ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХОТИНСКИЙ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в хирургической практике

14.01.17 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Кузнецов М.Р.

Москва 2020

Оглавление

Введение 5
Глава 1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: причины и предикторы ее развития, методы диагностики и лечения (обзор литературы) 10
Глава 2 Материал и методы исследования 32
Глава 3 Предпосылки определения и морфологические предикторы развития ХТЭЛГ 48
3.1 Предпосылки к определению предикторов развития ХТЭЛГ 48
3.2 Морфологические предикторы развития ХТЭЛГ 51
3.3 Тромболитическая и антикоагулянтная терапия в качестве предикторов ХТЭЛГ 54
3.3.1 Обоснование эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике развития ХТЭЛГ 58
3.3.2 Реканализация глубоких вен нижних конечностей на фоне антикоагулянтной терапии 62
Глава 4 Гемодинамические предикторы развития ХТЭЛГ 72
4.1 Поражение легочного артериального русла 72
4.2 Гемодинамические факторы риска ХТЭЛГ 74
Глава 5 Отношение шансов развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА 82
5.1 Отношение шансов развития ХТЭЛГ при оценке морфологических и гемодинамических параметров 83
5.2 Отношение шансов развития ХТЭЛГ при анализе сопутствующих заболеваний 87
5.3 Прогностический алгоритм развития ХТЭЛГ 91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 95
Выводы
Error! Bookmark not defined.07
Практические рекомендации 109
Список литературы
Error! Bookmark not defined.10

Список сокращений

АВК – антивитамин К

АПГ – ангиопульмонография

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВПС – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии

ДЛА – давление в легочной артерии

ДЛАср – среднее давление в легочной артерии

ИФФТ – илиофеморальный флеботромбоз

КПОС – катетеризация правых отделов сердца

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочные артерии

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПЖ – правый желудочек

ПТБ – посттромботическая болезнь нижних конечностей

РФП – радиофармпрепарат

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ТАП – тканевой активатор плазминогена

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

ТЭЭ – тромбэндартерэктомия

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЭХО-КГ – эхокардиография

Введение

Одной из основных проблем современной хирургии принято считать развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые часто нивелируют эффективность выполненных хирургических операций. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, ежегодно регистрируется около 80 000 новых случаев данного заболевания [7]. К ним относят тромбоз глубоких (ТГВ) и подкожных вен, тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА). Актуальность проблемы ВТЭО связана с их чрезвычайно высоким влиянием на здоровье и жизнь пациентов [43].

С клинических позиций тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей наиболее опасно при поражении глубоких вен. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек [7]. Следует сказать, что сам по себе тромбоз вен нижних конечностей (глубоких и, тем более, подкожных) не представляет опасности для жизни пациента (синяя флегмозия или венозная гангрена встречаются крайне редко). Непосредственная угроза жизни больного связана с ТЭЛА. Даже в случаях своевременного выявления ТГВ от легочной эмболии умирает 6% пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и больше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится своевременно в связи с нечеткой клинической картиной заболевания [36]. В таких случаях ТЭЛА может быть первым проявлением ВТЭО, но даже благополучный исход острого периода не означает, что проблема будет решена. В будущем периоде после тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей (ПТБ) или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Если в первом случае возникает глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических

язв и рецидива венозного тромбоза, то в случае с ХТЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, напрямую связанная с массивностью закупорки легочного русла [72]. Тяжелая ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [7].

Тем не менее в настоящее время нет четких критериев, которые могут убедительно свидетельствовать о степени развития ХТЭЛГ у того или иного конкретного больного после перенесенной ТЭЛА, а имеющиеся данные, встречающиеся в отечественных и зарубежных источниках, достаточно размыты и неконкретны.

Цель исследования

Определить предикторы развития ХТЭЛГ в хирургической практике.

Задачи исследования

1 Оценить роль различных сопутствующих заболеваний и длительности тромботического процесса в генезе развития ХТЭЛГ.

2 Определить связь локализации тромбов в нижних конечностях с возможным формированием после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий хронической постэмболической легочной гипертензии.

3 Выявить роль и вид тромболитической и антикоагулянтной терапии, влияющих на предотвращение развития ХТЛЭГ.

4 Оценить значение показателей статической и динамической эхокардиографии в качестве предикторов развития хронической легочной гипертензии.

5 Разработать клинико-инструментальный алгоритм выявления вероятного развития ХТЭЛГ.

Научная новизна

Оценены риски развития ХТЭЛГ в зависимости от той или иной сопутствующей патологии. Показано, что артериальная гипертензия 3-й степени и постинфарктный кардиосклероз могут влиять на развитие ХТЭЛГ. Доказано, что одним из важных факторов риска развития ХТЭЛГ является длительность тромбогенного анамнеза – длительность заболевания (с момента появления первых признаков тромбоза нижних конечностей) более 10 суток является крайне неблагоприятным признаком. Представлены доказательства того, что дистальная локализация тромбов в нижних конечностях является благоприятным фактором в плане не развития ХТЭЛГ, в то время как тромбоз поверхностной бедренной вены представляет собой крайне неблагоприятный прогностический признак.

Практическая значимость работы

Для уменьшения вероятности развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА предпочтительно применять для тромболитической терапии Урокиназу или Стрептокиназу, а при использовании Актилизе и Тромбофлюкса чаще формируется ХТЭЛГ. Среди антикоагулянтов следует отдавать предпочтение Ривароксабану по сравнению с антаганистом витамика К (АВК), что также ассоциируется с меньшим процентом развития хронической постэмболической легочной гипертензии. Высокая легочная гипертензия при ТЭЛА и регургитация трикуспидального клапана 3-й степени являются важными предикторами развития ХТЭЛГ в отдаленном периоде. Напротив, снижение давления в легочной артерии и трикуспидальной регургитации при лечении в стационаре с достижением нормальных или субнормальных значений, с гемодинамическим индексом 1,35 ед. и выше представляется благоприятным прогностическим фактором в плане не развития ХТЭЛГ.

Внедрение результатов

Результаты работы внедрены в повседневную практику хирургических отделений Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, ГКБ им. С.С. Юдина.

Материалы диссертации используются в преподавательской практике при проведении занятий со студентами, интернами и ординаторами на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены на V Научно-практической конференции «Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее» (Нижний Новгород, 2015), XII Съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015), XXI Съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016), XXII Съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2016), European Society for Vascular Surgery (ESVS) 32th Annual Meeting, Valencia, Spain, 25–28 September 2018, а также на совместной научно-клинической конференции кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова и сотрудников ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, входящих в международные научные базы Scopus и Web of Science.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста и иллюстрирована 34 рисунками, 7 таблицами. Список литературы включает 16 работ отечественных авторов и 125 иностранных публикаций, затрагивающих, преимущественно, последние 5 лет.

Глава 1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: причины и предикторы ее развития, методы диагностики и лечения (обзор литературы)

Существует два принципиально различных варианта исхода у больных, перенесших тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА) [11, 96, 107]. Полное выздоровление больных наступает только в тех случаях, когда происходит дезобструкция легочного русла либо путем эмболэктомии, либо под влиянием фибринолитической и антикоагулянтной терапии. Также иногда происходит спонтанное восстановление проходимости легочных артерий, что сопровождается нормализацией гемодинамики малого круга кровообращения. Если тромбоэмболы не лизируются, то формируется персистирующая окклюзия (полная или частичная – стеноз) артерий, которая может приводить к хронической легочной гипертензии.

О переходе заболевания в хроническую стадию можно говорить при сохранении постэмболических изменений в легочном артериальном русле через 3 месяца с момента эмболии. Вероятность нормализации легочного кровообращения и функции правого отдела сердца в последующие сроки минимальна [4].

Практические врачи недостаточно знакомы с данной патологией. До сих пор тромбоэмболические поражения легочных артерий обнаруживали чаще всего во время аутопсии. Если больных и госпитализировали в лечебные учреждения, то уже при декомпенсации сердечной деятельности и в основном в терапевтические отделения. Правожелудочковая недостаточность, обусловленная механическим препятствием в легочных сосудах, плохо поддается медикаментозной коррекции. Среди всех причин хронического легочного сердца на долю тромбоэмболии приходится 4–10% случаев [75].

Наблюдения показывают, что хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) развивается у 15% больных, перенесших тромбоэмболию крупных легочных артерий [138]. Прогноз у данного контингента больных крайне неблагоприятный. При персистирующей окклюзии легочного ствола и его главных ветвей продолжительность жизни, как правило, не превышает 3–4 лет. Очень часто от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности умирают люди молодого и среднего возраста, не отягощенные до развития тромбоэмболии никакими другими заболеваниями.

Успехи сердечно-сосудистой хирургии привели к тому, что диагностика постэмболических окклюзионно-стенотических поражений легочных артерий стала насущной клинической необходимостью, так как была доказана принципиальная возможность нормализации уровня давления в малом круге кровообращения путем хирургической дезобструкции васкулярного русла легких [6, 13].

Классификация ХТЭЛГ

Для объективизации клинического состояния пациентов в зависимости от выраженности легочной гипертензии В.С. Савельевым [9] была предложена рабочая классификация легочной гипертензии: I степень – систолическое давление 31–50 мм рт. ст.; II степень – 51–75 мм рт. ст.; III степень – 76–100 мм рт. ст. и IV степень – более 100 мм рт. ст.

В тоже время существуют новые Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Данный документ базируется на Национальных рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) от 2013 г., рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА, одобренных Европейским обществом кардиологов в 2014 г., а также рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, принятых

Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г. [10, 42, 74].

ХТЭЛГ – прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [42, 72, 135]. ХТЭЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку потенциально излечима с помощью хирургического метода [42, 93, 105]. Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются:

- критерии прекапиллярной ЛГ: среднее ДЛА (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС); давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.;

- ЛСС > 2 ед. Вуда (все гемодинамические параметры должны измеряться в покое);

- наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные ЛА);

- эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3-х месяцев в лечебных дозировках [42, 72, 135].

Эпидемиология

Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире отсутствуют. По данным зарубежных наблюдений, среди всех форм ЛГ на долю ХТЭЛГ приходится всего 1,5–3% [42]. ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой ТЭЛА с частотой развития 0,1–9,1% в течение первых 2-х лет после перенесенного эпизода [72, 104, 105]. Предполагается, что истинная распространенность

ХТЭЛГ значительно выше. У 50–60% больных с ХТЭЛГ в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной острой ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и оценку истинной заболеваемости и распространенности [42, 72]. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 12–24 месяцев после перенесенной острой ТЭЛА, хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии. Диагноз ХТЭЛГ чаще устанавливается в возрасте 45–60 лет [72]. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза по данным Национального регистра составляет (45,8±13,7) года. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. У детей данная патология встречается редко. Без лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при ДЛАср в диапазоне от 31 до 40 мм рт. ст. составляет 50%; при ДЛАср от 41 до 50 мм рт. ст. – 20%; при ДЛАср более 50 мм рт. ст. – 5% [10, 42, 74].

Особенности патогенеза

Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ до настоящего времени остается до конца не изученным. При исследовании возможного генетического субстрата не выявлено специфических мутаций, ответственных за развитие заболевания. Основой патобиологических процессов являются тромбы, не подвергшиеся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей ЛА [42, 74]. Начальное повышение ДЛА вызывает развитие вторичных сосудистых изменений. Ремоделирование микроциркуляторного русла легких способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии

повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и сердечная недостаточность. Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболизиса. Однако в ходе проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими острую ТЭЛА, при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии (ВПС) и компьютерной томографии (КТ) легких обнаруживаются значительные нарушения перфузии – у 57 и 52% больных соответственно [83, 130]. При скрининге ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 2–44% пациентов выявляются признаки повышения ДЛА и/или перегрузки ПЖ. Спустя 12 месяцев после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) более 50 мм рт. ст. в период острого эпизода и степенью сужения легочного сосудистого русла 50–60% [46, 74].

Некоторые авторы отмечают, что в отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [74, 104]. Связано это, возможно, с тем, что морфологическим субстратом ХТЭЛГ может служить генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных веществ, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких ЛА и артериол. ТЭЛА или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ [72, 74, 81]. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило,

обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов [93, 105].

Изменения ЛА при ХТЭЛГ можно условно разделить на два компонента. Первый компонент включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно прикрепленных к сосудистой стенке ЛА эластического типа. Эти тромбы могут полностью закрывать просвет или образовывать различной степени стенозы, сети и тяжи. Второй компонент включает изменения мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В неокклюзированных областях может развиваться неотличимая от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) артериопатия, включая формирование плексиформных поражений [42, 74]. Степень выраженности указанных компонентов может быть различной. Преобладание изменений в крупных артериях свидетельствует о «классической» – технически операбельной форме ХТЭЛГ. Доминирование второго компонента характерно для дистальной формы заболевания, которая считается неоперабельной.

Тем не менее следует сказать, что постэмболические поражения сосудистого русла легких могут стать причиной тяжелых гемодинамических расстройств и привести к повышению давления в малом круге кровообращения [28, 35, 63, 125]. Как известно, в норме сосудистая сеть легких обладает значительными резервными возможностями и оказывает в 8–10 раз меньшее сопротивление потоку крови, чем сосуды большого круга кровообращения [112, 140]. Благодаря особенностям строения легочного сосудистого русла у здоровых людей, увеличение сердечного выброса в 2–3 раза приводит лишь к незначительному повышению давления в легочном стволе [20, 122]. В

условиях хронической артериальной окклюзии ЛГ является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание жизненно необходимого объема кровообращения.

Гипертензия малого круга кровообращения развивается не у всех больных со стенозами и окклюзиями легочных артерий. В 8% случаев постэмболического поражения сосудов легких уровень давления в малом круге кровообращения в состоянии покоя находится в пределах нормы [54]. Величина ангиографического индекса в этой группе пациентов не превышает 16 баллов. Стабилизации легочного кровообращения благоприятствуют такие факторы, как дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), неизмененные реологические свойства крови, нормальный уровень элиминации норадреналина в легких и сбалансированная активация депрессорных вазоактивных систем [32].

У большинства пациентов с окклюзионно-стенотическими изменениями крупных сосудов выявляется ЛГ. Гипертрофированный правый желудочек может генерировать высокое систолическое давление, иногда превышающее системное (до 160 мм рт. ст.) [1, 15].

В условиях ХТЭЛГ происходит перестройка кровообращения и в большом круге, направленная на поддержание необходимого уровня системного давления за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления, которое превышает нормальное значение в 2–5 раз [16]. Несмотря на это, средние показатели давления в аорте длительное время не претерпевают существенных изменений.

Увеличение сопротивления малого круга кровообращения у больных с рассматриваемой патологией обусловлено тремя основными факторами [44]:

1) постэмболической обструкцией артерий;

2) легочной вазоконстрикцией;

3) вторичными морфологическими изменениями периферических легочных сосудов.

Выраженность расстройств легочной гемодинамики в основном определяется фактором механической окклюзии сосудов. Так, между систолическим давлением в легочном стволе и значением ангиографического индекса Миллера имеется тесная связь [53]. Крайне тяжелые расстройства легочного кровообращения (уровень систолического давления более 90 мм рт. ст.) развиваются у больных с вовлечением в патологический процесс легочного ствола и/или обеих легочных артерий, у которых индекс Миллера больше 26 баллов [71, 90].

Менее тяжелые гемодинамические изменения в малом круге кровообращения отмечаются при поражении периферических легочных артерий и окклюзии одной из главных легочных артерий с интактным сосудистым руслом другого легкого (максимальное давление обычно не превышает 60 мм рт. ст.) [40]. Окклюзия главной ЛА в сочетании с поражением периферических сосудов противоположного легкого приводит к более серьезным гемодинамическим расстройствам (уровень давления повышается до 65–75 мм рт. ст.) [110].

У больных с предшествующими заболеваниями сердца и легких в анамнезе при прочих равных условиях отмечаются более выраженные изменения гемодинамики [121]. ХТЭЛГ может быть следствием как однократной, так и повторной (чаще) эмболии [113]. Рецидивирующая ТЭЛА обычно приводит к более серьезным гемодинамическим последствиям [89].

У исследователей нет единой точки зрения на процесс формирования хронической окклюзии легочного ствола и его главных ветвей после перенесенной тромбоэмболии. Многие авторы обращают внимание на отсутствие в анамнезе таких больных клинических признаков массивной легочной эмболии [30, 40, 95]. Это одна из главных причин плохого выявления ХТЭЛГ. Между тем известно, что массивная ТЭЛА может протекать субклинически, без яркой симптоматики [98, 116]. Многочисленные ангиографические исследования убедительно показали,

что тромбоэмболию клинически правильно диагностируют только у 1/3 пациентов [50, 56]. Большинству обследованных больных, страдающих ХТЛГ, в других лечебных учреждениях в течение нескольких лет ставили некорректный диагноз [49].

У некоторых больных заболевание развивается исподволь, манифестируя постепенно нарастающей одышкой [45]. Хроническая окклюзия центральных легочных артерий формируется вследствие вторичного тромбоза, распространяющегося в центральном направлении от расположенных на периферии тромбоэмболов [48]. Другие авторы объясняют развитие тромботического процесса гипертензионным повреждением эндотелия легочных артерий [64]. Такая трактовка патологического процесса в отдельных случаях действительно может объяснить клинически незначимое течение заболевания, а также постепенный и прогрессирующий рост легочного артериального давления.

Кроме этого, точно количественно оценить степень сужения ЛА довольно сложно. Применяемые методики, даже рентгеноконтрастные, не лишены элементов субъективизма, и полученные результаты могут трактоваться различными исследователями неоднозначно [78]. Для оценки гемодинамической значимости поражения можно ориентироваться на величину систолического градиента давления, обусловленного стенозом [100].

Прогрессирование легочной гипертензии происходит постепенно, по мере увеличения срока существования постэмболического поражения легочных артерий [127]. Длительное повышение давления приводит к гемодинамическому «повреждению» сосудов вне зон постэмболической окклюзии, вызывая вторичные органические изменения – гипертрофию медии и пролиферацию интимы [87]. В результате этого легочно-артериальное русло превращается в систему не просто фиксированного, а постоянно увеличивающегося сопротивления, поддержание эффективного

кровотока в которой становится возможным только путем генерации все более и более высокого давления [101]. Вторичные морфологические изменения в ЛА, происходящие под влиянием гипертензионного воздействия, в начале заболевания потенциально обратимы. На поздних стадиях развиваются необратимые органические поражения сосудистого русла легких [111].

Хроническое сужение или окклюзия легочных ветвей приводят к изменениям бронхиальных артерий. Морфологические исследования показали, что формирование бронхиально-легочных артериальных анастомозов происходит дистальнее уровня постэмболической окклюзии [117]. Не вызывает сомнения, что в условиях хронической постэмболической обтурации легочных сосудов развитие бронхиального коллатерального кровотока играет положительную роль, так как сохраняется жизнеспособность тканей пораженного легкого и не происходит тотальной облитерации периферических сосудов дистальнее зоны поражения [134].

У больных с ХТЭЛГ вследствие нарушения перфузионно-вентиляционных отношений и падения сердечного выброса развивается артериальная гипоксемия [82]. Адаптационной реакцией организма на хроническую гипоксию является развитие синдрома гипервязкости крови [65]. В основе его лежат активация эритропоэза, увеличение количества циркулирующих эритроцитов и ухудшение их вязко-эластических свойств. Между вязкостью крови и значением показателей легочно-артериальной гемодинамики имеется тесная зависимость. Степень вязкости крови определяется главным образом объемом поражения сосудов легких и в меньшей степени – длительностью заболевания [79]. Повышенная вязкость крови способствует возрастанию сосудистого сопротивления [118].

Клиническая семиотика

ХТЭЛГ легко заподозрить при наличии анамнестических указаний на острый тромбоз вен нижних конечностей, осложненный ТЭЛА [19, 22, 25, 76]. Следует учитывать такие признаки легочной эмболии, как приступ удушья, боли в грудной клетке (за грудиной или в области сердца), коллапс, кратковременную потерю сознания, приступ кашля с кровохарканьем. К сожалению, интерпретация анамнестических сведений довольно часто представляет значительные трудности, типичные проявления легочной эмболии могут отсутствовать [29].

На основании данных анамнеза можно выделить несколько возможных вариантов течения заболевания. Примерно у 60% больных на первый план выходят клинические признаки рецидивирующей инфарктной пневмонии (плевральные боли, приступы удушья, повышение температуры тела, кашель, кровохарканье), т.е. проявления легочного синдрома [57]. Длительное, плохо поддающееся стандартному лечению упорное течение пневмонии эмболического генеза у этих больных может наводить на мысль о наличии хронического обструктивного заболевания или рака легкого [26]. Развитие повторных инфарктов легочной паренхимы может быть обусловлено как повторной эмболизацией малого круга кровообращения, так и дистальным распространением вторичного тромбоза в системе легочных артерий [77].

Кардиальный синдром доминирует в клинической симптоматике в 35% случаев ХТЭЛГ, поэтому приходится проводить дифференциальный диагноз с хронической ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и миокардитом [103]. Помимо одышки у больных отмечаются боли за грудиной и в области сердца, которые усиливаются, а иногда возникают при физической нагрузке и, как правило, уменьшаются после приема нитроглицерина [124]. Они обусловлены недостаточным кровоснабжением гипертрофированного миокарда правого желудочка. В

5% случаев начало заболевания характеризуется постепенным нарастанием одышки и прогрессированием других признаков сердечно-легочной недостаточности, поэтому больных многократно обследуют с подозрением на врожденные или приобретенные пороки сердца и миокардит [129].

Тяжесть состояния пациентов целиком определяется величиной обструктивного поражения артериального русла легких, выраженностью гипертензии малого круга кровообращения, функциональным состоянием правых отделов сердца и степенью дыхательной недостаточности [60].

Постоянный клинический признак ХТЭЛГ – одышка, которая, как известно, считается проявлением дыхательной или кардиальной недостаточности [23]. Выраженность ее указывает на состояние механизмов компенсации. В тех случаях, когда одышка проявляется в покое, отмечается существенное снижение насыщения кислорода в артериальной крови и сердечного выброса. Кроме того, регистрируется высокое систолическое легочно-артериальное давление – более 80 мм рт. ст. [58]. Больные с данной патологией плохо переносят физические нагрузки из-за значительного нарастания давления в малом круге кровообращения [128].

Помимо одышки 40% больных с легочной гипертензией III–IV степени (систолическое давление выше 75 мм рт. ст.) предъявляют жалобы на кашель [61]. Приступы последнего провоцируются физической нагрузкой. При этом периодически может появляться кровохарканье (у 25% больных) [131]. Развитие кровохарканья и обильного легочного кровотечения связано с разрывом бронхолегочных артериальных коллатералей. Кровохарканье возможно и при формировании легочных инфарктов, которые диагностируют не только рентгенологически, но и клинически – по возникновению болей в грудной клетке, усиливающихся при дыхании, субфебрильной температуре и аускультативным проявлениям [139].

Цианоз кожных покровов лица и шеи отмечается у пациентов с тяжелой артериальной гипоксемией (PaO_2 меньше 60 мм рт. ст.). Он обусловлен дыхательной недостаточностью, низким сердечным выбросом и шунтированием крови через открытое овальное окно [132]. В тех случаях, когда систолическое легочно-артериальное давление превышает 75 мм рт. ст., можно обнаружить набухание шейных вен, которое в 20% случаев сопровождается их пульсацией, обусловленной несостоятельностью трехстворчатого клапана [141].

У некоторых больных с центральной локализацией постэмболического стеноза определяется систолический шум над проекцией легочных артерий, который проводится в межлопаточную область [137]. Нарушения сердечного ритма для этого заболевания не типичны. Плохим прогностическим признаком служит брадикардия, которая характерна для терминальной стадии легочной гипертензии [136].

В диагностике ХТЭЛГ большое значение имеют признаки перенесенного периферического венозного тромбоза. Обнаружить посттромботические изменения (отек, трофические расстройства, вторичное варикозное расширение вен) на нижних конечностях удается в 80% случаев [133].

Несмотря на отсутствие достоверных патогномоничных симптомов ХТЭЛГ, можно выделить комплекс клинических признаков, который позволяет с большой долей вероятности предположить ее наличие. В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с анамнезом перенесенной тромбоэмболии в систему ЛА [72, 74]. Необходимо принимать во внимание следующее:

- относительно молодой возраст больных (чаще до 45–50 лет);
- отсутствие тяжелой предшествующей сердечно-легочной патологии;
- эпизоды, подозрительные на ТЭЛА в начале заболевания;

- прогрессирующую одышку;
- признаки правожелудочковой недостаточности;
- скудную аускультативную симптоматику, отражающую состояние сердца и легких;
- признаки перенесенного периферического венозного тромбоза.

Итак, клинические проявления постэмболической легочной гипертензии часто мало специфичны и могут наблюдаться при различных заболеваниях сердца и легких. Основным, а иногда и единственным признаком заболевания является прогрессирующая одышка. Выраженность физикальной симптоматики определяется объемом поражения артериального русла малого круга кровообращения, степенью легочной гипертензии, тяжестью нарушений газообмена и функциональным статусом ПЖ сердца. Отсутствие клинической картины ПТБ нижних конечностей не исключает указанную патологию. Окончательный диагноз можно поставить только с помощью специальных методов исследования.

Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается функциональный класс (ФК) и проводится тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) [59]. Для характеристики тяжести ХТЭЛГ, так и как для формы ЛГ, используется функциональная классификация (ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения. ТШХ – это простой, дешевый тест, имеющий прогностическое значение. Расстояние, пройденное в ТШХ, обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время ТШХ указывает на повышенный риск смерти. Расстояние,

пройденное в ТШХ, служит главным критерием оценки («первичной конечной точкой») в большинстве многоцентровых исследований у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ [16]. При планировании дополнительных исследований у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников тромбоэмболии часто затруднен, требует значительных затрат и не приводит к желаемому результату. В большинстве случаев помимо исследования вен нижних конечностей рекомендуется УЗИ органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (особенно в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен).

Диагностика постэмболических поражений легочных артерий

Больным после перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов рекомендуется проведение ЭхоКГ. При выявлении признаков ЛГ по данным ЭхоКГ и подозрении на наличие ХТЭЛГ больных рекомендуется направлять в Экспертный центр для дополнительного обследования и решения вопроса об операбельности [11]. Каждый пациент с ЛГ неясного происхождения должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) легких (планарные изображения как минимум в 6 проекциях в режиме SPECT) является методом скрининга ХТЭЛГ и рекомендуется для исключения заболевания, так как чувствительность значительно превышает таковую при КТ [106]. При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен. При невозможности проведения ВПС существенную роль может сыграть сочетанное выполнение перфузионной сцинтиграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы ит.д. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ.

Двухмерная эхокардиография в ряде случаев позволяет получить прямое изображение тромбов в просвете легочного ствола и его проксимальных ветвей [121]. Интенсивность отражения эхосигналов зависит от степени организации тромботических масс, поэтому легче выявлять кальцинированные тромбы. При непосредственной визуализации плотных тромбов можно сделать заключение о характере поражения и степени обтурации просвета сосуда [73]. Ультразвуковое сканирование всегда необходимо дополнять допплерографией, которая дает дополнительную диагностическую информацию, в частности позволяет уловить изменения спектральных характеристик кровотока в зонах расположения тромбов [38]. Регистрация турбулентного потока крови в крупных артериальных магистралях подтверждает стенотический характер их поражения [43].

Основным методом выявления окклюзионно-стенотических изменений легочных артерий клиницистами признана ангиопульмонография [36], которая вносит решающий вклад в их топическую диагностику. Любое указание на наличие центральной формы ХТЭЛГ диктует необходимость ее выполнения. Вопрос о возможности проведения рентгеноконтрастного исследования решают после катетеризации сердца и оценки выраженности гемодинамических нарушений [16]. Легочная ангиография противопоказана больным с декомпенсированным легочным сердцем [43].

Как известно, к типичным ангиографическим проявлениям легочной эмболии в острой стадии заболевания относится центральный дефект наполнения [50]. Через 3–6 месяцев с момента эмболизации тромбы подвергаются соединительнотканной трансформации и плотно срастаются с интимой, что обусловливает возникновение на ангиограммах стенозов легочных артерий [71]. В ряде случаев при длительном течении заболевания ангиографическая картина может напоминать врожденные аномалии, когда в центре магистральных сосудов выявляются

перегородки, делящие просвет артерии на несколько каналов [107]. В таких случаях только характерный анамнез, тромбоэмболические изменения других легочных сосудов и наличие признаков перенесенного ранее венозного тромбоза вен нижних конечностей позволяют правильно интерпретировать данные рентгеноконтрастного исследования [90]. Диагноз постэмболического поражения легочного русла достоверен только на основании прямых ангиографических признаков [137].

Не менее важным специфическим ангиографическим признаком постэмболической окклюзии является симптом «ампутации» сосуда, который чаще всего определяется на уровне долевых и сегментарных ветвей дистальнее постэмболического стеноза. Полная окклюзия главной легочной артерии встречается относительно редко. Оценить состояние субсегментарных и более мелких сосудов при стенотических изменениях магистральных легочных артерий можно с помощью суперселективного ангиографического исследования.

Малотравматичным методом оценки проходимости легочно-артериального русла является дигитальная субтракционная ангиография [110].

В диагностике хронических постэмболических поражений центральных легочных артерий помогает мультисперальная компьютерная томография [87]. Кроме того, данные компьютерной томографии позволяют оценить выраженность склеротических изменений легочной ткани.

Магнитно-резонансная томо-ангиография (МРТ-ангиография) [56, 107] также хорошо зарекомендовала себя в плане определения степени распространения легочной обструкции до уровня субсегментарных артерий. Однако этот метод не может дать точных параметров гемодинамики правых отделов сердца и малого круга кровообращения, необходимых для определения оптимального срока хирургического лечения.

Определенное диагностическое значение имеет обнаружение во время зондирования сердца градиента систолического давления между легочным стволом и дистальными сосудами легких вследствие выраженного постэмболического стеноза [98].

В диагностическом арсенале при ХТЭЛГ должны находиться также и неинвазивные методики, позволяющие ориентировочно судить о состоянии легочно-артериального русла, которые можно использовать и в амбулаторных условиях. Безопасным исследованием считается радионуклидное перфузионное сканирование [107], которое следует применять у всех больных с подозрением на это заболевание. Отсутствие характерных перфузионных нарушений исключает эмболическую причину хронического легочного сердца. Вместе с тем при радионуклидном исследовании появляется возможность дифференцировать первичную легочную гипертензию, при которой на сканограммах обнаруживают диффузное «лоскутное» накопление радиофармпрепарата по периферии легких.

Перспективным методом топической диагностики постэмболического поражения центральных легочных артерий является фиброангиопульмоноскопия [77].

Резюмируя данные по диагностике ХТЭЛГ, следует сказать следующее: МРТ, двухэнергетическая КТ, АПГ также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью близкой к классической сцинтиграфии. Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы сцинтиграфии и КТ, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого по отношению к другим структурам грудной клетки. МСКТ-ангиография является следующим этапом диагностического алгоритма, она показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным ВПС легких [10, 11, 42, 85].

КТ-АПГ не заменяет собой перфузионное исследование легочной ткани, однако может внести дополнительный вклад в оценку состояния долевых и сегментарных ЛА, а также служит, наряду с инвазивной АПГ, важным диагностическим методом при решении вопроса об операбельности больного. В то же время следует отметить, что недопустимо делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ. Для определения тактики лечения проводится инвазивное исследование – катетеризация правых отделов сердца и АПГ. Селективная АПГ остается «золотым стандартом» диагностики для верификации ХТЭЛГ [93, 104, 106]. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических аспектов катетеризация правых отделов сердца (КПОС) и АПГ, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики – ключевые моменты в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции ТЭЭ.

Метод селективной АПГ, несмотря на свою высокую информативность, имеет ряд объективных ограничений. Более точный топический диагноз может быть поставлен при совокупном анализе инвазивной АПГ с данными КТ-АПГ (в ряде случаев с 3D-реконструкцией). Анализ результатов двух исследований одновременно позволяет почти полностью исключить возможные ошибки.

Таким образом, диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выявлении следующих критериев, полученных по меньшей мере через 6 месяцев после начала эффективной антикоагулянтной терапии:

1 ДЛАср ≥ 25 мм рт. ст. при ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.

2 ЛСС более 2 ед. Вуда.

3 Как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным ВПС легких или обструкция ветвей ЛА по данным КТ-ангиографии или инвазивной АПГ.

В целом следует сказать, что острая ТЭЛА является несомненным пусковым механизмом развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические указания на перенесенный эпизод имеются менее чем у 50% пациентов с верифицированным диагнозом. Поэтому в зарубежных исследованиях тщательно изучались факторы, ассоциированные с развитием ХТЭЛГ, – это демографические, специфические особенности перенесенной острой ТЭЛА, сопутствующая патология и маркеры наследственной тромбофилии. К независимым факторам риска (ФР) развития ХТЭЛГ относятся перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимулятора (ЭКС), гормональная терапия, онкологические и хронические воспалительные заболевания [123].

Кроме этого, существуют и другие факторы риска развития ХТЭЛГ. В частности, крупный дефект перфузии (массивная ТЭЛА), молодой возраст, идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов), повторная ТЭЛА. Имеют значение и плазменные ФР, ассоциированные с ХТЭЛГ: антифосфолипидный синдром, гемоглобинопатии, тромбофилии. В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10%) и/или антифосфолипидные антитела (20%). Повышенную активность VIII фактора – белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, обнаруживают у 39% больных ХТЭЛГ [59]. Для пациентов с ХТЭЛГ характерна II, III или IV группа крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда, и VIII фактора [130, 135]. Нарушения фибринолиза нехарактерны. Если традиционными ФР развития венозных тромбоэмболий являются дефицит антитромбина, белков С и S, дефицит V фактора и плазминогена, то при изучении указанных факторов у больных ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с идиопатической ЛГ и здоровыми добровольцами различий между группами выявить не удалось [81]. При анализе ФР развития ХТЭЛГ в

период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали, как уже говорилось выше, молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА [104, 106]. При этом наследственная тромбофилия или анамнестические указания на перенесенный венозный тромбоз не связаны с формированием ХТЭЛГ. Недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 месяцев после перенесенной ТЭЛА вид терапии в период острой ТЭЛА (тромболитики или гепарины) не влиял на частоту возникновения заболевания в последующие годы [72, 74, 81].

Несмотря на перечисленные факторы риска развития ХТЭЛГ, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет четких критериев, позволяющих при поступлении пациента с ТЭЛА в стационар предполагать развитие у него хронической легочной гипертензии, прогнозировать риск и долю каждого фактора в генез данного тяжелого заболевания. Правильная оценка предикторов ХТЭЛГ может позволить проводить наиболее оптимальное лечение еще в остром периоде, максимально снизив вероятность возникновения тяжелой постэмболической легочной гипертензии.

С 50-х годов прошлого столетия для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двухсторонней тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии – потенциально излечивающая операция. Операция позволяет значительно снизить легочно-сосудистое сопротивление и проявления правожелудочковой недостаточности. Все пациенты с подозрением на ХТЭЛГ должны проходить детальное обследование с целью возможности применения хирургического вмешательства. Абсолютным показанием для тромбэндартерэктомии является наличие доступных хронических проксимально расположенных тромбов, подтвержденных данными

ангиопульмонографии. Огромное значение для достижения положительных результатов при данном виде оперативного вмешательства играют серьезное дооперационное обследование пациентов, наличие определенного хирургического опыта и грамотное ведение в послеоперационном периоде.

Операция абсолютно показана:

1) при доказанном тромбоэмболическом генезе ЛГ проксимального типа;

2) при легочно-сердечной недостаточности III–IV ФК;

3) при повышении легочно-сосудистого сопротивления более 300 дин/с/см$^{-5}$;

4) при среднем давлении в ЛА более 25 мм рт. ст. в состоянии покоя.

Начиная с 1970-х годов во всем мире было сделано более 4 тыс. легочных тромбэндартерэктомий. Процент смертности при таких оперативных вмешательствах колеблется от 4,4 до 24% [13]. Операция проводится в условиях искусственного кровообращения, кардиоплегической остановки сердца и глубокой гипотермии [13].

Глава 2 Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (главный врач А.В. Свет) на кафедре Факультетской хирургии № 1.

В исследование был включен 281 пациент. При этом 210 из них поступили в клинику с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА с 2013 по 2017 г. Кроме этого, в отдельном исследовании участвовал 71 больной, перенесший ИФФТ, в котором анализировалась степень реканализации глубоких вен в зависимости от вида антикоагулянтной терапии и вторичной профилактики ВТЭО. Наблюдение за пациентами, участвовавшими в отдельном исследовании, проводилось в течение одного года. Клиническое и инструментальное обследование у них выполнялось через 10 суток, 1, 3, 6 и 12 месяцев. Более подробная характеристика этих пациентов, методов обследования и лечения будет представлена в гл. 3.

Пациенты, поступившие с клиникой ТЭЛА, в дальнейшем были вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот момент ХТЭЛГ, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа была представлена 45 пациентами, у которых при контрольном обследовании были выявлены признаки ЛГ; во 2-ю группу вошли 165 больных без признаков ХТЭЛГ. В 1-й группе было 26 (57,78%) мужчин и 19 (42,22%) женщин. Во 2-й группе присутствовало 93 (56,36%) мужчин и 72 (43,64%) женщин. Возраст пациентов в 1-й группе был от 32 до 72 лет (в среднем 51,12$\pm$12,44) лет, во 2-й – от 31 до 74 (в среднем 53,41$\pm$10,11) лет. При этом возраст мужчин в 1-й группе составил от 32 до 70 (в среднем 50,12$\pm$11,74) лет, женщин – от 33 до 72 (в среднем 52,75$\pm$13,40) лет. Во 2-й группе возраст мужчин был от 31 до 71 года (в среднем 49,87$\pm$10,65), женщин – от 33 до 74 (в среднем 53,55$\pm$11,77) лет (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Пол и возраст больных с ТЭЛА (N = 210)

Группы больных	Пол				Возраст	
	Мужчин		Женщин		Мужчин	Женщин
	Абс.	%	Абс.	%		
1-я (ХТЭЛГ)	26	57,78	19	42,22	50,12±11,74	52,75±13,40
2-я (без ХТЭЛГ)	93	56,36	72	43,64	49,87±10,65	53,55±11,77
Всего	119	56,67	91	43,33	51,12±12,44	53,41±10,11

Среди сопутствующих заболеваний, имеющихся у пациентов при первичном поступлении в стационар с диагнозом ТЭЛА, была проведена оценка возможности каждого из них внести свой вклад в развитие ХТЭЛГ. В первую очередь были проанализированы те сопутствующие заболевания, которые, согласно литературным данным, могли влиять на формирование ХТЭЛГ [11].

В частности, была проанализирована частота операций в анамнезе на органах брюшной полости. В 1-й группе она были выполнена у 6 (13,33%) больных (2 холецистэктомии, 2 аппендэктомии, 1 ушивание прободной язвы 12-перстной кишки и 1 резекция желудка по поводу язвенной болезни). Во 2-й группе оперативные вмешательства в прошлом осуществлялись у 17 (10,30%) пациентов (5 аппендэктомий, 6 холецистэктомий, 2 ушивание прободной язвы 12-перстной кишки, 1 по поводу проникающего в брюшную полость ножевого ранения, 2 по поводу спаечной кишечной непроходимости после аппендэктомии и 1 по поводу заворота сигмовидной кишки). Согласно данным литературы [10], перенесенная в анамнезе спленэктомия может являться одним из факторов, способствующих развитию ХТЭЛГ, в связи с развивающимся тромбоцитозом, однако ни у одного больного обеих групп данная операция в анамнезе не выполнялась.

Гипертонической болезнью страдали 37 (82,22%) пациентов 1-й и 132 (80,00%) 2-й группы.

При этом 1-я степень заболевания в 1-й группе встречалась в 10 (27,03%), 2-я – в 12 (32,43%), 3-я – в 15 (40,54%) случаях. Во 2-й группе 1-я степень гипертонической болезни была выявлена у 49 (37,12%), 2-я – у 52 (39,39%), 3-я – у 31 (23,48%) больного.

Сахарный диабет 2-го типа встречался у 6 (13,33%) больных 1-й и у 15 (9,09%) 2-й группы. Во всех случаях он был компенсирован.

Различными формами ишемической болезни сердца страдали 9 (20,00%) пациентов 1-й и 31 (18,79%) 2-й группы. Инфаркт миокарда перенесли в прошлом 6 (13,33%) больных 1-й и 7 (4,24%) 2-й группы.

Фибрилляцией предсердий страдали 4 (8,89%) пациента 1-й и 8 (4,85%) 2-й группы.

При первичном поступлении у всех больных состояние оценивалось как «тяжелое», в связи с наличием, как уже говорилось выше, массивной или субмассивной ТЭЛА и не имело достоверных отличий в группах.

Инфарктная пневмония наблюдалась в 38 (84,44%) случаях 1-й и 136 (82,42%) 2-й группы.

В качестве хирургической профилактики рецидива ТЭЛА 3 (6,67%) пациентам 1-й и 6 (3,64%) больным 2-й группы был установлен противоэмболический кава-фильтр.

Количество беременностей (до момента выявления ТЭЛА) в 1-й группе составило от 0 до 5 (в среднем 2,13$\pm$0,41), родов (до момента выявления ТЭЛА) от 0 до 3 (в среднем 1,74$\pm$0,14). Во 2-й группе беременность наблюдалась от 0 до 6 (в среднем 2,68$\pm$0,55), роды – от 0 до 4 (в среднем 1,98$\pm$0,25).

Травматологический анамнез (перелом лодыжки, сильные ушибы, повреждение связочного аппарата нижних конечностей) имелся у 12 (26,67%) пациентов 1-й и 41 (24,85%) 2-й группы. Ни у одного из пациентов не было в анамнезе более тяжелых травм.

Онкологический анамнез был выявлен у 4 (8,89%) больных 1-й и 10 (6,06%) 2-й группы. Среди них был рак молочной железы и толстой кишки.

Однако на момент исследования у всех у них прошло более 5 лет после установки онкологического диагноза, комплексного курса лечения и они были сняты с учета в онкодиспансере. Пациентов с активным раком на момент первичного поступления в хирургическое отделение с ТЭЛА не были включены в исследование.

Некоторым больным удалось провести исследование на врожденную тромбофилию. В 1-й группе данное обследование проводилось у 21 (46,67%) пациента, во 2-й – у 73 (44,24%). Ни в одном случае не было выявлено тромбофилий, таких как дефицит антитромбина, дефицит протеина С, резистентность фактора Va к активированному протеину С, мутация фактора V (Лейден), мутация протромбина (20210A), патология метаболизма метионина – (гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия). У 4 (8,89%) человек из 1-й группы были обнаружены гетерозиготные тромбофилии: полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) и повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI). Эти же гетерозиготные тромбофилии были выявлены у 5 (3,03%) пациентов 2-й группы. В этой же группе были обнаружены и другие гетерозиготные тромбофилии: у 3 (1,82%) высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), у 4 (2,42%) – дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA), у 2 (1,21%) – снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и у 3 (1,82%) – снижение уровня витамин K-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора. В общей сложности во 2-й группе гетерозиготные тромбофилии были выявлены у 17 (10,30%) больных. У всех остальных пациентов обеих групп признаков тромбофилии обнаружено не было.

Критерии включения пациентов в исследование

1 Пациенты, перенесшие субмассивную или массивную ТЭЛА.

2 Пациенты, имеющие острый тромбоз в системе нижней полой вены.

3 Пациенты, получавшие в острый период тромболитическую и/или аникоагулянтную терапию и, в дальнейшем, вторичную антикоагулянтную тромбопрофилактику.

4 Пациенты, соблюдающие назначенный режим вторичной антикоагулянтной тромбопрофилактики.

Критерии исключения пациентов из исследования

1 Пациенты с активным раком, находящиеся под наблюдением у онколога.

2 Пациенты, страдающие декомпенсированными формами артериальной гипертензии, сахарного диабета, выраженными нарушениями функции почек, печени и др.

3 Пациенты, не соблюдающие режим лечения и вторичной тромбопрофилактики.

4 Пациенты, злоупотребляющие алкоголем.

Методы обследования

В проведенном исследовании применялись следующие методы обследования больных:

- анамнестический;
- клинический;
- лабораторный;
- инструментальный;
- статистический.

Анамнестический метод

Осмотр пациента начинался со сбора анамнеза. У больных выяснялся характер жалоб, давность их возникновения, локализация и продолжительность. Также фиксировался пол, возраст, рост и вес больного.

Наиболее часто при первичном поступлении пациенты предъявляли жалобы на одышку в покое или при небольшой физической нагрузке, распирающие боли в нижних конечностях, голенях, их отечность. Особое внимание уделялось клиническим проявлениям венозного тромбоза и перегрузке правых отделов сердца. При повторной госпитализации также отмечались жалобы на одышку, отечность нижних конечностей, наличие трофических расстройств.

Отмечались также сопутствующие заболевания, которые могли привести к развитию ХТЭЛГ.

Клинический метод

Клинический осмотр больных проводили в соответствии со стандартной схемой обследования пациентов, страдающих сосудистой патологией. При осмотре особое внимание уделяли цвету и температуре кожи. При наличии отека измерялась разница диаметров голеней на трех уровнях: в нижней, средней и верхней третях. При обращении пациента с трофическими язвами фиксировалась их локализация и размеры. При обследовании пациентов выполнялась аускультация легких, сердца, осматривалась шейно-воротниковая зона на предмет выбухания шейных вен.

Лабораторный метод

Из лабораторных методов в план обследования входили общий анализ крови (акцентировали внимание на количестве лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов) и мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, сахар крови и определение липидного профиля), коагулограмма, также у пациентов определяли группу крови с фенотипированием.

Инструментальный метод

Из инструментальных методов диагностики использовали ультразвуковое ангиосканирование (рисунки 2.1, 2.2). Техническое оснащение включало в себя аппарат HD 11 фирмы Philips с линейными датчиками 7–10 МГц и конвексными датчиками 3,5–5 МГц (зав. отделением канд. мед. наук В.М.Куликов).

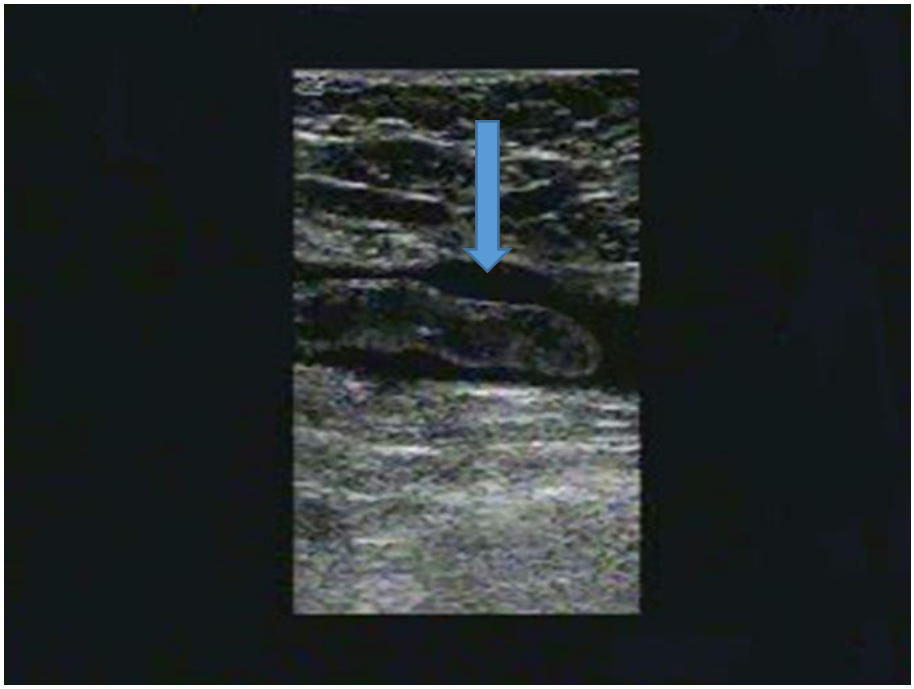

Рисунок 2.1 – Ультразвуковая ангиосканограмма – флотирующий тромб бедренной вены (указан стрелкой)

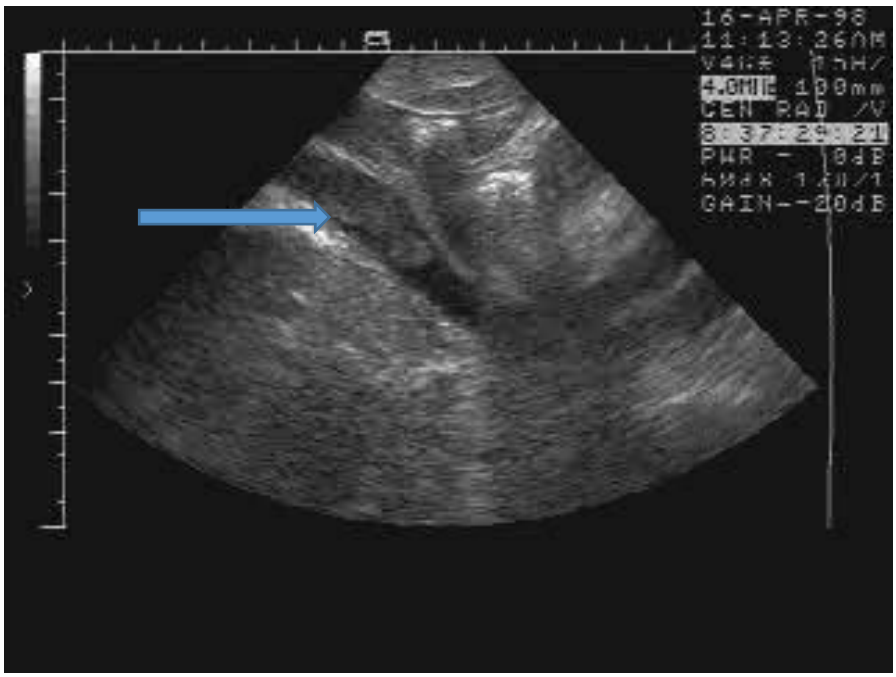

Рисунок 2.2 – Ультразвуковая ангиосканограмма – флотирующий тромб подвздошной вены (указан стрелкой)

Эхо-КГ (рисунок 2.3) выполняли на аппарате Vivid E90 фирмы General Electric (США).

Рисунок 2.3 – ЭХО-КГ

Для выполнения рентгенконтрастной ангиографии использовалась установка Axiom Artis фирмы Siemens (Германия) с применением цифровой субтракционной техники обработки изображения (зав. отделением – канд. мед. наук М.А. Масленников).

Для введения рентгенконтрастного вещества применялся автоматический инжектор Mark V (США), при этом скорость введения варьировала от 4 до 14 мл/с. В качестве рентгенкотрастного вещества использовался неионный препарат «Юнигексол» (Unique Pharmaceutical Laboratories).

Для неинвазивного ангиографического обследования в качестве методики, альтернативной прямой артериографии, использовали мультиспиральную компьютерную томоангиографию (МСКТ) (зав. отделением – канд. мед. наук Э.Г. Кошелев).

МСКТ была выполнена 62 пациентам на 160-срезовом мультидетекторном компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion DRIME (Япония). Зоны интереса контрастировались болюсным введением контрастного вещества «Омнипак 350».

Данное исследование проводилось путем введения в локтевую вену йодсодержащего контрастного препарата «Омнипак 300» и «Омнипак 350» в объеме 2,0 мл/кг массы со скоростью 0,3–0,5 мл/с. КТ-сканирование с внутривенным болюсным контрастированием проводили с толщиной срезов 1,5–2,5 мм. Методика выполнялась в артериальную фазу без задержки, область сканирования от правого желудочка до легочных артерий. Во всех случаях исследования плотность контрастирования колебалась от 140 до 280 ед. н.

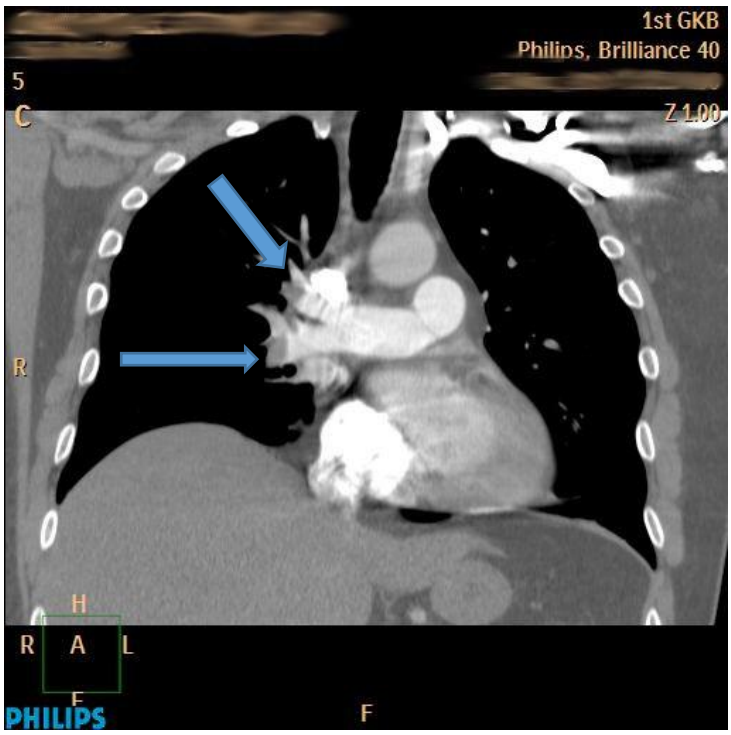

Рисунок 2.4 – МСКТ-ангиограмма легочных артерий с внутривенным контрастным усилением (тромбоэмболы указаны стрелками)

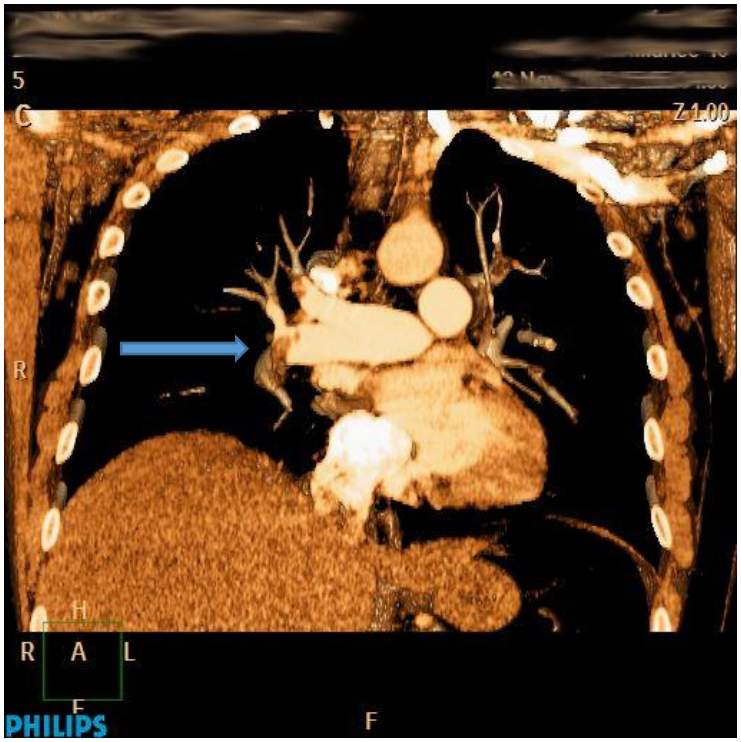

Рисунок 2.5 – МСКТ-ангиограмма легочных артерий. 3D-изображения с внутривенным контрастным усилением и трехмерной реконструкцией изображения (тромбоэмболы указаны стрелками)

Контрастное вещество вводили автоматическим инжектором в дозе 100–150 мл с задержкой 10–12 с.

По завершению исследования выбирались зоны интересов для построения 3D-объекта (рисунки 2.4, 2.5). Для анализа и объемной обработки данных собирались точки с рентгенплотностью 100–500 ед. Хаунсфилда, соответствующие костным тканям и контрастированным сосудам.

Для оценки состояния легочного кровотока и пульмонарного резерва на микроциркуляторном уровне использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратом Теоксим99m Tc-HMPAO (зав. отделением д-р мед. наук, проф. А.В. Каралкин), которая, как известно, является высокоинформативным методом исследования перфузии легких у больных разных возрастных групп с различными вариантами острого и хронического поражения легочных артерий [5, 13]. Обработка данных включала в себя качественный и количественный анализ томограмм, при этом сравнивали распределение и накопление РФП в различных отделах легких (верхняя и нижняя доли слева, верхняя, средняя и нижняя доли справа). Величину перфузии в том или ином сегменте рассчитывали как процентное отношение к кровотоку в референтной (эталонной) зоне.

Гамма-камера (рисунок 2.6) – сцинтиляционная камера, регистрирующая гамма излучения. В сцинтилляторе гамма-камеры поглощенные или рассеянные гамма-кванты преобразуются в фотоны видимого излучения. Фотоумножители преобразуют световую вспышку в сцинтилляторе в импульс тока. Амплитуда импульса пропорциональна поглощенной в сцинтилляторе энергии гамма-кванта, поэтому возможно отделение вспышек от гамма-квантов с энергией, характерной для используемого маркера, от фотона. Применение сборки фотоумножителей позволяет осуществить восстановление координат вспышки и, таким образом, измерить пространственное распределение маркера в теле пациента.

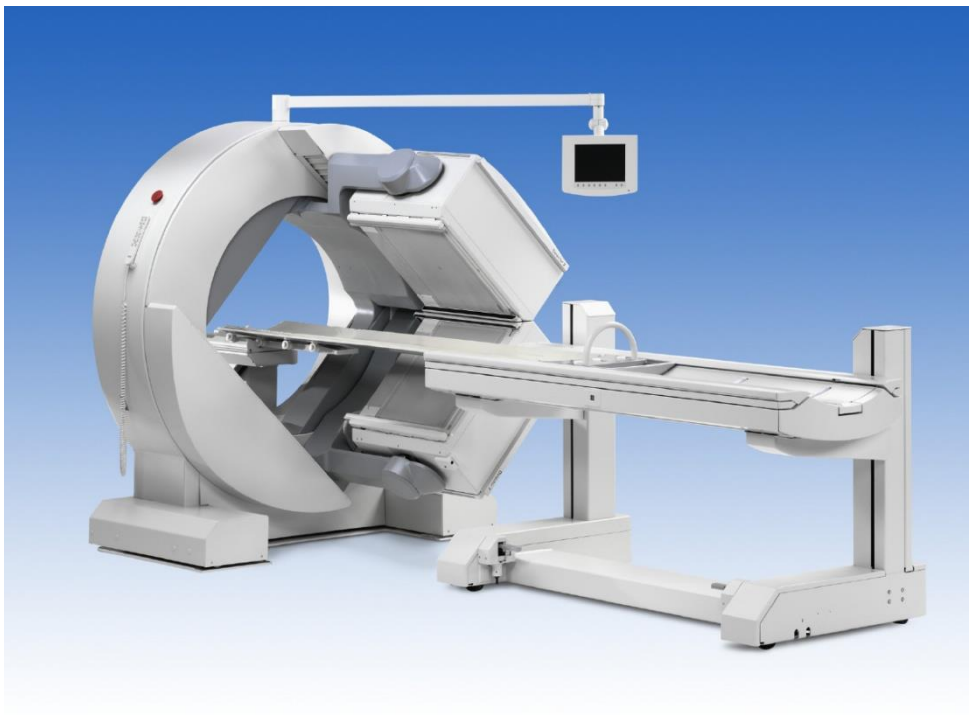

Рисунок 2.6 – Гамма-камера

Данное исследование проводили на двухдетекторной гамма-камере ECAM фирмы Siemens (Германия). Для визуализации легочной перфузии использовался теоксим, 99mTc, который вводился внутривенно струйно в дозе 8 мБк на 1 кг (в зависимости от массы тела человека). Особенностью теоксима, 99mTc-HMPAO является способность его накопления и распределения в веществе легких пропорционально пульмонарному кровотоку, что позволяет проводить визуализацию перфузии. Начало исследования (сканирование легких), как правило, выполнялось через 10–15 мин от начала введения РФП, проводилось в статическом режиме в течение 30–35 мин, число проекций – 32 для каждого датчика при обработке детектора 180˚. Время сбора информации в среднем составляло 40^{II} на каждую проекцию (счет на 1 позицию от 40 000 до 70 000).

На рисунке 2.7 представлено покадровое изображение томосцинтиграмм легких в норме.

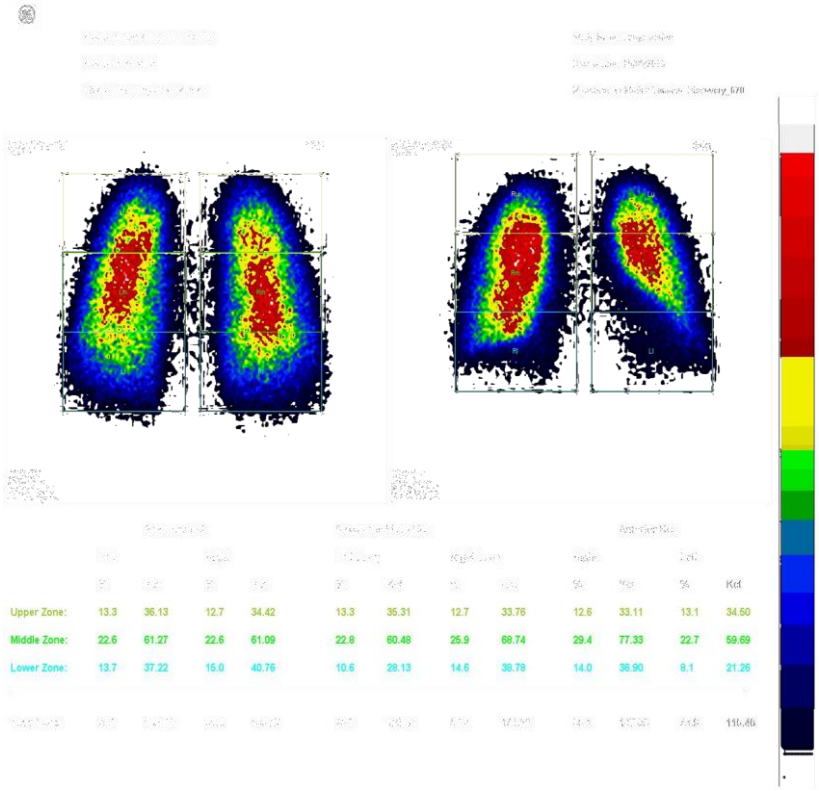

Рисунок 2.7 – Перфузионная сцинтиграмма легких в норме

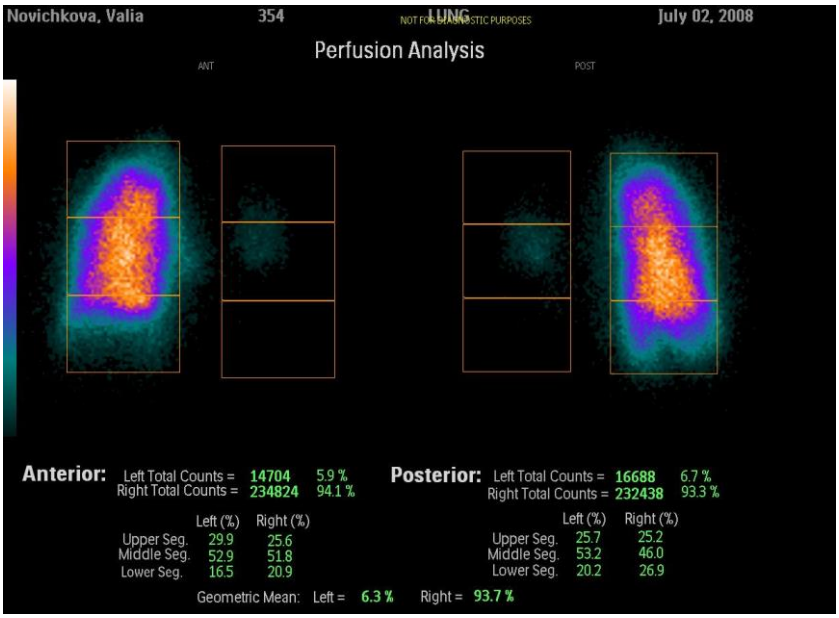

Рисунок 2.8 – Легочная ассиметрия

В процессе обработки результатов необходимо обращать внимание на форму изображения легких и контуры каждого среза, а также равномерность распределения РФП.

Выявленная легочная ассиметрия (рисунок 2.8) должна быть подтверждена количественно. Более того, проводились оценка равномерности накопления и распределения РФП в легочных тканях, а также сравнение накопления РФП в обоих легких и отдельных частях (доли и сегменты).

При расчете региональных показателей легочного кровотока величина рМК в каждой области интереса была выражена как процент от области с максимальным уровнем кровотока. Также с помощью данного метода производился посегментный анализ исследуемых зон легочной ткани и сравнение сегментов правого и левого легких (рисунок 2.9).

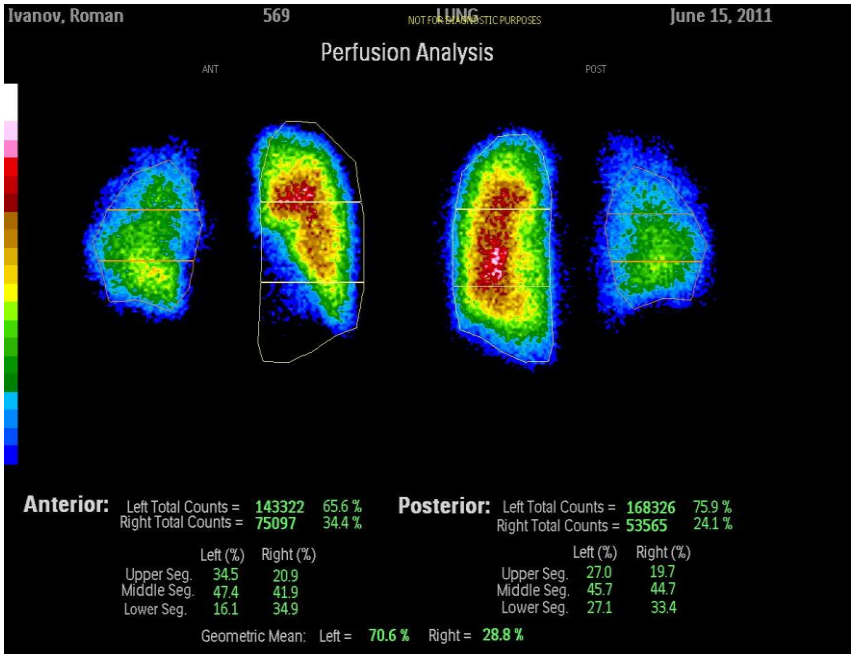

Рисунок 2.9 – Посегментный анализ перфузии легких

С помощью ОФЭКТ можно выявить нарушение перфузируемых зон легких и сравнить их с эталоном (рисунок 2.10).

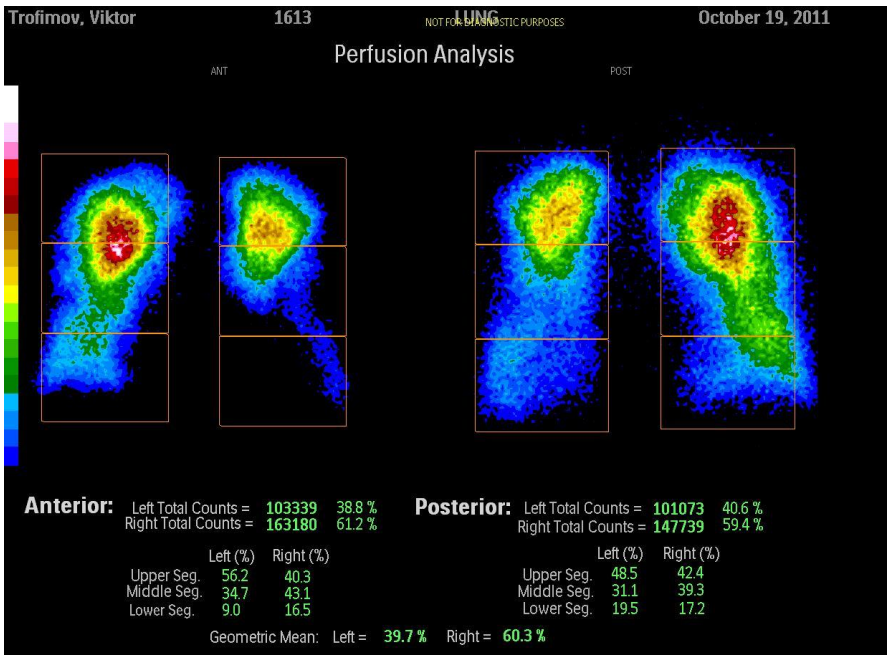

Рисунок 2.10 – Нарушение перфузии легочного русла

Таким образом, ОФЭКТ является методом, позволяющим на практике осуществить топическую оценку состояния микроциркуляции, регионарного легочного кровотока и функционального резерва пульмонарного русла. Этот метод в настоящее время широко применяется для диагностики острых и хронических нарушений легочного кровообращения, определения прогноза у больных с хроническими нарушениями кровообращения, тактики лечения и контроля эффекта проводимой терапии.

Диагностическое использование радионуклидов и меченых соединений не только отображает анатомо-топографическую структуру исследуемых объектов, но и представляет собой метод функциональной визуализации, под которым подразумевается возможность вычисления объема функционирующей ткани органа путем суммирования объемных элементов, формирующих изображения срезов органа. Регистрация излучения с помощью специальной радиодиагностической аппаратуры в процессе и по окончании распределения радиоактивной «метки» в организме пациента позволяет количественно оценить функциональную активность исследуемого объекта и обеспечивает его визуализацию [5, 13]. В связи с этим следует

отметить самостоятельную клиническую ценность ОФЭКТ, учитывая тот факт, что функциональные нарушения при заболеваниях легких часто предшествуют структурным изменениям.

Таким образом, перфузионная ОФЭКТ легких имеет широко признанное клиническое применение, в том числе при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ. Этот метод обычно добавляет ценную информацию для клинического ведения пациентов с широким спектром поражений легких, помогая в диагностике, выборе тактики лечения и отслеживания пациентов.

Статистический метод

Обработку данных производили с применением программы Statistica 12.0, StatSoft, Inc. Для проверки нормальности распределения в совокупности был использован тест Шапиро–Уилка. Сравнение количественных показателей из совокупностей с нормальным распределением выполняли с помощью t-теста Стьюдента для двух зависимых и независимых выборок. Количественные данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$).

При отличном от нормального распределения данных для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных для двух независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Для оценки значимости различий между выявленным в результате исследования количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы использовался критерий хи-квадрат (критерий Пирсона).

Глава 3 Предпосылки определения и морфологические предикторы развития ХТЭЛГ

3.1 Предпосылки к определению предикторов развития ХТЭЛГ

Последние десятилетия характеризовались бурным внедрением в клиническую медицину новых технологий исследования больного. В результате современная клиническая медицина базируется на большом количестве диагностических исследований, в результате которых врач получает столь большой объем данных, который трудно проанализировать достаточно полно даже у одного пациента. Еще более сложное положение возникает в научных исследованиях, когда анализируются данные многих больных. Современные медицинские исследования включают в себя изучение многих клинических, патофизиологических, биохимических, морфологических, иммунологических аспектов проблемы, а также их сопоставление при разных видах заболеваний и разных способах лечения. Каждый из методов исследования описывается множеством признаков, взаимосвязи которых образуют сложные переплетения, а имеющихся знаний о системе недостаточно для того, чтобы априори сформулировать вероятностно-статистическую модель.

С теми же проблемами столкнулся автор диссертации и в своем исследовании, поскольку возникла необходимость изучения взаимосвязи и влияния друг на друга различных параметров до и после лечения пациентов с тромбоэмболией легочных артерий.

Далее будут представлены результаты исследований, проанализированные и интерпретированные посредством различных методов прикладной статистики и группового анализа данных, что позволило выявить прогностические факторы развития ХТЭЛГ, оценить прогностическую значимость каждого из них, сформировать на основе полученных данных прогностический алгоритм, позволяющий выявить пациентов,

предрасположенных к развитию ХТЭЛГ. Также полученные данные позволили глубже проникнуть в суть патологических процессов, обусловливающих формирование ХТЭЛГ у больных, перенесших ТЭЛА.

Как уже было сказано выше, для выявления прогностических факторов развития ХТЭЛГ были проанализированы взаимосвязи различных показателей. В частности, оценены возраст больных, длительность заболевания, эмболоопасность тромба, локализация тромбоза, варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, наличие тех или иных сопутствующих заболеваний и тромбофилии, различные гемодинамические показатели эхокардиографии, степень поражения легочного русла, определяемое посредством МСКТ-ангиографии и сцинтиграфии и многое другое.

В общей сложности было проанализировано 99 параметров с учетом их возможного влияния на развитие ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

При этом все 210 пациентов, участвовавших в исследовании, как говорилось во второй главе, были разделены, в зависимости от исхода в отдаленном периоде после перенесенной ТЭЛА на 2 группы.

Первую группу составили 45 пациентов, у которых после перенесенной ТЭЛА развилась ХТЭЛГ.

Вторая группа была представлена 165 больными без признаков ХТЭЛГ. Следует отметить, что в исследовании включены только те пациенты, которые поступили в клинику с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. В связи с этим, были исключены больные с другими видами хронической легочной гипертензии. Этим данное исследование заметно отличалось от многочисленных работ, посвященных хронической легочной гипертензии, в которых анализировались пациенты по одному лишь фактору наличия ЛГ. В связи с обилием причин, которые могут привести к высокому давлению в ЛА большинство больных, участвовавших в этих исследованиях, не имели никакого отношения к перенесенной ТЭЛА, поэтому автору было сложно оценить влияние тромбоэмболии на развитие данной патологии. Напротив, в

данной работе все пациенты, принявшие в ней участие, поступили с подтвержденным диагнозом массивной или субмассивной ТЭЛА, не имея в анамнезе каких-либо признаков хронической легочной гипертензии другого генеза. Именно поэтому можно по окончании данного исследования определенно говорить о возможности развития ХТЭЛГ под влиянием тех или иных факторов, выявленных при первичном поступлении пациентов.

С учетом комплексности поставленной задачи, большого числа разнородных признаков процесс анализа данных, как уже было сказано выше, был разделен на ряд последовательных этапов. Результат каждого предыдущего этапа создавал базу для последующего, сужая круг поиска достоверных прогностических факторов до наиболее значимых из них.

Для облегчения восприятия информации не будем в данной работе подробно останавливаться на описании механизмов математического анализа и применении различных методов прикладной статистики. Отметим лишь, что сущность первого этапа заключалась в предварительном исследовании анализируемых данных, выявлении возможных ошибок, получении описательных статистик и проверке гипотез о равенстве средних значений в обеих группах больных.

На втором этапе для исключения ошибок и повышения достоверности результатов, помимо параметрического представления, были использованы непараметрические методы, поскольку в живом объекте процессы не всегда протекают по законам нормального распределения, и, ограничившись лишь ими, можно потерять и неверно интерпретировать значительную часть данных.

В ходе третьего этапа с помощью методов классификации были выделены достоверные прогностические факторы возникновения ХТЭЛГ, определен удельный вес каждого из признаков в формировании прогноза. При этом благоприятные признаки получили положительные значения удельного веса, неблагоприятные – отрицательные. Если при суммировании прогностического веса всех признаков как благоприятных, так и

неблагоприятных сумма была больше или равнялась нулю, то отдаленный прогноз для такого больного в отношении развития ХТЭЛГ считался благоприятным, если меньше нуля – неблагоприятным.

На четвертом этапе с помощью методов кластер-анализа проведена качественная оценка полученных результатов, что позволило определить соотношение роли разных групп факторов в развитии ХТЭЛГ. Подробнее о результатах каждого из этапов будет сказано ниже.

3.2 Морфологические предикторы развития ХТЭЛГ

Проведенный математического анализа позволил выявить ряд факторов, влияющих на формирование ХТЭЛГ.

Одним из таких факторов можно считать длительность заболевания, а именно сроки возникновения тромбоза. Как правило, давность возникновения острого тромбоза глубоких вен выяснялась анамнестически при физикальном осмотре пациентов во время их поступления с ТЭЛА в хирургический стационар. В данном случае был ориентир на клинические проявления ОВТ (отек, цианоз, распирающие боли в нижних конечностях), возникающие у больных за несколько суток до развития ТЭЛА и оставшиеся незамеченными на амбулаторном этапе. При тщательном сборе анамнеза обычно эти проявления начала тромботического процесса в нижних конечностях у большинства пациентов удавалось ретроспективно выявить, однако в 16 случаях (7,62%) не удалось определить точное начало развития ОВТ нижних конечностей, и первые проявления заболевания начинались непосредственно с ТЭЛА. Поскольку эти анамнестические данные могли ввести в заблуждение в отношении манифестации заболевания, в том числе из-за когнитивных особенностей больных, и привести к неправильной интерпретации данных, то этих пациентов не анализировали с точки зрения начала формирования тромботических масс в нижних конечностях.

Данное исследование показало, что пациенты, у которых в процессе наблюдения не развилась ХТЭЛГ, давность развития тромбов в венах нижних конечностей составила (8,16±1,13) суток, в то время как у больных с ХТЭЛГ – (13,70±2,05) суток (p = 0,015, рисунок 3.1).

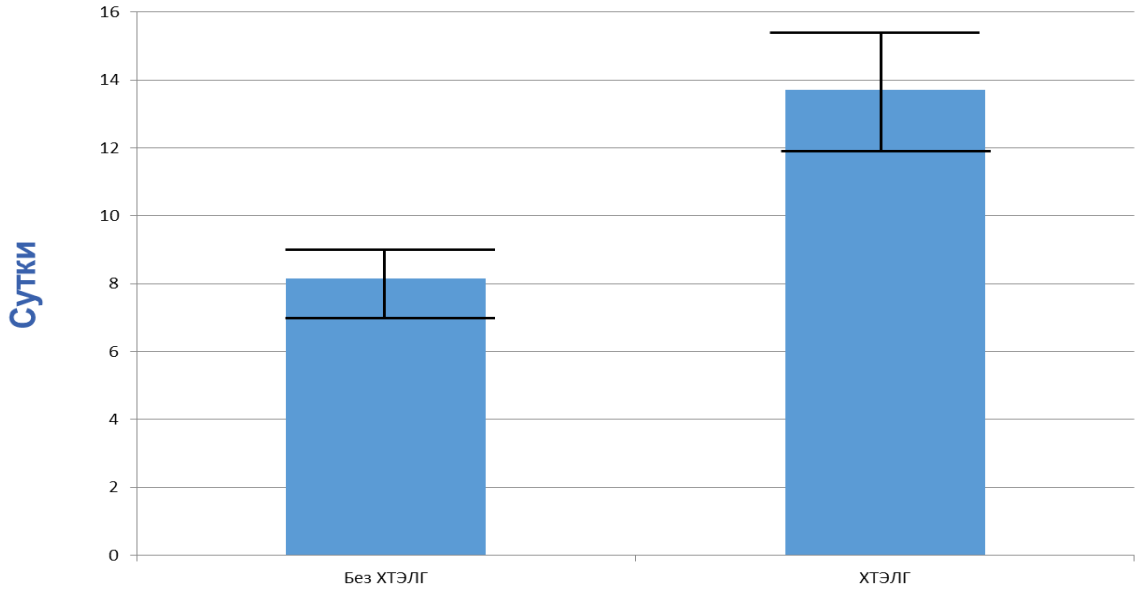

Рисунок 3.1 – Риск развития ХТЭЛГ в зависимости от длительности заболевания ОВТ

По-видимому, это связано с процессами организации тромботических масс, наиболее полно, по мнению многих авторов, заканчивающихся к концу двухнедельного срока [8, 9, 22]. В связи с этим, в случаях ТЭЛА более «старыми» тромбами, проводимая тромболитическая или антикоагулянтная терапия не достигала значимого клинического эффекта по сравнению с более «свежими» тромботическими массами, что было подтверждено при дальнейшем изучении исследуемых параметров.

Вторым фактором, имеющим отношение к развитию или не развитию ХТЭЛГ, явился проксимальная граница тромба в нижних конечностях (рисунок 3.2). Более благоприятной оказалась дистальная локализация тромба: в венах голени – у пациентов без ХТЭЛГ она встречалась почти в 2 раза чаще (25,45 против 13,33%) и подколенной вене (27,27 и 8,89%

соответственно). Наиболее неблагоприятная локализация тромба была определена на уровне поверхностной бедренной вены – 42,22% у пациентов с ХТЭЛГ и 27,27% – у больных без ХТЭЛГ.

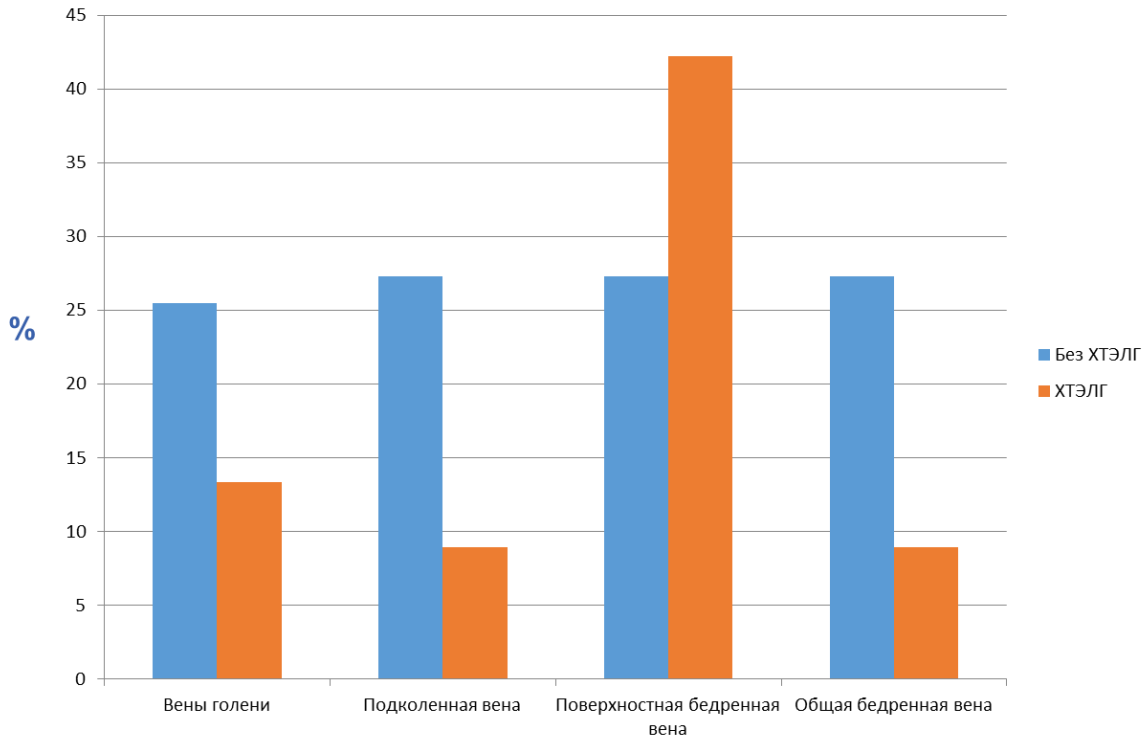

Рисунок 3.2 – Риск развития ХТЭЛГ в зависимости от локализации тромба в глубоких венах нижних конечностей

Объяснить это можно следующим образом. При дистальном венозном тромбозе сами по себе размеры тромботических масс не такие большие, в связи с чем, при свершившейся эмболии происходит меньшее поражение легочного русла, а артериальные ветви, заполненные тромботическими массами, легче подвергаются реканализации. При тромбозе поверхностной бедренной вены тромботические массы, как правило, имеют большие размеры как по длине флотирующей верхушки, так и по толщине, поскольку находятся в вене с редуцированным кровотоком. Клиническая же картина заболевания часто стерта из-за сохранения кровотока по глубокой вене бедра, на фоне этого флотирующая верхушка тромба может увеличиться до значительных размеров в тромбированной поверхностной бедренной вене.

Стертая клиническая симптоматика в виде невыраженного отека нижней конечности на фоне функционирующей глубокой вены бедра может служить причиной несвоевременной постановки правильного диагноза на догоспитальном этапе и позднего начала антикоагулянтной терапии. Это, в свою очередь, ведет и к увеличению размеров тромба, и к его большей организации, о чем уже говорилось выше.

Также выяснилось, что локализация тромба в общей бедренной вене является благоприятным фактором, способствующим более редкому развитию легочной гипертензии. Так, у пациентов без ХТЭЛГ данная локализация встречалась в 27,27% случаев, по сравнению с больными ХТЭЛГ (8,89% случаев). На взгляд автора диссертации, связано это может быть с более яркой клинической картиной заболевания и своевременным обращением больных за медицинской помощью, а также более прочной фиксацией тромботических масс в области основания тромба.

3.3 Тромболитическая и антикоагулянтная терапия в качестве предикторов ХТЭЛГ

Значимым фактором отсутствия ХТЭЛГ после ТЭЛА явилась проводимая тромболитическая терапия.

И, если сам факт ее проведения у пациентов, поступивших в стационар, достоверно не влиял на развитие хронической легочной гипертензии (она проводилась в 46,67 и 41,82% случаев соответственно в группе пациентов с и без ХТЭЛГ), то выбор препарата, которым она выполнялась существенно повлиял на результаты лечения (рисунок 3.3).

Так, Актилизе в группе с ХТЭЛГ применялась в 15,56% по сравнению с 5,45% у пациентов без хронической легочной гипертензии, урокиназа – соответственно в 4,4 и 16,3%, стрептокиназа – в 6,67 и 12,73% и стрептокиназа в виде препарата Тромбофлюкс – в 13,33 и 3,64%.

Принято считать, что тканевой активатор плазминогена (ТАП) по

сравнению со стрептокиназой эффективнее и безопаснее при тромболизисе острого коронарного синдрома или острой ишемии головного мозга [52, 86]. Полученные же автором диссертации данные свидетельствуют о том, что фибринспецифичная альтеплаза при тромболитической терапии ТЭЛА оказалась менее эффективна по сравнению с фибриннеспецифичными препаратами (стрептокиназой и урокиназой). Это может быть связано со следующими причинами.

Во-первых, кровоток в легочных артериях заметно отличается от коронарного по многим характеристикам, в том числе и наличием сочетания тока венозной (по легочным артериям) и артериальной крови (по бронхиальным артериям). Во-вторых, сам механизм образования тромба на атеросклеротически измененной коронарной артерии и венозного в просвете неизмененной вены также кардинально различны. В-третьих, при тромбозе коронарных артерий тромболизис выполняется в течение первых 6, максимум 12 часов от начала острой ишемии миокарда, т.е. при локальном и «свежем» тромбе. При лечении острой ишемии головного мозга временные рамки еще короче. По прошествии 12 часов после его образования тромболиз, как правило, уже не проводят, поскольку формируются необратимые изменения в кардиомиоцитах или головном мозге [50, 101]. При ТЭЛА ситуация совершенно другая – борьбу ведут не с локальными свежими тромбами, а с тромбоэмболами, которые зачастую имеют более распространенный и протяженный характер, а главное, являются более «старыми». В данном исследовании тромболитическая терапия ТЭЛА проводилась, как правило, в первые часы и сутки после возникновения эпизода легочной эмболии, но в лучшем случае через 8 суток после начала развития тромботического процесса в венах нижних конечностей. В таких условиях фибриннеспецифичные препараты, по-видимому, оказываются более эффективны, чем ТАП. Данные, представленные автором диссертации, подтверждают исследования, проведенные другими авторами ранее [3]. По прошествии же 2 недель от начала заболевания эффективность тромболизиса

резко снижается в независимости от вида тромболитического препарата. Очевидно, что у пациентов, у которых ТЭЛА случилась непосредственно сразу после формирования тромбов в венах нижних конечностей эффективность ТАП может быть выше, чем у фибриннеспецифичных тромболитиков, однако в реальных клинических условиях выяснить истинное время образования венозного тромбоза бывает крайне сложно и это требует отдельного изучения.

Таким образом, данные, представленные в диссертации, свидетельствуют о том, что адекватно проводимая тромболитическая терапия благоприятно сказывается на результатах лечения пациентов с ТЭЛА в виде снижения риска развития в дальнейшем ХТЭЛГ (рисунок 3.3), что не совсем совпадает с мнением некоторых авторов, которые не различают по эффективности тромболитики и гепарины [74, 104].

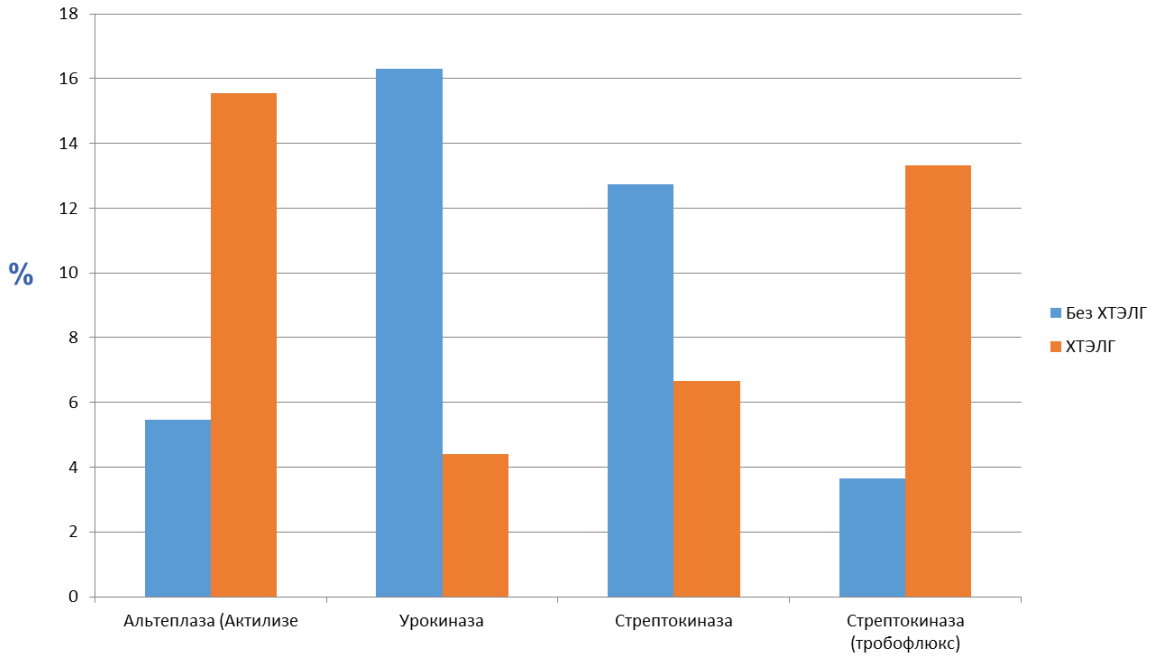

Рисунок 3.3 – Исход острой ТЭЛА в зависимости от применения различных тромболитических препаратов

Следующим важным показателем, имеющим отношение к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, следует считать вид назначаемой

антикоагулянтной терапии. В подавляющем числе случаев назначение короткого курса гепаринотерапии (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) с переходом на АВК не способствовало уменьшению легочной гипертензии в отдаленном периоде, в то время как прием Ривароксабана положительно влияло на ее снижение. Так, в группе пациентов с ХТЭЛГ АВК применялся в 61,11%, а у пациентов, у которых ХТЭЛГ не развилась, – только в 22,22% (рисунок 3.4), Ривароксабан – соответственно в (4,44±0,20)% и (89,09±6,33)%. Другие антикоагулянты, такие как дабигатрана этаксилат и длительный курс низкомелекулярных гепаринов, использовались в единичных наблюдениях и не повлияли на полученные результаты лечения.

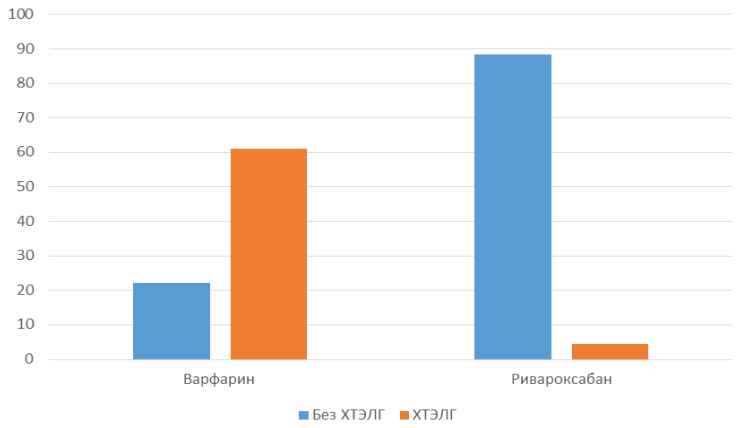

Рис.3.4 – Риск развития ХТЭЛГ в зависимости от вида антикоагулянта, %

Полученные результаты антикоагулянтной терапии, а именно большую эффективность Ривароксабана по сравнению с АВК, в плане предотвращения ХТЭЛГ можно объяснить следующим.

3.3.1 Обоснование эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике развития ХТЭЛГ

В первую очередь эффективность антикоагулянтной терапии связана с длительностью проводимого лечения и вторичной профилактикой рецидива венозного тромбоза. Эксперты Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) [69] выделяют период «активного лечения» антикоагулянтами, продолжающийся 3 месяца от момента острого эпизода ВТЭО. Этот период является наиболее важным, зачастую определяющим исход и дальнейший прогноз заболевания. Период «активного лечения» переходит впоследствии во вторичную профилактику ВТЭО. Цель активного лечения – предотвратить рост и увеличение размеров тромба, устранить клинические симптомы, не допустить развитие ТЭЛА, тогда как цель последующей антикоагулянтной терапии – предотвратить новые эпизоды ВТЭО. Период «активного лечения» и период вторичной профилактики являются неразрывными этапами антикоагулянтной терапии [66].

Указанные минимальные 3 месяца лечения от момента начала заболевания являются критическими, так как если антикоагулянты отменяют раньше, то риск рецидива ВТЭО становится выше, чем если бы пациент не завершил период «активного лечения» [69]. Это подтверждается данными метаанализа пяти рандомизированных исследований сравнения различной длительности терапии (4–6 недель по сравнению с 3–6 месяцами): более короткий курс лечения был связан с повышением частоты развития рецидивов ВТЭО примерно в 2 раза [69]. При этом у таких больных рецидив венозного тромбоза чаще возникал на ипсилатеральной конечности, что, по видимому, связано с неадекватным подавлением коагуляции в месте локализации исходного тромба [17].

Следует сказать, что, как считает большинство авторов, срок терапии в 3 месяца является минимальным, в то время как у некоторых больных необходимо применять и более длительную антикоагулянтную терапию. При

принятии такого решения в первую очередь руководствуются именно риском рецидива ВТЭО, а не риском кровотечения.

У многих пациентов можно выявить такие факторы риска, которые с большой долей вероятности спровоцировали ВТЭО, при этом некоторые из них могут быть обратимыми, а другие нет [88, 94]. К категории обратимых факторов риска относят хирургические (травма, операция) и нехирургические (длительная иммобилизация, перелет более 8 часов, терапия эстрогенами, беременность) триггеры [102, 120]. При этом следует сказать, что ВТЭО, спровоцированные большим обратимым фактором риска, например недавно перенесенной операцией, имеют очень низкий риск развития рецидива, составляющий 1% в течение 1 года и 3% в течение 5 лет с момента прекращения терапии [27, 55, 69], в связи с чем таким больным можно рекомендовать отмену антикоагулянтов через – 6 месяцев. У пациентов с ВТЭО, спровоцированными нехирургическим фактором, риск развития рецидива выше (5% в течение 1 года и 15% в течение 5 лет) [55, 69], вследствие чего длительность лечения у них может быть и больше 3–6 месяцев, что требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае [62]. При этом, как правило, не рекомендуется бессрочная антикоагулянтная терапия и может лишь обсуждаться та или иная длительность проводимого лечения [14, 126]. Также следует отметить, что если провоцирующий фактор полностью не разрешен, то целесообразно придерживаться терапии вплоть до его ликвидации [38, 67, 86, 114, 119].

Еще выше риск рецидива заболевания у больных, у которых ВТЭО развились без явного провоцирующего фактора: 10% в течение 1 года и 30% в течение 5 лет [27, 55, 69]. В таких случаях (при идиопатическом тромбозе) антикоагулянтную терапию следует проводить в течение как минимум 6 месяцев с последующей оценкой пользы и риска продления терапии на неопределенно длительный срок [34, 109]. Следует учитывать, что у больных с идиопатическим тромбозом риск развития рецидива выше у мужчин

(примерно 12% через год и 36% через 5 лет), чем у женщин (примерно 8% через год и 24% через 5 лет) [69].

У пациентов же, имеющих стойкий или прогрессирующий фактор развития ВТЭО (например онкологические больные), риск рецидива тромбоза запредельно высокий и составляет до 20% в год [39, 84], при этом наблюдается четкая тенденция в зависимости от активности онкологического процесса – он ниже при ремиссии и выше в случаях быстрого прогрессирования, метастазирования или проведения химиотерапии [47, 52, 69, 92, 99, 108].

Таким образом, можно резюмировать, что минимальный срок АКТ при ВТЭО составляет 3 месяца, во многих случаях следует продлить лечение вплоть до неопределенно долгого, а иногда и пожизненного срока. Дополнительным доказательством этого может служить ряд исследований, демонстрирующих достоверно меньшее количество рецидивов у пациентов, получающих антикоагулянты в течение 6 и более месяцев после возникновения острого эпизода венозного тромбоза по сравнению с пациентами, у которых антикоагулянтная терапия продолжалась всего 3 месяца [69]. Метаанализ 4-х исследований показал, что бессрочная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К снижает риск рецидива ВТЭО примерно на 90% [97]. Аналогичные данные были получены при продленной антикоагулянтной терапии новыми пероральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), которые продемонстрировали снижение относительного риска рецидива ВТЭО по сравнению с плацебо у пациентов, получающих терапию после завершения основного курса лечения [70].

Таким образом, и АВК, и новые пероральные антикоагулянты могут использоваться неопределенно длительное время. Однако непрямые антикоагулянты обладают значительным количеством недостатков, обусловленных их непрогнозируемым взаимодействием со многими лекарственными средствами, пищевыми продуктами, алкоголем, во многом

зависят от особенностей метаболизма конкретного пациента и, в особенности, функции печени. Все это представляет много сложностей для поддержания дозы препарата в оптимальном, достаточно «узком» терапевтическом окне – от 2,0 до 3,0 ед. МНО [8]. Результатом этого может быть, с одной стороны, недостаточная эффективность антикоагулянтной терапии, а с другой – возникновение различных геморрагических осложнений, при этом риск массивного кровотечения, ассоциированного с приемом АВК составляет 1–2% в год [8, 69].

Однако недостаточная эффективность антикоагулянтной терапии, особенно при длительном лечении, способна привести к рецидиву острого венозного тромбоза и, соответственно, к рецидиву ТЭЛА с усугублением ЛГ. Неприятность данной ситуации заключается в том, что и пациент, и врач могут расценить новый эпизод легочной эмболии как прогрессирование сердечной недостаточности и не обратиться для своевременной помощи в специализированный стационар. Недооцененный рецидив ТЭЛА, в свою очередь, может привести к большему объему поражения легочного русла и прогрессированию ЛГ.

Важным моментом, на взгляд автора диссертации, представляется степень реканализации глубоких вен на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Связано это с тем, что посттромботическая болезнь, развивающаяся после перенесенного острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей с плохой их реканализацией, более склонна к рецидивам, чем в случаях, когда проходимость магистральных вен восстаналивается. Согласно многим данным, для адекватной реканализации глубоких вен эффективность длительно проводимой антикоагулянтной терапии не должна быть ниже 70% всего временного интервала [8, 69]. Кроме этого, было отмечено, что имеется определенная корреляция между степенью реканализации глубоких вен и ЛА, возникающих на фоне антикоагулянтной терапии.

Как уже было сказано выше, добиться 70%-ной эффективности при длительном лечении АВК очень трудно в связи с очень «узким» его терапевтическим окном и не редкими периодами нормокоагуляции.

Появившиеся в последние годы новые пероральные антикоагулянты – Ривароксабан, Дабигатран и Апиксабан – лишены этих негативных моментов, что позволяет использовать их при более длительном лечении ВТЭО.

В частности, было доказано, что адекватно проводимая в течение 6–12 месяцев антикоагулянтная терапия снижает риск рецидива ВТЭО с 25 до 3%, а после прекращения лечения риск рецидива возрастает и составляет от 5 до 10% в течение первого года [8, 52, 69].

Для сравнения эффективности Ривароксабана и АВК в плане реканализации глубоких вен и возможного развития ХТЭЛГ было проведено отдельное исследование, направленное на изучение состояния глубоких вен на фоне лечения этими антикоагулянтами.

3.3.2 Реканализация глубоких вен нижних конечностей на фоне антикоагулянтной терапии

Следует сказать, что поскольку изначальная локализация тромботических масс в венах нижних конечностей заметно отличалась в группах больных (с развившейся и неразвившейся ХТЭЛГ), анализировать полученные данные по степени реканализации на фоне той или другой антикоагулянтной терапии (АВК или Ривароксабан) было не совсем корректно. Для получения более достоверной информации необходимо иметь однородные группы пациентов. В связи с этим было решено провести отдельное исследование, целью которого стала оценка эффективности разных методов антикоагулянтной терапии острого венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей с позиций предотвращения или более легкого течения ПТБ.

Посттромботическая болезнь – одна из наиболее тяжелых форм ХВН, достаточно часто приводящая к развитию трофических расстройств, вплоть до плохо поддающихся лечению трофических язв [9]. Наиболее тяжело протекает ПТБ после перенесенных ИФФТ [80]. Связано это бывает с плохой реканализацией и остаточными окклюзиями на всем протяжении пораженного глубокого венозного русла, особенно на уровне проксимального сегмента (подвздошные, общая бедренная вены) [51]. Как правило, процессы реканализации наиболее активно происходят в течение первых 6–12 месяцев после перенесенного острого венозного тромбоза, после чего динамика морфологических изменений в глубоких венах уже не становится столь значимой [91]. Как правило, при сформированной ПТБ наиболее часто проводят консервативную терапию несмотря на остаточные участки окклюзий магистральных вен, поскольку хирургические реконструктивные операции имеют плохие результаты как в ближайшем, так и особенно в отдаленном послеоперационном периоде и могут усугубить явления ХВН [18]. Эндоваскулярные методы лечения пока имеют ограниченное применение в связи с техническими сложностями и отсутствием необходимого количества отдаленных результатов [115]. В связи с этим возникает потребность адекватного лечения острого венозного тромбоза, позволяющего добиться более полной и быстрой реканализации глубоких вен нижних конечностей [2, 31, 41]. При этом существуют мнения о возможности сочетанного применения антикоагулянтов и венотоников [6].

В основу работы положены результаты обследования и лечения 71 больного с ИФФТ. У всех пациентов проксимальный уровень тромбоза находился выше паховой связки (наружная или общая подвздошные вены). Больные, которым проводилась хирургическая профилактика ТЭЛА, в данном исследовании участия не принимали. На фоне лечения посредством УЗАС определяли локализацию проксимальной границы тромботических масс, время появления первых признаков реканализации, ее степень на различных уровнях глубокой венозной системы, изменение скорости

венозного кровотока в глубоких венах нижних конечностей. Степень реканализации оценивали по следующей схеме [12]:

1 Слабая – при компрессии ультразвуковым датчиком сжимается лишь небольшая часть просвета вены (не более 30%).

2 Средняя – при компрессии сжимается около 50% просвета вены.

3 Хорошая – сжимается более 70% просвета вены. В динамике оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) такие клинические симптомы, как тяжесть в ногах, отеки, парестезии.

Наблюдение за всеми больными проводилось в течение одного года. Клиническое и инструментальное обследование выполнялось через 10 суток, 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Пациенты были разбиты на две клинические группы, однородные по полу, возрасту, сопутствующей патологии, локализации поражения и т.д., но различающиеся по методу лечения. В 1-ю группу вошли 38 больных, которым проводилась терапия низкомолекулярным гепарином (Эноксапарин) с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (АВК). Вторая группа была представлена 33 пациентами, получавшими Ривароксабан по 15 мг два раза в сутки в течение 3-х недель, далее по 20 мг один раз в сутки. Кроме этого, все больные носили на протяжении всего срока наблюдения эластический компрессионный трикотаж 2-го компрессионного класса.

В первую очередь следует сказать, что ни у одного больного в обеих группах не было выявлено на протяжении всего срока наблюдения (12 месяцев) каких-либо клинически значимых геморрагических осложнений. В то же время, как показали результаты данного исследования, у всех пациентов первые признаки реканализации были отмечены на 10 сутки в венах голени, а у ряда больных и в подколенной вене, при этом достоверной разницы между группами выявлено не было. В дальнейшем через 1 месяц после начала лечения определялась реканализация и в более проксимальных сегментах вен, степень которой уже разнилась в клинических группах. В данной работе была оценена динамика степени реканализации подвздошного

сегмента, поскольку восстановление проходимости в нем происходит в самую последнюю очередь и, в целом, определяет венозную гемодинамику после перенесенного острого тромбоза [91].

Как видно из представленных данных (табл. 3.1), через 1 месяц после начала лечения ни у одного больного еще не было признаков хорошей реканализации подвздошного сегмента, при этом полное ее отсутствие определялось у 31,58% пациентов 1-й группы и у 27,27% 2-й группы. Число пациентов в процентном отношении со слабой и средней степенью реканализации на этом этапе исследования достоверно не отличалось между клиническими группами. Разница начинает определяться через 3 месяца лечения. Так, у больных 1-й группы в 13,16% случаев сохранялась окклюзия проксимального сегмента, в то время как у всех пациентов 2-й группы определялись в той или иной степени признаки восстановления проходимости подвздошных вен.

Таблица 3.1 – Степень реканализации подвздошного сегмента при лечении острого илеофеморального флеботромбоза

Реканализация	1-я группа (N = 38)		2-я группа (N = 33)	
	Абс.	%	Абс.	%
1 месяц				
Отсутствует	12	31,58	9	27,27
Слабая	21	55,26	18	54,55
Средняя	5	13,16	6	18,18
Хорошая	0	0	0	0
3 месяца				
Отсутствует	5	13,16	0	0
Слабая	18	47,37	11	33,33
Средняя	7	18,42	13	39,40
Хорошая	8	21,05	9	27,27
6 месяцев				
Отсутствует	5	13,16	0	0
Слабая	6	15,79	0	0
Средняя	10	26,31	12	36,36
Хорошая	17	44,74	21	63,64
12 месяцев				
Отсутствует	5	13,16	0	0
Слабая	6	15,79	0	0
Средняя	8	21,05	8	24,24
Хорошая	19	50,00	25	75,76

Еще большая разница в клиническом течении заболевания отмечалась на более поздних этапах наблюдения – через 6 и 12 месяцев лечения. Так, у больных 1-й группы сохранялась окклюзия подвздошного сегмента в 13,16% случаев и через 6, и через 12 месяцев наблюдения. Хорошая же реканализация через 6 месяцев наступила у 44,74% пациентов 1-й группы и у 63,64% – 2-й. Через 12 месяцев хорошая реканализация наблюдалась у половины больных 1-й (50,00%), и 75,76% – 2-й группы. Важно отметить, что у пациентов 2-й группы через 6 и 12 месяцев наблюдения не было выявлено не только окклюзии подвздошного сегмента, но и слабой реканализации – в единичных случаях наблюдалась средняя степень, а в большинстве – хорошая. Автор обратил внимание на то, что сформированная к 3 месяцам

окклюзия у пациентов 1-й группы в дальнейшем не претерпевала каких-либо изменений, в то время как начавшаяся реканализация постепенно прогрессировала. Было отмечено, что ранние признаки реканализации способствовали более полному и быстрому процессу восстановления проходимости магистрального венозного русла, что было отмечено преимущественно у пациентов 2-й группы.

Это было подтверждено статистическими исследованиями, в частности оценкой шансов (ОШ) развития хорошей реканализации (рисунок 3.5).

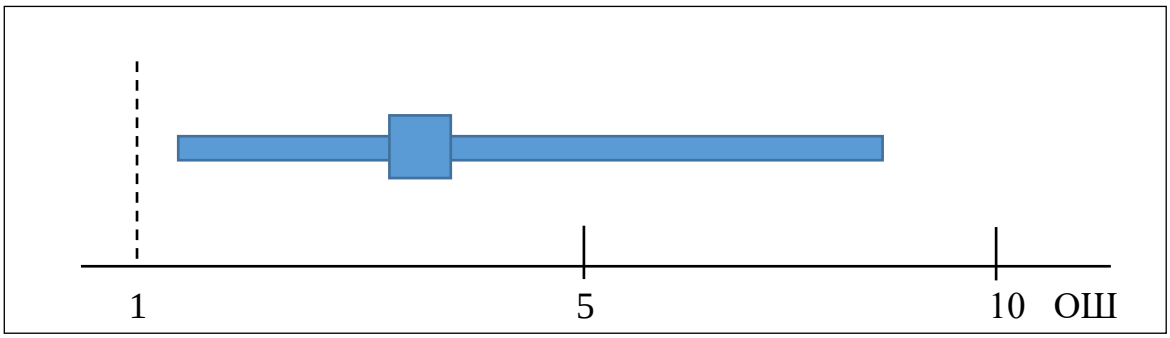

Рисунок 3.5 – Отношение шансов развития хорошей реканализации в зависимости от вида антикоагулянтной терапии (Ривароксабан или АВК, $p < 0,05$)

Как видно из представленных данных, частота ее наступления во 2-й группе была в 3,13 раз чаще, чем в 1-й (ОШ – 2,13; ДИ – 1,13–8,66, $p < 0,05$)

В связи с этим, становится очевидным, что для более полного восстановления проходимости магистральных вен нижних конечностей после перенесенного ИФФТ требуется более раннее назначение адекватной антикоагулянтной терапии, одним из препаратов которой может быть Ривароксабан.

При анализе динамики скорости тока крови в подколенной вене автор диссертации столкнулся с тем, что хоть первые признаки реканализации ее были выявлены у многих пациентов уже на 10 сутки лечения в обеих клинических группах, корректно определить скорость кровотока было невозможно. Поэтому было проведено сравнение роста скорости тока крови в

процессе лечения с показателем, регистрируемым к 1 месяцу наблюдения, когда у всех пациентов отмечалась достаточная реканализация подколенной вены, и можно было с большой долей достоверности определить скорость кровотока. Именно подколенную вену автор исследования выбрал для этих целей потому, что, с одной стороны, в ней быстрее, чем в более проксимальных сегментах восстанавливается кровоток, а с другой – в отличие от вен голени, он в ней имеет более постоянную и достоверную величину.

Как видно из полученных данных (таблица 3.2), имелось достоверное отличие между группами на всех этапах наблюдения.

Таблица 3.2 – Динамика скорости тока крови по подколенной вене, %, по сравнению с результатами на 10 сутки

Период	1-я группа (N = 38)	2-я группа (N = 33)
3 месяца	+12,22±3,10	+25,80±3,41*
6 месяцев	+21,43±5,33	+49,11±3,45*
12 месяцев	+36,30±6,77	+67,94±4,13*

*p < 0,05 по сравнению с 1-й группой.

Так, к 3-м месяцам исследования скорость тока крови в подколенной вене в 1-й группе увеличилась на (12,22±3,10)%. Интенсивность венозного оттока у пациентов 2-й группы была больше в 2 раза (p = 0,004). Подобная тенденция сохранялась на протяжении всего срока наблюдения, при этом скорость тока крови в подколенной вене прогрессивно увеличивалась в обеих группах больных по мере улучшения реканализации как подколенной вены, так и более проксимальных сегментов нижней конечности. Через 6 месяцев наблюдения скорость кровотока в подколенной вене в 1-й группе увеличилась на (21,43±5,33)%, в то время как во второй – на (49,11±3,45)%, что было уже в 2,3 раза больше (p = 0,00005). В итоге, к концу срока

наблюдения (12 месяцев), было выявлено увеличение интенсивности кровотока в подколенной вене у больных 1-й группы на (36,30±6,77)% по сравнению с 1-м месяцем исследования, у пациентов 2-й группы – на (67,94±4,13)%. Соответственно, интенсивность венозного оттока у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й повысилась в 1,9 раза (p = 0,0002).

Соответственно ультразвуковым данным наблюдались изменения в клинической картине заболевания, регистрируемые по 100-бальной визуальной аналоговой шкале (рисунок 3.6). Через 1 месяц от начала заболевания наиболее выраженным был отечный синдром, далее шла тяжесть в ногах и парестезии. При этом достоверной разницы между больными обеих групп выявлено не было.

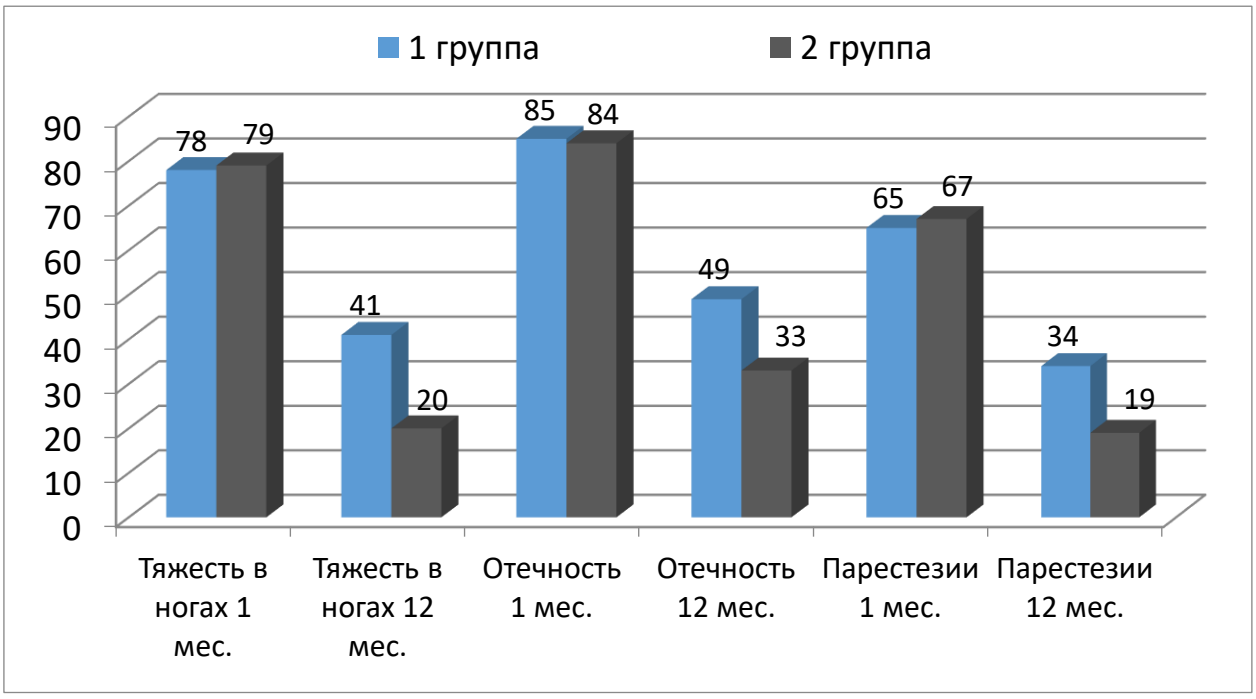

Рисунок 3.6 – Динамика клинических симптомов по 100-бальной визуальной аналоговой шкале

Через 12 месяцев лечения в целом было получено снижение интенсивности клинических проявлений у всех пациентов, однако динамика была различной и кореллировала со степенью реканализации и скоростью тока крови в глубоких венах нижних конечностей. Так, тяжесть в ногах у пациентов 1-й группы уменьшилась в 1,9 раза, а во 2-й – в 4 раза. Отечный

синдром снизился в 1-й группе в 1,7 раза, во 2-й – в 2,5. Парестезии также уменьшились: в 1-й группе в 1,9 раза, во 2-й – в 3,5 раза.

Таким образом, подводя итог этого отдельного исследования, следует заключить, что при формировании ПТБ после перенесенного тромбоза глубоких вен, особенно ИФФТ, большое значение имеет степень наступившей реканализации, что во многом определяет тяжесть развивающейся ХВН [9, 91, 115]. Данное исследование показало, что назначение пациентам с первого дня заболевания Ривароксабана позволило значительно улучшить и ускорить процессы восстановления проходимости глубоких вен нижних конечностей по сравнению с пациентами, получавшими антивитамины К (Варфарин). В группе Ривароксабана не было выявлено остаточных окклюзионных сегментов в магистральных венах ни у одного больного, а реканализация была хорошей у трех четвертей и средней степени у одной четверти пациентов. В группе АВК, напротив, у 13% пациентов сохранялась окклюзия в подвздошном сегменте, а хорошая реканализация наблюдалась только у половины больных.

На взгляд автора диссертации, важно отметить еще один важный момент. Как показало данное исследование, важным временным интервалом для формирования наиболее полной реканализации является срок в 3 месяца, в течение которого активно происходят процессы деградации тромботических масс. Если в течение этого времени сохраняется окклюзия венозного сегмента, в первую очередь проксимального, то в дальнейшем трудно надеяться на хорошую реканализацию в этой зоне. В связи с этим следует констатировать, что создание с первых дней лечения оптимальной гипокоагуляции (Ривароксабан) своевременно стимулирует процесс реканализации и способствует протеканию его в более полной форме. Более лучших результатов удается добиться при соблюдении условий дополнительного ускорения венозного кровотока с первых дней лечения – физической активности, эластической компрессии.

Полученная в этом исследовании лучшая реканализация глубоких вен на

фоне приема Ривароксабана, по сравнению с АВК, может объяснить, более редкое развитие ХТЭЛГ при применении новых пероральных антикоагулянтов. Как уже говорилось выше, связано это может быть с двумя факторами.

Во-первых, более полное восстановление венозного оттока от нижних конечностей способствует ускорению тока крови и меньшему риску рецидива ТГВ и, соответственно, рецидиву ТЭЛА.

Во-вторых, показанная некоторыми авторами положительная корреляция между реканализацией глубоких вен и легочных артерий на фоне антикоагулянтной терапии [16, 98] может свидетельствовать о том, что и в данной работе были получены аналогичные результаты. Иными словами, меньшее число случаев возникновения ХТЭЛГ на фоне применения Ривароксабана по сравнению с АВК может быть обусловлено как снижением частоты рецидивов ОВТ и ТЭЛА, так и первичной лучшей реканализацией легочных артерий.

Глава 4 Гемодинамические предикторы развития ХТЭЛГ

4.1 Поражение легочного русла

Степень поражения легочного русла, определяемое посредством МСКТ-ангиографии достоверно не отличалось при первичном поступлении пациентов в стационар с ТЭЛА и составило (12,43±2,51) и (13,12±2,46) баллов (КТ-индекс поражения легочного русла) [120], соответственно в группах, у которых в дальнейшем развилась или нет ХТЭЛГ (p = 0,812), в то время как при контрольном (через 1–3 года) обследовании пациентов разница между двумя группами была достоверной (соответственно (10,55±1,13) и (6,63±0,50) баллов, p = 0,046, рисунок 4.1).

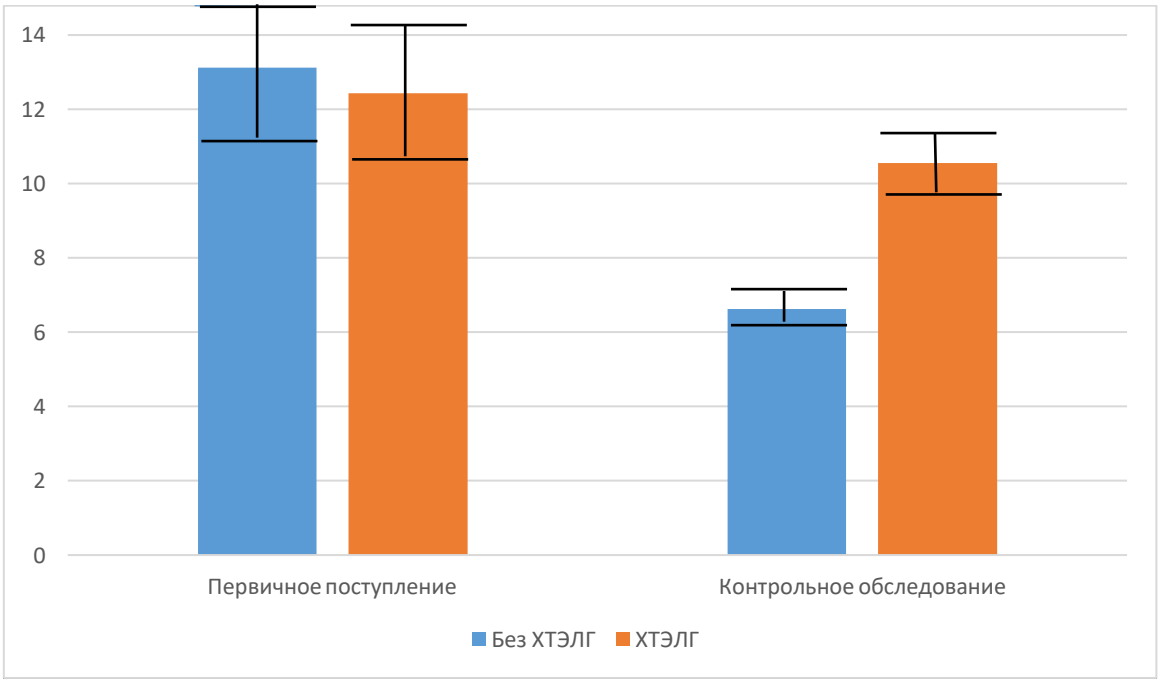

Рисунок 4.1 – Величина КТ-индекса поражения легочного русла по данным МСКТ-ангиографии

При контрольной сцинтиграфии легких количество пораженных сегментов, в которых наблюдалось снижение перфузии, также было различным. Если у пациентов, у которых в итоге развилась ХТЭЛГ, этот

показатель увеличился с (6,24±0,77) до (9,52±1,01), то в группе без ХТЭЛГ он снизился с (6,29±0,56) до (3,22±0,41) баллов. В итоге разница между двумя группами при контрольном обследовании была достоверной (p = 0,013, рисунок 4.2).

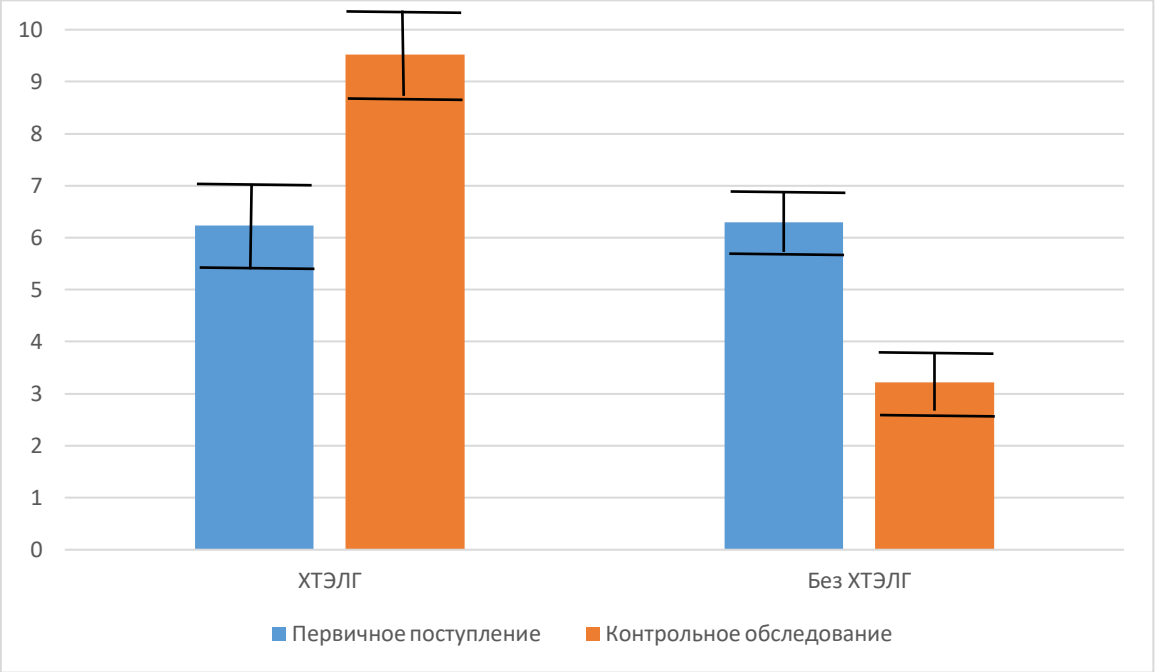

Рисунок 4.2 – Количество пораженных сегментов легких по данным перфузионной сцинтиграфии

Объяснить это можно с нескольких позиций.

Во-первых, как было сказано выше, в 1-й группе чаще использовалась альтеплаза (Актилизе) в отличие от 2-й группы, где обычно применялись Урокиназа или Стрептокиназа. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что фибринспицифичный тромболитик оказывал меньший эффект для адекватного восстановления проходимости легочного русла, проводящее к развитию ХТЭЛГ. Одним из подтверждением данного предположения может служить то, что у пациентов с возникшей в отдаленном периоде ХТЭЛГ в 6,66% случаев после тромболизиса Актилизой приходилось проводить дополнительный курс тромболитической терапии посредством Урокиназы. В группе без ХТЭЛГ комбинированной тромболитической терапии не

требовалось.

Во-вторых, увеличение пораженных сегментов легочного русла при динамическом наблюдении в первой группе может быть связано с рецидивирующим характером ТЭЛА на фоне продленного приема АВК, чего не наблюдалось при применении Ривароксабана. Кроме этого, неадекватно проведенная тромболитическая терапия могла привести к ремоделированию дистального сосудистого легочного русла и формированию хронической легочной гипертензии. Оба эти механизма ее развития могли дополнять друг друга.

Важным представляется и то, что в 11,11% случаев в группе больных с ХТЭЛГ наблюдались различные варианты тромбофилии, чего не случалось в группе контрольной. Вероятно, это служило дополнительным фактором рецидива венозного тромбоза и ТЭЛА в отдаленном периоде, которые могли протекать без яркой клинической симптоматики, а принимаемые антикоагулянты действовали «успокоительно» на амбулаторных клиницистов и исключали вероятность рецидив заболевания.

4.2 Гемодинамические факторы риска ХТЭЛГ

Как уже было сказано выше, по данным некоторых авторов одним из факторов риска развития ХТЭЛГ является изначальная высокая степень поражения легочного русла по данным перфузионной сцинтиграфии легких [11, 105]. Данное исследование показало, что этот показатель не отличался в обеих группах при первичном поступлении пациентов в стационар с острой ТЭЛА – разница наблюдалась в гемодинамических характеристиках ЭХО-КГ, что и привело в дальнейшем к усугублению легочной гипертензии у пациентов с ХТЭЛГ при контрольном обследовании.

Так, давление, с которым они поступили в стационар с ТЭЛА, составило (57,77±4,13) мм рт. ст. и в дальнейшем (через 1–3 года) увеличилось до (75,66±5,12) мм рт. ст., диаметр легочной артерии – с (2,57±0,21) до

(3,51±0,77) см, правый желудочек – с (3,76±0,23) до (4,50±0.81) см, поперечный размер правого предсердия – с (4,29±0,11) до (5,01±0,20) см, продольный размер правого предсердия с (5,34±0,10) до (6,12±0,15) см, толщина стенки правого желудочка – с (0,87±0,09) до (1,11±0,10) см (таблица 4.1, рисунок 4.3).

Таблица 4.1 – Показатели ЭХО-кардиографии при первичном и контрольном обследованиях

Параметры	ХТЭЛГ		Без ХТЭЛГ	
	Первичное поступление	Контроль	Первичное поступление	Контроль
СДЛА, мм рт. ст.	57,77±4,13	75,66±5,12*	52,47±3,33	(31,22±2,47)*#
Диам. ЛА, см	2,57±0,21	3,51±0,77	2,51±0,25	2,42±0,15
ПЖ, см	3,76±0,23	4,50±0.81	3,36±0,17	3,13±0,21
Поп. РПП, см	4,29±0,11	5,01±0,20	4,05±0,23	3,72±0,09
Прод. РПП, см	5,34±0,10	6,12±0,15	5,34±0,56	4,95±0,25
ТСПЖ, см	0,87±0,09	1,11±0,10	0,72±0,08	0,76±0,07

Примечание – СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;
Диам. ЛА – диаметр легочной артерии;
ПЖ – правый желудочек;
Поп. РПП – поперечный размер правого предсердия;
Прод. РПП – продольный размер правого предсердия;
ТСПЖ – толщина стенки правого желудочка;
*$p < 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию;
#$p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

В группе пациентов без ХТЭЛГ, напротив, отмечалась положительная динамика при повторном контрольном обследовании. Давление в легочной артерии снизилось с (52,47±3,33) до (31,22±2,47) мм рт. ст., анатомические размеры также уменьшились: ЛА – с (2,51±0,25) до (2,42±0,15) см, правый желудочек с (3,36±0,17) до (3,13±0,21) см, поперечный размер правого предсердия – с (4,05±0,23) до (3,72±0,09) см, продольный размер правого предсердия – с (5,34±0,56) до (4,95±0,25) см при незначительном

недостоверном увеличении толщины стенки правого желудочка – с (0,72±0,08) до (0,76±0,07) см (см. таблицу 4.1, рисунок 4.3).

Интересные данные были получены при оценке степени трикуспидальной регургитации.

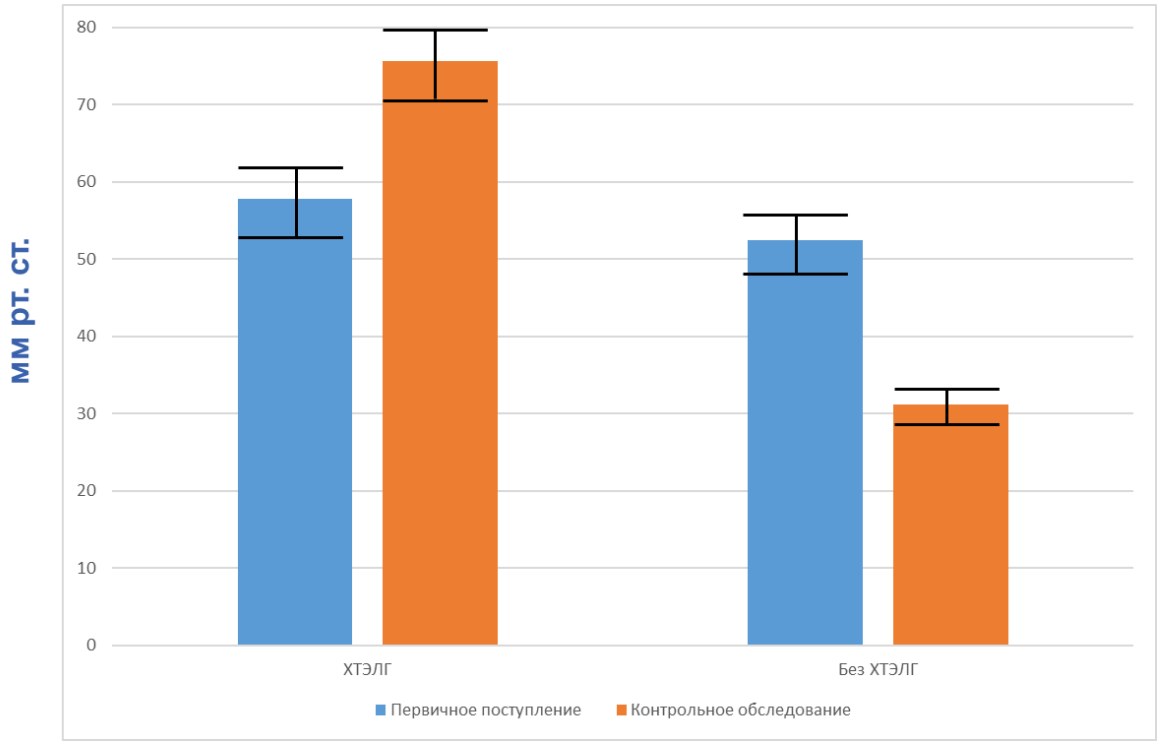

Рисунок 4.3 – Систолическое давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ

При первичном поступлении с ТЭЛА у пациентов 1-й группы трикуспидальная регургитация от 1-й до 3-й степени наблюдалась приблизительно в равных долях: 1-я степень – 37,78%, 2-я степень – 28,89%, 3-я степень – 33,33% (таблица 4.2, рисунок 4.4). Во 2-й группе этот показатель распределился следующим образом: 1-я степень – 29,09%, 2-я степень – 54,55%, 3-я степень – 14,55%. Как видно из представленных данных, во 2-й группе преобладала 2-я степень трикуспидальной регургитации, а больных с 3-й степенью было в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Средняя трикуспидальная регургидация составила в 1-й группе (1,93±0,23) ед., а во 2-й – (1,81±0,19) ед. Таким образом, само по себе более

высокая степень трикуспидальной регургитации, особенно 3-й степени, при поступлении пациентов с ТЭЛА, является одним из важных предикторов развития в будущем ХТЭЛГ.

Таблица 4.2 – Трикуспидальная регургитация при первичном и контрольном обследовании

Параметры	ХТЭЛГ		Без ХТЭЛГ	
	Первичное поступление	Контроль	Первичное поступление	Контроль
0 ст., %	–	–	–	7,27
1-я ст., %	37,78	6,67	29,09	89,09
2-я ст., %	28,89	40,00	54,55	3,64
3-я ст., %	33,33	53,33	14,55	–
Средняя, ед.	1,93±0,23	2,45±0,31	1,81±0,19	(0,96±0,15)*#

*$p < 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию;
#$p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

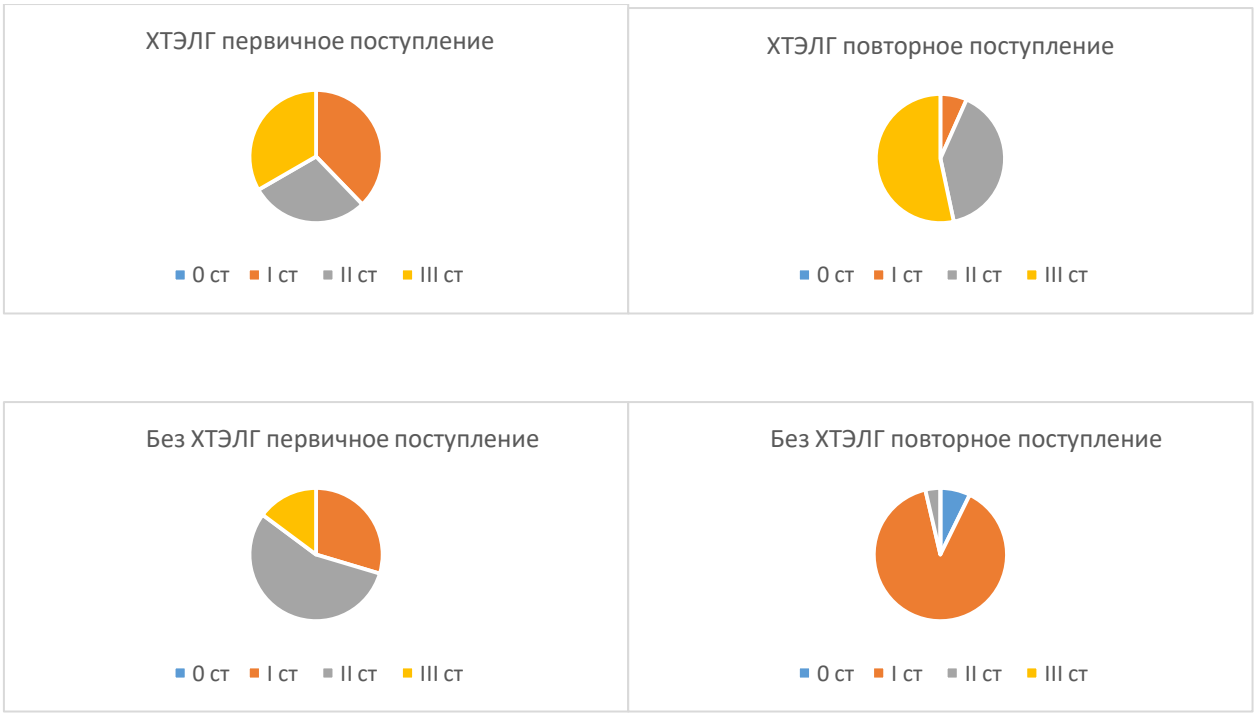

Рисунок 4.4 – Динамика трикуспидальной регургитации

При контрольном обследовании пациентов (через 1–3 года) в 1-й группе

количество пациентов с 1-й степенью трикуспидальной регургитации значительно уменьшилось и составило 6,67%. При этом значительно увеличилось количество больных с более тяжелыми степенями: 2-я степень – 40,00%, 3-я степень – 53,33%.

Во 2-й группе динамика этого показателя была более благоприятной за счет увеличения более легких степеней и уменьшения более тяжелых: 1-я степень – 89,09%, 2-я степень – 3,64%, больных с 3-й степенью не было вовсе, зато в 7,27% случаев наблюдалось отсутствие какой-либо трикуспидальной регургитации.

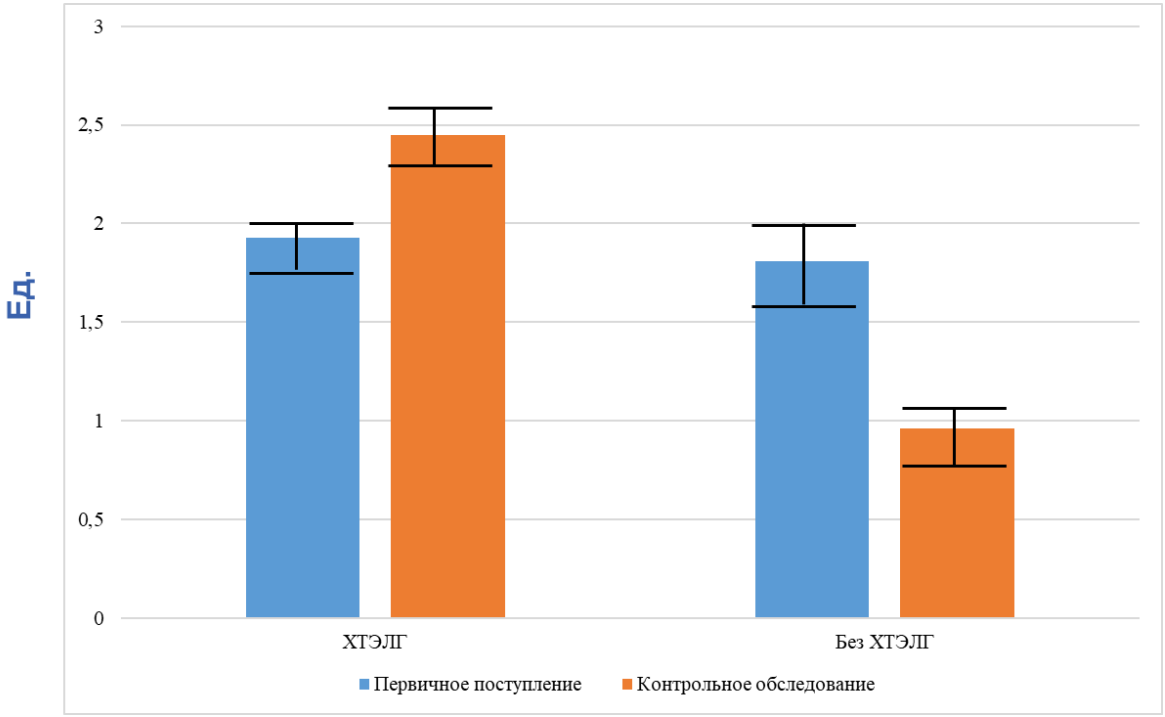

Рисунок 4.5 – Динамика средней трикуспидальной регургитации

Средняя степень регургитации в 1-й группе увеличилась с (1,93±0,23) до (2,45±0,31) ед., а во 2-й группе уменьшилась с (1,81±0,19) до (0,96±0,15) ед. (таблица 4.2, рисунок 4.5), что определило достоверную разницу между группами (p = 0,031).

Для объективизации полученных результатов и лучшего понимания гемодинамических процессов было введено понятие «гемодинамический

индекс», отражающий динамику показателей ЭХО-КГ на фоне того или иного лечения во время первичной госпитализации пациентов в стационар с ТЭЛА.

Определяли его как отношение первичных данных, полученных при поступлении больных к показателям, определяемым в процессе лечения перед выпиской их из стационара на амбулаторный режим.

Данный индекс отражает не столько начальные цифры патологической гемодинамики при ТЭЛА, сколько эффективность проводимого лечения во время нахождения пациентов в стационаре.

Из всех гемодинамических показателей, определяемых при эхокардиографии, достоверные данные по гемодинамическому индексу были получены при оценке динамики давления в легочной артерии и трикуспидальной регургитации (таблица 4.3, рисунки 4.6, 4.7).

Таблица 4.3 – Динамика гемодинамических показателей

Параметры	ХТЭЛГ (этапы наблюдения)			Без ХТЭЛГ (этапы наблюдения)		
	I	II	ГИ	I	II	ГИ
СДЛГ	57,77±4,13	47,27±3,69*	1,22±0,19	52,47±3,33	33,14±2,78*	1,58±0,21
Ср. ТР	1,93±0,23	1,82±0,20	1,06±0,12	1,81±0,19	1,25±0,14*	1,45±0,11#

Примечание – I – первичное поступление;

II – контроль;

ГИ – гемодинамический индекс;

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;

Ср. ТР – средняя трикуспидальная регургитация;

*$p < 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию;

#$p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

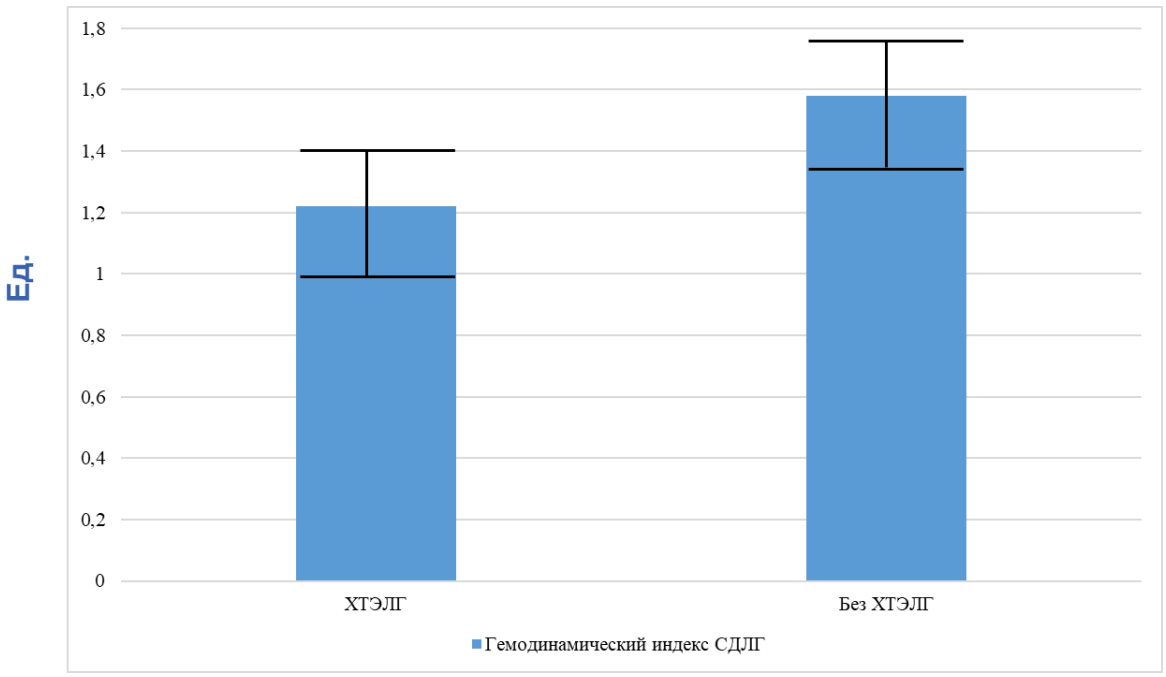

Рисунок 4.6 – Гемодинамический индекс среднего давления в легочной артерии

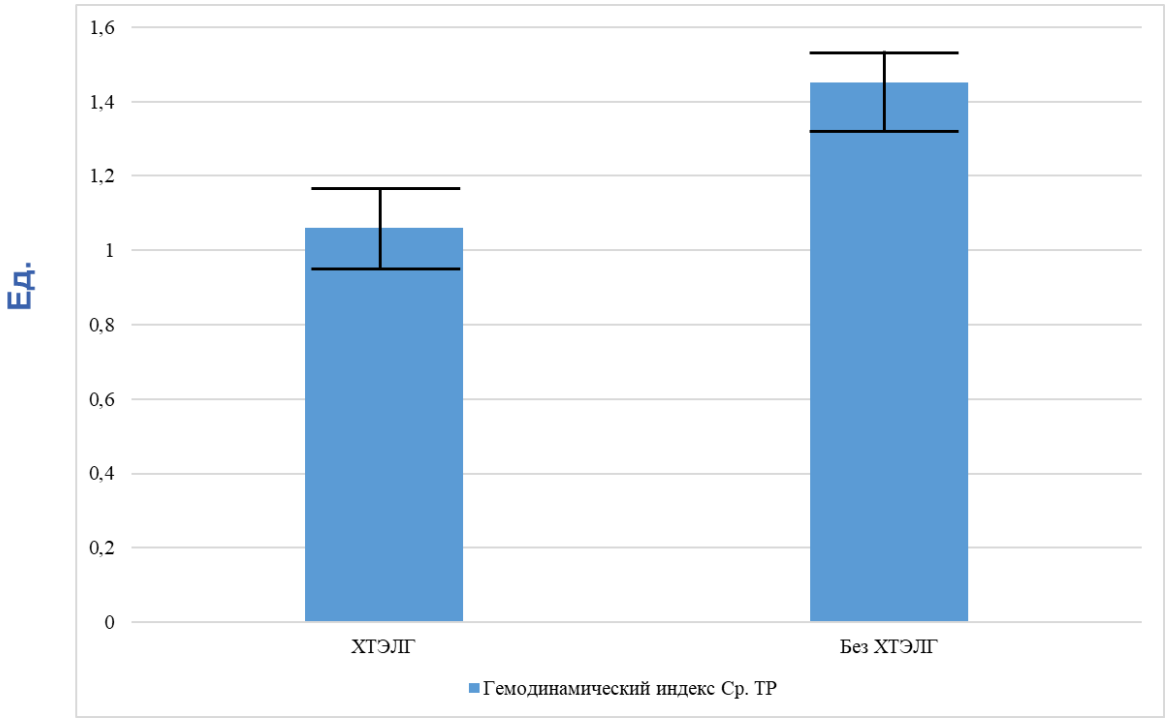

Рисунок 4.7 – Гемодинамический индекс средней трикуспидальной регургитации

Так, у пациентов 1-й группы после проведенного лечения в стационаре (тромболитической и/или антикоагулянтной терапии) отмечалось снижение

давления в легочной артерии с (57,77±4,13) до (47,27±3,69) мм рт. ст. Гемодинамический индекс при этом составил (1,22±0,19) ед. Кроме того, у пациентов 2-й группы давление в легочной артерии снизилось с (52,47±3,33) до (33,14±2,78) мм рт. ст., а индекс составил (1,58±0,21) ед., что достоверно больше соответствующего показателя пациентов 1-й группы (p = 0,016).

Еще большая разница была получена при оценке динамики средней трикуспидальной регургитации. В 1-й группе она снизилась незначительно – с (1,93±0,23) до (1,82±0,20) ед., а индекс составил (1,06±0,12) ед. Во 2-й группе трикуспидальная регургитация уменьшилась с (1,81±0,19) до (1,25±0,14) ед., а гемодинамический индекс составил (1,45±0,11), что в 1,37 раза больше группы пациентов с ХТЭЛГ (p = 0,041). Как уже было сказано выше, подобная положительная динамика лечения в стационаре может быть связана с выбором тромболитика или антикоагулянта. На взгляд автора диссертации, это также было одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ в отдаленном после перенесенной ТЭЛА периоде.

Глава 5 Отношение шансов развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА

В данном исследовании было решено оценить отношение шансов развития хронической легочной гипертензии в зависимости от наличия или отсутствия определенных факторов риска в момент первичного поступления пациентов с массивной или субмассивной ТЭЛА. Для этих целей были проанализированы основные морфологические и гемодинамические факторы, которые заметно различались в двух группах больных (с развившейся или неразвившейся в отдаленном периоде ХТЭЛГ).

Отношение шансов позволяет оценить связь между определенным исходом и фактором риска, сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Важно, что результатом применения отношения шансов является не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка.

При этом придерживались следующих статистических критериев:

1 Результативные и факторные показатели должны были быть измерены в номинальной шкале.

2 Примененный метод позволял проводить анализ только четырехпольных таблиц, когда и фактор, и исход являются бинарными переменными, т.е. имели только два возможных значения.

3 Сопоставляемые группы должны были быть независимыми.

4 Показатель отношения шансов использовался в исследованиях по типу «случай-контроль».

Отношение шансов – это значение дроби, в числителе которой находятся шансы определенного события для 1-й группы, а в знаменателе шансы того же события для 2-й группы, т.е. отношение числа исследуемых, имеющих определенный признак (ХТЭЛГ), к числу исследуемых, у которых данный признак отсутствовал (без ХТЭЛГ). При этом очень важным было оценить статистическую значимость выявленной связи между исходом и фактором

риска. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Если отношение шансов превышало 1, то это означало, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода, т.е. фактор имел прямую связь с вероятностью наступления исхода. Отношение шансов, имеющее значение меньше 1, свидетельствовало о том, что шансов обнаружить фактор риска больше во 2-й группе. Иными словами, фактор имел обратную связь с вероятностью наступления исхода. При отношении шансов, равном 1, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах была одинаковой. Соответственно, фактор не оказывал никакого воздействия на вероятность исхода.

Дополнительно в каждом случае обязательно оценивалась статистическая значимость отношения шансов исходя из значений 95% ДИ:

1 Если доверительный интервал не включал 1, т.е. оба значения границ были или выше, или ниже 1, делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$.

2 Если доверительный интервал включал 1, т.е. его верхняя граница была больше 1, а нижняя – меньше 1, делался вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

3 Величина доверительного интервала была обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной являлась выявленная зависимость.

5.1 Отношение шансов развития ХТЭЛГ при оценке морфологических и гемодинамических параметров

Отношение шансов развития ХТЭЛГ в зависимости от длительности заболевания (тромботического процесса в венах нижних конечностей) показало следующее. Математическая обработка данных позволила

разделить длительность заболевания на две группы – более 10 суток и менее/равно 10 суткам. Было выявлено, что если начало образования тромбов в системе нижней полой вены было более 10 суток, то отношение шансов развития ХТЭЛГ у таких пациентов составило 13,55 с доверительным интервалом от 5,84 до 31,40 (ОШ – 13,55, ДИ – 5,84–31,40, $p < 0,05$). Другими словами, риск возникновения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии при «старых» тромбах был в 13,55 раз выше, по сравнению с тромбами более «свежими». Доверительный интервал не захватывал 1, что говорило о 95%-ной достоверности полученных данных (рисунок 5.1).

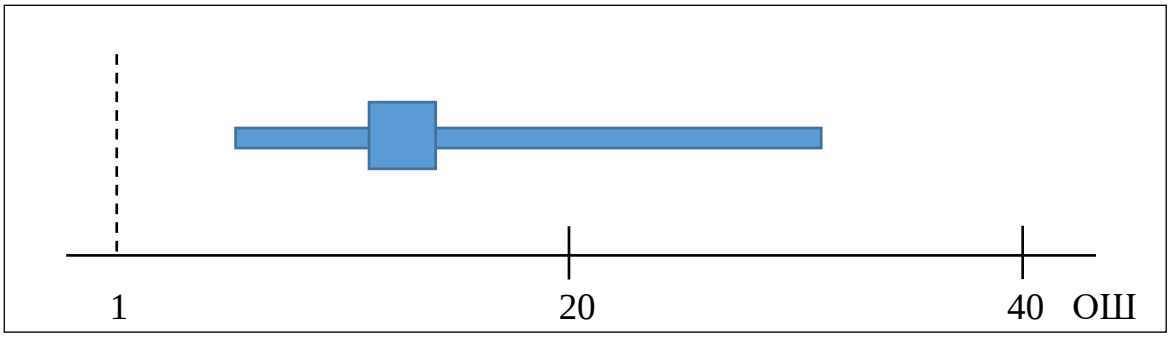

Рисунок 5.1 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от длительности заболевания (больше или менее 10 суток, $p < 0,05$)

Отношение шансов в зависимости от локализации тромбов в нижних конечностях (рисунок 5.2) показало, что риск развития ХТЭЛГ при тромбозе поверхностной бедренной вены был выше в 3,83 раза по сравнению с венами голени или подколенной вены (ОШ – 3,83, ДИ – 1,72–8,55, $p < 0,05$).

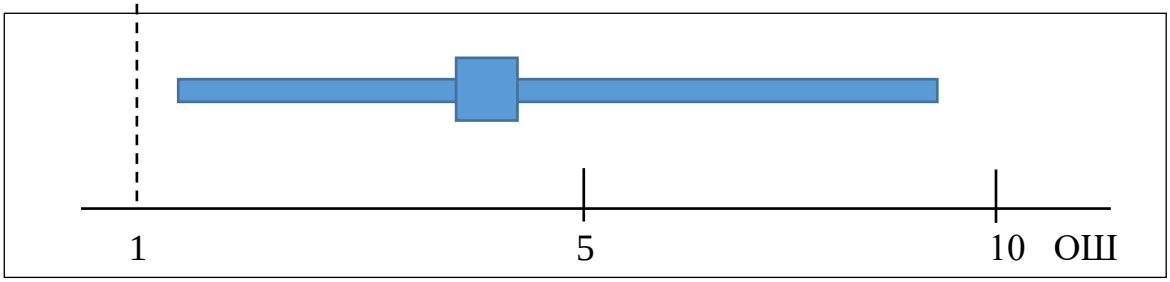

Рисунок 5.2 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от локализации тромбов в нижних конечностях (поверхностная бедренная вена или вены голени/подколенная вена, $p < 0,05$)

Отношение шансов в зависимости от вида тромболитической терапии (рисунок 5.3), показал, что применение тканевого активатора плазминогена (Альтеплаза) сопровождалось увеличением риска возникновения ХТЛЭГ в 13 раз по сравнению с использованием Урокиназы (ОШ – 13,00, ДИ – 2,19–77,04, $p < 0,05$).

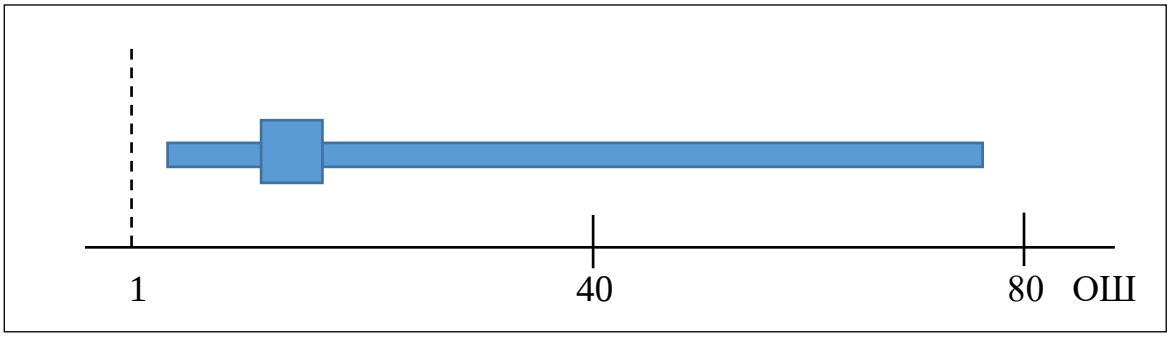

Рисунок 5.3 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от вида тромболитической терапии (тканевой активатор Плазминогена или Урокиназа, $p < 0,05$)

Похожая ситуация наблюдалась при сравнении ТАП и Стрептокиназы (рисунок 5.4). Использование фибриннеспецифичного тромболитика, как и в случае с Урокиназой, в 7,09 раза реже приводило к развитию ХТЭЛГ по сравнению с ТАП (ОШ – 7,09, ДИ – 1,23–40,75, $p < 0,05$).

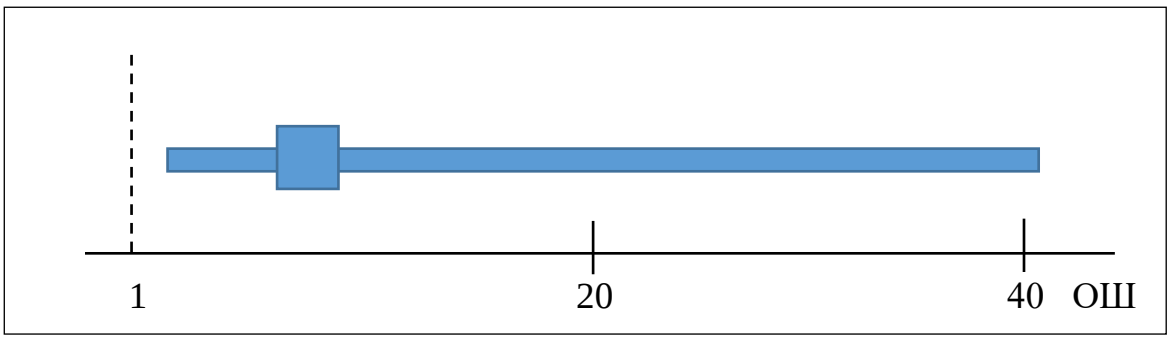

Рисунок 5.4 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от вида тромболитической терапии (тканевой активатор Плазминогена или Стрептокиназа, $p < 0,05$)

Также была получена достоверная разница при применении АВК и Ривароксабана (рисунок 5.5). Непрямой антикоагулянт, назначаемый для вторичной профилактики ВТЭО, в 5,78 раз чаще приводил к возникновению ХТЭЛГ (ОШ – 5,78, ДИ – 2,67–12,50, $p < 0,05$).

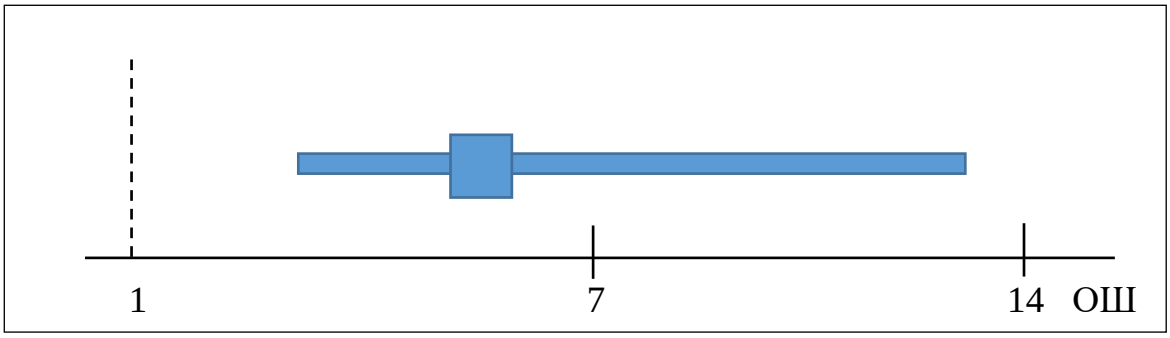

Рисунок 5.5 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от вида антикоагулянта (АВК или Ривароксабан, $p < 0,05$)

Среди гемодинамических показателей наибольшее значение имели динамика систолического давления и трикуспидальной регургитации при лечении пациентов во время первичного их поступления в стационар с диагнозом ТЭЛА.

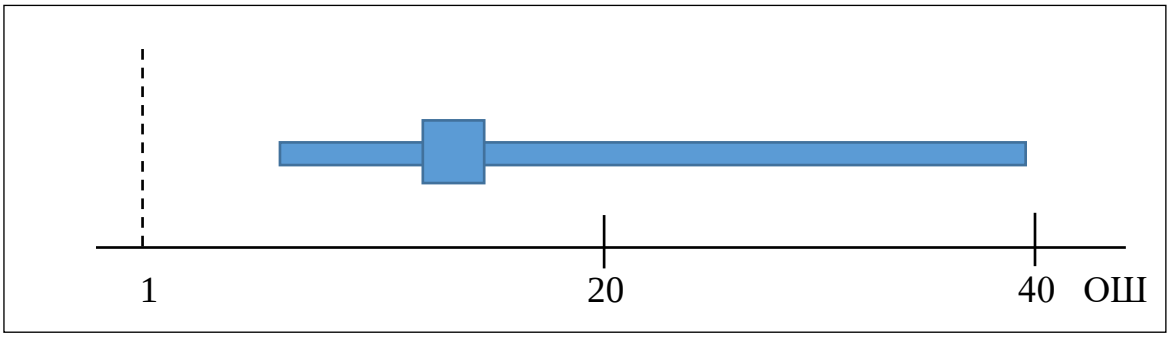

Рисунок 5.6 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от гемодинамического индекса СДЛА (индекс меньше или больше 1,38 ед., $p < 0,05$)

При оценке гемодинамического индекса СДЛА автор ориентировался на

его границу в 1,38 ед., что также было выведено в процессе математической обработки данных. Было выявлено, что в случае низких значений данного показателя (менее 1,38 ед.) риск развития в отдаленном периоде ХТЭЛГ был выше в 15,84 раз (ОШ – 15,84, ДИ – 6,30–39,87, $p < 0,05$), по сравнению с индексом равным или больше 1,38 ед. (см. рисунок 5.6).

При оценке гемодинамичесого индекса средней трикуспидальной регургитации автор ориентировался на его значение в 1,20 ед. При показателе менее 1,20 ед. риск возникновения ХТЭЛГ был выше в 18,40 раз (ОШ – 18,40, ДИ – 6,86–49,38, $p < 0,05$), по сравнению с более высоким уровнем (рисунок 5.7).

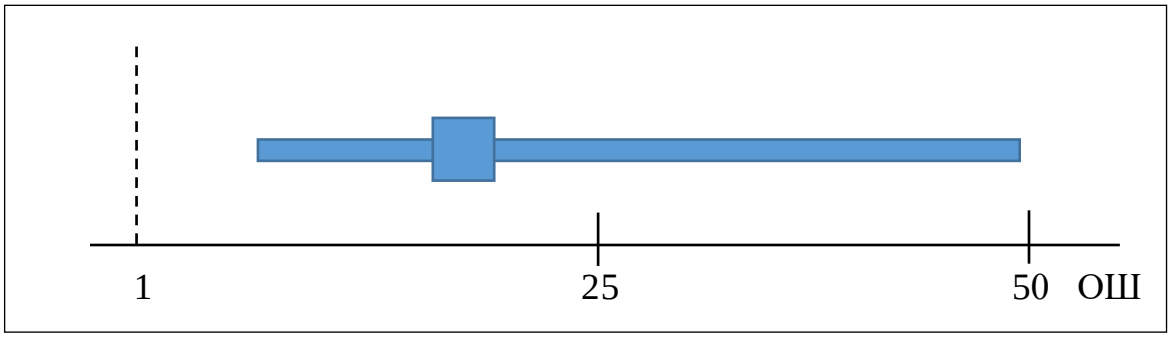

Рисунок 5.7 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от гемодинамического индекса средней трикуспидальной регургитации (индекс меньше или больше 1,20 ед., $p < 0,05$)

5.2 Отношение шансов развития ХТЭЛГ при анализе сопутствующих заболеваний

В плане возможных предикторов развития ХТЭЛГ были проанализированы различные сопутствующие заболевания, которые имелись у пациентов на момент их поступления в стационар с острой ТЭЛА.

Среди сопутствующих заболеваний, имеющихся у пациентов при первичном поступлении в стационар с диагнозом ТЭЛА, была оценена возможность каждого из них внести свой вклад в развитие ХТЭЛГ. Как уже говорилось выше, в первую очередь были проанализированы те

сопутствующие заболевания, которые, согласно литературным данным, могли влиять на формирование ХТЭЛГ [11].

В данном исследовании, в отличие от других авторов [56], не было выявлено какой-либо связи между операциями на органах брюшной полости в анамнезе и возможностью развития ХТЭЛГ. Пациентов же перенесших спленэктомию, которая посредством тромбоцитоза может способствовать сдвигу гемостаза в сторону тромбообразования и, как следствие, хронической легочной гипертензии, в этом исследовании не наблюдалось. Следует сказать, что данная операция часто признается многими авторами в качестве одной из ведущих причин развития ХТЭЛГ, однако следует признать, что подобное оперативное вмешательство выполняется не столь часто, что подтверждает исследование. В вязи с этим, автор диссертации считает, что для рутинной хирургической практики вероятности развития ХТЭЛГ данная операция не имеет существенного значения.

Наличие самой по себе гипертонической болезни не вызывало риска развития ХТЭЛГ (рисунок 5.8). Так, при ее наличии вероятность развития хронической легочной гипертензии составила 1,16 (ОШ – 1,16, ДИ – 0,49–2,72, $p > 0,05$).

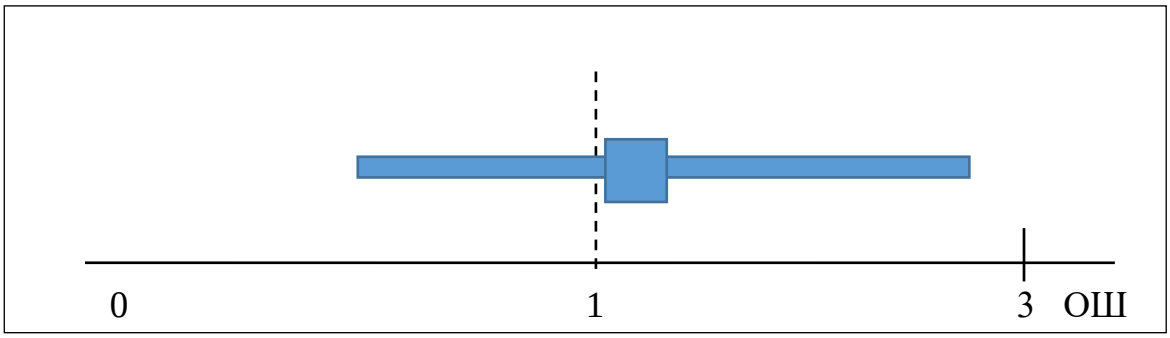

Рисунок 5.8 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от наличия артериальной гипертензии ($p > 0,05$)

Кроме того, наличие артериальной гипертензии III степени на момент первичного поступления, в 2,16 раза чаще приводило к развитию ХТЭЛГ

(ОШ – 2,16, ДИ – 1,04–4,50, $p < 0,05$), по сравнению с более легкими степенями (рисунок 5.9).

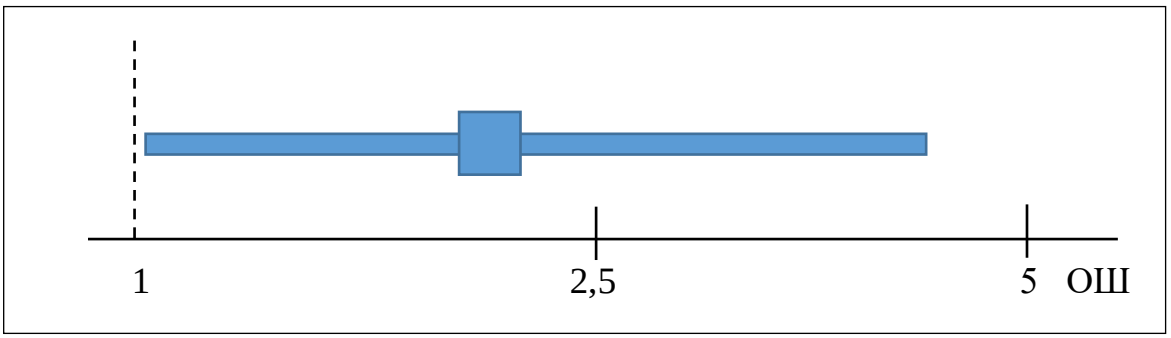

Рис. 5.9. Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от наличия артериальной гипертензии 3 степени (p<0,05).

При наличии сахарного диабета 2 типа риск развития ХТЭЛГ имел определенную тенденцию и, в целом, был в 1,5 раза выше, чем без него (рисунок 5.10), однако, достоверности получено не было (ОШ – 1,54, ДИ – 0,56–4,23, $p > 0,05$).

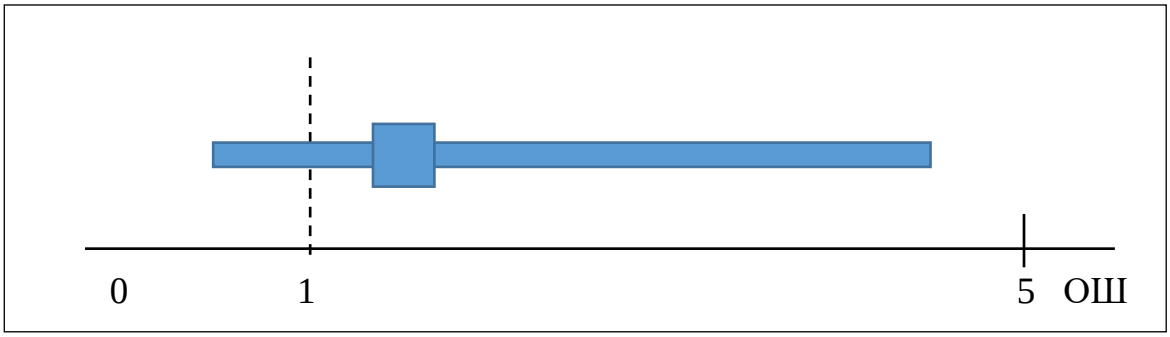

Рисунок 5.10 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа ($p > 0,05$)

Само по себе наличие ишемической болезни сердца не влияло на риск развития ХТЭЛГ (ОШ – 1,08, ДИ – 0,47–2,47, $p > 0,05$), как и факт фибрилляции предсердий (ОШ – 1,92, ДИ – 0,55–4,23, $p > 0,05$).

Как уже говорилось в гл. 2, инфаркт миокарда перенесли в прошлом 6 (13,33%) больных 1-й и 7 (4,24%) 2-й группы. В связи с этим было проанализировано возможное влияние постинфарктного кардиосклероза на развитие ХТЭЛГ. Оказалось, что риск ее развития у пациентов, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, был в 3 раза выше (рисунок 5.11), чем без него (ОШ – 3,47, ДИ – 1,11–10,92, $p < 0,05$).

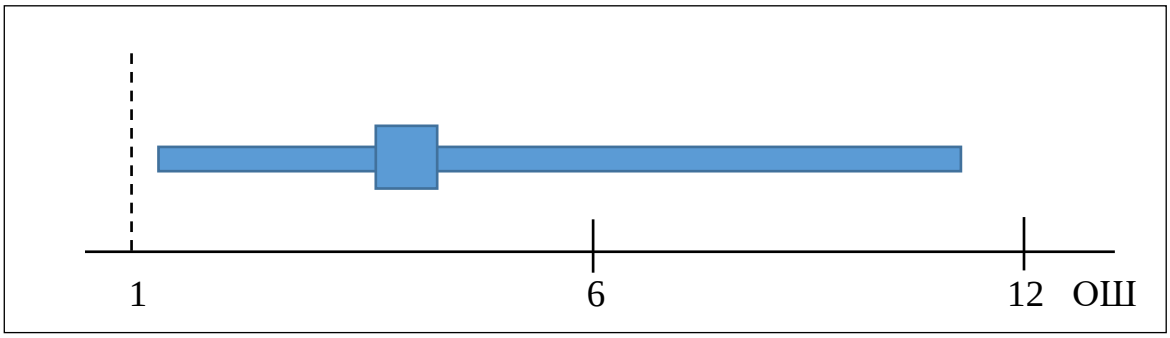

Рисунок 5.11 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от наличия постинфарктного кардиосклероза ($p < 0,05$)

Кроме этого, при анализе других возможных факторов риска развития ХТЭЛГ в данной работе не было выявлено достоверных различий в обеих группах больных. Речь идет в первую очередь о таких позициях, как инфарктная пневмония (ОШ – 1,16, ДИ – 0,47–2,85, $p > 0,05$), хирургическая профилактика рецидива ТЭЛА в виде установки кава-фильтра (ОШ – 1,89, ДИ – 0,45–7,89, $p > 0,05$), травматологический (ОШ – 1,10, ДИ – 0,52–2,33, $p > 0,05$) и онкологический анамнезы (ОШ – 1,51, ДИ – 0,45–5,07, $p > 0,05$).

Количество беременностей (2,13±0,41 в 1-й и 2,68±0,55 во 2-й группе, $p = 0,425$) и родов (1,74±0,14 в 1-й и 1,98±0,25 во 2-й группе, $p = 0,405$) в анамнезе также не влияло на риск развития ХТЭЛГ.

Как уже говорилось, почти у половины больных в этом исследовании была возможность провести исследования на тромбофилию. В обеих группах больных не было выявлено злокачественных тромбофилий, таких как дефицит антитромбина, дефицит протеина С, резистентность фактора Va к

активированному протеину С, мутация фактора V (Лейден), мутация протромбина (20210A), патология метаболизма метионина (гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия).

У ряда пациентов, а именно 4 (8,89%) 1-й и у 17 (10,30%) 2-й группы, были обнаружены гетерозиготные тромбофилии: полиморфизм фактора XIII (Val34Leu), повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAJ-1), дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA), снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и снижение уровня витамин K-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора.

Следует сказать, что при оценке шансов не было выявлено достоверной разницы между группами по самому факту наличия той или иной тромбофилии (ОШ – 1,88, ДИ – 0,75–4,70, $p > 0,05$).

Те же тромбофилии, которые встречались в этом исследовании, во-первых, были гетерозиготные, а во-вторых, относились к группам с неподтвержденными или слабо подтвержденными данными о влиянии их на риск развития венозного тромбоза. Все это позволяет сказать, что в данном исследовании не было получено данных о причастности тромбофилии к факторам риска развития ХТЭЛГ.

5.3. Прогностический алгоритм развития ХТЭЛГ

При создании прогностического алгоритма развития ХТЭЛГ автор диссертации в первую очередь руководствовался морфологическими и гемодинамическими параметрами, поскольку сопутствующие заболевания не соответствовали, с точки зрения доказательной медицинской статистики, каким-либо достоверным критериям.

Чувствительность указанных морфологических и гемодинамических факторов в отношении возникновения ХТЭЛГ составила 75–80%, в то время как специфичность колебалась между 55 и 67%. Прогностическая ценность

исследуемых показателей заключается в возможности получения информации при первичном нахождении пациента в стационаре с ТЭЛА до выписки его на амбулаторное лечение. Также полученные данные обозначают ключевые точки патогенеза развития ХТЭЛГ, на которые возможно направить необходимое терапевтическое воздействие.

Выявление прогностически неблагоприятных факторов развития ХТЭЛГ явилось важным этапом анализа данных, однако, наличие большого ихколичества, невысокая чувствительность и специфичность каждого из них в отдельности не позволила использовать какой-либо один фактор для формирования прогноза возникновения данного осложнения. Это потребовало формирования комплексного прогностического алгоритма, что и было сделано на третьем этапе анализа данных.

Для адекватной компоновки всех прогностических факторов в единый алгоритм, для каждого из них на основе метода классификации был определен прогностический вес в виде конкретного числа. Положительные признаки имели положительный вес (число больше нуля, отражающее степень прогностической значимости признака), отрицательные – отрицательный (число меньше нуля, отражающее степень прогностической значимости признака). Путем сложения весов определялся окончательный прогноз. В случае если их сумма была больше или равнялась нулю, прогноз являлся положительным, если меньше нуля – у пациента имелся риск развития ХТЭЛГ.

Распределение прогностических весов представлено в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Классификация и прогностический вес признаков.

Параметр	Значение параметра	Прогностический вес признаков
Длительность заболевания, сут	≤ 10	1,354
	> 10	–0,146
Локализация венозного тромбоза	Голень и ПКВ	1,277
	ПБВ	–0,474
Вид тромболитической терапии	ФНС	0,856
	ТАП	–0,475
Вид антикоагулянтной терапии	АВК	–0,894
	Ривароксабан	0,589
Гемодинамический индекс по СДЛГ, ед.	< 1,38	–0,751
	≥ 1,38	0,575
Гемодинамический индекс по Ср. ТР, ед.	≤ 1,20	–0,625
	> 1,20	0,688

Примечание – ПКВ – подколенная вена;

ПБВ – поверхностная бедренная вена;

ФНС – фибриннеспецифичный тромболитический препарат;

ТАП – тканевой активатор плазминогена;

СДЛГ – систолическое давление в легочной артерии;

Ср. ТР – средняя трикуспидальная регургитация.

Использование прогностического алгоритма позволило повысить чувствительность прогноза до 93%, а специфичность – до 76%. При этом достоверность положительного прогноза равна 89%, а отрицательного – 83%. Таким образом, данное правило позволяет с крайне высокой степенью достоверности выявлять пациентов, предрасположенных к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, что создает основу для

своевременного проведения мероприятий, направленных на снижение риска возникновения данного осложнения, что в свою очередь позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения ТЭЛА у данного контингента больных.

Помимо выработки прогностического алгоритма в целях выяснения относительной роли каждой группы факторов был проведен четвертый этап анализа данных. В ходе этого этапа на основе методов кластер-анализа были оценены относительные роли различных факторов в определении отдаленного результата в виде возможного развития ХТЭЛГ.

В ходе работы все пациенты были разделены на 7 групп в зависимости от состояния гемодинамики, сопутствующей патологии, видов тромболитической и антикоагулянтной терапии и др. В ходе сравнения групп было установлено, что антикоагулянтные факторы на отдаленных сроках после лечения играют ключевую роль в развитии ХТЭЛГ, составляющую свыше 72% в абсолютном исчислении, в то время как на долю гемодинамических факторов приходится не более 25%. Другими словами, если гемодинамические условия к моменту выписки из стационара были достаточно адекватными для того, чтобы они сохранили свою функциональность в течение первых 2-х месяцев после лечения, на смену гемодинамическим факторам в определении дальнейшей динамики заболевания приходят антикоагулянтные. Полученные данные позволяют под иным углом взглянуть на проблему развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

Автор надеется, что своевременное определение категории пациентов, входящих в группу риска ХТЭЛГ позволит проводить за ними более активное динамическое наблюдение, вовремя применять различные варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, способствовать длительной компенсации функции правых отделов сердца и легких и предотвращению выраженной сердечно-легочной недостаточности после перенесенной ТЭЛА.

Заключение

Одной из основных проблем современной хирургии принято считать развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые часто нивелируют эффективность выполненных хирургических операций. Тем не менее в настоящее время нет четких конкретных критериев, которые могут убедительно говорить о вероятности развития ХТЭЛГ у того или иного конкретного больного после перенесенной ТЭЛА, а имеющиеся данные, встречающиеся в отечественных и зарубежных источниках достаточно размыты и неконкретны. В связи с этим была поставлена цель исследования: определить предикторы развития ХТЭЛГ в реальной хирургической практике.

Исследование проводилось на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы.

В исследование было включено 281 пациент. При этом 210 из них поступили в клинику с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА с 2013 по 2017 г. Кроме этого, в отдельном исследовании участвовали 71 больной, перенесших ИФФТ, в котором анализировалась степень реканализации глубоких вен в зависимости от вида антикоагулянтной терапии и вторичной профилактики ВТЭО. Наблюдение за пациентами, участвовавшими в отдельном исследовании, проводилось в течение одного года. Клиническое и инструментальное обследование выполнялось через 10 суток, 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Пациенты, поступившие с клиникой ТЭЛА, в дальнейшем были вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот моментХТЭЛГ, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа была представлена 45 пациентами, у которых при контрольном обследовании были выявлены признакиЛГ; во 2-ю группу вошли 165 больных без признаков ХТЭЛГ.

Среди сопутствующих заболеваний, имеющихся у пациентов при первичном поступлении в стационар с диагнозом ТЭЛА, была оценена возможность каждого из них внести свой вклад в развитие ХТЭЛГ. В первую очередь были проанализированы те сопутствующие заболевания, которые, согласно литературным данным, могли влиять на формирование ХТЭЛГ.

В проведенном исследовании применялись следующие методы обследования больных: анамнестический, клинический, лабораторный, инструментальный, статистический.

Из инструментальных методов диагностики использовали ультразвуковое ангиосканирование и ЭХО-КГ, соответственно на аппаратах HD 11 фирмы Philips (Германия) и Vivid E90 фирмы General Electric (США).

Для выполнения рентгенконтрастной ангиографии использовалась установка Axiom Arti» фирмы Siemens (Германия) с применением цифровой субтракционной техники обработки изображения.

Для неинвазивного ангиографического обследования в качестве методики, альтернативной прямой артериографии, использовали мультиспиральную компьютерную томоангиографию. Исследование проводилось на аппарате Aquilion Prime фирмы Toshiba (Япония). Анализ полученных данных осуществлялся также с применением 3D-реконструкции.

Для оценки состояния легочного кровотока и пульмонарного резерва на микроциркуляторном уровне использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратом 99mTc-макротех «Диамед» (Россия), ТСК-8 (Франция); микросферы: ТСК-5 (Франция). Обработку данных производили с применением программ Statistica 12.0, StatSoft, Inc.

В дальнейшем больные, перенесшие ТЭЛА были, вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот момент ХТЭЛГ, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа была представлена 45 пациентами, у которых при контрольном обследовании были выявлены

признаки ЛГ; во 2-ю группу вошли 165 больных без признаков ХТЭЛГ. В 1-й группе было 26 (57,78%) мужчин и 19 (42,22%) женщин. Во 2-й группе присутствовало 93 (56,36%) мужчин и 72 (43,64%) женщин. Возраст пациентов в 1-й группе был от 32 до 72 лет (в среднем (51,12±12,44) лет), во 2-й – от 31 до 74 (в среднем (53,41±10,11) лет).

Среди сопутствующих заболеваний была проведена оценка возможности каждого из них внести свой вклад в развитие ХТЭЛГ.

Обработку данных производили с применением программ Statistica 12.0, StatSoft, Inc. Для проверки нормальности распределения в совокупности был использован тест Шапиро–Уилка. Сравнение количественных показателей из совокупностей с нормальным распределением выполняли с помощью t-теста Стьюдента для двух зависимых и независимых выборок. Количественные данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$).

При отличном от нормального распределения данных для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных для двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки значимости различий между выявленным в результате исследования количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы, использовался критерий Пирсона χ^2.

Для выявления прогностических факторов развития ХТЭЛГ были проанализированы взаимосвязи различных показателей. В частности, оценивали возраст больных, длительность заболевания, эмболоопасность тромба, локализацию тромбоза, варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, наличие тех или иных сопутствующих заболеваний и тромбофилии, различные гемодинамические показатели эхокардиографии, степень поражения легочного русла, определяемое

посредством МСКТ-ангиографии и сцинтиграфии.

В общей сложности было проанализировано 99 параметров с учетом их возможного влияния на развитие ХТЛГ после перенесенной ТЭЛА.

По окончании математического анализа были выявлены следующие факторы, достоверно влияющие на формирование ХТЭЛГ.

Одним из таких факторов можно считать длительность заболевания, а именно сроки от начала возникновения тромбоза до ТЭЛА. Данное исследование показало, что пациенты, у которых в процессе наблюдения не развилась ХТЭЛГ, давность развития тромботических масс в венах нижних конечностей составила (8,16±1,13) сут, в то время как у больных с ХТЭЛГ – (13,70±2,05) сут (p = 0,015).

Вторым фактором, имеющим отношение к развитию или не развитию ХТЭЛГ, явился уровень тромба в нижних конечностях. Более благоприятной оказалась дистальная локализация тромба: в венах голени – у пациентов без ХТЭЛГ она встречалась почти в 2 раза чаще (25,45 против 13,33%) и подколенной вене (27,27 и 8,89% соответственно). Наиболее неблагоприятная локализация тромба была определена на уровне поверхностной бедренной вены – 42,22% у пациентов с ХТЭЛГ и 27,27% – у больных без ХТЭЛГ.

Локализация тромба в общей бедренной вене является благоприятным фактором, способствующим более редкому развитию ЛГ. Так, у пациентов без ХТЭЛГ данная локализация встречалась в 27,27% случаев, по сравнению с больными ХТЭЛГ (8,89% случаев).

Значимым фактором не развития ХТЭЛГ после ТЭЛА явилась проводимая тромболитическая терапия. И, если сам факт ее проведения у пациентов, поступивших в стационар, достоверно не влиял на развитие хронической легочной гипертензии (она проводилась в 46,67 и 41,82% случаев соответственно в группе пациентов с и без ХТЭЛГ), то выбор препарата, которым она выполнялась существенно повлиял на результаты лечения.

Так, Алтеплаза (Актилизе) в группе с ХТЭЛГ применялась в 15,56% по сравнению с 5,45% у пациентов без хронической ЛГ, Урокиназа соответственно в 4,4 и 16,3%, Стрептокиназа в 6,67 и 12,73% и Стрептокиназа в виде препарата Тромбофлюкс – в 13,33 и 3,64%. Полученные же автором диссертации данные свидетельствуют о том, что фибринспецифичная альтеплаза при тромболитической терапии ТЭЛА оказалась менее эффективна по сравнению с фибриннеспецифичными препаратами (Стрептокиназой и Урокиназой).

Таким образом, все данные свидетельствуют, что адекватно проводимая тромболитическая терапия благоприятно сказывается на результатах лечения пациентов с ТЭЛА в виде снижения риска развития в дальнейшем ХТЭЛГ.

Следующим важным показателем, имеющим отношение к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, следует считать вид назначаемой антикоагулянтной терапии. В подавляющем числе случаев назначение короткого курса гепаринотерапии (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) с переходом на АВК не способствовал уменьшению ЛГ в отдаленном периоде, в то время как прием Ривароксабана положительно влиял на ее снижение. Так, в группе пациентов с ХТЭЛГ АВК применялся в (91,11$\pm$7,25)%, а у пациентов, у которых ХТЭЛГ не развилась, – только в 5,09$\pm$1,66%, Ривароксабан соответственно в (4,44$\pm$0,20) и (89,09$\pm$6,33)%.

Связано это может быть с разной реканализацией глубоких вен при различных вариантах антикоагулянтной терапии, подтвержденное в отдельно проведенном исследовании. Так, максимальное различие в клиническом течении заболевания отмечалась на более поздних этапах наблюдения – через 6 и 12 месяцев лечения. Например, у больных 1-й группы сохранялась окклюзия подвздошного сегмента в 13,16% случаев и через 6, и через 12 месяцев наблюдения. Хорошая же реканализация через 6 месяцев наступила у 44,74% пациентов 1-й группы и у 63,64% – 2-й. Через 12 месяцев хорошая реканализация наблюдалась у половины больных 1-й (50,00%), и 75,76% 2-й

группы. Важно отметить, что у пациентов 2-й группы через 6 и 12 месяцев наблюдения не было выявлено не только окклюзии подвздошного сегмента, но и слабой реканализации – в единичных случаях наблюдалась средняя степень и в большинстве – хорошая. Необходимо отметить, что сформированная к 3 месяцам окклюзия у пациентов 1-й группы в дальнейшем не претерпевала каких-либо изменений, в то время как начавшаяся реканализация постепенно прогрессировала. Было отмечено, что ранние признаки реканализации способствовали более полному и быстрому процессу восстановления проходимости магистрального венозного русла, что было отмечено преимущественно у пациентов 2-й группы. В связи с этим становится очевидным, что для более полного восстановления проходимости магистральных вен нижних конечностей после перенесенного ИФФТ требуется более раннее назначение адекватной антикоагулянтной терапии, одним из препаратов которой может быть Ривароксабан.

Также к 3 месяцам исследования скорость тока крови в подколенной вене в 1-й группе увеличилась на (12,22+3,10)%. Интенсивность венозного оттока у пациентов 2-й группы была больше в 2 раза (p = 0,004). Подобная тенденция сохранялась на протяжении всего срока наблюдения, при этом скорость тока крови в подколенной вене прогрессивно увеличивалась в обеих группах больных по мере улучшения реканализации как подколенной вены, так и более проксимальных сегментов нижней конечности. Через 6 месяцев наблюдения скорость кровотока в подколенной вене в 1-й группе увеличилась на (21,43±5,33)%, в то время как во 2-й – на (49,11±3,45)%, что было уже в 2,3 раза больше (p = 0,00005). В итоге, к концу срока наблюдения (12 месяцев) было выявлено увеличение интенсивности кровотока в подколенной вене у больных 1-й группы на (36,30±6,77)% по сравнению с 1-м месяцем исследования, у пациентов 2-й группы – на (67,94±4,13)%. Соответственно, интенсивность венозного оттока у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й повысилась в 1,9 раза (p = 0,0002).

При контрольной сцинтиграфии легких пациентов, перенесших ТЭЛА,

количество пораженных сегментов, в которых наблюдалось снижение перфузии, также было различным. Если у пациентов, у которых в итоге развилась ХТЭЛГ, этот показатель увеличился с (6,24±0,77) до (9,52±1,01), то в группе без ХТЭЛГ он снизился с (6,29±0,56) до (3,22±0,41). В итоге разница между двумя группами при контрольном обследовании была достоверной (p = 0,013).

Данное исследование показало, что давление в легочных артериях не отличалось в обеих группах при первичном поступлении пациентов в стационар с острой ТЭЛА – разница наблюдалась в гемодинамических характеристиках ЭХО-КГ, что и привело в дальнейшем к усугублению ЛГ у пациентов с ХТЭЛГ при контрольном обследовании.

Так, давление, с которым они поступили в стационар с ТЭЛА, составило (57,77±4,13) мм рт. ст. и в дальнейшем (через 1–3 года) увеличилось до (75,66±5,12) мм рт. ст., диаметр легочной артерии – с (2,57±0,21) до (3,51±0,77) см, правый желудочек – с (3,76±0,23) до (4,50±0,81) см, поперечный размер правого предсердия – с (4,29±0,11) до (5,01±0,20) см, продольный размер правого предсердия – с (5,34±0,10) до (6,12±0,15) см, толщина стенки правого желудочка – с (0,87±0,09) до (1,11±0,10) см. В группе пациентов без ХТЭЛГ, напротив, отмечалась положительная динамика при повторном контрольном обследовании. Давление в легочной артерии снизилось с (52,47±3,33) до (31,22±2,47) мм. рт. ст., анатомические размеры также уменьшились: ЛА – с (2,51±0,25) до (2,42±0,15) см, правый желудочек с (3,36±0,17) до (3,13±0,21) см, поперечный размер правого предсердия – с (4,05±0,23) до (3,72±0,09) см, продольный размер правого предсердия – с (5,34±0,56) до (4,95±0,25) см при незначительном недостоверном увеличении толщины стенки правого желудочка – с (0,72±0,08) до (0,76±0,07) см.

При первичном поступлении с ТЭЛА у пациентов 1-й группы трикуспидальная регургитация от 1-й до 3-й степени наблюдалась приблизительно в равных долях: 1-я степень – 37,78%, 2-я степень – 28,89%,

3-я степень – 33,33%. Во 2-й группе этот показатель распределился следующим образом: 1-я степень – 29,09%, 2-я степень – 54,55%, 3-я степень – 14,55%. Как видно из представленных данных, во 2-й группе преобладала 2-я степень трикуспидальной регургитации, а больных с 3-й степенью было в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Средняя трикуспидальная регургидация составила в 1-й группе (1,93±0,23) ед., а во 2-й – (1,81±0,19) ед. Таким образом, сама по себе более высокая степень трикуспидальной регургитации, особенно 3-я, при поступлении пациентов с ТЭЛА является одним из важных предикторов развития в будущем ХТЭЛГ.

При контрольном обследовании пациентов (через 1–3 года) в 1-й группе количество пациентов с 1-й степенью трикуспидальной регургитации значительно уменьшилось и составило 6,67%. При этом значительно увеличилось количество больных с более тяжелыми степенями: 2-я степень – 40,00%, 3-я степень – 53,33%.

Во 2-й группе динамика этого показателя была более благоприятной за счет увеличения белее легких степеней и уменьшения более тяжелых: 1-я степень – 89,09%, 2-я степень – 3,64%, больных с 3-й степенью не было вовсе, зато в 7,27% случаев наблюдалось отсутствие какой-либо трикуспидальной регургитации. Средняя степень регургитации в 1-й группе увеличилась с (1,93±0,23) до (2,45±0,31) ед., а во 2-й группе уменьшилась с (1,81±0,19) до (0,96±0,15) ед., что определило достоверную разницу между группами (p = 0,031).

Так, у пациентов 1-й группы после проведенного лечения в стационаре (тромболитической и/или антикоагулянтной терапии) отмечалось снижение давления в легочной артерии с (57,77±4,13) до (47,27±3,69) мм рт. ст. Гемодинамический индекс при этом составил (1,22±0,19) ед. У пациентов 2-й группы давление в легочной артерии снизилось с (52,47±3,33) до (33,14±2,78) мм рт. ст., а индекс составил (1,58±0,21) ед., что достоверно больше соответствующего показателя пациентов 1-й группы (p = 0,016).

Еще большая разница была получена при оценке динамики средней

трикуспидальной регургитации. В 1-й группе она снизилась незначительно с (1,93±0,23) до (1,82±0,20) ед., а индекс составил (1,06±0,12) ед. Во 2-й группе трикуспидальная регургитация уменьшилась с (1,81±0,19) до (1,25±0,14) ед., а гемодинамический индекс составил (1,45±0,11), что в 1,37 раза больше группы пациентов с ХТЭЛГ (p = 0,041). Как уже было сказано выше, подобная положительная динамика лечения в стационаре может быть связана с выбором тромболитика или антикоагулянта. На взгляд автора дссертации, это также было одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ в отдаленном после перенесенной ТЭЛА периоде.

Отношение шансов развития ХТЭЛГ в зависимости от длительности заболевания (тромботического процесса в венах нижних конечностей) показало следующее. Было выявлено, что если начало образования тромбов в системе нижней полой вены было более 10 суток, то отношение шансов развития ХТЭЛГ у таких пациентов составило 13,55 с доверительным интервалом от 5,84 до 31,40 (ОШ – 13,55, ДИ – 5,84–31,40, $p < 0,05$).

Отношение шансов в зависимости от локализации тромбов в нижних конечностях показало, что риск развития ХТЭЛГ при тромбозе поверхностной бедренной вены был выше в 3,83 раза по сравнению с венами голени или подколенной вены (ОШ – 3,83, ДИ – 1,72–8,55, $p < 0,05$).

Отношение шансов в зависимости от вида тромболитической терапии показало, что применение тканевого активатора плазминогена (Адьтеплаза) сопровождалось увеличением риска возникновения ХТЛЭГ в 13 раз по сравнению с использованием Урокиназы (ОШ – 13,00, ДИ – 2,19–77,04, $p < 0,05$).

Использование фибриннеспецифичного тромболитика, как и в случае с Урокиназой, в 7,09 раза реже приводило к развитию ХТЭЛГ по сравнению с ТАП (ОШ – 7,09, ДИ – 1,23–40,75, $p < 0,05$).

Непрямой антикоагулянт, назначаемый для вторичной профилактики ВТЭО, в 5,78 раз чаще приводил к возникновению ХТЭЛГ (ОШ – 5,78, ДИ – 2,67–12,50, $p < 0,05$).

При оценке гемодинамического индекса СДЛА ориентировались на его границу в 1,38 ед., что было выведено в процессе математической обработки данных. Было установлено, что в случае низких значений данного показателя (менее 1,38 ед.) риск развития в отдаленном периоде ХТЭЛГ был выше в 15,84 раз (ОШ – 15,84, ДИ – 6,30–39,87, $p < 0,05$), по сравнению с индексом равным или больше 1,38 ед.

При оценке гемодинамичесого индекса средней трикуспидальной регургитации ориентировались на его значение в 1,20 ед. При показателе менее 1,20 ед. риск возникновения ХТЭЛГ был выше в 18,40 раз (ОШ – 18,40, ДИ – 6,86–49,38, $p < 0,05$), по сравнению с более высоким уровнем.

Среди сопутствующих заболеваний наличие самой по себе гипертонической болезни не вызывало риска развития ХТЭЛГ. Так, при ее наличии вероятность развития хронической ЛГ составила 1,16 (ОШ – 1,16, ДИ – 0,49–2,72, $p > 0,05$).Однако наличие артериальной гипертензии 3-й степени на момент первичного поступления в 2,16 раза чаще приводило к развитию ХТЭЛГ (ОШ – 2,16, ДИ – 1,04–4,50, $p < 0,05$), по сравнению с более легкими степенями.

При наличии сахарного диабета 2 типа риск развития ХТЭЛГ имел определенную тенденцию и, в целом, был в 1,5 раза выше, чем без него, однако, достоверности получено не было (ОШ – 1,54, ДИ – 0,56–4,23, $p > 0,05$).

Само по себе наличие ишемической болезни сердца не влияло на риск развития ХТЭЛГ (ОШ – 1,08, ДИ – 0,47–2,47, $p > 0,05$), как и факт фибрилляции предсердий (ОШ – 1,92, ДИ – 0,55–4,23, $p > 0,05$).

Кроме того, оказалось, что риск ее развития у пациентов, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, был в 3 раза выше, чем без него (ОШ – 3,47, ДИ – 1,11–10,92, $p < 0,05$).

При анализе других возможных факторов риска развития ХТЭЛГ в данной работе не было выявлено достоверных различий в обеих группах больных. Речь идет в первую очередь о таких позициях, как инфарктная

пневмония (ОШ – 1,16, ДИ – 0,47–2,85, $p > 0,05$), хирургическая профилактика рецидива ТЭЛА в виде установки кава-фильтра (ОШ – 1,89, ДИ – 0,45–7,89, $p > 0,05$), травматологический (ОШ – 1,10, ДИ – 0,52–2,33, $p > 0,05$) и онкологический (ОШ – 1,51, ДИ – 0,45–5,07, $p > 0,05$) анамнезы.

Количество беременностей ((2,13$\pm$0,41) в 1-й и (2,68$\pm$0,55) во 2-й группе, $p = 0,425$) и родов ((1,74$\pm$0,14) в 1-й и (1,98$\pm$0,25) во 2-й группе, $p = 0,405$) в анамнезе также не влияло на риск развития ХТЭЛГ.

Кроме этого, при ОШ не было выявлено достоверной разницы между группами по самому факту наличия той или иной тромбофилии (ОШ – 1,88, ДИ – 0,75–4,70, $p > 0,05$).

Таким образом, прогностически неблагоприятными факторами являются: длительность заболевания острым венозным тромбозом более 10 суток, локализация поражения вен нижних конечностей (благоприятно – дистальное поражение, неблагоприятно – проксимальное поражение (в частности поверхностная бедренная вена)), высокая ЛГ, трикуспидальная недостаточность 3-й степени, сопутствующие заболевания.

При поступлении пациента в хирургический стационар с диагнозом ТЭЛА необходимо руководствоваться следующим принципом: учитывая тяжесть состояния пациента проводить комплексное обследование, включающее в себя: КТ-ангиопульмонографию, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких; ЭхоКГ. При тяжелой ЛГ на момент поступления относительно свежего характера ТЭЛА, в плане профилактики не развития ХТЭЛГ рекомендовано проведение следующих мероприятий:

1 Тромболитическая терапия с преимущественным применением фибриннеспецифических препаратов (Стрепотикиназа, Урокиназа). При этом важным моментом является динамика показателей ЭхоКГ в виде положительной динамики СДЛА, трикуспидальной недостаточности на момент выписки пациента из стационара.

2 В дальнейшем при выписки пациента на амбулаторное лечение предпочтительно применение оральных антикоагулянтов – Ривароксабан.

3 Большое значение имеет гемодинамический индекс на фоне лечения в стационаре

4 При первичном поступлении пациента с тромбозом на уровне поверхностной бедренной вены требуется более внимательное и тщательное отношение к данным пациентам в плане развития ХТЭЛГ

5 При необходимости повторное применение тромболитической терапии фибриннеспецифическими препаратами.

6 Выполнение ЭхоКГ в динамике через 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки пациента из стационара.

7 При выявлении признаков ХТЭЛГ необходимость привлечения пациентов к агрессивной хирургической тактики (эндоваскулярные вмешательства, тромбэндартерэктомия) как можно в более ранние сроки ХТЛЭГ.

Важным моментом является динамика регресса гемодинамического индекса (< 1,38) и трикуспидальной недостаточности на момент пребывания в стационаре. При соблюдении рекомендаций (вид тромболитической терапии, назначение оральных антикоагулянтов) для достижения значимых результатов (регрессия гемодинамического индекса, снижен трикуспидальной недостаточности) риск развития ХТЭЛГ минимизируется.

Автор диссертации надеется, что результаты данного исследования позволит снизить риск развития ХТЭЛГ у пациентов, поступающих в хирургический стационар с легочной эмболией, а также даст почву для размышления над вопросом о завышении показателей проведения тромболитической терапии (в особенности у молодых пациентов).

Выводы

1 Некоторые сопутствующие заболевания могут увеличивать риск развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий, к которым следует отнести гипертоническую болезнь 3-й степени (ОШ – 2,16, ДИ – 1,04–4,50, $p < 0,05$), сахарный диабет (ОШ – 1,54, ДИ – 0,56–4,23, $p > 0,05$) и постинфарктный кардиосклероз (ОШ – 3,47, ДИ – 1,11–10,92, $p < 0,05$). Длительность тромботического процесса более 10 суток также является неблагоприятным прогностическим признаком (ОШ – 13,55, ДИ – 5,84–31,40, $p < 0,05$).

2 Дистальная локализация тромбов в нижних конечностях (вены голени и подколенная вена) является благоприятным фактором в плане не развития ХТЭЛГ, в то время как тромбоз поверхностной бедренной вены представляет собой крайне неблагоприятный прогностический признак (ОШ – 3,83, ДИ – 1,72–8,55, $p < 0,05$).

3 Для уменьшения вероятности развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА предпочтительно использовать для тромболитической терапии фибриннеспецифичные тромболитические препараты: Урокиназу (ОШ – 13,00, ДИ – 2,19–77,04, $p < 0,05$) или Стрептокиназу (ОШ – 7,09, ДИ – 1,23–40,75, $p < 0,05$), применение Актилизе и Тромбофлюкса чаще способствует формированию ХТЭЛГ. Среди антикоагулянтов следует отдавать предпочтение Ривароксабану по сравнению с АВК, что также ассоциируется с меньшим процентом развития хронической легочной гипертензии (ОШ – 5,78, ДИ – 2,67–12,50, $p < 0,05$).

4 Высокая легочная гипертензия (более 55 мм рт. ст.) при ТЭЛА и регургитация трикуспидального клапана 3-й степени являются важными предикторами развития ХТЭЛГ в отдаленном периоде. Напротив, снижение давления в легочной артерии с гемодинамическим индексом 1,35 ед. и выше (ОШ – 15,84, ДИ – 6,30–39,87, $p < 0,05$), трикуспидальной регургитации с

индексом 1,20 ед. и выше (ОШ – 18,40, ДИ – 6,86–49,38, $p < 0,05$) при лечении в стационаре с достижением нормальных или субнормальных значений, представляется благоприятным прогностическим фактором в плане не развития ХТЭЛГ.

5 Разработанный прогностический алгоритм, основанный на положительном и отрицательном влиянии различных факторов, представляется высоко чувствительным (93%,) и специфичным (76%) и может использоваться для прогнозирования развития ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА.

Практические рекомендации

1 При поступлении пациентов в хирургический стационар с диагнозом ТЭЛА необходим тщательный сбор анамнеза и обследование на наличие сопутствующей терапевтической патологии. При этом особое внимание следует уделить артериальной гипертензии, постинфарктному кардиосклерозу и сахарному диабету 2 типа. Также важным представляется определение давности тромботического процесса в глубоких венах нижних конечностей, что может влиять на прогноз развития в дальнейшем ХТЭЛГ.

2 Важнейшим моментом представляется выполнение всем больным ультразвукового ангиосканирования для верификации локализации тромбов в венах нижних, приведших к развитию ТЭЛА, при этом особое внимание следует уделять пациентам с поражением поверхностной бедренной вены.

3 При отсутствии противопоказаний пациентам, поступившим в стационар с массивной и субмассивной ТЭЛА, необходимо проводить тромболитическую терапию, предпочтение при которой следует отдавать фибриннеспецифическим тромболитичским препаратам, таким как Урокиназа и Стрептокиназа, способствующим снижению риска возникновения ХТЭЛГ.

4 Особое внимание следует уделять величине легочной гипертензии и степени трикуспидальной недостаточности при первичном поступлении больных с ТЭЛА. Хорошим прогнозом при этом следует считать значительную положительную динамику этих показателей на фоне лечения в стационаре с достижением нормальных или субнормальных значений.

5 Для проведения длительной вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений предпочтительно использовать прямые антикогулнты, в частности Ривароксабан. Применение таких непрямых антикоагулянтов, как АВК, увеличивает риск развития в дальнейшем ХТЭЛГ.

Список литературы

1 Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации при легочном кровотечении после легочной эндартерэктомии / А.Г. Едемский, А.М. Чернявский, И.А. Корнилов и др. // Ангиол. и сос. хирургия. 2019. № 25 (4). С. 167–172. DOI: 10.33529/ANGIO2019415.

2 Консервативное лечение больных с острым венозным тромбозом / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, Л.Л. Гусев и др. // Флебология. 2012. Т. 6. № 2. С. 49–53.

3 Возможности тромболитической терапии массивной эмболии легочных артерий: урокиназа vs альтеплаза / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, А.В. Каралкин и др. // Флебология. 2013. Т. 7. № 3. С. 27–33.

4 Кириенко, А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать / А.И. Кириенко, А.М. Чернявский, В.В. Андрияшкин. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2015. 568 с.

5 Косых, Н.Э. Виртуальные информационные модели в задачах радиологии / Н.Э. Косых, В.Д. Линденбратен, С.З. Савин // Радиология – практика. 2004. № 2. С. 36–39.

6 Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению посттромбозболической обструкции легочной артерии / А.П. Медведев, И.В. Кринина, С.В. Немирова и др. // Медицинский альмнах. 2008. № 3 (4). С. 116-118.

7 Наркевич, Б.Я. Физико-технические основы радионуклидной диагностики: современные достижения и перспективы развития / Б.Я. Наркевич // Мед. радиология и радиац. безопасность. 1999. Т. 44. № 2. С. 5–17.

8 Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9. № 4. С. 1–52.

9 Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. № 4. С. 3–52.

10 Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В.С. Савельев, Е.И. Чазов, Е.И. Гусев и др. // Флебология. 2010. № 1. С. 1–37.

11 Савельев, В.С. Массивная эмболия легочных артерий / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко. М., 1990. 336 с.

12 Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертонии / И.Е. Чазова, С.Н. Авдеев, Н.А. Царева и др. // Терапевтический архив. 2014. № 9. С. 4–23.

13 Чазова, И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть) / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк // Терапевтический архив. 2016. № 9. С. 90–101.

14 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения / А.М. Чернявский, Н.В. Новикова, А.Г. Едемский и др. // Медицинский алфавит. 2015. Т. 2. № 10. С. 5–9.

15 Чуриков, Д.А. Ультразвуковая диагностика болезней вен: Руководство для практикующих врачей / Д.А. Чурикова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2015. 176 с.

16 Щербина, О.В. Современные методы лучевой диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография / О.В. Щербина // Междунар. мед. журнал. 2007. № 1. С. 108–116.

17 Contemporary approach to primary prophylaxis of venous thromboembolism regarding the impact of risk factors on anticoagulation therapy duration / N.M.Antonijević, L. Jovanović, V. Djordjević et al. // Srp. Arh. CelokLek. 2014. Mar.-Apr. № 142 (3-4). P. 249–256.

18 Preoperative C-reactive protein predicts early postoperative outcomes after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / J. Arthur Ataam, M. Amsallem, J. Guihaire et al. // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020. Jan. 3. PII: S0022-5223(19)43490-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.133

19 Matrix metalloproteinase 7 in diagnosis and differentiation of pulmonary arterial hypertension / M. Arvidsson, A. Ahmed, H. Bouzina, G. Rådegran // Pulm. Circ. 2019. Dec. 27. № 9 (4). DOI: 10.1177/2045894019895414

20 Bazzle, L.J. Postoperative Hemostasis Monitoring and Management / L.J. Bazzle, B.M. Brainard // Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 2015. Sep. № 45(5). P. 995–1011.

21 Open surgical treatment for postthrombotic syndrome / C.A. Behrendt, F. Heidemann, H.C. Rieß et al. // Phlebology. 2016. Mar. № 31 (1 Suppl). P. 48–55.

22 Validation of Automated Perfusion-Weighted Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI in Patients With Pulmonary Diseases / L. Behrendt, A. Voskrebenzev, F. Klimeš et al. // J. Magn. Reson. Imaging. 2019. Dec. 24. DOI: 10.1002/jmri.27027

23 Belsky, J. Catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism in children: A case series / J. Belsky, P. Warren, J. Stanek, R. Kumar // Pediatr. Blood Cancer. 2020. Apr. № 67 (4). DOI: 10.1002/pbc.281 44

24 Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation / C.J. Bergin, S. Sirlin, J. Hauschildt et al. // Radiology. 1997. № 204. P. 695–702.

25 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a clot you cannot swat / G.J. Bishop, J. Gorski, D. Lachant, S.J. Cameron // J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech. 2019. Sep. 17. № 5 (4). P. 402–405. DOI: 10.1016/j.jvscit

26 RIETE Investigators. Sex differences in patients receiving anticoagulanttherapy for venous thromboembolism / A. Blanco-Molina, I. Enea, T. Gadelha et al. // Medicine (Baltimore). 2014. Oct. № 93 (17). P. 309–317.

27 What's next after the clot? Residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: Jin From imaging finding to clinical consequences / P.B. Bonnefoy, V. Margelidon-Cozzolino, J. Catella-Chatron et al. // Thromb Res. 2019. Dec. № 184. P. 67–76. DOI: 10.1016/j.thromres

28 Intensity and quality of exertional dyspnoea in patients with stable pulmonary hypertension / A. Boucly, C. Morélot-Panzini, G. Garcia et al. Eur. Respir. J. 2020. Feb. 12. № 55 (2). PII: 1802108. DOI: 10.1183/13993003

29 Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment:analysis of individual participants' data from seven trials / F. Boutitie, L. Pinede, S. Schulman et al. // BMJ. 2011. № 342.

30 Boutou, A.K. Treatment of pulmonary hypertension with riociguat: a review of current evidence and future perspectives / A.K. Boutou, G. Pitsiou // Expert Opin. Pharmacother. 2020. Feb. 23. P. 1–11. DOI: 10.1080/14656566.2020.1727446

31 Pulmonary vascular imaging characteristics after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.J Braams, D. Ruigrok, M.G.M. Schokker et al. // J. Heart Lung. Transplant. 2020. Mar. № 39 (3). P. 248–256. DOI: 10.1016/j.healun.2019.11.020

32 Acute pulmonary embolism unmasking underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension and iliac vein compression syndrome / M.I. Brener, P. Green, S.A. Parikh, S.S. Sethi // Catheter Cardiovasc. Interv. 2020. Feb. 15. № 95 (3). P. 462–466. DOI: 10.1002/ccd.28525

33 Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment / A.E. Burnett, C.E. Mahan, S.R. Vazquez et al. // J. Thromb. Thrombolysis. 2016. Jan. № 41 (1). P. 206–232.

34 Tetramethylpyrazine, a Promising Drug for Treatment of Pulmonary Hypertension / Y. Chen, W. Lu, K. Yang et al. // Br. J. Pharmacol. 2020. Jan. 24. DOI: 10.1111/bph.15000

35 Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update / J.C. Coons, K. Pogue, A.R. Kolodziej et al. // Curr. Cardiol. Rep. 2019. Nov. 22. № 21 (11). P. 141. DOI: 10.1007/s11886-019-1235-4

36 PADIS-PE Investigators. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial / F. Couturaud, O. Sanchez, G. Pernod et al. // JAMA. 2015. Jul. 7. № 314 (1). P. 31–40.

37 De Perrot, M. Commentary: Biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension-The clot thickens / M. De Perrot // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020. Jan. 31. PII: S0022-5223(20)30257-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs

38 European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care / J. Duranteau, F.S. Taccone, P. Verhamme, W. Ageno // Eur. J. Anaesthesiol. 2018. Feb. № 35 (2). P. 142–146.

39 The post-pulmonary syndrome – results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism / O. Dzikowska-Diduch, M. Kostrubiec, K. Kurnicka et al. // Thromb. Res. 2020. Feb. № 186. P. 30–35. DOI: 10.1016/j.thromres

40 Eischer, L. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study / L. Eischer, S. Eichinger, P.A. Kyrle // J. Thromb. Haemost. 2014. May. № 12 (5). P. 635–640.

41 RIETE Investigators. Fatal Events in Cancer Patients Receiving Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism / D. Farge, J. Trujillo-Santos, P. Debourdeau et al. // Medicine (Baltimore). 2015. Aug. № 94 (32). P. 1235.

42 Lung Cavities in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / C.J.C.D.S. Fernandes, E.P. de Oliveira, W. Salibe-Filho et al. // Clinics. Sao Paulo. 2020. Jan 10. P. 75. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1373.

43 Finazzi, G. Direct oral anticoagulants in rare venous thrombosis / G. Finazzi, W. Ageno // Intern. Emerg. Med. 2016. Mar. № 11 (2). P. 167–170.

44 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) / N. Galie, M. Humbert, J.L. Vachiery et al. // Eur. Respir. J. 2015. № 46 (4). P. 903–975.

45 García Sabrido, J.L. Pacheco Sánchez D. Profilaxis de la enfermedad tromboembolica perioperatoria en cirugta general / J.L. García Sabrido, D. Pacheco Sánchez // Cir. Esp. 2001. № 69. P. 49–55.

46 Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Hemodynamic Phenotyping and Histomorphometric Assessment / C. Gerges, M. Gerges, R. Friewald et al. // Circulation. 2020. Feb. 4. № 141 (5). P. 376–386. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041515

47 Etiology of Exercise-Induced Pulmonary Hypertension Can Be Differentiated by Echocardiography- Insight From Patients With Chronic Pulmonary Thromboembolism With Normal Resting Hemodynamics by Balloon Pulmonary Angioplasty / A. Goda, K. Takeuchi, H. Kikuchi et al. // Circ. J. 2019. Nov. 25. № 83 (12). P. 2527–2536. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0489

48 Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism / L. Guerin, F. Couturaud, F. Parent et al. // Thromb. Haemost. 2014. № 112. P. 598–605.

49 Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism:a population-based cohort study / J.A. Heit, D.N. Mohr, M.D. Silverstein et al. // Arch. Intern. Med. 2000. № 160 (6). P. 761–768.

50 Hsin, M. Commentary: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and the misguided thrombus / M. Hsin, K. Fan // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020. Jan. 7. PII: S0022-5223(20)30044-1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.065

51 Right ventricular dysfunction is associated with the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension but not with mortality post-acute

pulmonary embolism / C.H. Hsu, C.C. Lin, W.T. Li et al. // Medicine. Baltimore. 2019. Nov. № 98 (48). DOI: 10.1097/MD.0000000000017953

52 Huang, T. Recent strategies on targeted delivery of thrombolytics / T. Huang, N. Li. J. Gao // Asian. J. Pharm. Sci. 2019. May. № 14 (3). P. 233–247. DOI: 10.1016/j.ajps

53 Hügel, U. Prevention of Postthrombotic Syndrom / U. Hügel , I. Baumgartner // Praxis. Bern. 2015. Nov. 25. № 104 (24). P. 1329–1335.

54 Hutten, B.A. Duration of treatment with vitamin K antagonists insymptomatic venous thromboembolism / B.A. Hutten, // Prins. Cochrane. Database Syst. 2006. Jan. 25. № 1.

55 Re-examining the exclusion criterion of early recurrent ischemic stroke in intravenous thrombolysis: A meta-analysis / K.H.D. Ignacio, J.D.B. Diestro, A.I. Espiritu et al. // J Neurol Sci. 2020. Jan. 27. № 412. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116709

56 Ikeda, N. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N. Ikeda // Cardiovasc. Interv. Ther. 2019. Dec. 23. DOI: 10.1007/s12928-019-00637-2

57 Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor:a systematic review / A. Iorio, C. Kearon, E. Filippucci et al. // Arch. Intern. Med. 2010. № 170 (19). P. 1710–1716.

58 A roadmap for management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / X. Jaïs, P. Brenot, D. Montani et al. // Eur. Respir. J. 2019. Oct. 24. № 54 (4). PII: 1901295. DOI: 10.1183/13993003.01295-2019

59 A roadmap for management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / X. Jaïs, P. Brenot, D. Montani et al. // Eur. Respir. J. 2019. Oct. 24. № 54 (4). PII: 1901295. DOI: 10.1183/13993003.01295-2019

60 The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – results of a retrospective clinical registry / P. Jansa, D. Ambroz, J. Kuchar et al. // Biomed.

Pap. Med Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub. 2020. Jan. 20. DOI: 10.5507/bp.2019.061

61 State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis and management / D. Jenkins, E. Mayer, N. Screaton, M. Madani // Eur. Respir. Rev. 2012. № 21. P. 32 –39.

62 Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty / Q. Jin, Q. Luo, T. Yang et al. // Respir. Res. 2019. Nov. 8. № 20 (1). P. 250. DOI: 10.1186/s12931-019-1211-y

63 Improvements of right ventricular function and hemodynamics after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / B.G. Kanar, B. Mutlu, H. Atas // Echocardiography. 2019. Nov. № 36 (11). P. 2050–2056. DOI: 10.1111/echo.14503

64 Karetová, D. Extended options of anticoagulant treatment in thromboembolism / D. Karetová, J. Bultas // VnitrLek. 2014. Nov. № 60 (11). P. 977–984.

65 Balloon Pulmonary Angioplasty as a Treatment in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Past, Present, and Future / P. Karyofyllis, E. Demerouti, V. Papadopoulou et al. // Curr. Treat. Option.s Cardiovasc. Med. 2020. Feb. 13. № 22 (3). P. 7. DOI: 10.1007/s11936-020-0807-3

66 Multicentre randomised controlled trial of balloon pulmonary angioplasty and riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for the MR BPA study / T. Kawakami, H. Matsubara, K. Abe et al. // BMJ Open. 2020. Feb. 6. № 10 (2). :e028831. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028831

67 Kearon, C. Long-term treatment of venous thromboembolism / C. Kearon, S.R. Kahn // Blood. 2020. Jan. 30. № 135 (5). P. 317–325. DOI: 10.1182/blood.2019002364

68 Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota et al. 9th ed //

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012. № 141. Suppl 2. P. 419–494.

69 A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism / C. Kearon, M. Gent, J. Hirsh et al. // N. Engl. J. Med. 1999. № 340 (12). P. 901–907.

70 Antithrombotic therapy for venous thromboembolicdisease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical PracticeGuidelines / C. Kearon, S.R. Kahn, G. Agnelli et al. 8th edition. Chest. 2008. Suppl 133. P. 454–545.

71 Kearon, C. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon // Blood. 2014. № 123. P. 1794–1801.

72 Exploring a physiotherapy well-being review to deliver community-based rehabilitation in patients with pulmonary hypertension / C. Keen, M. Hashmi-Greenwood, J. York et al. // Pulm. Circ. 2019. Nov. 5. № 9. P. 4. DOI: 10.1177/2045894019885356

73 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.H. Kim, M. Delcroix, D.P. Jenkins et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. № 62. P. 92–99.

74 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / C.V. Konstantinides, A. Torbick, G. Giancarlo Agnelli et al. // Eur. Heart. J. 2014. № 35. P. 3033–3080.

75 Koudstaal, T. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Immunological Perspective / T. Koudstaal, K.A. Boomars, M. Kool // J. Clin. Med. 2020. Feb. 19. № 9 (2). PII: E561. DOI: 10.3390/jcm9020561

76 Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / K. Kozu, K. Satoh, T. Aoki et al. // J. Cardiol. 2020. Apr. № 75 (4). P. 415–423. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.09.010

77 Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan / K. Kozu, K. Sugimura, M. Ito et al. // Int. J. Cardiol. 2020. Feb. 1. № 300. P. 228–235. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.139

78 Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension – Importance of thyroid disease and function / V.J. Krieg, L. Hobohm, C. Liebetrau et al. // Thromb. Res. 2020. Jan. № 185. P. 20–26. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.10.025

79 Küçükoğlu, M.S. Ten-year outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients in a tertiary center / M.S. Küçükoğlu, Ü.Y. Sinan, B. Yıldızeli // Anatol. J. Cardiol. 2020. Jan. № 23 (2). P. 105–109. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.90329

80 Kvamme, A.M. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis / A.M. Kvamme, C. Costanzo // Medsurg. Nurs. 2015. Jan–Feb. № 24 (1). P. 27–34.

81 Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study / I. Lang, G. Simonneau, J. Pepke-Zaba et al. // Thromb Haemost. 2013. № 110. P. 83–91.

82 Lang, I.M. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is Europe behind? / I.M. Lang, H. Matsubara // Eur. Respir. J. 2019. Oct. 24. № 54 (4). PII: 1901639. DOI: 10.1183/13993003.01639-2019

83 Imaging in pulmonary hypertension / I.M. Lang, C. Plank, R. Sadushi-Kolici et al. // JACC Cardiovasc. Imaging. 2010. № 3. P. 1287–1295.

84 Lee, A.Y. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer / A.Y. Lee // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2014. Dec. № 1. P. 312–317.

85 Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) / S. Ley, J. Ley-Zaporozhan, M.B. Pitton et al. // Eur. Radiol. 2012. № 22. P. 607–616.

86 Lim, W. Thrombotic risk in the antiphospholipid syndrome / W. Lim // Semin. Thromb. Hemost. 2014. Oct. № 40 (7). P. 741–746.

87 Risk Factors for Early Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis with Alteplase / X. Lin, Y. Cao, J. Yan et al. // J. Atheroscler. Thromb. 2020. Feb. 28. DOI: 10.5551/jat.49783

88 Lindmarker, P. The DURAC Trial Study Group.The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg / P. Lindmarker, S. Schulman // J. Intern. Med. 2000. № 247 (5). P. 601–606.

89 Non-Invasive Approach for Evaluation of Pulmonary Hypertension Using Extracellular Vesicle-Associated Small Non-Coding RNA / C. Lipps, P. Northe, R. Figueiredo et al. // Biomolecules. 2019. Oct. 29. № 9 (11). PII: E666. DOI: 10.3390/biom9110666

90 Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline / D. Liu, E. Peterson, J. Dooner et al. // Interdisciplinary Expert Panel on Iliofemoral DeepVein Thrombosis (InterEPID). CMAJ. 2015. Nov. 17. № 187 (17). P. 1288–1296.

91 Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with canceras sociated venous thromboembolism / M.L. Louzada, M. Carrier, A. Lazo-Langner et al. // Circulation. 2012. № 126 (4). P. 448–454.

92 Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline / S. Mehta, D. Helmersen, Provencher et al. // Can. Respir. J. 2010. № 17 (6). P. 301–334.

93 Meyer, G. Long-term treatment of venous thromboembolism / G. Meyer, F. Couturaud // Rev. Prat. 2015. Feb. № 65 (2). P. 208–213.

94 Hsa_circ_0046159 is involved in the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. Miao, J. Gong, C. Zhang et al. // J. Thromb. Thrombolysis. // 2019. Nov. 27. DOI: 10.1007/s11239-019-01998-4

95 Population pharmacokinetics of riociguat and its metabolite in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension from routine clinical

practice / D. Michaličková, P. Jansa, M. Bursová et al. // Pulm. Circ. 2020. Feb. 10. № 10 (1). DOI: 10.1177/2045894019898031

96 Middeldorp, S. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism / S.Middeldorp, M.H. Prins, B.A. Hutten // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Aug. 5. № 8: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367

97 Automatic Remasking of Digital Subtraction Angiography Images in Pulmonary Angiography / T. Mizukuchi, T. Uemura, S. Kondo et al. // J. Digit. Imaging. 2019. Oct. 17. DOI: 10.1007/s10278-019-00270-8

98 Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study / M. Napolitano, G. Saccullo, A. Malato et al. // J. Clin.Oncol. 2014. Nov. 10. № 32 (32).

99 Ozer Gokaslan, C. Evaluation of the CT imaging findings in the diagnosis of pulmonary hypertension due to chronic thromboembolism / C. Ozer Gokaslan, E. Onrat, S. Gokaslan // Clin. Respir. J. 2019. Dec. 3. DOI: 10.1111/crj.13120

100 Pan, Y. Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis/ Y. Pan, X. Wang, Z. Yin // Asian J. Pharm. Sci. 2019. Mar. № 14 (2). DOI: 10.1016/j.ajps

101 Parent, F. Venous thromboembolism during pregnancy / F.Parent, R. Jovan, V. Colas des Francs // Rev. Prat. 2015. Feb. № 65 (2). P. 188–192.

102 Parikh, V., Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension / V. Parikh, A. Bhardwaj, A. Nair // J. Thorac. Dis. 2019. Sep. № 11(Suppl 14). P. 1767–1781. DOI: 10.21037/jtd

103 Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism / V. Pengo, A.W. Lensing, M.H. Prins et al. // N. Engl. J. Med. 2004. № 350. P. 2257–2264.

104 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry / J. Pepke-Zaba, M. Delcroix, I. Lang et al. // Circulation. 2011. № 124. P. 1973–1981.

105 Pepke-Zaba, J. Chronic thromboe Pepke-Zaba, J., Hoeper MM, Humbert M. mbolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management / J. Pepke-Zaba, M.M. Hoeper, M. Humbert // Eur. Respir. J. 2013. № 41. P. 8–9.

106 Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Perioperative Monitoring Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI / G.H. Pöhler, F. Klimes, A. Voskrebenzev et al. // J. Magn. Reson. Imaging. 2020. Feb. 24. DOI: 10.1002/jmri.27097

107 Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / P. Prandoni, A.W. Lensing, A. Piccioli et al. // Blood. 2002. № 100 (10). P. 3484–3488.

108 The long-term clinical course of acutedeep venous thrombosis / P. Prandoni, A.W.A. Lensing, A. Cogo et al. // Ann. Intern. Med. 1996. № 125. P. 1–7.

109 Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty / Q. Luo, T. Yang et al. // Respir. Res. 2019. Nov. 8. № 20 (1). P. 250. DOI: 10.1186/s12931-019-1211-y

110 Ramírez, P. Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease / P. Ramírez, R. Otero, J.A. Barberà // Arch. Bronconeumol. 2020. Jan. 3. PII: S0300-2896(19)30587-3. DOI: 10.1016/j.arbres

111 Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension-Management Strategies and Outcomes / S. Ranka, D. Mohananey, N. Agarwal et al. // J Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2019. Nov. 20. PII: S1053-0770(19)31187-5. DOI: 10.1053/j.jvca

112 . Evaluation of the Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 1 Year After First Episode of Acute Pulmonary Embolism / F. Rashidi, R. Parvizi, E. Bilejani et al. // A Cohort Study Lung. 2020. Feb. № 198 (1). P. 59–64. DOI: 10.1007/s00408-019-00315-3

113 Research Committee of the British Thoracic Society.Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism // Lancet. 1992. № 340 (8824). P. 873–876.

114 Rich, K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options / K. Rich // J. Vasc. Nurs. 2015. Jun. № 33 (2). P. 47–53.

115 Sabbula, B.R. Chronic Thrombo-Embolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) / B.R. Sabbula, J. // Akella StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. Jan.

116 Sahay, S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension / S. Sahay // J. Thorac. Dis. 2019. Sep. № 11 (Suppl 14). P. 1789–1799. DOI: 10.21037/jtd

117 New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism / D. Salah Qanadli1, E.L. Mostafa Hajjam1 A. Vieillard-Baron // American Journal of Roentgenology. 2001. № 176. P. 1415–1420.

118 Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation / J. Säleby, H. Bouzina, S. Ahmed // ERJ Open Res. 2019. Nov 15. № 5 (4). PII: 00037-2019. DOI: 10.1183/23120541.00037-2019

119 Duration of Anticoagulation Trial Study Group.A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism / S. Schulman, A-S. Rhedin, P. Lindmarker et al. // N. Engl. J. Med. 1995. № 332 (25). P. 1661–1665.

120 Scolaro, J.A. Venous thromboembolism in orthopaedic trauma / J.A. Scolaro, R.M. Taylor, N.A. Wigner // J. Am. Acad. Orthop Surg. 2015. Jan № 23 (1). P. 1–6.

121 Central Extracorporeal Membrane Oxygenation and Early Rehabilitation for Persistent Severe Pulmonary Hypertension Following Pulmonary Endarterectomy / G.M. Seong, S.B. Hong, J.W. Huh et al. // Acute Crit. Care. 2019. May № 34 (2). P. 158–164. DOI: 10.4266/acc.2016.01032

122 Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a multidisciplinary team / A. Siennicka, S. Darocha, M. Banaszkiewicz et al. // Ther. Adv. Respir. Dis. 2019. Jan–Dec. № 13. DOI: 10.1177/1753466619891529

123 Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy / N. Skoro-Sajer, G. Marta, C. Gerges et al. // Thorax. 2014. № 69. P. 116–122.

124 Prognostic Value of Oxidative Stress Markers in Patients with Pulmonary Arterial or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / A. Smukowska-Gorynia, P. Rzymski, J. Marcinkowska et al. // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Dec 18. DOI: 10.1155/2019/3795320

125 Effects of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension on remodeling in right-sided heart / K. Sumimoto, H. Tanaka, J. Mukai et al. // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2020. Feb 21. DOI: 10.1007/s10554-020-01798-5

126 Treatment patterns of venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort / V. Tagalakis, V. Patenaude, S.R. Kahn, S. // Suissa Thromb. Res. 2014. Oct. № 134 (4). P. 795–802.

127 Angioscopic findings during balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / T. Takano, K. Ozaki, M. Hoyano et al. // Yanagawa T Cardiovasc. Interv. Ther. 2019. Dec 14. DOI: 10.1007/s12928-019-00635-4

128 CMR-based heart deformation analysis for quantification of hemodynamics and right ventricular dysfunction in patients with CTEPH / X. Tao, M. Liu, W. Liu et al. // Clin. Respir. J. 2019. Dec 9. DOI: 10.1111/crj.13128

129 Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / C.H. Tsai, C.K. Wu, P.H. Kuo et al. // Acta Cardiol. Sin. 2020. Jan. № 36 (1). P. 64–71. DOI: 10.6515/ACS.202001 36(1) 20190612A

130 Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a

treatable cause of pulmonary hypertension / N. Tunariu, S. Gibbs, Z. Win et al. // J. Nucl. Med. 2007. № 48. P. 680–684.

131 Valerio, L. Immediate and late impact of reperfusion therapies in acute pulmonary embolism / L. Valerio, F.A. Klok, S. Barco // Eur. Heart. J. Suppl. 2019. Nov. № 21 (Suppl I). DOI: 10.1093/eurheartj/suz222

132 Management of acutely decompensated chronic thromboembolic pulmonary hypertension in late pregnancy: a case report / L. Valko, G. Csosza, A. Merei et al. // BMC Pregnancy Childbirth. 2019. Oct. 21. № 19 (1). P. 365. DOI: 10.1186/s12884-019-2545-7

133 Long-term changes of right ventricular myocardial deformation and remodeling studied by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension following pulmonary thromboendarterectomy / F. Waziri, S. Ringgaard, S. Mellemkjær et al. // Int. J. Cardiol. 2020. Feb 1. № 300. P. 282–288. DOI: 10.1016/j.ijcard

134 Weitz, J.I. Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism / J.I. Weitz, N.C. Chan // Blood. 2020. Jan 30. № 135 (5). P. 351–359. DOI: 10.1182/blood.2019000919

135 Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011 / H. Wilkens, I. Lang, J. Behr et al. // Respir. Investig. 2013. № 51 (3). P. 134–146.

136 Proteomic Analyses of Endarterectomized Tissues from Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / Q. Xi, Z. Liu, Y. Song et al. // Cardiology. 2020. № 145 (1). P. 48–52. DOI: 10.1159/000502831

137 Clinical characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / W.M. Xie, J. Wang, S. Zhang et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2019. Nov 26. № 99 (44). P. 3461–3465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.003

138 . Sex differences of hemodynamics during acute vasoreactivity testing to predict the outcomes of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Y.L. Yang, Y.Z. Yu, P. Yuan et al. // Clin. Respir. J. 2020. Feb 24. DOI: 10.1111/crj.13173

139 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from synchronous idiopathic upper extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism / H.L.A. Yuen, T.J. Williams, D. McGiffin, S. Chunilal // Ann. Hematol. 2020. Jan 18. DOI: 10.1007/s00277-020-03925-7

140 Preoperative platelet count, preoperative hemoglobin concentration and deep hypothermic circulatory arrest duration are risk factors for acute kidney injury after pulmonary endarterectomy: a retrospective cohort study / C. Zhang, G. Wang, H. Zhou et al. // J. Cardiothorac. Surg. 2019. Dec 30 № 14 (1). P. 220. DOI: 10.1186/s13019-019-1026-4

141 Zhang, Y. Research progress on chronic thromboembolic diseases and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Y. Zhang, Y.Q. Ji // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2019. Dec 12. № 42 (12). P. 920–923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939