

На правах рукописи

ГУЛЯЕВА
Наталья Викторовна

**КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ
С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ СРЕДНЕГО РИСКА.
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе медицинского объединения «Новая больница» г. Екатеринбурга.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Архипов Михаил Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Антюфьев Владимир Фёдорович

доктор медицинских наук, профессор

Шапошник Игорь Иосифович

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «22» декабря 2009 г. в «10:00» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «20» ноября 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) была и остаётся актуальной междисциплинарной проблемой современной медицины. Разработаны эффективные методы её диагностики, профилактики и лечения, однако заболеваемость ТЭЛА и смертность от неё неизменно высоки. Ежегодно от ТЭЛА погибает 1 человек из 1000 живущих на Земле [И.Н. Бокарев, М.И. Бокарев, 2002; И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, 2005]. По данным Фрамингемского исследования, ТЭЛА составляет 15,6% всех случаев внутригоспитальной летальности; среди хирургических больных эта цифра достигает 18%, а у пациентов терапевтического профиля лёгочный эмболизм (ЛЭ) является причиной смерти в 82% случаев [А. М. Шилов и соавт., 2003, 2004]. Истинная частота случаев ЛЭ в Российской Федерации неизвестна, так как отсутствует отечественный регистр ТЭЛА и мы можем лишь ориентироваться на данные зарубежных коллег. Так, в США ежегодно регистрируется 600 000 случаев ЛЭ [J.E. Dalen, J.S. Alpert, 1975]. Среди различных форм ТЭЛА доминирует именно субмассивная – на её долю приходится около 50% случаев; массивная эмболизация лёгочного сосудистого русла (ЛСР) развивается лишь у 5 – 10% больных [Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2008]. Субмассивная ТЭЛА или ТЭЛА среднего риска (ТЭЛА СР), согласно классификации Европейского общества кардиологов, предложенной в 2008 году, характеризуется наличием дисфункции и/или повреждения правых камер сердца в отсутствие клиники шока [Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2008]. Дисфункция правых камер сердца и/или маркёры повреждения миокарда у таких пациентов являются предикторами неблагоприятного прогноза и ассоциируются с высокой летальностью [Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2008]. В 10% случаев ТЭЛА пациенты погибают в течение первого

часа с момента развития заболевания, а у перенесших ЛЭ в 0,1 – 3,8% случаев формируется хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия (ХПЭЛГ) [Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2008]. Своевременное введение тромболитика при ТЭЛА СР в ургентной ситуации может быстро восстановить кровоток в ЛСР и предотвратить неблагоприятные исходы ЛЭ. Альтернативное хирургическое вмешательство – эмболэктомия - используется только у пациентов группы высокого риска в случае неэффективности тромболитической терапии (ТЛТ), либо при наличии противопоказаний к её проведению [Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2008]. Эмболэктомия не является рутинной операцией, так как лишь небольшое число центров (как у нас, так и за рубежом) имеют опыт проведения таких вмешательств. Дефицит времени в ургентной ситуации и тяжесть состояния пациентов с ЛЭ также лимитируют проведение хирургической дезобструкции ЛСР. Тем не менее, целесообразность применения ТЛТ при ТЭЛА СР до сих пор дискутируется, так как отсутствует доказательная база по использованию тромболитиков у этой группы пациентов, а имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы. Наконец, на сегодняшний день до сих пор нет общепринятых критериев, по которым следует оценивать эффективность ТЛТ при ЛЭ, особенно у больных с ТЭЛА СР.

Цель исследования

Определить особенности клинической картины ТЭЛА среднего риска и её взаимосвязи с данными функциональных и лабораторных методов исследования для оптимизации тактики ведения больных с этой формой ЛЭ.

Задачи исследования

1. Изучить состояние лёгочного кровотока у пациентов с ТЭЛА среднего риска и его взаимосвязь с особенностями клинической картины ЛЭ.

2. Исследовать состояние правых камер сердца и определить взаимосвязь этих изменений со степенью поражения лёгочного сосудистого русла и уровнем повышения D – димера.
3. Изучить эффективность стандартной тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА среднего риска.
4. Разработать алгоритм дифференцированной терапии ТЭЛА среднего риска на основании полученных нами данных.

Научная новизна работы

1. Произведена комплексная оценка особенностей клинической картины ТЭЛА СР и её взаимосвязей с данными лабораторно - инструментальных методов обследования: мультиспиральной компьютерно – томографической ангиографии (МСКТА), дуплексного сканирования вен нижних конечностей (ДСВНК), исследования уровня D – димера (ДД) и тропонина Т (ТnТ) плазмы крови, электро (ЭКГ) – и эхокардиографии (ЭХОКГ).

2. Выявлено, что при ТЭЛА СР имеет место двусторонняя эмболизация лёгочных артерий (ЛА), при этом у 15,4% больных признаки дисфункции правого желудочка (ДФ ПЖ) отсутствуют, а повышение ТnТ имеет место в единичных случаях.

3. Прослежена динамика уровня ДД и ТnТ. В случае эффективности терапии уровень ДД в динамике снижается на 50% и более от исходных значений, либо полностью нормализуется. При неэффективности терапии сохраняется повышенный уровень ДД. Ожидаемой динамики уровня ТnТ не отмечено.

4. Установлено прогностически важное значение различных количественных уровней ДД при ТЭЛА СР. В группе пациентов с максимальными значениями этого биомаркёра достоверно реже ($p < 0,001$) наблюдаются коморбидные состояния, которые сами по себе могут приводить к повышению

его уровня и затруднять диагностику ЛЭ - фибрилляция предсердий, тромбозы другой локализации, неопроцессы, возраст старше 60 лет и пр.).

5. Проведённый корреляционный анализ уровня ДД и сроков развития ТЭЛА СР продемонстрировал, что в группе с максимальными значениями данного биомаркёра выявлена взаимосвязь с более короткими сроками развития ЛЭ. Корреляции между уровнем ДД, степенью ДФ ПЖ и объёмом эмболизации ЛСР не установлено.

6. Комплексная оценка динамики клинической картины на фоне ТЛТ и антикоагулянтов (АКГ), а также ближайших и отдалённых результатов лечения показала, что в группе эффективной ТЛТ выявлена тенденция к более быстрому регрессу проявлений дыхательной недостаточности (ДН) и ДФ ПЖ. У пациентов без ТЛТ, либо при её неэффективности динамика этих же показателей наступала позднее, либо вовсе отсутствовала.

7. Выявлено, что сроки развития ЛЭ являются предикторами эффективности ТЛТ при ТЭЛА СР. Установлено, что инфаркт – пневмония является одним из факторов риска неблагоприятного исхода ЛЭ.

8. Разработан алгоритм оценки эффективности ТЛТ при ТЭЛА СР, учитывающий клинические критерии – частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), степень насыщения крови кислородом (Sat O₂).

9. Предложено использовать динамику уровня ДД в комплексной оценке эффективности проводимой терапии, особенно ТЛТ.

10. Разработан алгоритм дифференцированной терапии ТЭЛА СР. В случае нарушений системной гемодинамики и более тяжёлого состояния больного возможно использование ТЛТ в качестве «старт – терапии», без предшествующего лечения АКГ, и предпочтительнее использование альтеплазы, так как этот препарат не влияет на уровень артериального давления.

Практическая значимость работы

1. Результаты проведённого исследования нацеливают практического врача на более углублённый и настойчивый поиск ТЭЛА даже в отсутствие

признаков ДФ ПЖ и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ НК), но при высокой клинической вероятности ЛЭ. Уровень ТнТ не является основополагающим в определении тактики ведения таких больных.

2. В ургентной ситуации применение тромболитиков при ТЭЛА СР эффективно и безопасно, но при строгом и взвешенном отборе кандидатов на проведение ТЛТ. Знание сроков развития ЛЭ позволит определить целесообразность проведения ТЛТ и спрогнозировать её эффективность.

3. В качестве наиболее простых и удобных параметров оценки терапии предложено использование ЧСС, ЧД, Sat O₂, уровня ДД. Это особенно актуально, когда оценить эффективность терапии по данным инструментальных методов обследования не представляется возможным (в случае отсутствия признаков ДФ ПЖ, либо при ХПЭЛГ).

4. Выявление инфаркт – пневмонии, особенно двусторонней, указывает на более тяжёлое течение ЛЭ и более высокий риск неблагоприятного исхода при ТЭЛА СР. Это позволит практическому врачу адекватно провести риск – стратификацию пациентов с ЛЭ и выбрать оптимальную тактику их ведения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ТЛТ при ТЭЛА СР – эффективный способ медикаментозной дезобструкции ЛСР, поскольку эмболизация ЛА в данном случае носит обширный характер, что клинически проявляется преимущественно синдромом рецидивирующей одышки. При этом у части пациентов ЭХОКГ – критерии ДФ ПЖ отсутствуют, как и повышение уровня ТнТ.

2. Различные уровни ДД имеют различное диагностическое значение при ТЭЛА СР и не коррелируют с объёмом эмболического поражения ЛСР и степенью дисфункции правых камер сердца.

3. При использования тромболитиков регресс проявлений ДН и ДФ ПЖ при ТЭЛА СР наступает быстрее, чем при монотерапии гепарином.

Поэтому и отдалённые результаты лечения в группе ТЛТ должны быть лучшими по сравнению с группой терапии АКГ.

4. В случае эффективности проводимой терапии наблюдается уменьшение, либо полный регресс проявлений ДН и ДФ ПЖ, что сопровождается снижением на 50% от исходного или полной нормализацией уровня ДД плазмы крови. Снижение уровня ДД может быть использовано в качестве косвенного критерия эффективности терапии (в частности, ТЛТ).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в работу врачей – кардиологов, анестезиологов – реаниматологов и кардиологов отделения реанимации и интенсивной терапии медицинского объединения «Новая больница» г. Екатеринбурга, используются в лекционном материале кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава (курс клинической кардиологии).

Апробация работы

Основные материалы исследования доложены на заседании кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава 15.05.2008 года и Терапевтического общества Г. Екатеринбурга 20.05.2008 года, а также на секции молодых учёных III Национального конгресса терапевтов (г. Москва, 6 – 8 ноября 2008). Работа «Тактика ведения пациентов с субмассивной тромбоэмболией лёгочной артерии» признана лучшей на секции неотложных состояний I Всероссийского конкурса молодых учёных, проводившегося в рамках III Национального конгресса терапевтов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано пять печатных работ, в том числе статья - в рецензируемом журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Объём и структура диссертации

Работа состоит из введения, 4 – х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 195 источников, в том числе 62 отечественных и 133 зарубежных авторов. Объём диссертации 200 страниц, иллюстрирована 6 рисунками, 12 диаграммами и 37 таблицами, а также 6 клиническими примерами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика пациентов

Проанализировано 78 историй болезни пациентов с диагностическими критериями ТЭЛА СР, находившихся на лечении в стационаре МО «Новая больница». Из них 42 мужчины и 36 женщин в возрасте от 29 до 85 лет (средний возраст $58,1 \pm 13,2$ лет). Исследование являлось пилотным, открытым, нерандомизированным, проспективно – ретроспективным. **Критерием включения** послужила ТЭЛА СР (субмассивная). **Критериями исключения** были ТЭЛА высокого и низкого риска (массивная и немассивная).

В **основную группу** было включено 37 больных (20 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 31 до 81 года (средний возраст – $58,4 \pm 12,8$ лет). В 83,8% случаев имело место сочетание 2–х и более факторов риска (ФР). У 70,2% больных отмечено несколько сопутствующих заболеваний в различных сочетаниях. Коморбидные состояния, которые могли оказать влияние на течение ЛЭ и уровень ДД (фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, неопроцессы и пр.), обнаружены в 67,56% случаев.

Контрольная группа включала в себя 41 пациента (22 мужчины и 19 женщин). У 75,6% больных отмечено сочетание нескольких ФР. Сопутствующие заболевания имели все пациенты, причём 70,7% больных – в различных сочетаниях. Коморбидные состояния обнаружены в 65,8% случаев.

Специальные методы обследования. ЭКГ проводилась всем пациентам при поступлении, в течение курса лечения и при выписке (аппарат Fukuda Denshi Cardio Max Fx 3010). ДСВНК и таза осуществлялось при поступлении в стационар на аппарате GE ViViD 3 expert. ЭХОКГ - исследование проводилась при поступлении в стационар (аппараты ATL APOGEE 800 и Vivid 3), через сутки после окончания ТЛТ (в основной группе) и перед выпиской из стационара (в группе АКГ). Размер правого желудочка (ПЖ) оценивался в М – режиме в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка (ЛЖ). Расчётное систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) оценивалось по струе трикуспидальной регургитации, диаметру нижней полой вены и её реакции на фазы дыхания. Дилатация ПЖ определялась при размере его 3,0 см и более. Наличие лёгочной гипертензии определяли при расчётном СДЛА 30 mm Hg и более. Визуализация ЛСР производилась посредством МСКТА лёгких. В одном случае проведены ангиопульмонография и каваграфия. Исследование уровня TnT и ДД плазмы крови проводилось при поступлении больных в стационар и перед выпиской (тест – полоски Cardiac reader фирмы Roch (Германия). Диагностическим считалось повышение уровня ДД свыше 0,5 µg/ml, TnT – более 0,1 ng/ml.

Методы лечения. В основной группе всем пациентам проводилась ТЛТ в срок до 14 дней с момента развития последнего предполагаемого эпизода ЛЭ. У 22 человек использована альтеплаза, у 15 – ти - стрептокиназа (схемы введения стандартные). До ТЛТ и после её окончания вводился гепарин, с последующим переводом пациентов на варфарин. У больных контрольной группы применялись только АКГ (гепарин и варфарин). Титрация дозы гепарина проводилась до достижения целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени, в 1,5 – 2 раза превышающих контрольные, с помощью тест – полосок и аппарата НЕМОСНОН Jr. Signature Whole Blood Microcoagulation System S 4370). Подбор дозы варфарина производился под контролем международного нормализованного отношения (МНО), согласно общепринятым правилам (целевое значение - 2,0 – 3,0).

Методы статистической обработки материала. Использованы критерии параметрической и непараметрической статистики. При нормальном распределении данных указаны средние значения и их стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), применён t – тест для сравнения групп пациентов. Критерий Мак – Нимарла использован для пороговых величин. С помощью ранговой системы произведён корреляционный анализ. Метод χ^2 применялся также для расчёта процентных соотношений между показателями. В случае отсутствия нормального распределения данные указаны в виде доли \pm ошибка доли. Достоверными считались показатели при уровне $p < 0,05$ (критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение основной и контрольной группы наблюдения до лечения

Исходно обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, среднему уровню ДД и основным показателям, характеризующим состояние гемодинамики и степень ДН (см. таблицу 1). Уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) до лечения был достоверно выше среди получавших АКГ, так как эти пациенты в большинстве случаев имели артериальную гипертензию. Соотношение конечного диастолического размера (КДР) ПЖ и ЛЖ (RV/LV) было достоверно выше у тех, кому проводился тромболизис, поскольку ДФ ПЖ являлась показанием к ТЛТ.

В группе ТЛТ чаще регистрировались неопроцессы и отягощённый семейный анамнез по тромбоэмболическим событиям (ТЭС), а в группе АКГ - хроническая сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь лёгких. Сочетание нескольких ФР имели 83,8% пациентов основной и 75,6% больных контрольной группы. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в обеих группах достоверно не различалась и составила 70,2% среди тех, кто получил тромболитик, и 70,7% среди тех, кому назначались лишь АКГ.

Общая сравнительная клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп до лечения

Параметры	Группа ТЛТ(n=37)	Без ТЛТ(n=41)	p
Возраст, годы	58,4±12,8	57,9±13,6	>0,05
D – димер, µg/ml	2,51±1,07	2,5 ±1,1	>0,05
Срок ТЭЛА, дни	29,94± 63,39	15,4±15,6	>0,05
Соотношение RV/LV	1,06±0,3	0,8±0,2	<0,05
КДР ПЖ, см	3,88±0,78	3,7±0,8	>0,05
Расчётное СДЛА, mm Hg	50,73±21,71	47,9± 20,3	>0,05
САД, mm Hg	119,4±21,98	133,4±22,7	<0,05
ДАД, mm Hg	73,11±11,39	80,5±12,2	<0,05
ЧСС в минуту	108,16±15,64	105,4±22,3	>0,05
ЧД в минуту	27,35±4,22	27,0±4,4	>0,05
Sat O ₂ , %	86,67±6,12	87,0±4,97	>0,05

Синдром рецидивирующей одышки, боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье, синкопальные состояния практически с одинаковой частотой встречались в обеих группах больных. Однако подъёмы температуры тела значительно чаще регистрировались в группе тромболизиса, а клиника ТГВ НК - среди пациентов без ТЛТ. Сочетание различных симптомов несколько чаще встречалось среди пациентов, получавших монотерапию АКГ.

Синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, Q_{III} S_I регистрировались в обеих группах с одинаковой частотой. Комплекс ЭКГ – признаков гемодинамической перегрузки правых камер сердца несколько чаще регистрировался у пациентов, получавших тромболитик. Отсутствие ЭКГ – изменений отмечено лишь у двух больных из группы ТЛТ. В группе АКГ неизменённой ЭКГ не зарегистрировано ни в одном случае.

Обе группы пациентов по результатам ЭХОКГ - исследования, проведённого до лечения, были сопоставимы. В обеих группах доминировали КДР ПЖ 3,1 – 5,0 см и СДЛА 31 – 70 mm Hg. У 12% больных, получавших АКГ, и у 15% пациентов, которым назначался тромболитик, отсутствовали ЭХОКГ – критерии ДФ ПЖ.

Ведущей причиной развития ТЭЛА в обеих группах являлся ТГВ НК. Он регистрировался с частотой 81,1% случаев у больных, которым была проведена ТЛТ, и в 85,4% случаев среди пациентов, получавших только АКГ. Тромболизис при наличии флотирующего ТГВ НК не проводился ввиду риска развития рецидива фатальной ТЭЛА, поэтому флотация имела место только среди пациентов, получавших АКГ терапию. Источник ЛЭ установить не удалось в обеих группах среди равного числа больных (6 человек).

Визуализация ЛСР посредством МСКТА выявила, что в обеих группах доминировала двусторонняя эмболизация ЛА (96,2% среди получивших тромболитик и 85% среди леченных АКГ), преимущественно с вовлечением проксимальных отделов ЛСР – главных, долевого, сегментарных ветвей ЛА, в ряде случаев – и ствола ЛА.

TnT – позитивные пациенты с равной частотой (2 человека) регистрировались в обеих группах. При этом значения биомаркера были небольшими – от 0,21 до 0,5 ng/ml. Вероятно, это обусловлено небольшими сроками развития ЛЭ среди TnT – позитивных пациентов (от одного до трёх дней). Кроме того, у троих больных с повышенным уровнем TnT регистрировались ЭХОКГ – признаки ДФ ПЖ. Подавляющее число больных имели отрицательный результат исследования на TnT.

Значимых отличий уровня ДД в обеих группах не было. С равной частотой (по одному человеку среди тех, кому был проведён тромболизис, и среди тех, кто получал только АКГ) наблюдались случаи отсутствия повышения ДД при наличии явной клиники ТГВ НК и ТЭЛА. При исследовании этого биомаркера в динамике регистрировалось увеличение значений ДД до диагностически значимых.

По уровню ДД все пациенты были разделены на три группы: 0,5 – 2,0 $\mu\text{g/ml}$, 2,1 – 3,0 $\mu\text{g/ml}$ и 3,1 – 4,0 $\mu\text{g/ml}$. По возрастному и половому составу эти группы значимо не отличались. Корреляционные взаимосвязи между уровнем ДД и ЭХОКГ – признаками ДФ ПЖ, а также уровнем ДД и объемом эмболизации ЛА отсутствовали. Однако прослежена слабая недостоверная корреляционная связь между уровнем ДД и сроками развития ТЭЛА ($r_s = -0,11$, $p > 0,05$). Значения ДД у пациентов с ТГВ НК и без него значимо не различались – $2,7 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ и $2,4 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ соответственно ($p > 0,05$). Не было достоверного отличия между уровнем ДД при флотирующем ТГВ НК и без него – $2,9 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ и $2,5 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ ($p > 0,05$). Максимальные значения ДД ($3,2 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$) регистрировались среди больных с ЛЭ, но без коморбидных состояний, которые сами по себе должны были приводить к повышению уровня ДД (фибрилляция предсердий, онкопатология, пожилой возраст, травма и пр.). Напротив, в группе пациентов без указанных коморбидных состояний уровень ДД был ниже ожидаемого нами – $2,2 \pm 1,0 \mu\text{g/ml}$. Различия были достоверными ($p < 0,001$). Несмотря на приводимые в литературе данные о невысокой специфичности ДД при ЛЭ, его повышенный уровень (и, особенно, максимальные значения) при высокой клинической вероятности ТЭЛА могут свидетельствовать в пользу эмболизации ЛА.

Сравнение основной и контрольной группы наблюдения после лечения

После лечения в обеих группах было обнаружено единственно достоверное отличие – по уровню ДАД, который имел более высокие значения в группе АКГ терапии (см. таблицу 2). Это связано с тем, что исходно среди получавших АКГ регистрировались более высокие значения ДАД, а также зарегистрировано меньшее число летальных случаев.

У 75,4% больных основной группы ТЛТ оценена нами как эффективная (ЭТЛТ) на основании клиники (уменьшение одышки, синусовой тахикардии, кислородозависимости), а также данных ЭХОКГ (уменьшение СДЛА и

размеров ПЖ, соотношения RV/LV). В группе ЭТЛТ в 19 случаях применялась альтеплаза, в 9 – стрептокиназа. У шести пациентов тромболизис проведен по неотложным показаниям (быстро прогрессирующая ДН). Летальных исходов в группе ЭТЛТ не было. У 12 пациентов регресс проявлений ДН и ДФ ПЖ наступал после ТЛТ позднее, либо не в полном объеме, что позволило отнести этих пациентов в подгруппу частично эффективного тромболизиса.

В 24% случаев тромболизис расценен нами как неэффективный (НЭТЛТ): у трёх пациентов после ТЛТ значимого регресса проявлений ДН не было, сохранялась дилатация ПЖ и повышение СДЛА, $RV/LV > 1,0$; в шести случаях наступил летальный исход. У трёх больных ТЛТ была проведена в неотложном порядке. Шести пациентам применялась стрептокиназа, троим – альтеплаза.

Группа ЭТЛТ и НЭТЛТ различались по уровню ДД, ДАД и Sat O₂, которые были достоверно выше в группе ЭТЛТ ($p < 0,05$). С учётом выявленной тенденции к меньшим срокам развития ТЭЛА при максимальных значениях ДД мы предполагаем, что более высокие значения этого биомаркера свидетельствуют о недавнем развитии ЛЭ – это и определяет эффективность ТЛТ. Меньшие значения ДАД в группе НЭТЛТ объясняется тем, что в эту группу были включены умершие.

Среди пациентов группы ТЛТ в шести случаях наступил летальный исход. Пятеро из шести умерших, по данным аутопсии, имели двусторонние инфаркты лёгких различной степени давности. Среди больных, получавших терапию АКГ, зарегистрировано два летальных исхода, причём в одном случае также имела место инфаркт – пневмония. У двух умерших с односторонней инфаркт – пневмонией процесс в лёгком осложнился абсцедированием.

Переносимость альтеплазы была хорошей, лишь у одной пациентки регистрировалась транзиторная гипотония. Отмечалась более плохая переносимость стрептокиназы: у пяти больных развилась гипотония, потребовавшая в четырёх случаях временного прекращения введения тромболитика, в одном случае – полного прекращения ТЛТ. Из шести умерших в группе ТЛТ пятеро скончались на фоне инфузии стрептокиназы.

Общая сравнительная клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп после лечения

Параметры	Группа ТЛТ(n=37)	Без ТЛТ(n=41)	p
D – димер, $\mu\text{g/ml}$	1,7 \pm 0,74	1,1 \pm 1,2	>0,05
Соотношение RV/LV	0,92 \pm 0,27	0,7 \pm 0,3	>0,05
КДР ПЖ, см	3,32 \pm 0,73	3,3 \pm 0,8	>0,05
Расчётное СДЛА, mm Hg	34,48 \pm 24,76	30,1 \pm 18,1	>0,05
САД, mm Hg	107,0 \pm 32,56	117,4 \pm 15,2	>0,05
ДАД, mm Hg	65,0 \pm 22,24	84,7 \pm 12,6	<0,05
ЧСС в минуту	77,45 \pm 29,75	92,0 \pm 7,3	>0,05
ЧД в минуту	20,21 \pm 8,3	20,3 \pm 3,1	>0,05
Sat O ₂ , %	87,81 \pm 22,55	73,5 \pm 8,5	>0,05

На фоне применения тромболитиков геморрагические осложнения зарегистрированы у пяти пациентов основной группы, всем им применялась альтеплаза. В контрольной группе геморрагические осложнения наблюдались в двух случаях. Все кровотечения соответствовали «малым» или «незначительным» (по классификации TIMI и GUSTO соответственно) и не требовали гемозаместительной терапии.

К 7 – м суткам лечения полный регресс ДН и ДФ ПЖ в группе ТЛТ наблюдался у 70,2% пациентов, в группе АКГ терапии - только у 17%. Отсутствие какой – либо динамики ЭКГ после ТЛТ отмечено в 51,3% случаев, а в группе АКГ терапии - у 63,4% больных. В 10 случаях (27%) после ТЛТ уровень СДЛА снижался вдвое, либо нормализовался полностью, при незначительном уменьшении (менее чем на 50% от исходных значений) КДР ПЖ. Полная нормализация показателей ЭХОКГ наблюдалась лишь у одного мужчины из группы АКГ терапии.

Среднее значение ДД в группе ТЛТ после лечения было $1,7 \pm 0,74 \mu\text{g/ml}$, в группе АКГ - $1,12 \pm 1,2 \mu\text{g/ml}$ ($p > 0,05$). В случае эффективности терапии значения ДД снижались на 50% и более от исходных, либо нормализовались полностью. У пациентов с отсутствием эффекта от лечения уровень ДД не менялся. Динамики уровня ТнТ в обеих группах больных не прослежено.

Отдалённые результаты лечения в *основной группе* пациентов известны у 24 человек (64,8%), из них одна женщина скончалась от рецидива ЛЭ, а 23 пациента живы. Через год после успешной ТЛТ у пациентов отсутствовали проявления ДН и признаки ДФ ПЖ. Эти пациенты принимали варфарин (МНО 2,0 – 3,0), рецидивов ТЭС не было. Пяти больным была сделана контрольная МСКТА в срок до 30 дней после ТЛТ: у троих признаки ЛЭ регрессировали полностью, у двоих – более чем на 50% от исходного объёма поражения. Среди пациентов с частично, либо полностью НЭТЛТ, через год сохранялись признаки ДФ ПЖ и ДН. Двое перенесли нефатальные рецидивы ТЭС, адекватный контроль МНО у них отсутствовал. Средний КДР ПЖ у больных через год после ТЛТ составил $2,6 \pm 0,39$ см, среднее СДЛА – $23,3 \pm 13,6$ mm Hg.

В *контрольной группе* отдалённые результаты лечения прослежены у 17 человек (41,4%). В течение года четверо больных скончались от рецидива ЛЭ. Эти пациенты не принимали варфарин. В остальных случаях (13 человек) спустя год после перенесённой ТЭЛА пациенты живы. Только шестеро из этих больных принимали варфарин и контролировали МНО (2,0 – 3,0). В трёх случаях наблюдался полный регресс ДФ ПЖ, у двух пациентов сохранялись признаки ДФ ПЖ и ДН. Одна пациентка не имела ЭХОКГ – признаков ДФ ПЖ исходно и через год после выписки из стационара. Средний КДР ПЖ и среднее значение СДЛА спустя год после перенесённого эпизода ЛЭ у пациентов контрольной группы составили $2,95 \pm 0,65$ см и $32,5 \pm 27,39$ mm Hg соответственно.

ВЫВОДЫ

1. При ТЭЛА среднего риска в 88,8% случаев наблюдается двусторонняя эмболизация ЛА, однако в 15,4% случаев при этом косвенные ЭХОКГ – критерии дисфункции правых камер сердца отсутствуют.
2. Корреляционных взаимоотношений между уровнем D – димера плазмы крови и объемом эмболизации лёгочного сосудистого русла, а также уровнем D – димера и степенью дисфункции правых камер сердца при ТЭЛА среднего риска не прослежено.
3. У 2/3 больных ТЭЛА среднего риска тромболитическая терапия эффективна, но при условии проведения тромболиза в срок не позднее 7 дней с момента развития ТЭЛА и не более 2-х суток с момента последнего рецидива лёгочного эмболизма.
4. Пациентам с ТЭЛА среднего риска показано проведение тромболитической терапии, поскольку в этом случае регресс проявлений дыхательной недостаточности и дисфункции правых камер сердца наступает быстрее, чем на фоне монотерапии гепарином. Альтеплаза и стрептокиназа продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении регресса проявлений ДН и ДФ ПЖ при ТЭЛА СР. Однако, ввиду лучшей переносимости и отсутствия влияния на системную гемодинамику, у пациентов с гемодинамическими расстройствами и более тяжелым состоянием предпочтительнее применение альтеплазы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проводить настойчивый диагностический поиск ЛЭ, несмотря на отсутствие, в ряде случаев, ЭХОКГ – критериев ДФ ПЖ и признаков ТГВ НК, но при высокой клинической вероятности ТЭЛА. При этом необходимо помнить о наличии у части больных латентных нарушений гемодинамики. На фоне очередного рецидива ЛЭ это может

привести к эскалации респираторных и гемодинамических нарушений и потребовать применения тромболитика в неотложном порядке.

2. Отсутствие повышения уровня тропонина Т и ЭХОКГ - признаков перегрузки правых камер сердца давлением и объёмом при доказанном обширном эмбологенном поражении лёгочного сосудистого русла не исключают применение тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА среднего риска.
3. Наличие латентных нарушений гемодинамики у ряда больных с ТЭЛА среднего риска, а также обширная эмболизация лёгочного сосудистого русла являются аргументами в пользу проведения ТЛТ при этой форме ЛЭ в максимально быстрые сроки, в ряде случаев - даже без предшествующей гепаринотерапии.
4. Среди пациентов без коморбидных состояний, которые сами по себе могут приводить к повышению уровня ДД, достоверно чаще регистрируются максимальные значения ДД ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами, которые имеют эти коморбидные состояния. Следовательно, более высокий уровень ДД при высокой клинической вероятности ЛЭ – дополнительный аргумент в пользу диагноза ТЭЛА среднего риска.
5. Оценку эффективности тромболитической терапии при ТЭЛА среднего риска предпочтительнее производить по клиническим критериям (частота дыхания, частота сердечных сокращений, степень насыщения крови кислородом), поскольку ЭКГ – и ЭХОКГ – параметры «отстают» по времени от клинических, а в ряде случаев - не имеют патологических изменений вообще. ТЛТ наиболее эффективна при сроках развития ТЭЛА не более 7 дней.
6. Наличие 2-х - сторонней инфаркт – пневмонии свидетельствует о более тяжёлом течении ЛЭ и более высоком риске летального исхода, что диктует необходимость учитывать этот фактор в риск – стратификации пациентов с ТЭЛА среднего риска.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Липченко А.А. Ближайшие и отдалённые результаты тромболитической терапии при субмассивной тромбоэмболии лёгочной артерии / А.А. Липченко, Н.В. Гуляева // Актуальные вопросы современной кардиологии: тезисы докладов конференции. – Тюмень: Б.и., 2007. – С. 167.
2. Липченко А.А. Ближайшие и отдалённые результаты тромболитической терапии при субмассивной форме тромбоэмболии лёгочной артерии / А.А. Липченко, Н.В. Гуляева, Е.Г. Фокина // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы II Национального конгресса терапевтов. Москва, 7 – 9 ноября 2007 года. - М.: Бионика, 2007.- С. 133.
3. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у пациентов терапевтического профиля с субмассивной тромбоэмболией легочной артерии / А.А. Липченко, В.Г. Грачев, Е.Г. Фокина, А.А.Климкин, Н.В. Гуляева // Уральский медицинский журнал. – 2007. - №7.- С. 41 – 45.
4. Гуляева Н.В. Субмассивная тромбоэмболия легочной артерии – обоснование применения тромболитической терапии / Н.В. Гуляева, М.В. Архипов, А.А. Липченко // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы III Национального конгресса терапевтов. Москва, 5 – 7 ноября 2008.- М.: Бионика, 2008. – С. 62.
5. Гуляева Н.В. Особенности течения тромбоэмболии среднего риска при различных уровнях D – димера плазмы крови / Н.В. Гуляева // Кардиология: реалии и перспективы: материалы Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 6 – 8 октября 2009.- М.: Б.и., 2009. –С. 107.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКГ – антикоагулянты
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДД – D – димер
ДН – дыхательная недостаточность
ДСВНК – дуплексное сканирование вен нижних конечностей
ДФ ПЖ – дисфункция правого желудочка
КДР – конечный диастолический размер
ЛА – лёгочная артерия, лёгочные артерии
ЛЖ – левый желудочек
ЛСР – лёгочное сосудистое русло
ЛЭ – лёгочный эмболизм
МНО – международное нормализованное отношение
МСКТА – мультиспиральная компьютерно – томографическая ангиография
НЭТЛТ – неэффективная ТЛТ
ПЖ – правый желудочек
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
Sat O₂ – сатурация O₂ (степень насыщения крови кислородом)
ТГВ НК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТЛТ – тромболитическая терапия
Тп – тропонин, тропонины
ТЭЛА - тромбоемболия лёгочной артерии
ТЭЛА СР – тромбоемболия лёгочной артерии среднего риска
ТЭС – тромбоемболические события
ФР – факторы риска
ХПЭЛГ – хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭТЛТ – эффективная ТЛТ
ЭХОКГ – эхокардиография

ГУЛЯЕВА

Наталья Викторовна

КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ
С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ СРЕДНЕГО РИСКА.
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук