На правах рукописи

ЗЕЛЕНОВ
Максим Валерьевич

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТРОМБОЛИТИКОВ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:
Овчинников Юрий Викторович - доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры терапии неотложных состояний Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Министерства обороны Российской Федерации

Официальные оппоненты:
Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Хирманов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, заведующий отделом заболеваний сердца и сосудов

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный Военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» ноября 2019 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

Автореферат разослан « __ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь совета:
доктор медицинских наук доцент

Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в начале XXI века остаётся значимой социальной и медицинской проблемой, не смотря на существенный эффект от внедрения в повседневную практику современных рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений, использование в лечении современных терапевтических и хирургических методов (Jaff M.R. et al., 2011; Konstantinides S.V. et al., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2015). Причиной этому является широкая распространенность ТЭЛА, сохраняющийся высокий уровень летальности и инвалидизации. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации, как и во всем мире, ТЭЛА продолжает занимать одно из лидирующих мест после инфаркта миокарда и инсульта, и признана Всемирной организацией здравоохранения одной из наиболее распространенных причин смерти (Wong P., 2012; Бойцов С.А., 2017; Turetz M., 2018).

Заболеваемость ТЭЛА в общей популяции составляет от 23 до 160 случаев, а в старших возрастных группах - до 500 случаев на 100 000 населения в год (Lankeit M., 2010; Бокарев И.Н., 2013; Konstantinides S., 2014). Тромбоэмболия легочной артерии является осложнением заболеваний различного профиля: в 80% она развивается после больших и малых оперативных вмешательств и травм, при беременности и в послеродовом периоде, при онкологических процессах, острых и хронических заболеваниях (Кириенко А.И., 2015; Giordano N.J., 2017; Huisman M.V., 2018).

Основной целью лечения массивной ТЭЛА является спасение жизни пациентов с помощью восстановления перфузии легких, предотвращение развития хронической постэмболической легочной гипертензии и рецидива ТЭЛА. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет более 30%, а при массивной ТЭЛА достигает 75%, и за последние 30 лет она практически не изменилась (Konstantinides S.V., 2014). Однако, при своевременно начатой терапии летальность может быть снижена до 2-8% (Медведев А.П., 2013; Konstantinides S.V., 2014; Giordano N.J., 2017).

В настоящее время лечебная тактика при ТЭЛА определена российскими и международными рекомендациями (Jaff M.R. et al., 2011; Konstantinides S.V. et al., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2015). Основным и наиболее доступным для большинства стационаров методом профилактики жизнеугрожающих осложнений у пациентов с массивной ТЭЛА является своевременно назначенная тромболитическая терапия, которая закономерно улучшает легочный кровоток, разгружает малый круг кровообращения и увеличивает насыщение крови кислородом (Konstantinides S.V., 2016; Tapson V.F., 2017).

Степень разработанности темы исследования

Большое количество работ, посвященных ТЭЛА, объясняют высокую медицинскую, социальную и экономическую значимость данной темы (Jaff M.R. et al., 2011; Konstantinides S.V. et al., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2015).

Хорошо изучены показания к проведению тромболитической терапии при выраженной клинической манифестации ТЭЛА. В 10% случаев начальным клиническим проявлением массивной ТЭЛА служит шок, сопровождающийся крайне высокой летальностью (до 95%) (Zee R., 2009). Использование тромболитической терапии в такой ситуации имеет жизнеспасающее значение и не имеет абсолютных противопоказаний. В большинстве рекомендаций именно наличие шока у больного определяет показания к проведению тромболитической терапии (Jaff M.R. et al., 2011; Konstantinides S.V. et al., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2015).

В клинической практике в большинстве случаев имеется возможность верифицировать диагноз массивной ТЭЛА у пациентов с коллапсом и минимальными клиническими проявлениями при помощи неинвазивных методик обследования, таких как эхокардиография и мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением (Бокарев И.Н., 2013; Кириенко А.И., 2015; Yazdani M., 2015; Sista A.K., 2017).

Использование расчетного индекса тяжести ТЭЛА по данным компьютерной томографии позволяет определить массивное поражение легочного русла даже при отсутствии

выраженных гемодинамических расстройств (Кузнеченко А.А., 2008; Бокерия Л.А., 2015). Доля больных с такой формой массивной ТЭЛА достигает 40%, летальность достигает 20%, а риск развития хронической постэмболической легочной гипертензии повышается в несколько раз. У больных хронической постэмболической легочной гипертензией, которым не была проведена тромболитическая терапия, риск смерти через 3-5 лет существенно выше, чем у лиц после тромболизиса (D'Armini A.M., 2015).

Несмотря на значительное число лекарственных средств, обладающих тромболитическими свойствами, для применения в клинической практике в международных рекомендациях закрепились лишь три из них: стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза. Вместе с тем, к назначению и проведению тромболитической терапии при массивной ТЭЛА, в отличие от инфаркта миокарда, имеется целый ряд вопросов. Одним из ключевых является вопрос: имеются ли какие-либо преимущества одного тромболитического препарата перед другими в зависимости от сроков развития ТЭЛА, тяжести состояния больного, скорости развития патологического процесса и других особенностей клинической картины. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения современных, созданных при помощи генной инженерии тромболитиков (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа рекомбинантная) (Ардашев В.Н., 2000; Леонтьев С.Г., 2001; Савельев С.Б., 2001; Карпенко А.А. и др., 2010; Бокарев И.Н. и др., 2013; Кириенко А.И. и др., 2013; Кириенко А.И. и др., 2015; Никитина О.В. и др., 2018).

В отличие от инфаркта миокарда, где на основании многочисленных рандомизированных исследований четко определено лидерство некоторых селективных тромболитиков, оригинальных работ, свидетельствующих о преимуществах тех или иных препаратов при лечении массивной ТЭЛА, не много, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность тромболитической терапии с использованием различных тромболитиков у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинической картины у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии.
2. Определить наиболее значимые клинические, лабораторные и инструментальные показатели оценки эффективности проведенной тромболитической терапии у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии.
3. Провести сравнительную оценку эффективности тромболитической терапии фибринспецифическими тромболитическими препаратами: проурокиназой рекомбинантной и альтеплазой у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии.
4. Определить наиболее эффективные схемы использования проурокиназы рекомбинантной и альтеплазы у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии в зависимости от сроков ее развития и скорости введения тромболитиков.
5. Сравнить безопасность применения проурокиназы рекомбинантной и альтеплазы по частоте осложнений у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии в течение госпитального периода наблюдения.

Научная новизна исследования

Впервые выполнена сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности тромболитической терапии рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа - проурокиназой рекомбинантной и тканевым активатором плазминогена - альтеплазой у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии в течение госпитального периода наблюдения.

Доказана не только эффективность обоих тромболитиков у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии в плане снижения летальности, но и выявлены преимущества использования различных тромболитиков при различных сроках заболевания, ориентируясь на доступные высокочувствительные и неинвазивные методики обследования (эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография-ангиография).

Впервые выявлено, что эффективность тромболитической терапии при массивной тромбоэмболии легочной артерии зависит от вида применяемого активатора плазминогена: при сроках развития заболевания до 5 суток, эффективность проурокиназы рекомбинантной сопоставима с эффективностью альтеплазы, а через 5-14 суток – преимущество имеет проурокиназа рекомбинантная.

Впервые установлена относительная безопасность проведения тромболитической терапии при массивной тромбоэмболии легочной артерии проурокиназой рекомбинантной в дозе 6-8 млн. МЕ, в сравнении с альтеплазой в дозе 100 мг: в нашем исследовании не зарегистрировано внутричерепных кровоизлияний, а количество «малых» и «больших» кровотечений оказалось сопоставимым.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования дополняют имеющиеся данные о показаниях к применению различных тромболитических препаратов при массивной ТЭЛА в стационарных условиях.

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о практически одинаковой эффективности тромболитической терапии проурокиназой и альтеплазой при массивной ТЭЛА.

Результаты проведенного исследования позволят более эффективно использовать тромболитические препараты, применяя дифференцированный подход к выбору тромболитика при лечении больных с массивной ТЭЛА.

Выполнение поставленных задач будет способствовать повышению эффективности лечения, уменьшению смертности и инвалидизации, повышению фармако-экономической эффективности проводимого лечения.

Разработанные в диссертации результаты дифференцированного подхода к выбору тромболитического препарата при проведении тромболитической терапии у больных с массивной ТЭЛА внедрены в практическую деятельность в кардиологическом центре ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России и клинике кардиологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Полученные в диссертации результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России и кафедре терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России среди терапевтов и кардиологов.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии.

Положения, выносимые на защиту

1. Расчет индекса тяжести тромбоэмболии легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии позволяет оценить объём поражения лёгочного сосудистого русла, диагностировать рецидивы тромбоэмболии легочной артерии и оценивать эффективность проводимой тромболитической терапии у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии.

2. Использование проурокиназы рекомбинантной при проведении тромболитической терапии у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии сопоставимо по клиническим, лабораторным и инструментальным показателям эффективности с альтеплазой.

3. У больных с коротким анамнезом массивной тромбоэмболии легочной артерии (менее пяти суток) эффективность тромболитической терапии при использовании проурокиназы рекомбинантной и альтеплазы является сопоставимой, тогда как при длительных сроках тромбоэмболии легочной артерии (более пяти суток) предпочтительно применять проурокиназу рекомбинантную.

4. Безопасность применения проурокиназы рекомбинантной и альтеплазы у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии, оцениваемая по частоте малых и средних кровотечений, является сопоставимой.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов подтверждается корректной формулировкой цели исследования и логически обоснованными для её реализации задачами, достаточным и репрезентативным объемом выборки, формированием обследуемых групп, строгим соблюдением критериев включения и исключения пациентов из исследования, применением наиболее передовых методов диагностики по стандартным методикам. Методы математического анализа полученных результатов адекватны поставленным задачам. На основании анализа полученных в ходе исследования данных сформулированы аргументированные выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертации доложены на III международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней, вопросы гражданской и военной медицины» (Москва, 2017), на III научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2018), на III Всероссийской научно-практической конференции «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2019).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе – 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК России для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личное участие автора в исследовании

Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы, обосновал степень разработанности темы, определил цель, задачи и дизайн исследования. Лично участвовал в получении научных результатов, изложенных в диссертации, непосредственно принимал участие в диагностике и лечении большинства пациентов с ТЭЛА, госпитализированных в указаный период, анализировал результаты лабораторных и инструментальных исследований, проводил статистический анализ полученных данных и подготовку материалов к публикациям, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты проведенных исследований, обсуждение результатов исследования, содержит выводы, практические рекомендации и список литературы. Текст диссертации иллюстрирован 23 таблицами и 10 рисунками. Список цитируемой литературы содержит 273 источника, из них - 83 отечественных и 190 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в 2016-2018 гг. на базе кардиологического центра ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России и клиники кардиологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом.

Объект исследования - пациенты с массивной тромбоэмболией легочной артерии, проходившие лечение с 2008 по 2018 г. и разделенные на подгруппы в зависимости от использованного в терапии тромболитического препарата.

Предмет исследования - госпитальные результаты лечения, показатели эффективности и безопасности тромболитической терапии в период госпитализации.

Критерии включения: возраст 20-75 лет; подтвержденный диагноз «массивная тромбоэмболия легочной артерии высокого риска смерти» и «массивная тромбоэмболия

легочной артерии промежуточного высокого риска смерти» согласно «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» (2010, 2015 г.г.) (Савельев В.С. и др., 2010; Бокерия Л.А. и др., 2015); проведение тромболитической терапии по поводу массивной ТЭЛА в течение 14 суток от момента развития симптоматики с учетом противопоказаний. Тромболитическую терапию не проводили при наличии абсолютных противопоказаний. При наличии относительных противопоказаний принятие решение было индивидуальным. Критерии исключения: старческий возраст (старше 75 лет), ТЭЛА в анамнезе.

Все больные были обследованы комплексно с помощью стандартизированных методов.

Лабораторные методы: клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты); Д-димер, тропонин Т. После тромболитической терапии мониторинг клинического анализа крови проводился ежедневно, а также дополнительно в случаях дестабилизации состояния пациента, развитии осложнений (кровотечение). Для исследований использовали гематологический анализатор SESMEX XP-300 (Япония), анализатор ES-300 фирмы «Boeringer Manheim» (Австрия).

Инструментальные методы исследования включали:

Электрокардиография в 12 отведениях выполнялась по стандартной методике на аппарате «Kenz Cardico 1210» фирмы «Suzuken» (Япония). Эхокардиография выполнялась на аппарате Vivid 7BT-02 фирмы General Electric (США) в одномерном, двухмерном режимах и с применением допплеровского анализа по общепринятой методике. Ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей проводилось на ультразвуковой системе с сосудистыми датчиками LOGIC 7 фирмы General Electric (США).

Мультиспиральная компьютерная томография - ангиография (МСКТ-АГ) выполнялась на аппаратах «Briliance 64» фирмы «Philips» (Голландия) и «Somatom Sensation 4» фирмы «Siemens» (США) с использованием контрастного вещества «Оптирей 350» и «Оптирей 300». Контрастное вещество вводилось через кубитальный венозный доступ. Для стандартизации результатов использовалась оригинальная методика верификации ТЭЛА по данным МСКТ-АГ, разработанная в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (таблица 1) (Кузнеченко А.А. и др., 2008; Линчак Р.М. и др., 2008). При наличии 20 и более баллов ТЭЛА принимали за массивную.

Таблица 1 – Расчет поражения лёгочных артерий по баллам

Локализация тромба	Процент перекрытия просвета артерии тромботическими массами	Баллы	Количество пораженных артерий
Ствол лёгочной артерии		25	
Главная лёгочная артерия	>50 %	20	
	<50 %	10	
Долевая лёгочная артерия	>50 %	7	
	<50 %	4	
Сегментарная легочная артерия	>50 %	2	
	<50 %	1	

Наиболее часто встречаемый симптом - одышку, оценивали по формализованному опроснику, предложенного G. Borg (1982), и характеризующего субъективную степень одышки (0=отсутствие одышки, 10=удушье).

Общая характеристика исследованных больных

В соответствии с целью исследования были проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 82 стационарных пациентов (49 мужчин и 33 женщины), в возрасте от 24 лет до 75 лет (средний возраст составил 55,1±12,9 лет). Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку примененного тромболитика: 1-я группа (40 человек) – проурокиназа рекомбинантная, 2-я группа (42 человека) – альтеплаза.

В таблице 2 представлено распределение обследуемых по группам.

Таблица 2 – Распределение обследуемых по группам

Показатели	Группы обследованных лиц		Всего (n=82)
	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	
Средний возраст, лет	56,3±11,9	53,9±13,8	55,1±12,9
Соотношение мужчин/женщин	22/18 (55 %/ 45 %)	27/15 (64 %/36 %)	49/33 (61 %/39 %)

Средний возраст пациентов в группах статистически значимо не различался: в 1-й группе составил 56,3±11,9 лет, во 2-й группе - 53,9±13,8 лет; p=0,59 (критерий Манна-Уитни). Мужчин в исследовании было больше, чем женщин: 49 (61%) и 33 (39%) соответственно. Мужчины и женщины статистически не различались по возрасту: средний возраст мужчин был 55,7±12,5 лет, женщин - 54,1±13,7 лет; p=0,34 (критерий Манна-Уитни).

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология (постинфарктный кардиосклероз, ХСН≥II ф.к.) и/или хронические заболевания внутренних органов были выявлены у 13 чел. 1-й группы (32,5%) и у 9 чел. 2-й группы (21,4%). Онкологическая патология - у 8 чел. (20%) и 5 чел. (11,9%); травмы и/или оперативные вмешательства в анамнезе - у 17 чел. (42,5%) и 23 чел. (54,7%) соответственно. Обращает внимание, что у 2 чел. 1-й группы (5%), у 5 чел. 2-й группы (11,9%), при поступлении и в ходе обследования не выявлено патологии внутренних органов, отсутствовало указание в анамнезе на травму или оперативное лечение.

После информирования больного и получения его письменного согласия на процедуру проводился системный фармакологический тромболизис по общепринятым схемам.

Проурокиназа рекомбинантная (пуролаза, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва) использовалась внутривенно (предварительно препарат растворялся в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс+инфузия»: нагрузочная доза 2 млн. МЕ за 10-15 минут с переходом на введение 4 млн. МЕ в течение 1-2 ч (Караськов А.М. и др., 2010).

Альтеплазу (актилизе компании «Boehringer Ingelheim», Германия) вводили внутривенно (предварительно препарат растворялся в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс+инфузия». Доза препарата 100 мг: внутривенно 10 мг в течение 1-2 минут, затем инфузия 90 мг в течение 2 часов, не превышая суммарной дозы 1,5 мг/кг (Савельев В.С. и др., 2010; Бокерия Л.А. и др., 2015).

Во всех случаях тромболитический препарат вводили системно в периферическую вену. Исследуемые пациенты во время госпитализации кроме тромболитических препаратов получали терапию ТЭЛА, согласно отечественных рекомендаций (Савельев В.С. и др., 2010; Бокерия Л.А. и др., 2015). Нефракционированный гепарин назначали уже на этапе обследования или по верификации диагноза ТЭЛА всем пациентам. Он вводился внутривенно через инфузор под контролем частично активированного тромбопластинового времени в течение 4-6 сут. с последующим переходом на антикоагулянты непрямого действия (варфарин) после достижения целевых значений МНО.

В результате работы были оценены показатели эффективности и безопасности тромболитической терапии в период госпитализации. Период наблюдения составил 30 сут.

Эффективность и безопасность проведенной терапии тромболитическими препаратами оценена по основной комбинированной конечной точке: смерть+рецидив ТЭЛА+геморрагический инсульт (ГИ) (Назаров А.М., 2015; Brody T., 2016).

Сравнение групп осуществлялось путем анализа клинических и лабораторно-инструментальных параметров, которые позволяли провести сравнительный анализ эффективности и безопасности проведенной системной тромболитической терапии.

Были исследованы клинические данные на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): одышка, боли в грудной клетке, пре- и синкопальное состояние, кашель, кровохарканье, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, SaO_2, периферические отёки и симптомы острого венозного тромбоза нижних конечностей. Для оценки клинической картины эффективности

тромболитической терапии оценивалась динамика субъективных и объективных клинических данных (одышка по шкале Borg, тахикардия, тахипноэ).

Через сутки от начала проведения тромболитической терапии оценивались следующие промежуточные критерии эффективности: 1) клинические данные, такие как тахикардия и тахипноэ; 2) уменьшение размеров правого желудочка (ПЖ), уменьшение размеров правого предсердия (ПП), снижение уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), степени трикуспидальной регургитации (ТР) по данным ЭХОКГ; 3) уменьшение количества и объёма тромботических масс по данным МСКТ-АГ.

Безопасность проведения тромболитической терапии оценивалась по частоте геморрагических осложнений. Тяжесть кровотечений определялась по классификации, предложенной исследовательской группой TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (Rao S.V. et al., 1988). Внутренние кровотечения верифицировались на основании клинической картины, показателей анализов крови в динамике (уровень гемоглобина, гематокрита и эритроцитов), показателей анализов мочи (макро- и микрогематурия) и неинвазивных инструментальных методов исследования (ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и плевральных полостей, фиброгастродуоденоскопия и др.). Нейровизуализация ГИ могла проводиться на основании клинического подозрения на внутричерепное кровотечение у больного после проведенной терапии тромболитическими препаратами при помощи компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии.

Методы статистической обработки данных

Проведен всесторонний статистический анализ полученных результатов, для этого была создана электронная база данных с использованием программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные переменные описывались следующими статистическими методами: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, медианой, минимальным и максимальным значением. Извлеченные количественные признаки с нормальным распределением изображены при помощи формулы M±m, где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего. При выявлении ненормального распределения оценивалась медиана (Me). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Чтобы оценить статистическую значимость различий в сравниваемых группах, при нормальном виде распределения данных, использовали методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). Методы непараметрической статистики (ранговый критерий Манна-Уитни) применялись при распределениях, отличавшихся от нормального. Частотные характеристики качественных показателей сравнивали у обследованных лиц из различных групп с помощью точного (двустороннего) критерия Фишера (при количестве исходов в группе 5 и менее). Полученные данные обрабатывали, используя программы Microsoft Excel 2010 и STATISTICA for Windows (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ и клиническая характеристика госпитализированных больных

По данным нашего исследования все пациенты были госпитализированы в ОРИТ по неотложным показаниям. Через приемное отделение госпитализировано 23 пациента, остальные 59 переведены в ОРИТ из отделений стационара. Анализ историй болезни показал, что пациенты поступали в ОРИТ с различными диагнозами (таблица 3).

Таблица 3 – Диагнозы направления в ОРИТ

Диагноз направления в ОРИТ	абс.	%
Инфаркт миокарда	15	18,2%
Синкопальное состояние	18	22,0%
Декомпенсация ХСН	17	20,7%
ТЭЛА	14	17,0%
Тахикардия (фибрилляция предсердий и др.)	7	8,5%
Пневмония	5	6,0%
Другие заболевания	6	7,6%

Как видно из представленной таблицы, наиболее частыми причинами поступления пациентов в отделение ОРИТ были: синкопальное состояние (22%), декомпенсация ХСН (20,7%), инфаркт миокарда (18,2%) и ТЭЛА (17%).

Пациенты поступали с различной давностью от начала заболевания (таблица 4).

Таблица 4 – Время от начала клинической картины до верификации диагноза ТЭЛА

Давность ТЭЛА, сут.	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
до 1	7	17,5%	11	26,2%	p=0,33
2-3	13	32,5%	15	35,7%	p=0,76
4-5	9	22,5%	8	19%	p=0,66
6-10	7	17,5%	5	12%	p=0,52
11-14	4	10%	3	7,1%	p=0,64

Анализ данных показал, что в 1-е сутки удавалось поставить диагноз ТЭЛА только у 17,5-26,2% пациентов. В первые трое суток диагноз ТЭЛА был несколько чаще установлен у лиц 2-й группы (61,9%), чем 1-й группы (50%).

Было отмечено, что в последние годы произошла некоторая трансформация клинической картины массивной ТЭЛА (таблица 5). В клинической картине значительно чаще (в 96% случаев) встречались тахипноэ и тахикардия. Одышка (вплоть до удушья) отмечалась в 90% случ., снижение $sP0_2$<95% - в 79% случ. Данные особенности обусловлены тем, что в наше исследование были включены только пациенты с массивной ТЭЛА.

Шок или пролонгированная гипотензия были зарегистрированы в 39% случ., синкопальные состояния как дебют ТЭЛА отмечались в 22% случ.

Таблица 5 – Выявленные симптомы и признаки ТЭЛА, острого венозного тромбоза

Клинический признак ТЭЛА	Яковлев В.Б. (1994)	ЕОК (2014)	Собственные данные, абс. (%)
Одышка	86%	80%	74 (90%)
Тахипноэ	86,4%	70%	79 (96%)
Тахикардия	80,5%	26%	79 (96%)
SaO_2 < 95%	н/д	н/д	65 (79%)
Боль в грудной клетке	34-58%	64%	46 (57%)
Шок, артериальная гипотензия	н/д	н/д	31 (39%)
Синкопе	41,5%	19%	18 (22%)
Кашель	17,8%	20%	17 (20,7%)
Кровохарканье	17,8%	11%	9 (11%)
Цианоз	29,7%	11%	9 (11%)
Лихорадка более 38,0°С	43,2%	7%	6 (7%)
Клинический признак острого венозного тромбоза	36,3%	15%	31 (38%)

Отмечалась похожая клиническая картина у пациентов обеих группах (таблица 6).

Болевой синдром в грудной клетке ангинозоподобного характера с локализацией боли за грудиной, легочно-плевральная боль, усиливающаяся при дыхании и кашле, встречались с такой же частотой, как и по данным других источников – в 57% (Яковлев В.Б., 1994; Pollack C.V. et al., 2011). Цианоз, описываемый ранее как патогномоничный признак массивной ТЭЛА, в нашем исследовании встречался всего у 11% больных. Кашель, кровохарканье, лихорадка и другие симптомы инфаркт-пневмонии регистрировались значительно реже. По нашим данным

кашель отмечался только у 20,7% обследованных лиц, кровохарканье – у 11%, лихорадка более 38,0°С – у 7%.

Таблица 6 – Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Клинические признаки ТЭЛА					
Одышка	34	85%	40	95,2%	p=0,14
Тахипноэ	38	95%	41	97,6%	p=0,40
Тахикардия	39	97,5%	40	95,2%	p=0,58
SaO2 < 95%	29	72,5%	36	85,7%	p=0,10
Боль в грудной клетке	26	65%	20	47,6%	p=0,13
Шок, артериальная гипотензия	13	32,5%	19	45,2%	p=0,26
Кашель	12	30%	5	11,9%	**p=0,03**
Синкопе	5	12,5%	11	26,1%	p=0,13
Кровохарканье	6	15%	3	7,1%	p=0,27
Цианоз	3	7,5%	6	14,2%	p=0,27
Лихорадка > 38,0 С	4	10%	2	4,7%	p=0,39
Выявленные симптомы острого венозного тромбоза					
Симптомы Мозеса, Хоманса	15	37,5%	10	23,8%	p=0,19
Отёки нижних конечностей	12	30 %	9	21,5%	p=0,33

Данная трансформация клинической картины, по нашему мнению, связана с широким внедрением в повседневную практику современных рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (диагностические алгоритмы и шкалы, возможность широкого использования для диагностики на ранних этапах Д-димера, ЭХОКГ, МСКТ-АГ), что позволяет диагностировать ТЭЛА на более ранних сроках, до развития признаков инфаркт-пневмонии (Jaff M.R. et al., 2011; Konstantinides S.V. et al., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2015).

При проведении электрокардиографии типичные признаки ТЭЛА у обследуемых пациентов: синдром МакДжина-Уайта - появление Q в III отведении, глубокого S в I отведении, отрицательного Т в III отведении - зарегистрирован у 20,7%, появление отрицательных симметричных зубцов Т в отведениях V1-3(4) – у 19,5%, блокада правой ножки пучка Гиса – только у 14,6% пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Данные электрокардиографии

Признак	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Синдром $Q_{III}S_I$	8	20%	9	21,5%	p=0,90
Отрицательные зубцы Т в отведениях V1-V3	7	17,5%	9	21,5%	p=0,63
Блокада правой ножки пучка Гиса	5	12,5%	7	16,6%	p=0,60

При поступлении у 7 пациентов имелись признаки анемии легкой степени (Hb 90-110 г/л), обусловленной хроническими заболеваниями (онкологическими), послеоперационной анемией (после эндопротезирования крупных суставов и др.). Пороговым значением для Д-димера принимался уровень более 500 мкг/мл, для тропонина Т - более 0,1 нг/мл (таблица 8).

Повышение уровня Д-димера более 500 мкг/мл выявлено у всех обследуемых пациентов. Уровень Д-димера широко варьировал, от незначительно повышенного до превышающего нормальные показатели в 100 и более раз, подтверждал предположение о ТЭЛА и не отражал тяжесть тромботического поражения легочного русла.

Повышение уровня тропонина Т отмечалось у всех пациентов без клиники шока/гипотензии: у 27 чел. в 1-й группе (67,5%) и у 24 чел. во 2-й группе (57,1%). Среди гемодинамически нестабильных пациентов уровень тропонина Т был повышен у 9 чел. 1-й группы (22,5%) и у 13 чел. 2-й группы (30,9%). Данный показатель не превышал 0,18 нг/мл; отсутствовала динамика гиперферментемии, характерная для инфаркта миокарда. Повышенный уровень тропонина, являясь свидетельством тяжести и неблагоприятного исхода ТЭЛА, послужил одним из основных критериев в выборе именно тромболитической терапии у нормотензивных больных ТЭЛА высокого промежуточного риска смерти (Konstantinides S.V. et al., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2015).

Таблица 8 – Данные клинической лабораторной диагностики

Признак	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Анемия легкой степени (Hb<110г/л)	5	12,5%	2	4,7%	p=0,17
Анемия средней тяжести (Hb<90 г/л)	0	0%	0	0%	p=NaN
Повышение уровня Д-димера > 500 мкг/мл	40	100%	42	100%	p=NaN
Повышение уровня тропонина Т > 0,1 нг/мл + шок	9	22,5%	13	30,9%	p=0,42
Повышение уровня тропонина Т > 0,1 нг/мл - без шока/гипотензии	27	67,5%	24	57,1%	p=0,30

Источником эмболизации легочного артериального русла по данным дуплексного сканирования у 69 пациентов (84,1%) являлись глубокие вены нижних конечностей, у 1 – правые камеры сердца (1,2%). В остальных случаях источник ТЭЛА верифицировать не удалось (14,6%) (таблица 9).

Таблица 9 – Выявленные возможные источники ТЭЛА

Признак	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Глубокие вены голени	5	12,5%	9	21,5%	p=0,30
Бедренно-подколенный сегмент	24	60%	21	50%	p=0,88
Илеокавальный сегмент	7	17,5%	3	7,2%	p=0,16
Правые камеры сердца	0	0,0%	1	2,4%	p=0,32
Тромбоз не обнаружен	4	10%	8	19%	p=0,25

Локализация проксимальной части венозного тромба в обеих группах чаще находилась в бедренно-подколенном сегменте – в 55% случаев. При этом по данным цветового дуплексного сканирования вен нижних конечностей окклюзивный тромбоз вен нижних конечностей выявлен у 72% пациентов, неокклюзивный – у 28%, флотирующий тромб – у 22%.

Ультразвуковые признаки перегрузки и дисфункции ПЖ при поступлении в ОРИТ выявлены у всех 82 пациентов (100 %) (таблица 10).

Таблица 10 – Данные эхокардиографии

Признак	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
СД ЛА ≥ 40 мм рт. ст.	40	100%	42	100%	p=NaN
ТР> 2 степени	17	42,5%	25	59,5%	p=0,11
Дилатация ПЖ	29	72,5%	33	78,5%	p=0,72
Гипокинез свободной стенки ПЖ	3	7,5%	5	11,9%	p=0,43
Дилатация ПП на момент диагностики ТЭЛА	17	42,5%	25	59,5%	p=0,11
Парадоксальное движение межжелудоковой перегородки	1	2,5%	4	9,5%	p=0,19
Расширение нижней полой вены	7	17,5%	11	26,2%	p=0,33
Наличие тромботических масс в ПЖ	0	0%	1	2,4%	p=0,32

Систолическое давление в легочной артерии до лечения у пациентов 1-й группы составило 51,5±10,0 мм рт. ст., у пациентов 2-й группы- 53,9±11,8 мм рт. ст., p=0,626 (критерий Манна-Уитни), что позволяет сопоставить группы по тяжести поражения и подтверждает выраженные расстройства гемодинамики малого круга кровообращения.

До начала лечения тромбоэмболы локализовались в легочном стволе, одной или обеих главных легочных артериях у большинства пациентов; в одной, двух и более долевых артериях, сегментарных артериях у всех пациентов (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов по локализации эмболического поражения

Локализация эмболического поражения	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Легочный ствол	4	10%	6	21,5%	p=0,57
Две главные ЛА	9	22,5%	13	31,9%	p=0,42
Одна главная ЛА	28	70%	25	59,5%	p=0,34
Долевые артерии	40	100%	42	100%	p=NaN
Сегментарные артерии	40	100%	42	100%	p=NaN

Несмотря на некоторые различия в локализации эмболов в легочном русле, расчетный индекс тяжести ТЭЛА до лечения в 1-й группе составил 50,4±9,2, во 2-й группе- 46,5±6,5; p=0,031 (критерий Манна-Уитни), что подтверждало наличие массивной ТЭЛА.

Клиническая характеристика исследуемых когорт в зависимости от риска смерти в стационаре представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Клиническая характеристика групп пациентов, в зависимости от риска смерти

Риск смерти	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Высокий	13	32,5%	18	42,9%	p=0,26
Промежуточный высокий	27	67,5%	24	57,1%	p=0,30

Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА при применении различных тромболитических препаратов

В ходе нашего исследования уже в 1-е сут. после проведенной тромболитической терапии у большинства пациентов массивной ТЭЛА наблюдался регресс дыхательной недостаточности,

отмечалась стабилизация гемодинамики, выявлено значительное снижение легочной гипертензии, устранение перегрузки ПЖ при контрольной ЭХОКГ.

Проанализировав все истории болезни пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия, нами оценены следующие критерии эффективности: - клиническое течение (летальность от ТЭЛА, рецидив ТЭЛА, геморрагический инсульт) за 30 сут. наблюдения; - клинические данные: динамика тахикардии и тахипноэ, оцененные через сутки от начала ТЛТ; - результаты инструментальных исследований: ЭХОКГ (уменьшение размеров ПЖ и ПП, снижение уровня СДЛА, уменьшение степени ТР); МСКТ-АГ (уменьшение количества и объёма тромботических масс), проведенным через сутки после начала тромболитической терапии.

Результаты проведенной тромболитической терапии отражены в таблице 13. Тромболизис был признан эффективным у 79 пациентов (96,3%), на основании улучшения клинических и инструментальных (ЭХОКГ, МСКТ-АГ) показателей в течение первых 24-36 ч.

Летальность. Из 82 пациентов умерло 3 чел. (2 чел. в 1-й группе и 1 чел. во 2-й группе). Общая летальность составила 3,5%. Летальность в 1-й группе была 5,0%, во 2-й группе- 2,4%; p=0,631, тест Фишера; p>0,05. Средний возраст умерших лиц составил 65,6±3,2 лет, выживших- 54,7±13,0 лет, p=0,13, тест Фишера; p>0,05.

Смертельные исходы наступили от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности в ранние сроки: 2 случ. - в 1-е сутки, 1 случ.– на 2-е сутки от начала заболевания и проведенного лечения. Умершие больные поступали в реанимационное отделение с признаками гемодинамического шока различной степени выраженности, у двоих в анамнезе постинфарктный кардиосклероз со сниженной фракцией выброса (ФВ<40%), у одного – перманентная тахисистолическая форма фибрилляции предсердий.

Рецидив ТЭЛА. В течение госпитального периода наблюдения во 2-й группе зарегистрирован 1 рецидив ТЭЛА (2,4 %).

Геморрагический инсульт. Геморрагические инсульты в обеих группах зарегистрированы не были.

Таблица 13 - Клинические исходы

Вариант исхода	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	p
Успешная терапия, %	38 (95%)	41 (97,6%)	p=0,40
Летальность от ТЭЛА, %	2 (5,0%)	1 (2,4%)	p=0,63
Рецидив ТЭЛА, %	0 (0%)	1 (2,4%)	p=0,32
Геморрагический инсульт, %	0 (0%)	0 (0%)	p=NaN

При оценке клинической картины у всех выживших пациентов обеих групп через 24 часа отмечено купирование проявлений тяжелой циркуляторной (шок, гипотензия) и тяжелой дыхательной недостаточности (SaO2 < 95%, индекс Borg ≥ 8) (таблица 14).

Таблица 14 – Признаки эффективности тромболитической терапии по клиническим данным (суммарно)

Клинический признак	До терапии	После терапии	p
Шок, гипотензия	32 (39,0%)	3 (3,65%)	p<0,001
Тахикардия >100 в мин.	79 (96,3 %)	28 (34,1%)	p<0,001
SaO2 < 95%	65 (79,2%)	0 (0%)	p<0,001
Тахипноэ > 20 в мин.	79 (96,3 %)	26 (31,7%)	p<0,001
Индекс Borg >8	46 (56 %)	0 (0%)	p<0,001

В обеих группах отмечена тенденции к уменьшению других проявлений циркуляторной и дыхательной недостаточности (таблица 15). Тахикардия сохранялась только у 17 (42,5%) пациентов 1-й группы и у 11 (26,2%) больных 2-й группы; одышка у 19 (47,5%) и 7 (16,6%) соответственно.

Таблица 15 – Признаки эффективности тромболитической терапии по клиническим данным (в группах)

Клинический признак	Группа больных		
	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	p
Циркуляторная недостаточность			
Шок, гипотензия при поступлении	13 (32,5%)	19 (45,2%)	p=0,26
Шок, гипотензия после терапии	2 (5,0%)	1 (2,3%)	p=0,76
Тахикардия >100 в мин. при поступлении	39 (97,5%)	40 (95,2%)	p=0,58
Тахикардия >100 в мин. после nтерапии	17 (42,5%)	11 (26,2%)	p=0,13
Признаки дыхательной недостаточности			
SaO2 < 95% при поступлении	29 (72,5%)	36 (85,7%)	p=0,10
SaO2 < 95% после терапии	0	0	p=NaN
Тахипноэ > 20 в мин. при поступлении	38 (95%)	41 (97,6%)	p=0,40
Тахипноэ > 20 в мин. после терапии	19 (47,5%)	7 (16,6%)	**p=0,003**
Индекс Borg >8 при поступлении	19 (47,5%)	27 (64,2%)	p=0,11
Индекс Borg >8 после терапии	0 (0%)	0 (0%)	p=NaN

Доля лиц, у которых после тромболитической терапии отмечено купирование тахикардии, оказалась большей среди тех, кому вводилась альтеплаза – 69 % по сравнению с 55 % больных, у которых применяли проурокиназу, однако эти различия оказались статистически не значимы (p=0,13). В то же время купирование тахипноэ оказалось также больше во 2-й группе - 81% против 47,5% в 1-й группе, и эти различия статистически значимы (p=0,003).

Согласно описаниям ЭХОКГ, перед проведением тромболитической терапии более высокие значения легочной гипертензии, выраженность дилатации правых отделов сердца (ПЖ и ПП), высокая степень ТР были отмечены в группе альтеплазы (различия статистически незначимы, p=0,22, p=0,09, p=0,51, p=0,30).

При сравнении признаков перегрузки и дисфункции ПЖ по данным ЭХОКГ более высокие результаты эффективности лечения больных установлены в группе альтеплазы (таблица 16, рисунок 1). В ней чаще отмечалось снижение выраженности признаков перегрузки ПЖ (уменьшение размеров ПЖ, снижения легочной гипертензии, степени ТР) (рисунок 2).

Таблица 16 – Динамика показателей ЭХОКГ после тромболитической терапии

Показатель	Группа больных		
	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	p
СД ЛА при поступлении, мм рт. ст.	51,5±10,0	53,9±11,8	p=0,22
СД ЛА после терапии, мм рт. ст.	32,4±6,4	32,0±11,4	p=0,29
Размер ПЖ, см при поступлении	3,34±0,49	3,15±0,5	p=0,09
Размер ПЖ, см после терапии	2,82±0,28	2,79±0,43	p=0,71
Дилатация ПП >65 мл при поступлении, n (%)	18 (45%)	16 (38%)	p=0,51
Дилатация ПП >65 мл после терапии, n (%)	10 (25%)	7 (16,7%)	p=0,38
ТР ≥ 2 ст., при поступлении, n (%)	17 (42,5%)	13 (31%)	p=0,30
ТР ≥ 2 ст., после терапии, n (%)	9 (22,5%)	6 (14,3%)	p=0,39

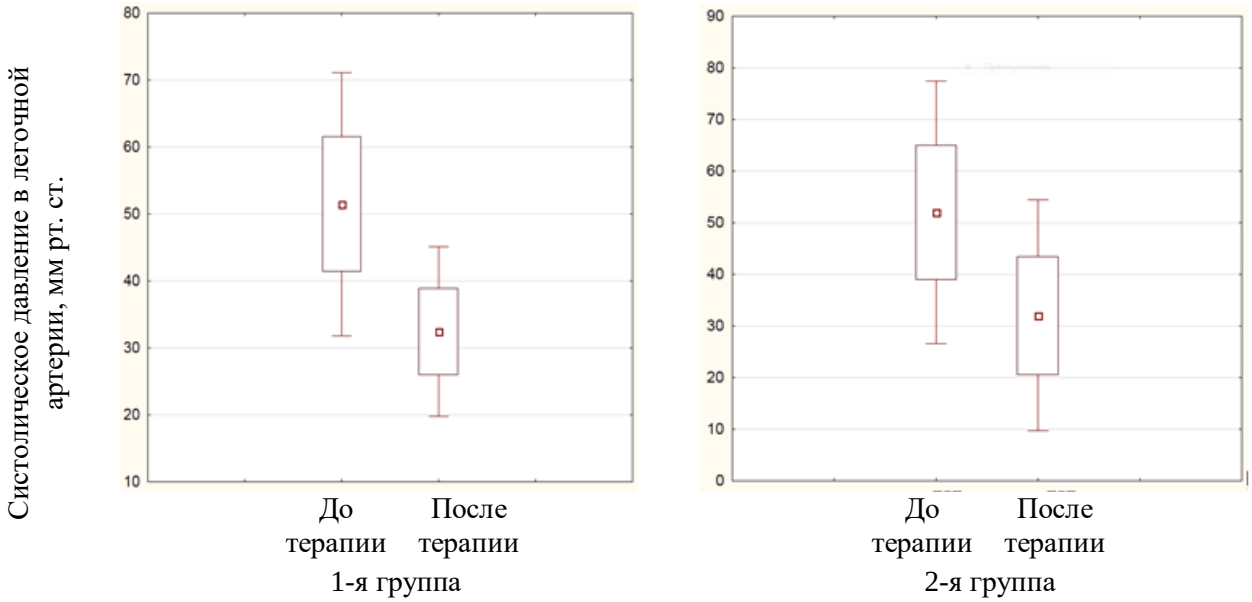

Рисунок 1 – Изменение систолического давления в легочной артерии по данным ЭХОКГ после тромболитической терапии

Через 24 ч после тромболитической терапии уровень СДЛА в 1-й группе составил 32,4±6,4 мм рт.ст., во 2-й группе- 32,0±11,4 мм рт.ст. (p=0,29). Размеры ПЖ после тромболитической терапии в 1-й группе составили 2,82±0,28 см, во 2-й группе - 2,79±0,43 см (p=0,71). Дилатация ПП более 65 мл в 1-й группе после терапии сохранялась у 10 (25%), во 2-й группе - у 7 пациентов (16,7%) (p=0,38).

Выраженная ТР сохранялась у 9 (22,5%) пациентов 1-й группы, у 6 (14,3%) – 2-й группы (p=0,39). Другие показатели ЭХОКГ: ФВ ЛЖ, размеры левых камер сердца, толщина стенок ЛЖ после проведенной тромболитической терапии не изменились.

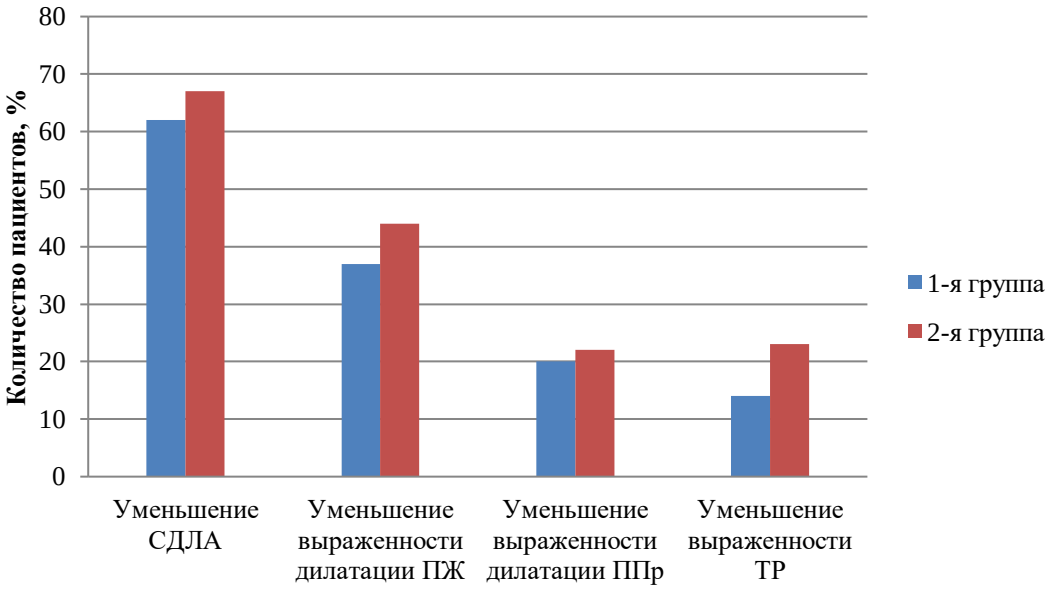

Рисунок 2 – Уменьшение проявлений признаков перегрузки и дисфункции ПЖ по данным ЭХОКГ после проведения тромболитической терапии (%)

Исходные результаты МСКТ-АГ у всех пациентов подтверждали массивный характер ТЭЛА. У всех 82 пациентов (100%) через 24 ч после тромболитической терапии по данным МСКТ-АГ было зарегистрировано уменьшение объема тромботических масс (таблица 17, рисунок 3).

Индекс тяжести ТЭЛА по данным МСКТ-АГ после терапии в 1-й группе составил 13,1±10,3, во 2-й группе - 16,8±13 (p=0,11), что подтверждало высокую эффективность проведенной терапии в обеих группах.

Таблица 17 – Динамика результатов МСКТ-АГ после тромболитической терапии

Объем поражения легочного русла	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	p
До терапии	50,4±9,2	46,5±6,5	p=0,76
После терапии	13,1±10,3	16,8±13,0	p=0,89

Среднее уменьшение объема тромботических масс в группе проурокиназы – 62 %, в группе альтеплазы – 60 % (p=0,29) (рисунок 4). Между группами не установлено статистически значимых различий при сравнении по показателю восстановления кровотока: среднее количество баллов по данным МСКТ-АГ после тромболитической терапии в 1-й группе составил 14,6±12,7, во 2-й группе – 16,8±11,7 (p=0,89).

Оценка степени реканализации сосудов лёгких у большинства пациентов в обеих группах не выявила статистически значимых различий: среди пациентов, у которых отмечалось уменьшение объема тромботических масс более 90% (p=0,72), от 80 до 90% (p=0,26), от 65 до 80% (p=0,10), от 50 до 65% объема тромботических масс (p=0,49). Среди пациентов, у которых отмечено уменьшение объема тромботических масс менее 50% (p=0,008).

У большинства пациентов – в 71 случаях (86,5%) до тромболитической терапии тромботические массы выявлялись в обоих лёгких. Эмболия тромботическими массами легочного ствола была выявлена у 8 (9,75%), долевых – у 73 (89%) и сегментарных – у всех пациентов (100%). Эмболия правой легочной артерии встречалась в 1,5 раза чаще левой; нижнедолевые легочные артерии в 2 раза чаще, чем верхнедолевые. Одностороннее поражение отмечалось в 11 случ. (13,5%). В 7 случ. изменения локализовались только в правом лёгком, в 4 – только в левом. Тотальное поражение одного из лёгких (главные артерии, все долевые артерии) регистрировалось редко: в 2 случ. (2,4%).

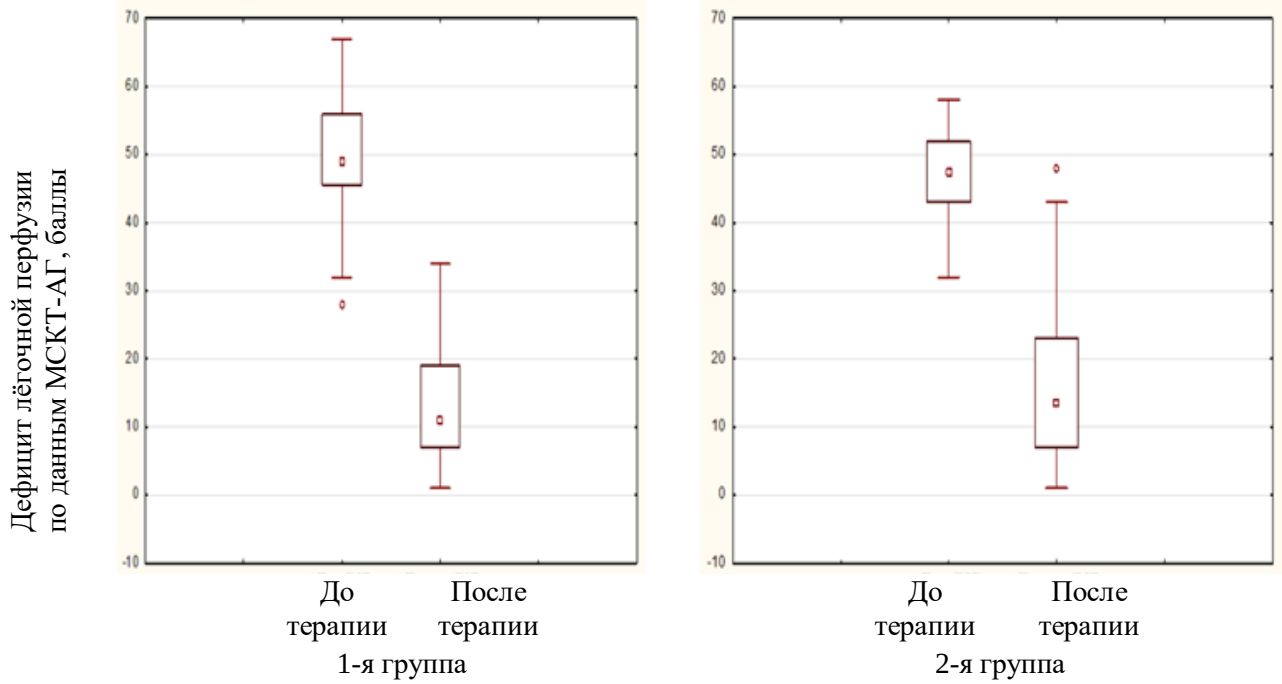

Рисунок 3 – Изменение лёгочной перфузии по данным МСКТ-АГ

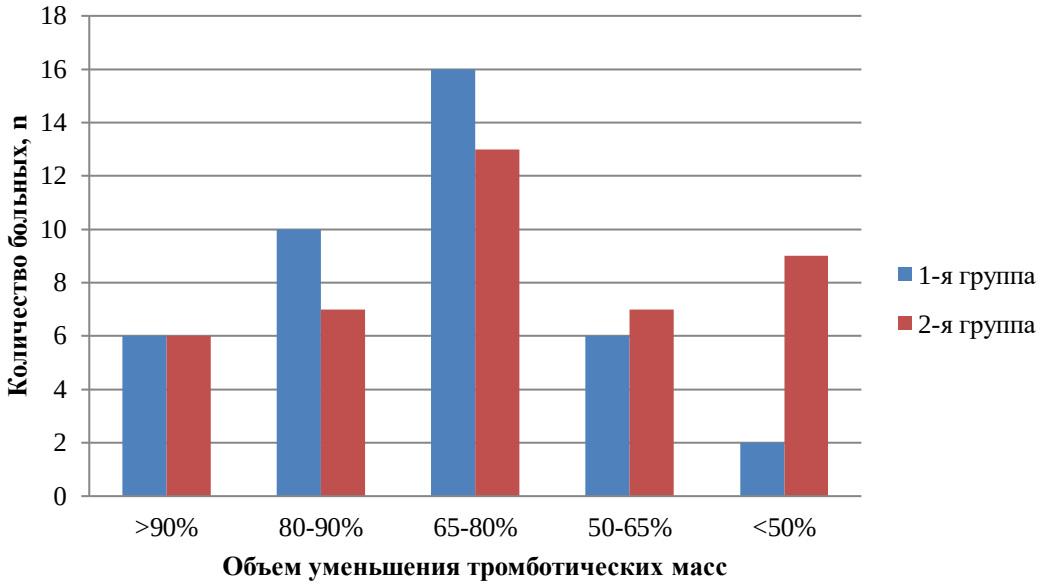

Рисунок 4 – Уменьшение объема тромботических масс после тромболитической терапии

Частота локализации патологических изменений для каждого из лёгочных сегментов, выраженная в процентах, представлена на рисунке 5.

Чаще других поражались сегменты S9 с обеих сторон: в 68% и 51% наблюдений; реже S3 справа и S7 слева: 27% и 21% соответственно. Сегменты S1, S2, S5, S7, S8, S9, S10 справа поражались справа чаще, чем слева. Причем S8 справа чаще поражался более чем в 2 раза.

Результаты динамического исследования проходимости легочных артерий после проведенной тромболитической терапии зафиксировали улучшение легочного кровообращения. У пациентов, которым проводилась терапия проурокиназой рекомбинантной, вне зависимости от давности массивной ТЭЛА, происходило одинаковое уменьшение объема тромботических масс при расчете по индексу тяжести ТЭЛА. У 38 чел. (90%) уменьшение объема тромботических масс составило более 50% (рисунок 6).

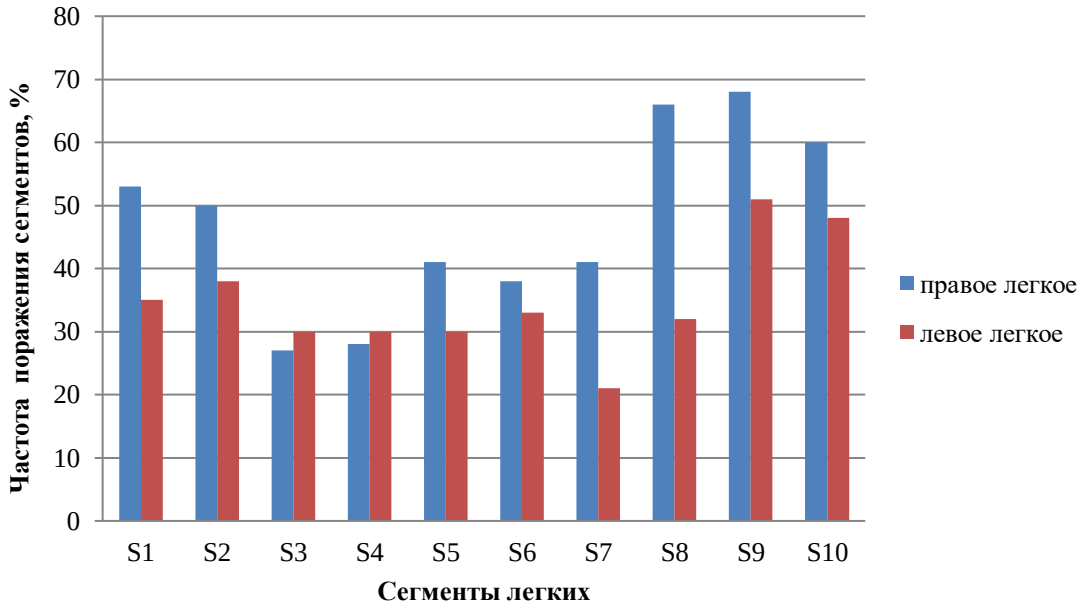

Рисунок 5 – Частота поражения легочных сегментов до проведения тромболитической терапии (%)

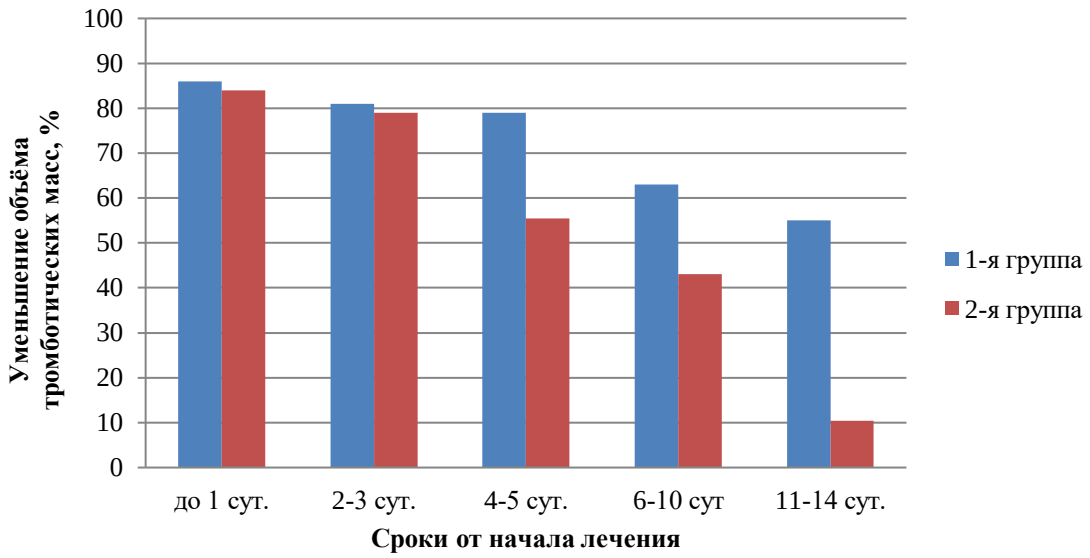

Рисунок 6 – Эффективность различных вариантов тромболитической терапии в зависимости от времени начала лечения от первых симптомов заболевания

Не было установлено преимущество одного тромболитика перед другим при начале лечения в первые 1-5 дней от развития симптомов заболевания. Уменьшение объема тромботических масс произошло в среднем на 81,25 % в 1-й группе и на 75% - во 2-й группе при расчете по индексу тяжести ТЭЛА (p=0,09). Однако, если лечение осуществлялось в период 5-14 суток от начала заболевания, то лучшие результаты были достигнуты на фоне введения проурокиназы: объем тромботических масс уменьшился в среднем на 64 % в 1-й группе, тогда как во 2-й группе - на 25% при расчете по индексу тяжести ТЭЛА (p=0,0001). У 3 пациентов 2-й группы (7,1%) с массивной ТЭЛА давностью более 10 сут. отмечалась незначительная положительная динамика: уменьшение объема тромботических масс не превышало 5 баллов.

Таким образом, наше исследование показало, что у большинства больных, которым проведена тромболитическая терапия, отмечается значительное уменьшение объема тромботических масс, реканализация главных и сегментарных артерий, что непосредственно и приводит к уменьшению систолического давления в легочной артерии, купированию одышки и тахикардии.

В нашем исследовании кровотечения с развитием постгеморрагической анемии различной тяжести были отмечены у 9 пациентов (11%), однако ни в одном из клинических случаев они не привели к летальному исходу (таблица 18).

Таблица 18 – Частота развития кровотечений на фоне тромболитической терапии у больных с массивной ТЭЛА

Степень тяжести кровотечения, TIMI	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	p
Минимальные	3 (7,5%)	4 (9,5%)	p=0,64
Умеренные	1 (2,5%)	1 (2,3%)	p=0,72
Большие	0 (0%)	0 (0%)	p=NaN

Суммарно частота значимых геморрагических эпизодов через 24 ч после тромболитической терапии составила 11% (10% в 1-й группе и 11,6 % во 2-й группе). Среди пациентов, которым проведен тромболизис альтеплазой отмечалась некоторая тенденция к увеличению минимальных и умеренных кровотечений.

В нашем исследовании встречались следующие геморрагические осложнения: желудочно-кишечные кровотечения, продолжительная макрогематурия, односторонний гемоторакс,

носовые кровотечения и кровотечения из слизистых полости рта, ограниченные гематомы мягких тканей (таблица 19). Внутричерепных кровоизлияний зарегистрировано не было.

Таблица 19 – Виды и частота кровотечений после тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА

Виды кровотечений	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=42)	p
Геморрагический инсульт	0	0	p=NaN
Желудочно-кишечные кровотечения	0	1	p=0,32
Односторонний гемоторакс	1	0	p=0,13
Макрогематурия (продолжительная)	1	0	p=0,32
Носовые кровотечения и кровотечения из слизистых полости рта	1	1	p=0,72
Ограниченные гематомы мягких тканей	1	2	p=0,58

В обеих группах выявлены низкоинтенсивные кровотечения, не сопровождаемые снижением уровня гемоглобина в серии анализов крови, у 17 пациентов (20,7%): носовые, кровоточивость десен, из мест пункций периферических вен, непродолжительная макрогематурия, ограниченные гематомы мягких тканей, не достигающие критериев минимальных кровотечений. У 1 пациентки (1,2%) на фоне менструального цикла отмечены обильные кровянистые выделения, не расцененные гинекологами как метроррагия.

Ограниченные гематомы мягких тканей, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина менее 110 г/л, а также ограниченные гематомы мягких тканей, не достигающие критериев минимальных кровотечений, регистрировались у 3 пациентов (3,65%), которым проводилась пункция и катетеризация бедренных вен с целью имплантации временного кава-фильтра (таблица 20).

Таблица 20 – Лабораторные данные на фоне ТЛТ у больных с ТЭЛА

Лабораторные данные	До терапии	После терапии
Анемия легкой степени (Hb<110 г/л)	7 (8,5%)	11 (13,4%)
Анемия средней тяжести (Hb<90 г/л)	0 (0 %)	5 (6,0%)

У 14 пациентов (17%) ТЛТ была проведена, несмотря на наличие относительных противопоказаний (недавнее оперативное лечение, анемия). У двух пациентов (2,4%) на 3-е сутки после оперативного лечения; у остальных (14,6%) - на 7-12-е сутки после оперативного лечения. Во всех данных клинических случаях кровотечений зарегистрировано не было, также не потребовалось проведения гемотрансфузий.

Заключение

Таким образом, несмотря на достижения современной кардиологии, идеального тромболитического препарата, обладающего высокой эффективностью реперфузии, низкой вероятностью реокклюзии, низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов, благоприятным влиянием препарата на летальность и низкой ценой, в настоящее время нет. Получено достаточно данных, показывающих эффективность альтеплазы и других фибринспецифичных препаратов по сравнению со стрептокиназой. Рекомбинантная проурокиназа не уступает по своей эффективности другим фибринспецифическим тромболитикам (альтеплазе).

Проведение тромболитической терапии всегда связано с определенными рисками развития не столько аллергических реакций, сколько, в первую очередь, массивных кровотечений, которые в некоторых случаях могут привести к летальному исходу. В связи с этим, алгоритм принятия решения по выбору реперфузии при ТЭЛА должен включать мультидисциплинарный подход, что эффективно реализуется в многопрофильном стационаре, имеющем круглосуточную кардиологическую службу, сердечно-сосудистую хирургию и анестезиологию-реанимацию.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми клиническими проявлениями у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии являются: одышка, шок или стойкая артериальная гипотензия, дилатация правого желудочка, легочная гипертензия более 40 мм рт.ст., снижение сатурации кислорода ниже 95%, повышение уровня тропонина Т.
2. Основными показателями оценки эффективности проведенной тромболитической терапии у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии являются: снижение летальности, купирование тяжелых циркуляторных и дыхательных нарушений, уменьшение тахикардии, одышки, снижение систолического давления в легочной артерии, уменьшение размеров правого желудочка, снижение индекса тяжести тромбоэмболии легочной артерии по данным компьютерной томографии – ангиографии уже в первые сутки лечения.
3. Тромболитическая терапия, как проурокиназой рекомбинантной, так и альтеплазой, одинаково эффективно уменьшает тахикардию, снижает систолическое давление в легочной артерии, уменьшает размеры правого желудочка. Объем тромботических масс по данным компьютерной томографии – ангиографии уменьшился в обеих группах практически одинаково. В подгруппе альтеплазы в большей степени отмечено уменьшение количества больных с тахипноэ, чем при использовании проурокиназы.
4. Эффективность тромболитической терапии, начатой в течение пяти суток от начала заболевания, проурокиназой рекомбинантной и альтеплазой сопоставимы. При более поздних сроках проведения тромболизиса предпочтительно использовать проурокиназу рекомбинантную, так как она приводит к более значимому уменьшению объема тромботических масс, чем при применении альтеплазы.
5. Частота геморрагических осложнений при проведении тромболитической терапии рекомбинантной проурокиназой и альтеплазой у пациентов в возрасте до 75 лет не превысила 11%. Безопасность применения обоих тромболитиков оказалась сопоставимой – больших кровотечений, приведших к летальному исходу или требующих гемотрансфузий, в нашем исследовании выявлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование индекса тяжести тромбоэмболии легочной артерии при проведении компьютерной томографии – ангиографии позволяет определять объём поражения лёгочного русла при тромбоэмболии легочной артерии, оценивать эффективность проводимой терапии, верифицировать рецидивы заболевания. Внедрение данного показателя в широкую клиническую практику позволит улучшить диагностику тромбоэмболии легочной артерии и объективизировать контроль за проводимой терапией.
2. В клинической практике отделений реанимации и интенсивной терапии необходимо нахождение в арсенале как альтеплазы, так и проурокиназы рекомбинантной для проведения тромболитической терапии больным с массивной тромбоэмболией легочной артерии в зависимости от сроков развития заболевания.
3. При коротком анамнезе массивной тромбоэмболии легочной артерии (менее пяти суток) могут использоваться как проурокиназа рекомбинантная, так и альтеплаза. При этом проведение тромболитической терапии в виде двухчасовой инфузии с использованием проурокиназы рекомбинантной в особо острых ситуациях менее удобно, чем инфузия альтеплазы по ускоренной схеме. При сроках тромбоэмболии легочной артерии от пяти до четырнадцати суток наиболее эффективным и безопасным препаратом является проурокиназа рекомбинантная, использование которой позволяет добиться большего лизиса тромботических масс в легочном русле, не увеличивая при этом количества малых и средних кровотечений.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Лечебная тактика в ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В.Мандрыка» Минобороны России и ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России соответствует Российским и международным рекомендациям. Положительными моментами применения тромболитической терапии являются: быстрый регресс симптомов, стабилизация функции гемодинамики и внешнего дыхания, снижение выраженности дисфункции правого желудочка, профилактика рецидива тромбоэмболии легочной артерии и повышение вероятности выживания в отдаленный период при сопоставлении с пациентами с консервативной стратегией лечения.

Неблагоприятные моменты тромболитической терапии существенны и включают в себя: геморрагические осложнения, потребность в гемотрансфузии. Накопленный опыт лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии отечественным рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа - проурокиназой рекомбинантной позволяет рекомендовать ее к дальнейшему клиническому применению у данной категории больных.

В условиях оптимизации затрат на дорогостоящее лечение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, тренда на импортозамещающие технологии, интерес к Российскому фибринселективному препарату будет и должен расти. Полученные результаты исследования должны помочь в разработке мер по совершенствованию диагностики, лечебной тактике пациентам с тромбоэмболией легочной артерии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зеленов, М.В. Возможности тромболитической терапии массивной тромбоэмболии легочной артерии различными тромболитиками/ М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Р.М. Линчак // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: Матер. XI Всеросс. науч.-практ. конф. – М., 2014.– С. 134.

2. Зеленов, М.В. Сравнительная безопасность тромболитической терапии альтеплазой и проурокиназой при массивной тромбоэмболии легочной артерии / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Р.М. Линчак // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: Матер. XI Всеросс. науч.-практ. конф.– М., 2014.– С. 134.

3. Зеленов, М.В. Сравнительная характеристика альтеплазы и проурокиназы при проведении тромболизиса массивной тромбоэмболии легочной артерии / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Р.М. Линчак // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015.– Т. 51, № 3.– С. 124–127.

4. Зеленов, М.В. Тромбоэмболия легочной артерии у женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Д.Н. Панфилов и др. // Клин. мед. – 2015.– Т. 93, № 10.– С.58–66.

5. Зеленов, М.В. Массивная тромбоэмболия легочной артерии: безопасность тромболитической терапии различными тромболитиками / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Р.М. Линчак // Тромбоз. Гемостаз. Реология. – 2016.– Т. 67, № 3.– С. 168.

6. Зеленов, М.В. Массивная тромбоэмболия легочной артерии: возможности тромболитической терапии различными тромболитиками / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Р.М. Линчак // Тромбоз. Гемостаз. Реология. – 2016. – Т. 67, № 3. – С. 169.

7. Зеленов, М.В. Влияние тромболитической терапии различными тромболитиками на показатели легочной гипертензии у больных с массивной ТЭЛА / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, А.В. Демьяненко // Лёгочная гипертензия: Матер. V Всеросс. конгр. – М., 2017. – С. 6.

8. Зеленов, М.В. Современные принципы диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников // Воен.-мед. журн.– 2017.– №3.– С. 37–50.

9. Зеленов, М.В. Успешная тромболитическая терапия пациентки с массивной тромбоэмболией легочной артерии в ранний послеоперационный период / М.В. Зеленов, Ю.В. Овчинников, Р.М. Линчак и др. // Воен.-мед. журн. – 2017. – №9. – С. 74–76.

Список сокращений

ГИ	геморрагический инсульт
ЛА	лёгочная артерия
МНО	международное нормализированное отношение
МСКТ-АГ	мультиспиральная компьютерная томография - ангиография
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСН	острая сердечная недостаточность
ПЖ	правый желудочек
ПП	правое предсердие
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
ТГВ	тромбоз глубоких вен
ТР	трикуспидальная регургитация
ТЭЛА	тромбоэмболия лёгочной артерии
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
Ф.К.	функциональный класс
ЭКГ	электрокардиография