при привычной физической нагрузке стал отмечать появление жгучих болей за грудиной, длительностью 5-7 минут, сопровождавшихся чувством слабости и нехватки воздуха, купировавшихся самостоятельно в покое. В день госпитализации появились постоянные волнообразные боли за грудиной, не купирующиеся после прекращения нагрузки.

При поступлении состояние тяжелое. Жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха. Кожные покровы обычного цвета, нормальной влажности. Отеков, пастозности голеней нет. Окружность нижних конечностей симметричная на всей уровнях. Симптомы Мозеса, Хоманса отрицательные с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 92%. Тоны сердца звучные, ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений по данным прикроватного монитора 91 в минуту, ритм синусовый. Артериальное давление 126/60 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца вправо, наличие глубоких зубцов S_1Q_3 , элевация сегмента ST в II, III, V_4-V_6 , до 1 мм, отрицательные зубцы T в V_1-V_2 .

При обследовании установлено: тропониновый тест – 0,042 нг/мл, Д-димер – более 5 000 мкг/л. Мозговой натрийуретический пептид – 2 888 пмоль/мл с быстро прогрессирующим снижением при отсутствии тромболитической терапии до 1 325 пмоль/мл за 7 часов.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: окклюзивный тромбоз подколенной, обеих задних большеберцовых, малой подкожной вен правой нижней конечности.

ЭхоКГ: дилатация правого желудочка до 3,5см, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с пролабированием ее в левый желудочек в систолу, среднее давление в легочной артерии 102 мм. рт. ст.

По результатам обследования диагноз острого коронарного синдрома был отвергнут. Диагностирована субмассивная рецидивирующая ТЭЛА с источником из глубоких вен правой нижней конечности. По техническим причинам КТ в ангио режиме выполнить было невозможно. Учитывая клинические признаки тяжелой дисфункции ПЖ с нарастанием ее в динамике, была выполнена тромболитическая терапия препаратом «Актилизе» 100 мг с клиническим эффектом в виде уменьшения одышки и тахикардии, положительной динамикой по данным лабораторно-инструментального исследования: снижение давления в легочной артерии (по данным контрольной ЭхоКГ среднее давление в легочной артерии- 70 мм. рт. ст.). КТ-ангиопульмонография через сутки после тромболитической терапии: в стволе тромботические массы не обнаружены. Определяются тромботические массы в дистальных отделах правой и левой главной легочных артерий с распространением вправо на верхнюю-, средне- и нижнедолевую артерию (S4, S5, S8, S9), слева на верхнедолевую, нижнедолевую артерию, с распространением на (S3,S6, S8). Пациент через 14 дней был выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример №3

Через 7 дней после клинического примера №2 в НМХЦ им Н.И.Пирогова поступил в стационар 16.12.2013г пациент Больной Г., 61 год, с очень похожей клинической картиной, с подозрением на острый инфаркт миокарда. Из анамнеза известно, что около 2 лет отмечает повышение артериального давления до 150/100, адаптирован к 120/70. Инфаркты, инсульты не переносил. За неделю до госпитализации возник интенсивный болевой приступ в эпигастрии, после чего стал отмечать периодические рецидивы загрудинных болей и постепенное нарастание одышки при физической нагрузке и в положении лежа.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожа бледная. Вены шеи не набухшие. Пастозность голеней. Нижние конечности симметричны на всех уров-

нях. Симптомы Хоманса и Мозеса отрицательные с обеих сторон. При аускультации на симметричных участках обоих легких определяется жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, больше справа. Сатурация 92% без оксигенотерапии. Тоны сердца глухие, шумы не выслушиваются. Пульс 100-150 в минуту, аритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 130/100 мм. рт. ст.. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный.

На ЭКГ мерцание предсердий, глубокие зубцы $S_I Q_{III}$, Патологический Q в III, aVF, $V_{3R}-V_{6R}$.

Тропонин I – 0,308-0,371 нг/мл. Д-димер – 2,71 мг/л. Мозговой натрийуретический пептид - 2559 пмоль/мл.

ЭхоКГ: Расширение правого желудочка до 4,3 см, правого предсердия - до 110 мл и левого предсердия. Регургитация на трикуспидальном клапане 2 ст. Легочная гипертензия – среднее давление легочной артерии 43 мм. рт.ст.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей - проходимость глубоких вен н/к сохранена

КТ-ангиопульмонография - данных за ТЭЛА не получено.

Диагностирован острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST в области нижне-боковой стенки.

В представленных клинических примерах особо обращают на себя внимание схожие показатели ЭхоКГ: расширение правых отделов сердца и наличие легочной гипертензии. Однако, в первом случае они были характерны для ТЭЛА, а во втором - для декомпенсации ХСН. У первого пациента невозможно было инструментально исключить ТЭЛА, однако требовались решительные действия, исполнение которых привело к спасению больного. В то время как во втором случае клиническая картина была не намного легче и во многом была характерна для ТЭЛА по общепринятым критериям, но при КТ в ангиорежиме данных за этот диагноз получено не было. Это лишний раз подтверждает, что ТЭЛА «великая маскировщица», а ЭхоКГ нельзя считать одним из наиболее специфических методов диагностики тромбоэмболических осложнений.

3.4.3 Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей

По данным проведенного ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, у больных ТЭЛА на фоне ХСН в 67% случаев (у 68 пациентов) источником являлся тромбоз в венозном русле нижних конечностей. Частота уровня развития тромбоза в венах нижних конечностей была следующей: вены голени- 54%, подколенная вена- 27%, бедренно- подколенный сегмент- 13%, илеофemorальный сегмент- 6%. На рисунке №3.6 представлен пример ультразвуковой визуализации окклюзионного тромбоза поверхностной бедренной вены.

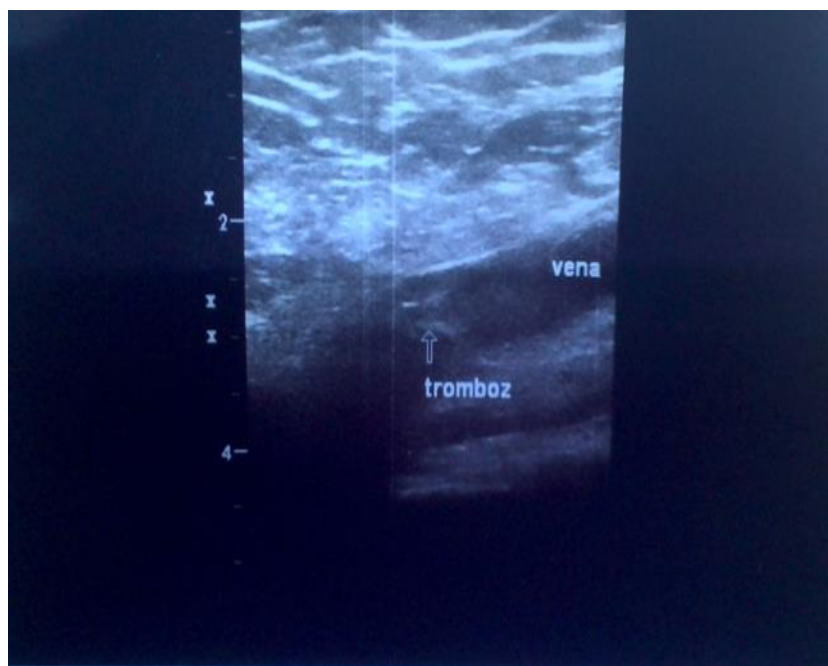


Рис. №3.6 Ультразвуковая визуализация окклюзионного тромбоза поверхностной бедренной вены.

В 33% (33 больных) источник эмболических осложнений установлен не был. У больных ХСН с доказанным отсутствием ТЭЛА тромбоз в венах нижних конечностей был выявлен у 7% пациентов.

Для большей достоверности проводимого эксперимента был проведен дополнительный сравнительный анализ между группами больных ТЭЛА на фоне ХСН без обнаруженного источника тромбоэмболии (34 пациента в возрасте от 46 до 91 лет, из них 19 мужчин и 14 женщин) и подгруппой больных ХСН без ТЭЛА с повышенным уровнем Д-димера. Целью этого анализа было попытаться выявить

симптомы ТЭЛА, которые могли бы способствовать улучшению диагностики этого заболевания у больных ХСН без тромбоза вен нижних конечностей. Сравнивались клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные показатели, по всем 245 параметрам описанным выше. Полученные результаты существенно не отличались от тех, которые были получены при сравнении группы пациентов с доказанной ТЭЛА на фоне ХСН и подгруппы пациентов ХСН с повышенным уровнем Д-димера.

3.4.4 КТ-ангиопульмонография

КТ-ангиопульмонография является быстрым и наиболее информативным методом диагностики ТЭЛА. Этот метод позволяет визуализировать тромботические массы в легочном русле от ствола легочной артерии до субсегментарной артерии. Примеры поражения легочных артерий на различном уровне представлены на рисунках №3.7-3.10

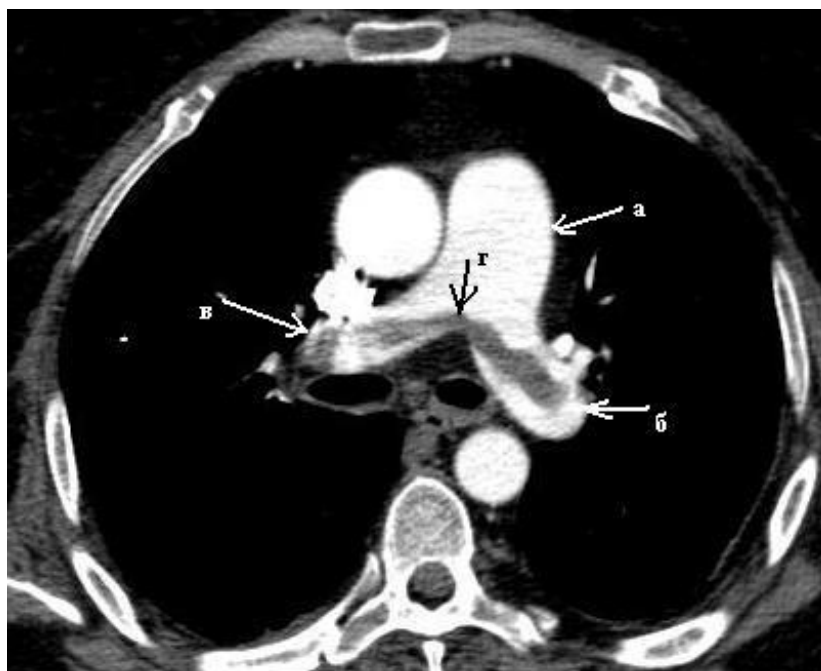


Рис. №3.7. КТ-ангиопульмонография: ТЭЛА с поражением правой и левой главных легочных артериях.

Примечание: легочный ствол (а), левая главная артерия (б), правая главная артерия (в), тромб «наездник» (г).

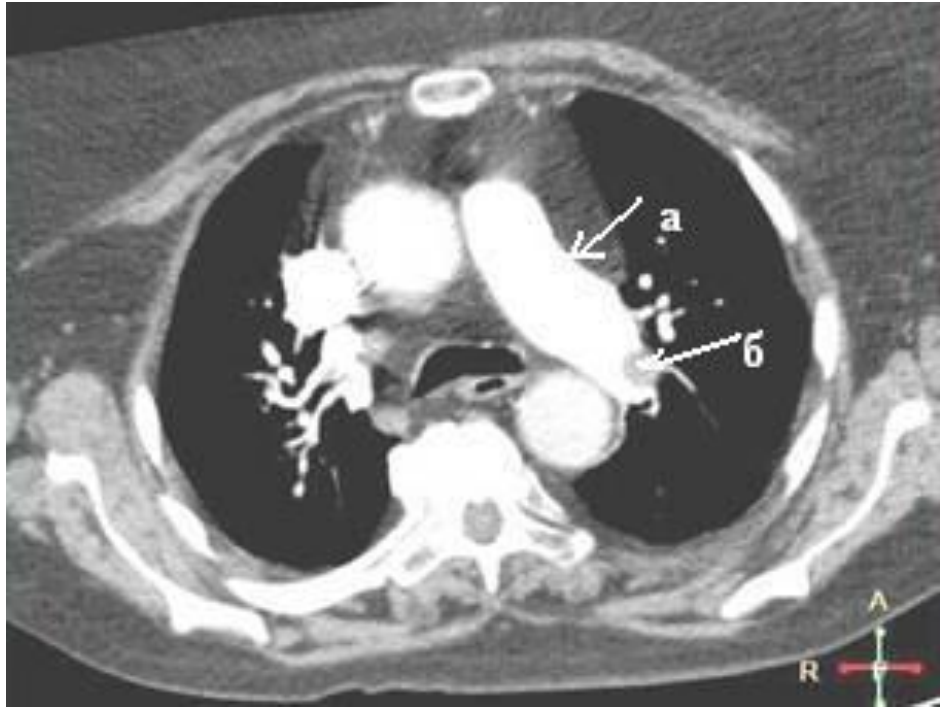


Рис. №3.8. КТ-ангиопульмонография: пристеночные тромботические массы (б) левой главной легочной артерии (а).



Рис. №3.9. КТ-ангиопульмонография: пристеночный тромб (б) правой главной легочной артерии (а).

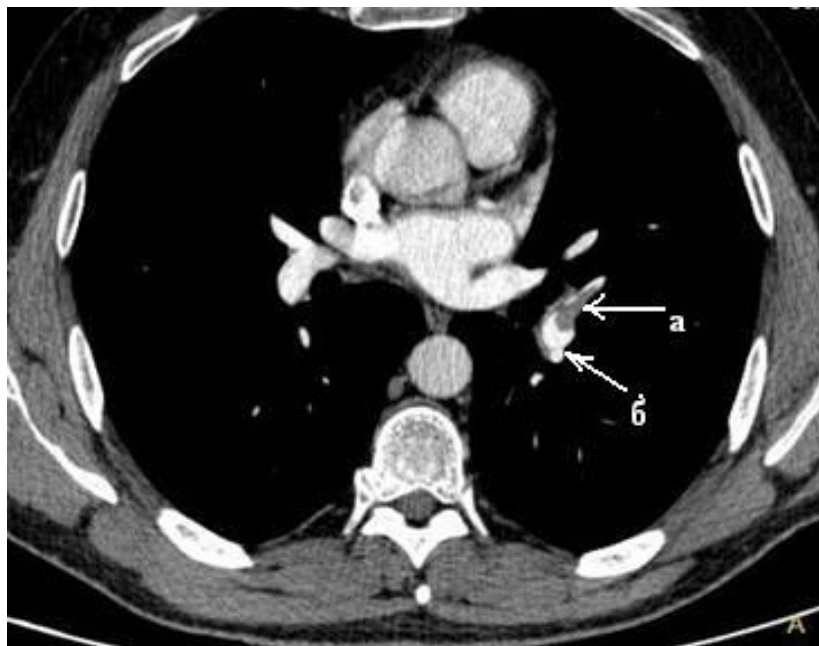


Рис.№3.10. КТ-ангиопульмонография: тромботические массы (а) в нижнедолевой артерии слева с распространением на начальные отделы 8 сегмента (б).

В нашем исследовании этот метод использовался для установления и опровержения ТЭЛА. И лишь благодаря КТ-ангиопульмонографии мы могли с высокой точностью исключать тромбоэмболические осложнения у больных с характерной клинической картиной и факторами риска ТЭЛА, повышенным уровнем Д- димера, признаками перегрузки правых отделов сердца. Соотношение количества проведения данного исследования в НМХЦ и верификации при помощи него ТЭЛА за последние несколько лет представлено в Табл. № 3.19.

Таблица № 3.19

Частота КТ-ангиопульмонографии в период с 2012 по 2014г.

Год	Количество пациентов направленных на КТ-АПГ с подозрением на ТЭЛА	Количество пациентов с достоверно доказанной ТЭЛА в %
2012	188	33%
2013	192	35,4%
2014	185	32,6%

При проведении КТ-ангиопульмонографии в группе с доказанной ТЭЛА нами было установлено следующее распределение проксимального уровня локализации тромботических масс: правая и/или левая легочная артерия-39%, доле-вые-32%, сегментарные-29%.

Клинический пример №4

Больной М. 73 лет, поступил 04.08.2013г. в ОРИТ с жалобами на одышку, чувство нехватки воздуха при незначительной физической нагрузке (ходьба до 50 метров). Из анамнеза известно, что более 12 лет страдает ИБС, пароксизмальной формой мерцания предсердий, хронической сердечной недостаточностью III ФК по NYHA. Ухудшение состояния в течение 10 дней, когда при ходьбе, подъеме по лестнице стал отмечать предобморочные состояния, резкую слабость и одышку, головокружение, тошноту, которые регрессировали через 2-3 минуты. В дальнейшем у больного стали прогрессировать одышка и снижение толерантности к физической нагрузке.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Ожирение 1 ст. Отеки голеней до верхней трети. Симптомы: Мозеса и Хоманса отрицательные с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, в нижних отделах ослаблено, хрипов нет. Частота дыхательных движений 19 в минуту в покое, при разговоре – до 21. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 91%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Пульс 96 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 130/74 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги.

На ЭКГ - отклонение электрической оси сердца вправо, наличие глубоких зубцов S₁Q₃, блокада правой ножки пучка Гиса, сглаженный зубец T в отведениях III, aVF, V₂-V₃.

Д-димер – 2,0 мг/л;

ЭхоКГ: дилатация левого предсердия, трикуспидальная регургитация - 0,5 ст, среднее давление в легочной артерии 42 мм. рт. ст.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: выраженный стаз крови в нижних конечностях.

Учитывая полученные данные инструментальных обследований у больного высока вероятность наличия ТЭЛА. В связи с чем проведена КТ-ангиопульмонография при которой данных за ТЭЛА не получено, выявлен двухсторонний гидроторакс. Таким образом у больного имеет место декомпенсация ХСН.

Подводя итог проведенного анализа сравнения групп пациентов ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА и ее подгрупп, следует выделить следующие параметры по которым получены достоверные различия ($p < 0,05$) в пользу ТЭЛА:

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

В дальнейшем был проведен следующий этап исследования - выявление совокупности и взаимосвязи наиболее характерных для ТЭЛА на фоне ХСН клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей.

3.5. Регрессионный анализ и анализ по методу Каплан-Мейера.

По всем ранее проведенным параметрам оцененным при помощи описательной статистики, нами был проведен регрессионный анализ с целью выделе-

ния зависимости наличия ТЭЛА от совокупности симптомов и лабораторно-инструментальных показателей (табл. №3.20, табл. 3.21).

Таблица №3.20

Характеристики факторов риска и клинических симптомов в регрессионном анализе диагностики ТЭЛА.

Симптом	Показатели					
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(151)	p
Онкология	0,081	0,055	0,12	0,079	1,464	0,15
Ограничение подвижности.	0,097	0,056	0,18	0,102	1,745	0,08
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	0,085	0,057	0,12	0,079	1,477	0,14
Индекс массы тела более 29	0,009	0,053	0,01	0,056	0,169	0,87
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	-0,027	0,054	-0,03	0,067	-0,500	0,62
(Пре) синкопе	0,029	0,053	0,052	0,094	0,549	0,58
Боль в нижних конечностях	-0,068	0,060	-0,08	0,072	-1,133	0,26
Боль в грудной клетке	-0,042	0,056	-0,05	0,061	-0,759	0,45
Кашель	0,007	0,062	0,01	0,075	0,111	0,91
Одышка	0,030	0,061	0,04	0,081	0,493	0,622
Кровохарканье	0,120	0,057	0,32	0,155	2,091	0,04
Отеки обусловленные ВН	0,068	0,067	0,08	0,077	1,023	0,30
Отеки обусловленные СН	-0,351	0,064	-0,35	0,064	-5,416	0,01
Частота дыхания более 20 раз в мин.	-0,016	0,073	-0,01	0,073	-0,22	0,83
Сатурация кислорода артериальной крови менее 90%	-0,004	0,068	-0,01	0,077	-0,069	0,94
Частота сердечных сокращений 80- 100 ударов в мин.	-0,090	0,060	-0,09	0,063	-1,489	0,14
Увеличение печени	0,007	0,058	0,009	0,074	0,125	0,90

Характеристики лабораторно-инструментальных параметров в регрессионном анализе диагностики ТЭЛА.

Симптом	Показатели					
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(151)	p
Тромбоз вен нижних конечностей	0,462	0,078	0,48	0,082	5,867	0,00
Легочная гипертензия более 30 мм.рт.ст.	0,038	0,067	0,04	0,069	0,575	0,57
Дилатация правого желудочка более 3 см.	0,062	0,063	0,07	0,070	0,991	0,32
Гипокинез правого желудочка	-0,019	0,054	-0,08	0,223	-0,355	0,72
Дилатация правого предсердия более 65 мл	-0,028	0,064	-0,03	0,064	-0,443	0,66
Легочная гипертензия более 30 мм.рт.ст.	0,071	0,058	0,08	0,071	1,230	0,22
Трикуспидальная регургитация ≥ 2	0,095	0,061	0,10	0,065	1,534	0,13
Глубокие S _I Q _{III} на ЭКГ	-0,065	0,067	-0,09	0,094	-0,972	0,33
Отрицательные T V ₁ -V ₃ на ЭКГ	-0,018	0,063	-0,02	0,082	-0,291	0,77
БПНПГ на ЭКГ	0,127	0,056	0,16	0,070	2,241	0,03
Повышенный уровень Д-димера	0,160	0,068	0,04	0,020	2,339	0,02
Наличие анемии	-0,008	0,057	-0,01	0,060	-0,156	0,88
Наличие лейкоцитоза	0,027	0,055	0,02	0,057	0,491	0,62
Наличие тромбоцитоза	0,034	0,052	0,06	0,090	0,661	0,51
Повышенные значения NT-proBNP более 2000 пмоль/мл	-0,095	0,052	-0,12	0,063	-1,822	0,05
Наличие азотемия	0,000	0,053	0,000	0,057	0,00	0,99
Повышение трансаминаз	0,077	0,055	0,080	0,057	1,408	0,16
Повышенный билирубин	-0,028	0,057	-0,03	0,065	-0,497	0,61
Повышенный фибриноген	0,026	0,054	0,03	0,054	0,481	0,63

При многофакторном регрессионном анализе получены разнородные данные, но наиболее значимые результаты были получены по следующим показателям: наличие у больного признаков тромбоза в системе глубоких вен нижних конечностей, наличие блокады правой ножки пучка Гиса на ЭКГ, повышенного значения уровня Д-димера, значения мозгового натрийуретического пептида менее 2000 пмоль/мл, кровохарканье, наличие отеков обусловленных сердечной недостаточностью. Большинство из представленных симптомов были теми же, что и симптомы полученные при помощи методов описательной статистики. Однако, диагностическая значимость некоторых признаков ограничение двигательной активности (пациенты с парезами и параличами или постельный режим более 2 суток по предписанию врача); наличие признаков перегрузки правого желудочка на ЭКГ – глубокие зубцы S_1Q_{III} , и отрицательные Т в отведениях V_1-V_3) уменьшилась.

После кросстабуляции полученных данных были установлены и оценены при помощи метода отношения шансов следующие критерии диагностики ТЭЛА на фоне ХСН (Табл. №3.22):

Таблица № 3.22

Значимость прогностических параметров для верификации ТЭЛА

Признак	Показатель		
	p	ОШ	95% ДИ
Признаки наличия ТГВ	<0,01	26,571	11,115-63,522
Кровохарканье	0,05	6,319	0,747- 53,483
Уровень Д-димера более 1,0 мг/л	<0,01	2,982	1,380- 6,448
Уровень Д-димера 0,5-1 мг/л	<0,01	0,335	0,155- 0,725
ЧСС 80- 100 ударов в минуту	0,004	2,312	1,286-4,156
Ограничение двигательной активности	0,002	7,977	1,763- 36,096
Наличие одного или нескольких характерных для ТЭЛА изменений на ЭКГ: S_1Q_{III} , Отриц. Т V_1-V_3 , БПНПГ	0,002	4,011	2,091-7,693
Значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл	<0,001	3,011	1,47-6,693

Наиболее информативными являются показатели инструментальных исследований – признаки тромбоза глубоких вен по данным ультразвуковой доплерографии. Менее специфичным, но так же позволяющие улучшить диагностику ТЭЛА на фоне ХСН являлись кровохарканье, ЧСС 80-100 ударов в минуту, уровень Д-димера более 1,0 мг/л, ЭКГ признаки ТЭЛА (S_1Q_3 и отрицательные Т в V_1 - V_3 , БПНПГ), ограничение двигательной активности [пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения (парезы, параличи) или постельный режим более 2 суток по предписанию врача]. Сочетание 2 и более из этих факторов с большей долей вероятности позволяли судить о наличии у пациента ТЭЛА (рисунок.№3.11).

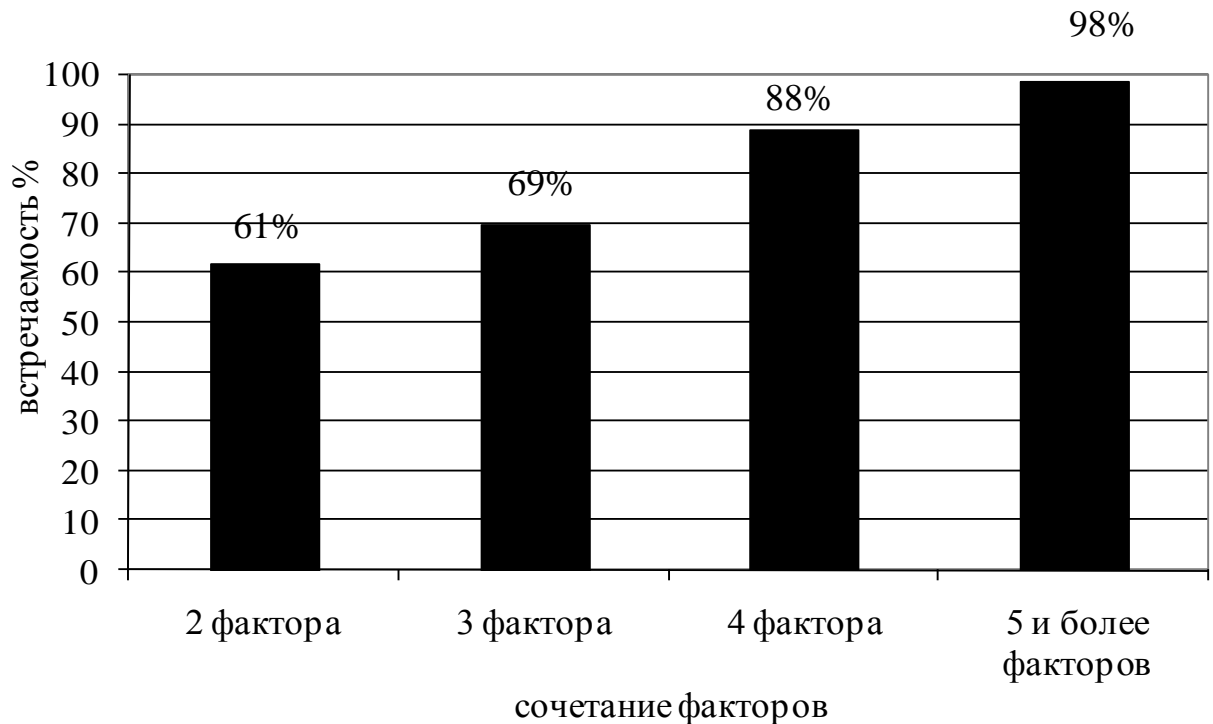


Рис. №3.11. Взаимосвязь между совокупностью диагностических признаков и диагностикой ТЭЛА.

Таким образом, нами были выявлены критерии диагностики ТЭЛА и их значимость у больных ХСН III-IV функционального класса по NYHA, разработанная диагностическая шкала (Табл. № 3.23).

Диагностическая шкала ТЭЛА у больных ХСН III-IV ФК по NYHA.

Большой критерий ТЭЛА:	
Признаки тромбоза в системе вен нижних конечностей	Высокий риск ТЭЛА
Средние критерии ТЭЛА:	
Кровохарканье	Сочетание 2 и более критериев – высокий риск наличия ТЭЛА
ограничение двигательной активности	
Уровень Д-димера более 1,0 мг/л	
Наличие одного или нескольких признаков ТЭЛА на ЭКГ: S ₁ Q _{III} , Отриц. Т V ₁ -V ₃ , БПНПГ	
ЧСС 80-100 ударов в минуту	
Малые критерии ТЭЛА, более характерные для ХСН III-IV ФК по NYHA:	
Уровень Д-димера 0,5-1 мг/л	Низкий риск наличия ТЭЛА
Наличие отеков обусловленных сердечной недостаточностью	
Повышенные значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл	

Нами предложена следующая схема обследования больных ХСН III-IV ФК по NYHA для верификации возможных тромбоэмболических осложнений:

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

В случае его значения менее 0,5 мг/л, наличие тромбоэмболических осложнений маловероятно, с точностью более 95%. Следовательно дальнейшее обследование для исключения ТЭЛА можно не проводить.

При уровне Д-димера более 0,5 мг/л проводить оценку по предлагаемым критериям. При наличии у больного тромбоза в системе вен нижних конечностей вероятность наличия ТЭЛА крайне высока. Если отсутствует ТГВ, но при наличии двух и более «средних» критериев вероятность наличия ТЭЛА также высока. В остальных случаях ТЭЛА маловероятна (Рисунок № 3.12).

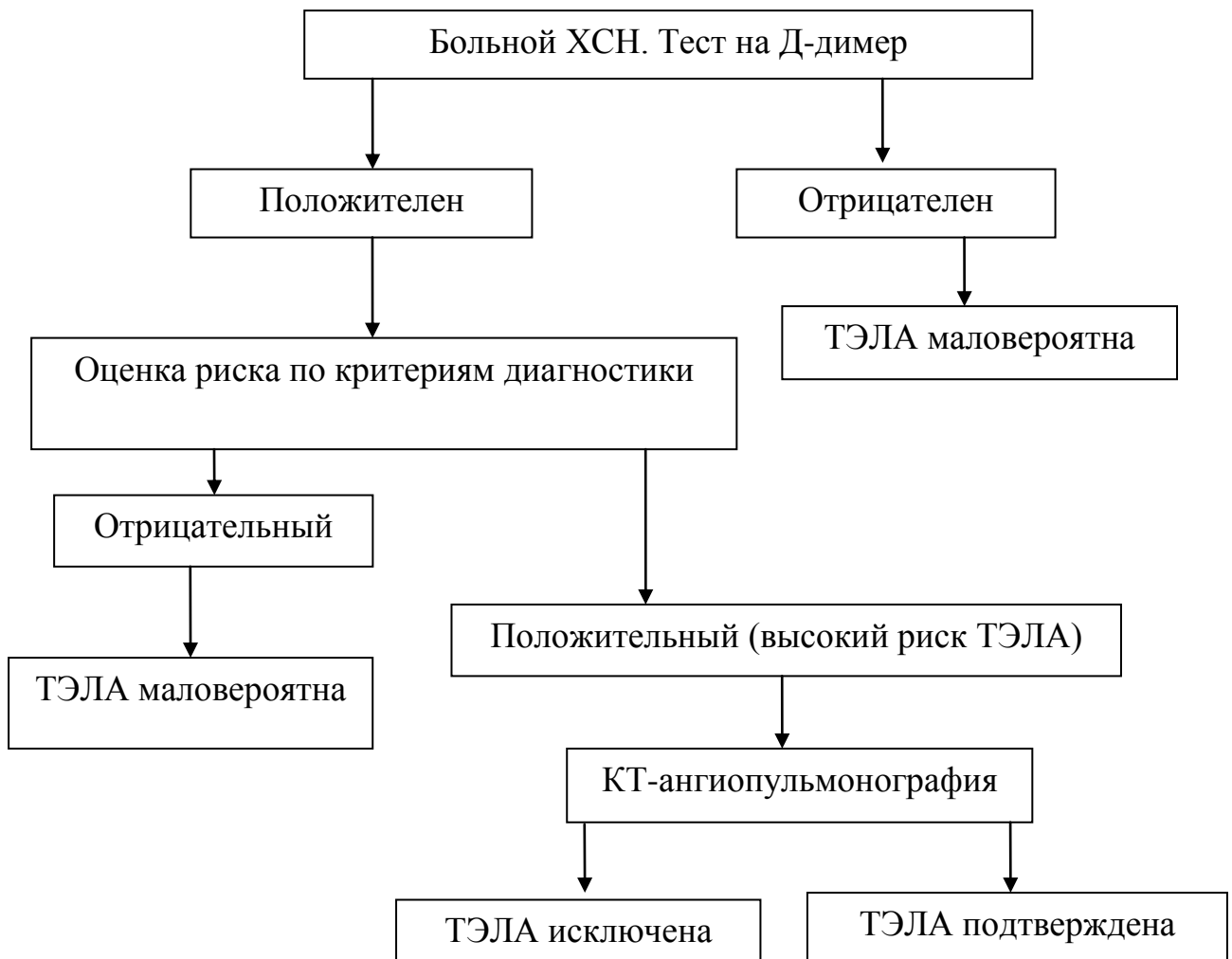


Рис. № 3.12 Алгоритм диагностики ТЭЛА на фоне ХСН.

Работоспособность данного алгоритма обследования была оценена на контрольной группе больных из 60 пациентов: из которых у 30 больных были ХСН и ТЭЛА с различным уровнем поражения легочного русла и у 30 пациентов была ХСН без ТЭЛА. Были получены следующие результаты (Табл. №3.17):

Четырехпольная таблица оценки предложенного метода диагностики ТЭЛА на фоне ХСН.

		КТ-АПГ	
		ТЭЛА	ХСН
Исследуемый метод	ТЭЛА	23	4
	ХСН	7	26

На основании анализа данной четырехпольной таблицы были определены:

Диагностическая чувствительность- 76,7%

Диагностическая специфичность- 86,7%

Отрицательная диагностическая значимость- 78,8%

На рисунке №3.13. графически представлены полученные результаты эффективности разработанного метода.

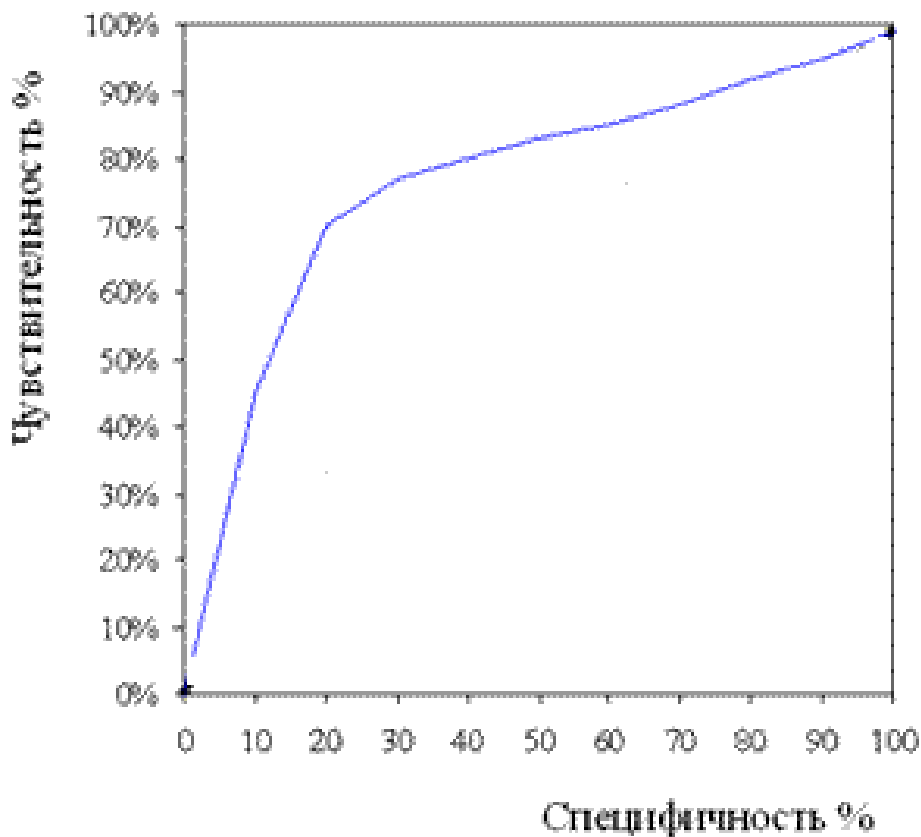


Рис. №3.13. ROC кривая для предлагаемой шкалы вероятности ТЭЛА

Полученная нами шкала оценки вероятности ТЭЛА имеет отдельные схожие признаки с существующими общеизвестными и рекомендованными к использованию шкалами, такими как Geneva, Wells, Miniati, Padua и Caprini. Проведен сравнительный анализ полученных данных показателей чувствительности и специфичности шкал Geneva, Wells, Miniati, Padua и Caprini с показателями предлагаемой нами шкалы (Табл. № 3.25).

Таблица № 3.25

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности
диагностических шкал.

Показатели	Шкала					
	Wells	Geneva	Caprini	Miniati	Padua	Собственные данные
Диагностическая чувствительность %	41,2	66,7	96,1	36,3	86,3	76,7
Диагностическая специфичность %	71	51	7	60	36	86,7
Отрицательная диагностическая эффективность %	54,2	60	63,6	48	72	78,8

Шкалы Caprini и Padua превосходит предложенную нами шкалу в диагностической чувствительности (96,1% и 86,3% соответственно). В то же время все они уступают предложенной нами шкале по показателям диагностической специфичности (7% и 36% соответственно) и отрицательной диагностической эффективности (63,6% и 72% соответственно). Из чего можно сделать вывод, что предлагаемая нами шкала более приемлемая для оценки вероятности наличия ТЭЛА у больных ХСН. Это было подтверждено при помощи метода построения ROC-кривых для всех сравниваемых диагностических шкал клинической вероятности ТЭЛА (рисунок № 3.14, рисунок № 3.15). AUC- площадь для шкалы Wells составила 48,4%, Geneva - 52,9%, Miniati – 42,7%, Caprini – 47,9%, Padua - 57,7%. Диагностическая ценность разработанной нами шкалы составила – 77,8%.

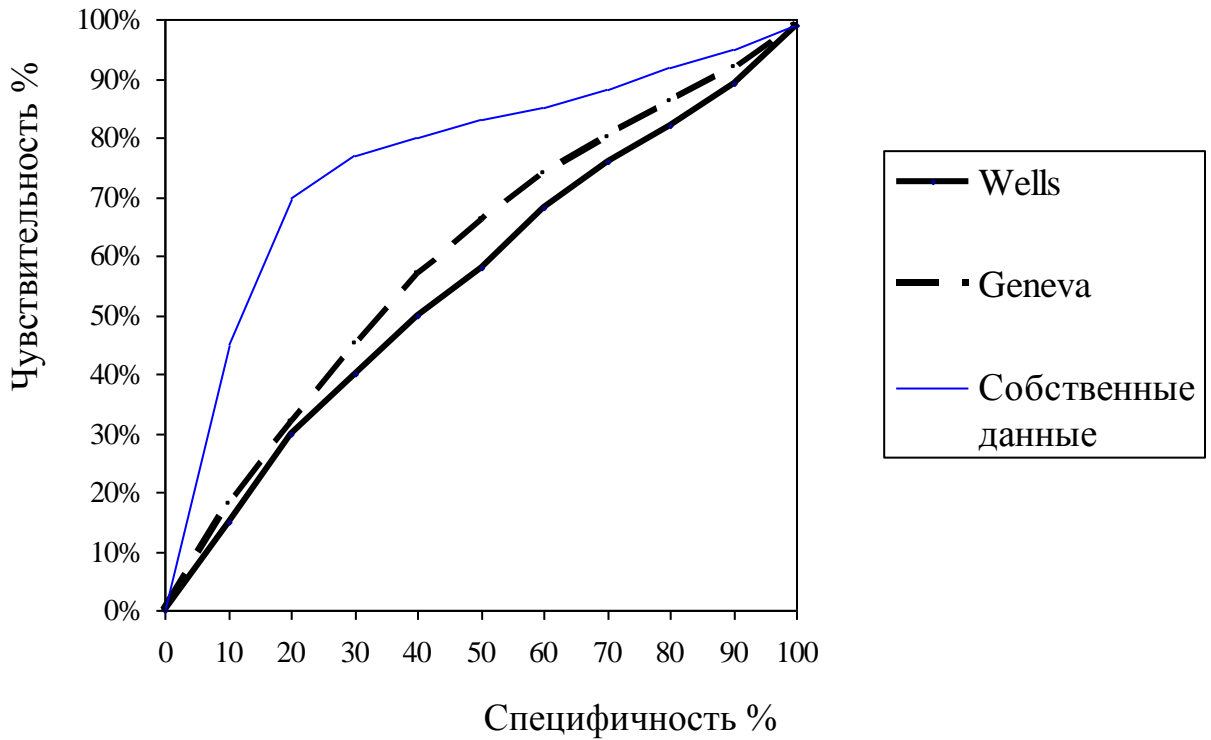


Рис. № 3.14 ROC кривая для шкал клинической вероятности ТЭЛА
Wells, Geneva, собственная шкала

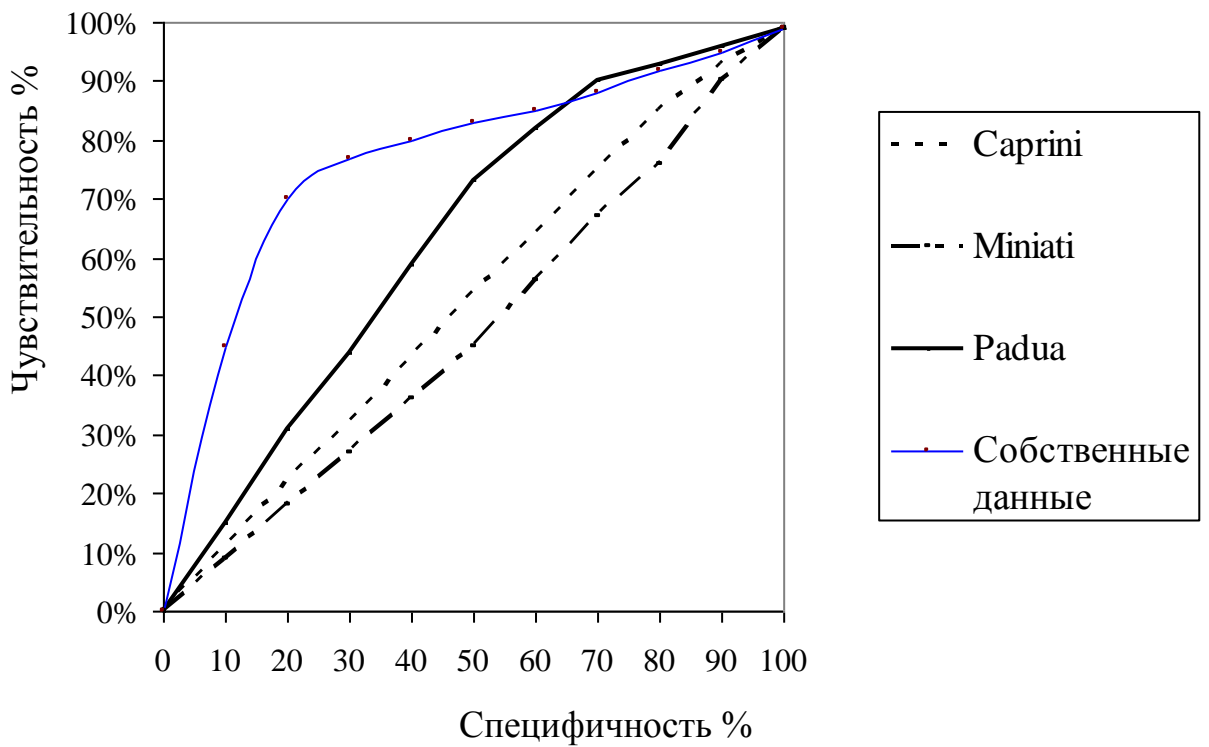


Рис. № 3.15 ROC кривая для шкал клинической вероятности ТЭЛА
Miniati, Padua, Caprini, собственная шкала

Глава IV. Заключение (обсуждение результатов исследования)

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой вследствие широкой распространенности ТЭЛА и высокой ее летальности. Трудности диагностики ТЭЛА обусловлены отсутствием специфических признаков заболевания, нередко мало- или асимптомным течением и недостаточной настороженностью врачей по поводу данной патологии [32, 143]. ТЭЛА не диагностируется при жизни в 20-40% [26, 41]. Это высокий показатель, учитывая ее распространенность до 250 случаев на 100 000 тысяч населения [113, 139]. Наиболее трудна диагностика ТЭЛА у больных нехирургического профиля, на долю которой приходится 60-80% всех случаев заболевания [15, 19]. В этой группе больных наиболее значимой и прогностически неблагоприятной для развития тромбоэмболических осложнений, является ХСН III-IV ФК по NYHA, диагностируемая у 2,1% населения Российской Федерации [10]. По данным регистров больных, госпитализированных с ХСН, частота смертельного исхода в период госпитализации составляет 4-7%. Среди причин летального исхода у больных хронической сердечной недостаточностью ТЭЛА, не редко обнаруживаемая только при аутопсии, занимает одно из ведущих мест [91, 94]. Диагностика ТЭЛА у больных ХСН, крайне затруднительна, из-за схожести клинических симптомов при этих заболеваниях.

В настоящее время для диагностики ТЭЛА невысокого риска смерти у больных как хирургического, так и терапевтического профиля используются клинические оценочные шкалы Geneva и Wells, Miniati, Padua и Caprini. Однако, имеются существенные ограничения в их применении у больных терапевтического профиля, особенно у больных ХСН III-IV ФК по NYHA. Основные позиции в данных шкалах занимают неспецифические клинические данные (например тахикардия), характерные для многих других заболеваний. Это необоснованно увеличивает вероятность предположения ТЭЛА, там где ее в действительности нет. В шкалах большое внимание уделяется признакам тромбоза глубоких вен нижних конечностей, в то время как у большого количества пациентов ТЭЛА на фоне ХСН клинические признаки ТГВ имеются сравнительно редко. С помощью этих

шкал зачастую ошибочно устанавливается низкий риск вероятности ТЭЛА при высокой частоте подтверждения этого диагноза при КТ-ангиопульмонографии. И наоборот, при высоком риске по данным шкал ТЭЛА отсутствовала при КТ-ангиопульмонографии.

Выявление наиболее распространенных нехирургических факторов риска развития ТЭЛА и ее клинических проявлений, а также определение алгоритма диагностики ТЭЛА у больных ХСН путем создания диагностической шкалы, стало одной из главных задач нашего исследования.

Нами обследовано 202 пациента с подозрением на ТЭЛА на фоне явлений ХСН III-IV ФК по NYHA. ТЭЛА диагностирована у 102 больных – основная группа (мужчин было 55, женщин - 47, в возрасте от 27 до 91 года, средний возраст $64,6 \pm 15,4$ лет). У 100 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA после проведения клинического и инструментального обследования ТЭЛА была исключена. Это была контрольная группа (мужчин было 63 и женщин 37, в возрасте от 18 до 96 лет, средний возраст $66,7 \pm 14,0$ лет). Контрольная группа была разделена на две подгруппы: 1) ХСН с нормальным уровне Д-димера 58 больных (35 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 18 до 96 лет, средний возраст $67,3 \pm 14,9$ лет), 2) ХСН с повышенным уровнем Д-димера (28 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 32 до 92 лет, средний возраст $66,1 \pm 12,9$ лет).

Всем пациентам проводилось обследования по результатам которых была составлена групповая таблица, включающая в себя 245 критериев характеризующих течение заболевания каждого пациента:

- 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),
- ассоциацию риска смерти (наличие шока, гипотензии, дисфункции правого желудочка, повышенного уровня тропонина),
- проводимую на догоспитальном этапе профилактическое лечение с названием препарата и ее длительность,

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

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

- анамнестические (наличие ранее переносимых тромбозов и ТЭЛА, ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, хронического заболевания легких и хронической дыхательной недостаточности, варикозной болезни вен нижних конечностей),

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

- клинические (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_1Q_{III} , отрицательных зубцов T, блокады правой ножки пучка Гиса на ЭКГ. 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).

Было установлено, что больных с доказанной ТЭЛА на фоне ХСН лидирующие позиции занимают такие симптомы как одышка усиливающаяся при физической нагрузке или в горизонтальном положении, достигающая в ряде случаев степени удушья, и тахипное (у 82% и 41% пациентов соответственно). Остальные клинические признаки в порядке убывания частоты их распространенности расположились следующим образом: боль за грудиной (29%), тахикардия (27%), кашель (24%). У 16% больных ТЭЛА ни один из рассматриваемых симптомов не встречался даже при массивном поражении легочного русла. Однако, эти же самые симптомы характерны и для больных ХСН III-IV ФК по NYHA, и при сравнении их частоты встречаемости достоверных различий получено не было.

В группе больных ТЭЛА на фоне ХСН по сравнению с группой ХСН III-IV ФК по NYHA достоверно чаще регистрировали кровохарканье и частоту сердечных сокращений менее 100 в мин. (6% и 73% против 1% и 53% соответственно $p=0,02$ и $0,004$). При сравнении группы больных ТЭЛА на фоне ХСН и подгруппы больных ХСН с повышенным уровнем Д-димера, по тем же параметрам, достоверная разница в пользу ТЭЛА на фоне ХСН получена только для частоты сердечных сокращений менее 100 в мин. ($p=0,01$). В пользу ХСН без ТЭЛА достоверной разницей обладали следующие симптомы: частота сердечных сокращений более 100 в мин, отеки нижних конечностей вследствие сердечной недостаточности. Эти же показатели оказались более характерны для больных ХСН с повышенным уровнем Д-димера.

При сравнении группы больных ТЭЛА на фоне ХСН с группой ХСН III-IV ФК по NYHA достоверно значимыми факторами развития ТЭЛА были наличие онкологических заболеваний с их склонностью к тромбообразованию, ограничение двигательной активности [пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения (парезы, параличи)

или постельный режим более 2 суток по предписанию врача]. При сравнении группы больных с ТЭЛА на фоне ХСН и подгруппы ХСН с повышенным уровнем Д-димера достоверная значимость в пользу ТЭЛА сохранилась лишь у такого параметра как ограничение двигательной активности.

При анализе показателей общеклинического и биохимических анализов крови, уровня фибриногена, статистически достоверных различий не выявлено ни по одному из сравниваемых показателей, кроме уровня Д-димера и мозгового натрийуретического пептида. Нами установлено, что у больных в группе ХСН III-IV ФК по NYHA Д-димер в 50% случаев был выше референсных значений, и находился диапазоне от 0,5 до 5,5 мг/л. При этом в 72% случаев его уровень не превышал значения 1,5 мг/л, а среднее значение было $1,58 \pm 1,1$ мг/л. Вместе с тем при ТЭЛА на фоне ХСН уровень данного маркера колебался в том же диапазоне (от 0,5 до 5,5 мг/л) и в 39% случаев был более 1,5 мг/л, среднее значение $2,9 \pm 1,7$ мг/л. При проведении сравнительного анализа полученных данных выявлена достоверная разница в пользу ТЭЛА ($p=0,001$). Из этого можно сделать вывод, что, во-первых, чем выше уровень Д-димера, тем выше вероятность ТЭЛА. Во-вторых, с большой долей вероятности, можно предполагать, что при значениях Д-димера в диапазоне от 0,5 до 1,0 при наличии у больного ХСН III-IV ФК по NYHA, ТЭЛА маловероятна.

Нами было проведено исследование оценки прогностической значимости уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). NT-proBNP был повышен у 80,6% больных с доказанной ТЭЛА и у 100% больных с ХСН III-IV ФК по NYHA без тромбоэмболических осложнений. При этом уровень плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида у больных с ХСН без ТЭЛА колебался от 224 до 17 220 пмоль/л, а среднее значение было достоверно выше чем у пациентов с ТЭЛА на фоне ХСН и составило $5\ 273 \pm 3\ 286$ пмоль/мл и $2\ 707 \pm 3\ 986$ пмоль/мл соответственно ($p < 0,01$). В группе больных ТЭЛА на фоне ХСН уровень NT-proBNP колебался в диапазоне от 6,8 до 11 457 пмоль/мл. Несмотря на то, что в обеих группах значения исследуемого пептида находились в практически одном диапазоне, при ТЭЛА на фоне ХСН (в 68 % случаев) уровень

NT-proBNP не превышал 2000 пмоль/мл. В группе больных ХСН III-IV ФК по NYHA в этом диапазоне уровень мозгового натрийуретического пептида был лишь у 20% больных. В остальных случаях показатели данного уровня были многократно больше. Была отмечена достоверная разница в пользу ТЭЛА на фоне ХСН при значениях уровня NT-proBNP менее 2000 пмоль/мл и в пользу ХСН III-IV ФК по NYHA при уровне данного пептида выше 2000 пмоль/л ($p < 0,001$).

Мы проанализировали частоту встречаемости на ЭКГ признаков перегрузки правого желудочка сердца у больных ТЭЛА на фоне ХСН: наличие глубоких зубцов S_I и Q_{III} отмечено у 28%, появление отрицательных зубцов T в отведениях V_1 - V_3 установлено у 30%, признаков блокады правой ножки пучка Гиса было - у 26% пациентов. Эти же изменения ЭКГ в группе пациентов ХСН без ТЭЛА нами выявлены достоверно реже, в 7%, 8%, 13 % соответственно. Следует отметить, что нами было выявлено отсутствие каких либо признаков перегрузки правого желудочка сердца на ЭКГ у 55% (56 из 102) больных ТЭЛА на фоне ХСН. Из них у 32% (18 из 56 больных) ТЭЛА была массивной по данным КТ- ангиопульмонографии. В тоже время у 34% (21 из 61) больных с немассивной ТЭЛА по данным КТ-ангиопульмонографии, отмечали наличие на ЭКГ одного или нескольких из выше перечисленных признаков.

При эхокардиографии увеличение размеров правого желудочка было установлено в 35%, правого предсердия - в 45%, наличие легочной гипертензии - в 87% соответственно. Кроме того оценивали степень дисфункции правого желудочка по наличию гипокинеза ПЖ – в 3% случаев, парадоксального движения межжелудочковой перегородки – в 5%, признаки трикуспидальной регургитации 2-3 степени – в 36%. Эти же ЭхоКГ признаки практически с такой же частотой были в группе больных с ХСН без ТЭЛА. При проведении сравнительного анализа не было получено статистически достоверного различия ни по одному из сравниваемых параметров.

По данным проведенного ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, у больных ТЭЛА на фоне ХСН в 67% случаев источником являлся тромбоз в венозном русле нижних конечностей. Частота уровня развития

тромбоза в венах нижних конечностей по нашим данным была следующей: вены голени- 54%, подколенная вена- 27%, бедренно- подколенный сегмент- 13%, илиофemorальный сегмент- 6%. У 33% больных ТЭЛА на фоне ХСН источник эмболических осложнений установлен не был. Сравнительный анализ по данным показателям не проводился, по причине его не информативности, т.к. у больных ХСН с доказанным отсутствием ТЭЛА тромбоз в венах нижних конечностей был выявлен лишь у 7% пациентов.

КТ-ангиопульмонография является наиболее объективным и информативным методом диагностики ТЭЛА. Этот метод позволяет визуализировать тромботические массы в легочном русле от ствола легочной артерии до субсегментарной артерии. В нашем исследовании этот метод был выполнен всем больным группы ТЭЛА на фоне ХСН и большей части пациентов ХСН III-IV ФК по NYHA.

Таким образом, нами были выявлены следующие параметры, статистически чаще отмечаемые в группе пациентов ТЭЛА на фоне ХСН ($p < 0,05$):

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

В дальнейшем был проведен следующий этап исследования - выявление совокупности наиболее характерных для ТЭЛА на фоне ХСН клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей. Были определены те же симптомы, которые описаны выше. Затем была проведена статистическая

оценка зависимости ТЭЛА от совокупности этих факторов при помощи регрессионного анализа. Было подтверждено значение тех же параметров. Оценив «вес» каждого признака нами были выведена шкала оценки клинической вероятности ТЭЛА и определен алгоритм диагностики ТЭЛА невысокого риска смерти на фоне ХСН:

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

В случае его значения менее 0,5 мг/л, наличие тромбоэмболических осложнений маловероятно, с точностью более 95%. Следовательно дальнейшее обследование для исключения ТЭЛА можно не проводить.

При уровне Д-димера более 0,5 мг/л проводить оценку по предлагаемым «большим», «средним» и «малым» критериям.

К «большим» критериям шкалы оценки вероятности ТЭЛА относятся признаки тромбоза в системе вен нижних конечностей. При его наличии у больного вероятность ТЭЛА крайне высока. Если отсутствуют признаки тромбоза в системе вен нижних конечностей, но при наличии 2 и более «средних» критериев вероятность наличия ТЭЛА также высока. К «средним» критериям шкалы оценки вероятности ТЭЛА были отнесены следующие симптомы: кровохарканье, ограничение двигательной активности [пациенты с неврологическим дефицитом вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения (парезы, параличи) или постельный режим более 2 суток по предписанию врача], уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких признаков ТЭЛА на ЭКГ (глубокие зубцы $S_{I}Q_{III}$, отрицательные зубцы Т в отведениях V_1-V_3 , блокада правой ножки пучка Гиса), частота сердечных сокращений 80-100 ударов в минуту. К критериям вероятности наличия ТЭЛА, более характерным для ХСН III-IV ФК по NYHA относятся: уровень Д-димера 0,5-1,0 мг/л, наличие отеков обусловленных сердечной недостаточностью, повышенные значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл.

У пациентов с высоким и крайне высоким риском ТЭЛА рекомендуется проводить КТ-ангиопульмонографию как можно раньше. У пациентов со средним риском возможно начало диагностического поиска с проведения ЭхоКГ, определения Д-димера в динамике, с последующим принятием решения о необходимости проведения КТ-ангиопульмонографии, как единственного информативного метода.

Таким образом, предложенная нами схема диагностики ТЭЛА на фоне ХСН III-IV ФК по NYHA может систематизировать диагностический алгоритм с учетом шкалы оценки вероятности ТЭЛА, минимизировать круг диагностических исследований. Тем более, что проведенный анализ чувствительности и специфичности предлагаемой шкалы оценки вероятности на независимой группе больных, были внушительными: 76,7%, 86,7%, соответственно.

В настоящее время широко используются в клинической практике клинические оценочные шкалы Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua. Однако, имеются существенные ограничения их эффективности у больных терапевтического профиля, особенно при ХСН.

В доступной нам литературе нет данных о результатах исследований направленных на установление чувствительности и специфичности шкал Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua у больных ТЭЛА на фоне ХСН. Однако многие авторы отмечают, что их применение у больных нехирургического профиля менее эффективно, чем в общей популяции больных ТЭЛА.

Выводы

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

2. При сравнении клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных течения заболевания у больных ТЭЛА на фоне ХСН и у больных ХСН без ТЭЛА были определены наиболее характерные критерии диагностики ТЭЛА: наличие тромбоза вен нижних конечностей, кровохарканья, ограничение двигательной активности (пациенты с парезами и параличами вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения или постельный режим более 2 суток по предписанию врача), уровень Д-димера более 1,0 мг/л, наличие одного или нескольких ЭКГ признаков ТЭЛА (глубокие зубцы S₁Q_{III}, отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₃, блокада правой ножки пучка Гиса), частоты сердечных сокращений 80-100 ударов в минуту.

3. Уровень мозгового натрийуретического пептида достоверно выше в группе ХСН без ТЭЛА и его значение более 2000 пкмоль/л наиболее характерно для этой группы больных. Однако специфичность Nt-proBNP при его значении менее 2000 пкмоль/л крайне мала и не позволяет использовать этот маркер для диагностики ТЭЛА невысокого риска смерти на фоне ХСН III-IV ФК по NYHA.

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

5. Шкала клинической вероятности ТЭЛА у больных ХСН, основанная на анализе клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных, обладает высокими диагностической чувствительностью, специфичностью и отрицательной диагностической значимостью для диагностики ТЭЛА (76,7%, 86,7%,

78,8% соответственно), превышающими эти же показатели для общепринятых шкал Geneva, Wells, Miniati, Caprini и Padua у больных ХСН III-IV ФК по NYHA.

Практические рекомендации

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

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

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

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

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

6. В случае если по предлагаемой шкале в большей степени отмечаются критерии малой вероятности ТЭЛА (уровень Д-димера 0,5-1 мг/л, наличие отеков, обусловленных сердечной недостаточностью, повышенные значения мозгового натрийуретического пептида более 2000 пмоль/мл), то вероятнее всего клиниче-

ская картина обусловлена ХСН III-IV ФК по NYHA. В этом случае, при отсутствии других симптомов ТЭЛА (например недавние синкопальные состояния, одышка неуточненного генеза и др.), маловероятна.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Тромбоэмболия легочных артерий. М.: Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2009. № 3. 1-8 с.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). М.: Сердечная Недостаточность, 2004. Том 5, № 1. 4–7 с.
3. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. М.: Сердечная Недостаточность, 2006. Том 7, № 1. 112–115 с.
4. Алехин М.Н. Возможности и ограничения эхокардиографии в оценке давления в легочной артерии и правых камерах сердца. М.: Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2012. № 6. 106 с.
5. Андрюхин А.Н. Фролова Е.В. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности. С-Пб.: Российский семейный врач, 2008. Т.13, № 4. 24–35 с.
6. Багрова И.В. и др. Современные подходы к диагностике тромбоэмболии легочной артерии. М.: Флебология, 2012. № 4. 35-42 с.
7. Бадин Ю.В., Фомин И.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 годов.). Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005 год», М.: 2005. 31–32 с.
8. Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. М.: Пульмонология. 2011. № 6. 80-86 с.
9. Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бояринцев В.В., Счастливец И.В. Клиническая оценка шкалы «Саргини» для индивидуального прогнозирования риска

- развития послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов. *Фундаментальные исследования*. 2013. Том 12, №1. 11-16 с.
10. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. М.: Сердечная Недостаточность, 2003. Том 4, № 1. 26–30 с.
 11. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В. Ю и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации-данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). М.: Сердечная Недостаточность, 2006. Том 7, № 3. 3–7с.
 12. Белопольский А.А. Федотова И.Н., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. М.: Трудный пациент, 2013. №7. 32-36 с.
 13. Бокарев, И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике/ И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, Т.В. Козлова. М.: МИА, 2009.-512 с.
 14. Бокарев И.Н., Савельев В.С. Венозные тромбозы и тромбозы легочной артерии. М.: Российский кардиологический журнал, 2011. № 4. 5-12 с.
 15. Булашова О.В., М.И. Малкова. Значение Д-димера в диагностике и прогнозе тромбозов легочной артерии у кардиологических больных. М.: Практическая медицина, 2012. № 60. 81-84 с.
 16. Васильцева О. Я. Закономерности возникновения, клинического течения и исходов тромбозов легочной артерии по данным госпитального регистра патологии: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.05, 14.01.04/ Васильцева Оксана Ярославна. - Томск, 2014.- 341 с.
 17. Васильцева С.Я., Васильцев Я.С., Ворожцова И.Н. и др. Диагностика тромбозов ветвей легочной артерии в стационарах г. Томска в 2003-2007 гг. по данным патологоанатомических вскрытий. М.: Терапевтический архив, 2010. № 4. 42-44 с.
 18. Васильцева С.Я., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Частота новых случаев тромбозов ветвей легочной артерии в стационарах томска в 2003-2008 гг.

- (по данным патологоанатомических вскрытий). Томск: Сибирский медицинский журнал, 2011. Том: 26, № 1. 170-173 с.
19. Вёрткин А.Л., А.В. Тополянский, Е.И. и др. Тромбоэмболия легочной артерии в терапевтическом стационаре - мифы и реалии. М.: Терапевт, 2010. №3. 6-13 с.
 20. Верткин А.Л., Захарьянц О.В., Вовк Е.И., Кешоков Р.Х., Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как проблема первичного звена здравоохранения. М.: Фарматека, 2007. №16. 24-32 с.
 21. Воробьева, Н.А., Пономарева И.А. , Анисимов М.Г. Эпидемиология тромбоемболии легочной артерии. М.: Хирургия, 2008. № 8. 73-77 с.
 22. Воробьева Н.А., Пономарева И.А. Венозный тромбоемболизм – мифы и реальность. М.: Трудный пациент, 2009. Том 7 № 6. 36-41 с.
 23. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоемболических осложнений: с чем это связано и что делать? М.: Ангиология и сосудистая хирургия, 2010. № 4. 34-41 с.
 24. Воронков Л.Г., Тромбоемболические осложнения и их предупреждение у больных с хронической сердечной недостаточностью. Киев: Укр. кардиол. журн., 2002. №5. 107-112 с.
 25. Глухов А.А. Тромбоемболия легочной артерии./ Глухов А.А. – Воронеж: изд-во Воронеж.ун-та. 2010. – 79 с.
 26. Гиляревский С.Р. Современные подходы к диагностике и лечению эмболии легочной артерии: основные положения европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению тромбоемболии легочной артерии. М.: Сердце, 2009. Том5, №49. 270-289 с.
 27. Даниленко И.М. Хусаинова Д.Ф. Соколова Л.А. Анализ качества диагностики и лечения тромбоемболии легочной артерии на этапе скорой медицинской помощи. М.: Фундаментальные исследования, 2013. № 12. 453-456 с.

28. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения): автореф. дис, ... канд. мед. наук. 14.00.06/ Даниелян Маринэ Оганесовна. – М., 2001.- 4-10 с.
29. Демьяненко А.В., Капустин С.И., Сорока В.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоза. С-Пб.: Medline.ru., 2013. №4. 819-844 с.
30. Дерябин Р. А. Хирургическое лечение острой тромбозии легочной артерии у больных пожилого и старческого возраста, Н.-Новгород: Медицинский альманах, 2013. Том 4, № 28. 67-71 с.
31. Джорджия Р.К., Беляев А.Р., Луканихин В.А. Особенности диагностики и лечения тромбоза глубоких вен. Казань: Вестник современной клинической медицины, 2013. Том 6, № 5. 143-145 с.
32. Ермолаев А.А., Плавунин Н.Ф., Спиридонова Е.А., Бараташвили В.Л., Стажадзе Л.Л. Анализ причин гиподиагностики тромбозии легочной артерии на догоспитальном этапе. М.: Кардиология, 2012. Том 52 №6. 40-47 с.
33. Клименко А.А., Демидова Н.А., Шостак Н.А., Новиков И.В. Диагностическое и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида при тромбозии легочной артерии. М.: Флебология, 2011. № 3. 45-49 с.
34. Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А. и др. Ремоделирование правых камер сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбозической лёгочной гипертензии: сравнительное одновременное наблюдательное исследование. М.: Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2013. № 3. 258–264 с.
35. Кобалава Ж. Д., Аверков О. В., Воробьев А. С., Александрия Л. Г. Сердечная недостаточность и венозные тромбозии: встречаемость, прогноз и профилактика в период госпитализации. М.: Сердце. Том 9, № 5. 2010. 8-9 с.
36. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / В.Н. Коваленко. - К.: МО-РИОН, 2008. - 1424 с.

37. Корнев Б.М., Козловская Л.В., Попова Е.Н., Фомин В.В. Тромбоэмболия легочной артерии: факторы риска, диагностика, лечение. М.: Consilium medicum, 2003. № 5. 289-292 с.
38. Котельников М.В., Котельникова Н.Ю. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии. М.: Русский медицинский журнал, 2008. № 17. 1110—1115 с.
39. Крахмалова Е.О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: терапевтические аспекты. Украина.: Сердечная Недостаточность, 2010. № 1. 45-61 с.
40. Кузнеченко А.А., Китаев В.М., Тюрин В.П, Линчак Р.М. Значение КТАГ в диагностике и оценке эффективности лечения тромбоэмболии легочной артерии. М.: Вестник Национального медико-хирургического центра им Н И Пирогова, 2008. Том 3, № 1, 103-107 с.
41. Куракина, Е.А. Дупляков Д.В., Хохлунов С.М. Анализ летальных случаев пациентов с тромбоэмболией легочной артерией. Самара: Тезисы докладов Третий съезд кардиологов Приволжского федерального округа «Кардиология ПФО: возможности и перспективы», 2010. 218-219 с.
42. Куракина Е.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Павлова Т.В.. Ценность шкал Geneva и Wells в предсказании клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии. М.: Кардиология и сердечно - сосудистая хирургия, 2011. Том 4, № 4. 85-88 с.
43. Куракина Е.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Козупица Г.С. Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода М.: Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2012. Том 8, № 2. 158-162 с.
44. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. М.: Сердечная Недостаточность, 2006. Том 7, № 4. 164–171 с.

45. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. М.: Сердечная Недостаточность, 2013. Том 14, №7. 381 с.
46. Медведев А.П., Прытков В.В., Немирова С.В. и др. Хирургическая тактика и результаты лечения острой тромбоэмболии легочной артерии М.: Флебология, 2010. Том 4, № 2. 144-145 с.
47. Медведев А.П., Дерябин Р.А., Демарин О.И. и др. Хирургическое лечение массивной тромбоэмболии легочной артерии у больных пожилого и старческого возраста. Н.-Новгород.: Медицинский альманах, 2013. № 4. 67-71 с.
48. Мишалов В.Г., Павловский П.М., Никоненко А.С. и др. Лечебная тактика больных с тромбоэмболией легочной артерии. Тернополь: Шпитальна хірургія, 2000. № 1. 83-85с.
49. Мишалов В.Г. Тодуров Б. М. Тромбоэмболия легочной артерии: дискуссия продолжается. Украина: Здоров'я України, 2007. № 5. 5-7 с.
50. Мостовой Ю.М., Константинович Т.В. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностическая и лечебная тактика Взгляд терапевта, Журнал «Медицинские аспекты здоровья Женщины» www.health-ua.org/archives/urgent/27.html «Здоровье украины» Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 2008.
51. Мурашко В. В., Струтынский А. В. Электрокардиография: учебное пособие. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс, 2000. – 312 с.
52. Назаренко Г.И., Пающик С.А., Отделёнов В.А., Клеймёнова Е.Б. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. М.: Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2014. Том 10, № 4. 421-425 с.
53. Немирова С.В., Кузнецов А.Н., Медведев А.П., Кринина И.В. Ошибки в диагностике тромбоэмболии легочных артерий у пациентов терапевтического профиля Н-Новгород.: Медицинский альманах, 2011. Том 3, №16. 134–138 с.

54. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. 3-е издание. – М.: МИА, 2003. – 528 с.
55. Панченко Е.П. Возможности применения гепаринов с низкой молекулярной массой в кардиологии. М.: Сердечная недостаточность, 2000. № 4. 144 – 147 с.
56. Панченко Е.П. Венозные тромбозы в терапевтической клинике. Факторы риска и возможности профилактики. М.: Сердце, 2002. Том 1, №4. 177-179 с.
57. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. Киев: Медицина неотложных состояний, 2011. Том 7-8, № 38-39. 16-23 с.
58. Пархоменко А.Н., Чернуха Л.М. Программа предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений в Украине «Территория безопасности». Киев: Здоровье Украины, 2014. Тематический номер. 14-15 с.
59. Посохов И.Н. Эмпирические и стандартизированные методики клинического определения вероятности тромбоэмболии легочной артерии, 2010. URL: <http://www.posohov.ru/content/view/29/21/> (Accessed Dec. 2013).
60. Прохорова И.В., Марков В.А. Диагностика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений. Томск: Медицинская книга, 2010 204 с.
61. Решетников Е.А., Иванов А.В., Тетерин В.П. Кава-фильтр и пликация бедренной вены в комплексной профилактике тромбоэмболии легочной артерии М.: Кремл. Мед, 2003. №1. 70-71 с.
62. Ройтберг Г.Е., Слестникова И.Д., Варганова М.А., Мерзвяко Л.К. Возможности эхокардиографии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. М.: Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2009. N 3.74-81 с.
63. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография./ Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. М.: Видар, 2008. - 501 с.

64. Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В. Возможности стресс-эхокардиографии при хронической сердечной недостаточности. М.: Сердечная Недостаточность, 2014. Том 82, №1. 56–64 с.
65. Савельев В.С., Яблоков Е.Г. Прокубовский В.И. Эндovasкулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой вены. М.: Ангиология и сосудистая хирургия, 2000. Том 6, № 1. 61–71 с.
66. Савельев В.С. Флебология, М.: Медицина, 2001
67. Сальников Д.В., Груздев А.К., Бескаева Л.М., Никеров К.Ю. Алтеплаза в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии. М.: Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2007. № 1. 23-26 с.
68. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NTproBNP при кардиоваскулярной патологии. М.: Лабораторная медицина 2006. №8. 31-37 с.
69. Сорока В.В., Чечулов П.В., Нохрин С.П., Курилов А.Б. Ранняя активизация больных с тромбозом глубоких вен. Иркутск: Бюллетень восточно-сибирского научного центра, 2007. Том 4, №54. 167- 168 с.
70. Станиченко Н.С., Загидуллин Б.И., Якубов Р.А. Современные возможности диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии. М.: Практическая медицина. 2012. Том 5, №12. 128-132 с.
71. Суджаева С.Г., Островский Ю.П., Суджаева О.А., Казаева Н.А. Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии. Национальные рекомендации Республики Беларусь. Минск.: 2010.
72. Терещенко С.Н. Тромбоэмболия легочной артерии / Терещенко С.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
73. Тодуров Б.М. Ковтун Г.И. Дружина А.Н. и др. Хирургическое лечение тромбоэмболии легочной артерии. Украина: «Сердечная недостаточность», 2010. №1, 62-69 с.
74. Тополь Э., Гриффин Б. Кардиология / Тополь Э., Гриффин Б.,- М.: Практика, 2008. - 1248 с.

75. Устинов Ф.С. Клиническая диагностика и прогностические критерии тромбоэмболии легочной артерии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Устинов Филипп Сергеевич. – М., 2015. – 103 с.
76. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность / Агеев Ф.Т. и соавт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 7–77с.
77. Ханевич, М.Д. Тромбоэмболия малого круга кровообращения: Диагностика, лечение, эндоваскулярная хирургия, профилактика / М.Д. Ханевич, В.И. Хрупкин, В.Ф. Зубрицкий.- М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. - 203 с.
78. Хондкарян Э.В. Частота встречаемости электрокардиографических признаков при тромбоэмболии легочной артерии // Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2014. Том. 4, № 4. 391с.
79. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Детализация риска развития тромбоэмболических осложнений в абдоминальной хирургии. С-Пб.: Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2013. N 6. 59-63 с.
80. Шевченко Ю.Л., В.С. Савельев. Профилактика тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре. Методические рекомендации. М.: Медицина, 2003.
81. Шевченко Ю.Л., Денисов И.Н. Тромбоэмболия легочной артерии. Клинические рекомендации. М.: Неотложная терапия, 2005. Том 1-2, № 20-21.
82. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии / Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М.- М.: ЗАО «Шико», 2013. - 336 с.
83. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение)/ Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г.- М.: «Лица», 2015. - 166 с.
84. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение. М.: Российский медицинский журнал, 2003. № 9. 530—535 с.

85. Яковлев В.Б., Яковлева М.В., Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика. М.: Рос. Мед. Вести, 2002. № 2. 4- 18 с.
86. Яковлев В.Б., Яковлева М.В., Тромбоэмболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика. М.: Consilium medicum, 2005. Том 07, № 6. 493-499 с.
87. Национальный стандарт Российской Федерации 2008 Профилактика тромбоэмболии легочной артерии. М.: Стандартин форм.; 3—5 с.
88. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. М.: Флебология, 2010 Том 4, № 1. 4—37 с.
89. Федеральное статистическое наблюдение Минздрава РФ. Сведения о деятельности стационара. Форма № 14 - Москва, 2013.- 7 с.
90. Agnelli, G. Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. Engl. J. Med., 2010. Vol. 363, № 3. P. 266-274.
91. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. Am J Med, 2008. Vol. 121 № 11. P. 935-942.
92. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. Radiology. 2007 Vol. 242. P. 889–897.
93. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. JThrombHaemost, 2010. Vol. 8. P. 2404–2405.
94. Beemath A, Stein PD, Skaf E et al. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. Am J Cardiol, 2006. Vol. 98 № 6. P. 793-795.
95. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM et al. A non-invasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension. Eur Respir J., 2011. Vol. 37, №5. P.1096-1103.
96. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur HeartJ, 2011. Vol.32, № 6. P. 670–679.

97. Calvo-Romero J.M., Perez-Miranda M., Bureo-Dacal P. Syncope in acute pulmonary embolism *Text. Eur. J. Emerg. Med.*, 2004. Vol. 11, № 4. P. 208-209.
98. Casserly B., Klinger J.R. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther*, 2009. Vol. 3. P. 269–287.
99. Cohen A, Agnelli G, Anderson F et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007. Vol. 98. P. 756—764.
100. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment with patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*, 1997. Vol. 350. P. 1349–1353.
101. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am*, 2010. Vol. 48. P. 51–65.
102. Douma R, Erkens P, Durian M, Nizet T et al.. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. *Thromb Haemost* 2012. Vol. 107, №1. P. 167-171.
103. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern-Med J.*, 2008. P. 38.
104. Erkens PM, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, Le Gal G, Rodger M, Prins MH, Carrier M. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *JThrombHaemost*, 2010. Vol. 8. P. 2413.
105. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*, 2006. Vol. 56, №526. P. 327–333.
106. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, D'Orio V. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic signif-

- icance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*, 2005. Vol. 60. P. 956–961.
107. Goldhaber S.Z., Visani L., M. de Rosa. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICO-PER). *Lancet*, 1999. Vol. 353, № 9162. P.1386 -1389.
 108. Goldhaber S.Z. Echocardiography in the Management of pulmonary embolism. *Ann intern Med*, 2002. Vol. 136. P. 691-700.
 109. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et. al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1998. Vol 82, №10. P. 1230-5.
 110. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*, 2005. Vol.11. P. 15–20.
 111. Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, Kwon OJ, Byun HS. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radiographics*, 2003. Vol. 23. P. 1521-39.
 112. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksoon H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch. Intern. Med*, 1999. V. 157. P. 1665-1670.
 113. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2006. Vol. 21. P. 23-29.
 114. Howell M.D., Geraci J.M., Knowlton A.A. Congestive heart failure and out – patient risk of venous thromboembolism: A retrospective, case – control study // *J. Clin. Epidemiology*, 2001. Vol. 54. P. 810-816.
 115. Jaff M.R., McMurty M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 2011. Vol. 123. P. 1788–1830.

116. Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009. Vol. 119. №14. P. 1977–2016.
117. Jiménez D, Yusen RD, Otero R et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*, 2007. Vol. 132. P. 24–30.
118. 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. Vol. 12. P. 915–20.
119. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*, 2011. Vol. 97, № 12. P. 959–963.
120. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *JCardFail*, 2011. Vol.17, № 9. P. 729–734.
121. Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M. et al. Warfarin – anticagulation and survival: A cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 1998. Vol. 31. P. 749-753.
122. Kim H, Kim W. Saddle embolism is associated with the major adverse events in patients with nonhigh-risk pulmonary embolism. *Crit Care*, 2012. Vol. 16. P. 419.
123. 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. Vol. 129. P. 1417–23.
124. 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. Vol. 6. P. 40–44.

125. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. Vol. 178, №4. P.425-430.
126. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*, 2001. Vol. 111, № 4. P. 274–279.
127. Kruip, M J., Lederq M.G., C. van der Heul. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. *Ann. Intern. Med*, 2003. Vol. 138, № 12. P. 941-951.
128. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 2002. Vol. 90, №5. P. 507-11.
129. Leibovitz A., Blumenfeld O., Baumoehl Y., et al. Postmortem examinations in patients of a geriatric hospital. *AgingClinExpRes*, 2001. Vol. 13. P. 406-409.
130. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. Clinical Syndromes and Clinical Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. Findings From the RIETE Registry. *Chest*, 2006. Vol. 130. P. 1817-1822.
131. Loh E., Sutton M.I., Wun C.C. et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *New Engl. J. Med*, 1997. Vol. 336. P. 251-257.
132. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.*, 2012. Vol. 8, № 14 P. 803–869.
133. Mant J, Doust J, Roalfe A et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modeling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*, 2009. Vol.13 №32. P.1–207.

134. Margheri M, Vittori G, Vecchio S, et al. Early and long-term clinical results of AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with acute pulmonary embolism. *AmJCardiol*, 2008. Vol.101 P. 252–8.
135. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010. Vol. 3, № 4. P. 429–439.
136. Miniati M., Bottai M, Monti S. Comparison of clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*, 2005. Vol. 84. P. 107–14.
137. Nicolaides A.N., Breddin n.K., Fareed J. et al. Prevention of venous throboembolism. Guidelines complited in accordance with the scientific evidence *Int. angiolo*, 2001. Vol. 20. P. 1–37.
138. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest*, 2004. Vol. 64, № 7. P. 619–628.
139. Oger E. Incidence of venous thromboembolism. EPI-GETBP Study Group. *Thropmb Haemost*, 2000. Vol. 83, P. 657—660.
140. Paterson DI, OMeara E, Chow BJ et al. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *CurrOpinCardiol*, 2011. Vol. 26, № 2. P.132–143.
141. Penaloza A, Melot C, Dochy E, et al. Assessment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. *Thromb Res*, 2007. Vol. 120. P. 173–9.
142. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S et al. Combining clinicalprobability and lung scan in suspected pulmonary embolism. *Arch.Intern.Med*, 2000. Vol. 160. P.512-516.
143. Piazza, G. Goldhaber S. Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis. *Circulation*, 2006. Vol. 114, № 2. P. 28-32.
144. Piazza G., Goldhaber S. Management of Submassive Pulmonary Embolism. *Circulation*, 2010. Vol. 122, № 11. P. 1124-1129.

145. The PIOPED investigators value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA*, 1990. Vol. 263. P. 2753-2759.
146. Post MC, Plokker HW, Kelder JC, Snijder RJ. Long-term efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J*, 2009. Vol.17, №9. P.329-333.
147. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2004. Vol. 109. P. 2401–2404.
148. Raskob G, Angchaisuksiri P, Blanco A, Büller H, et. al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014. Vol. 12. P. 1580–90
149. Reesink H.J., Tulevski I.I., Marcus J.T. et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*, 2007. Vol. 84, № 2. P. 537–543.
150. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*, 2009. Vol. 71. P. 49–54.
151. 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. Vol. 9. P. 2115–7. 95
152. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2008. Vol. 371. P. 1343–52.97
153. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost*, 2008. Vol. 6. P.1059–1071.

154. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Benjamin E, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012. Vol. 125, №1. P. 2-220.
155. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. Heart disease and stroke statistics -2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2007. Vol. 115, №5. P. 69-171.
156. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I., et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*, 2008. Vol. 29. P. 1569–77.98
157. Sbarouni E., Bradshaw A., Andreotti F. et al. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure *Amer. Heart J*, 1994. Vol. 127. P. 607-612.
158. Schouten H.J., Geersing G., Koek H.L., Reitsma J.B. et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013. Vol. 346. P. 2492.
159. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N.Engl.J. Med.*, 1997 Vol. 337. P. 663-9.
160. Smeeth L., Cook C. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*, 2006. Vol. 367. P. 1075-1079.
161. Stein P.H., Athanasoulis C., Alavi a., et. al. Complication and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 1992. Vol. 85. P. 462-8.
162. 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. *AJRAmJRoentgenol*, 2008. Vol. 190. P. 1599–1604.

163. Suntharalingam J., Goldsmith K., Toshner M. et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*, 2007. Vol. 101, №11. P. 2254–2262.
164. Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD et al. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*, 2007. Vol..62, №7. P.617-622.
165. Suntharalingam J, Treacy C, Doughty N et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2008. Vol. 134, №2. P.229-236.
166. The Task Force Report. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 2014. Vol. 43, № 35. P. 3033–3073.
167. Topol EJ. (ed.) *Textbook of cardiovascular medicine*, 2nd ed. Lippincot. Williams & Wilkins. 2002. P. 2210.
168. Torbicki A., van Beek E. J. R., Charbonnier B. et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2000. Vol. 21. P. 1301-1336.
169. Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in non-cardiac conditions. *Chest.*, 2004. Vol. 125, № 4. P. 1561-76.
170. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. 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. Vol. 235. P. 798–803.
171. Vanni S., Nazerian P., Pepe G. et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *Thrombosis and Haemostasis*, . 2011. Vol. 9, № 10. P. 1916–1923
172. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail*, 2000. Vol. 6, № 3. P. 194–200.