

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАН

На правах рукописи

**ВАСИЛЬЦЕВА**

**Оксана Ярославна**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКОГО  
ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ  
ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПАТОЛОГИИ**

14.01.05 – кардиология

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
академик РАН Р.С. Карпов,  
доктор медицинских наук,  
профессор Ворожцова И.Н.

Томск – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>11</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>23</b>
1.1. Сложности эпидемиологического исследования тромбозмболии легочной артерии.....	23
1.2. Руководящие документы. Неоднозначность классификационных подходов в оценке лёгочной эмболии.....	30
1.3. Категории риска. Несовершенство оценки риска и прогноза.....	37
1.4. Значение регистров в изучении ТЭЛА.....	51
1.5. Разработка шкал риска клинических событий - основа формирования представлений об оптимизации действий врача.....	56
1.6. Несовершенство лечения и профилактических подходов.....	59
1.7. Исходы и прогноз у пациентов с лёгочной артериальной эмболией. Лёгочная артериальная гипертензия.....	65
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>68</b>
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	69
2.2. Методика проведения системного патологоанатомического исследования.....	72
2.2.1. <i>Техника патологоанатомического исследования лёгких.....</i>	<i>72</i>
2.2.2. <i>Техника патологоанатомического исследования вен.....</i>	<i>73</i>
2.2.3. <i>Техника патологоанатомического исследования сердца.....</i>	<i>74</i>
2.2.4. <i>Техника гистопатологоанатомического исследования тромбов....</i>	<i>75</i>
2.3. Другие методы исследования.....	76
2.3.1. <i>Общеклинические методы исследования.....</i>	<i>76</i>
2.3.2. <i>Инструментальные методы верификации ТЭЛА.....</i>	<i>76</i>
2.3.3. <i>Стандартная эхокардиография.....</i>	<i>78</i>
2.3.4. <i>Ультразвуковые методы исследования сердца по специальному протоколу .....</i>	<i>79</i>

2.4. Методы статистической обработки и математического моделирования.....	83
2.5. Методология выполненного исследования.....	85
2.6. Дизайн исследования.....	86
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>88</b>
3.1. Создание госпитального Регистра ТЭЛА города Томска.....	88
3.2. Общая характеристика обследованных пациентов.....	93
3.3. Группа ТЭЛА с летальным исходом (г. Томск, 2003 - 2012 гг.) .....	94
3.3.1. Половозрастная характеристика группы умерших с ТЭЛА.....	95
3.3.2. Нозологическая характеристика умерших с ТЭЛА в 2003-2012 гг. ....	102
3.3.2.1. Нехирургические пациенты с ТЭЛА и летальным исходом.....	113
3.3.2.2. Хирургические пациенты с ТЭЛА и летальным исходом.....	118
3.3.3. Особенности объема поражения русла легочной артерии у умерших с ТЭЛА.....	124
3.3.4. Причины летального исхода в группе умерших с ТЭЛА. Вклад тромбоэмболии в летальный исход.....	128
3.3.5. Характеристика пациентов группы фатальной ТЭЛА.....	131
3.3.6. Вклад отдельных факторов в развитие фатальной ТЭЛА в разных возрастных группах (2003-2012 гг.) .....	140
3.3.7. Источники ТЭЛА у лиц с летальным исходом.....	147
3.3.8. Клинические проявления и течение тромбоэмболии в группе умерших с ТЭЛА.....	148
3.3.9. Лабораторные и инструментальные исследования в группе умерших с ТЭЛА.....	151
3.3.10. Диагностика тромбоэмболии в группе умерших с ТЭЛА.....	155
3.3.11. Профилактика и лечение ТЭЛА у лиц с летальным исходом.....	161
3.3.12. Влияние совокупности фоновой патологии и выбранной врачебной тактики на исход ТЭЛА.....	164

<i>3.3.13. Характеристика сердца как источника тромбоэмболии легочной артерии.....</i>	<i>166</i>
<b>3.4. Группа ТЭЛА с нелетальным исходом .....</b>	<b>178</b>
<i>3.4.1. Половозрастная характеристика группы ТЭЛА с нелетальным исходом.....</i>	<i>180</i>
<i>3.4.2. Нозологическая характеристика лиц с нелетальной ТЭЛА (2009-2012 гг.) .....</i>	<i>186</i>
<i>3.4.2.1. Нехирургические пациенты с ТЭЛА и нелетальным исходом .....</i>	<i>195</i>
<i>3.4.2.2. Хирургические пациенты с нелетальным исходом ТЭЛА.....</i>	<i>200</i>
<i>3.4.3. Клинические проявления и течение тромбоэмболии в группе с нелетальной ТЭЛА.....</i>	<i>202</i>
<i>3.4.4. Лабораторные и инструментальные исследования в группе с нелетальной ТЭЛА.....</i>	<i>206</i>
<i>3.4.5. Углубленное ультразвуковое исследование сердца по специальному протоколу у лиц с нелетальной ТЭЛА.....</i>	<i>209</i>
<i>3.4.6. Особенности объема поражения русла легочной артерии у пациентов с нелетальной ТЭЛА.....</i>	<i>214</i>
<i>3.4.7. Источники ТЭЛА.....</i>	<i>217</i>
<i>3.4.8. Профилактика и лечение ТЭЛА у лиц с нелетальным исходом.....</i>	<i>218</i>
<b>ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ И НЕЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ТЭЛА .....</b>	<b>220</b>
<b>4.1. Сравнительный анализ пациентов с ТЭЛА в зависимости от профиля коек.....</b>	<b>220</b>
<b>4.2. Сравнительный анализ нозологических форм у пациентов с ТЭЛА в группах с летальным и нелетальным исходом.....</b>	<b>224</b>
<b>4.3. Сравнительный анализ объёма поражения русла легочной артерии у пациентов с ТЭЛА в группах с летальным и нелетальным исходом.....</b>	<b>227</b>

<b>4.4. Сравнительный анализ факторов риска ТЭЛА в группах с летальным и нелетальным исходом.....</b>	<b>231</b>
<b>4.5. Сравнительный анализ профилактических мероприятий у пациентов с ТЭЛА в группах с летальным и нелетальным исходом.....</b>	<b>235</b>
<b>4.6. Оценка вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА.....</b>	<b>237</b>
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>245</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>271</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>273</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>276</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>280</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....</b>	<b>335</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....</b>	<b>340</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$^{99m}\text{Tc}$  –  $^{99m}$  Технеций;

A – скорость позднего диастолического движения (см/сек);

АНА – Американская ассоциация сердца (American Heart Association);

ACC – Американский кардиологический колледж (American College of Cardiology);

AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under Curve);

a – пиковая скорость движения миокарда в позднюю диастолу по TDI;

a' – пиковая скорость смещения митрального/трикуспидального фиброзного кольца в позднюю диастолу по TDI;

DT – время замедления пика E раннего диастолического наполнения левого желудочка/правого желудочка (deceleration time);

E – скорость раннего диастолического наполнения (см/сек);

e – пиковая скорость движения миокарда в раннюю диастолу по TDI;

e' – пиковая скорость смещения митрального/трикуспидального фиброзного кольца в раннюю диастолу по TDI;

E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения;

E/e' – отношение пика E трансмитрального/транстрикуспидального потока к скорости пика e' смещения митрального/трикуспидального фиброзного кольца;

EPSS – митрально-септальная сепарация;

ESC – европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology);

IVRT – время изоволюметрического расслабления миокарда (isovolumetric relaxation time);

ET – продолжительность периода изгнания;

IVC – время изоволюметрического миокардиального сокращения (isovolumetric contraction time);

ivc – время изоволюметрического миокардиального сокращения (isovolumetric contraction time) по TDI;

NYHA – New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца);

M – ошибка среднего;

M – среднее значение;

M<sub>0</sub> – мода;

PAI-I – ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1);

R – синхронизацию сокращений;

ROC – характеристическая кривая (receiver-operator characteristic);

Se – чувствительность (sensitivity);

Sp – специфичность (specificity);

S<sub>m</sub> – скорость движения миокарда в систолу желудочков по TDI;

Strain/Strain Rate – деформация/скорость деформации миокарда;

TDI – тканевое доплеровское исследование или доплеровская визуализация тканей (Tissue Doppler Imaging);

Tei – индекс для оценки функции левого желудочка (систолической и диастолической);

АГ – артериальная гипертония;

ВБГ – вены бедра и голени;

ВНК – вены нижних конечностей;

ВПВ – верхняя полая вена;

ВПС – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия;

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения;

ГЗТ – гормональная заместительная терапия;

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии;

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания;

ДВТ – доплеровская визуализация ткани;

ДИ – доверительный интервал;

ДН – дыхательная недостаточность;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИМТ – индекса массы тела;

ИТШ – инфекционно-токсический шок;

КСО –конечный систолический объем левого/правого желудочка;

КДО –конечный диастолический объем левого/правого желудочка;

КДР – конечный диастолический размер левого/правого желудочка;

КОК– комбинированные оральные контрацептивы;

КСР – конечный систолический размер левого/правого желудочка;

КВ – крупные ветви;

ЛА – легочная артерия;

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия;

ЛЖ – левый желудочек;

ЛП – левое предсердие;

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения;

МЖП – межжелудочковая перегородка;

МНО–международное нормализованное отношение;

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;

НАК –непрямые антикоагулянты;

НМГ –низкомолекулярные гепарины;

НПВ – нижняя полая вена;

НФ – нозологические формы;

ДО – диастолический объём;

ОДН – острая дыхательная недостаточность;

ОИМ – инфаркт миокарда;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

СО – систолический объём;

ОШ – отношение шансов;

ПЖ – правый желудочек;

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;



ПП – правое предсердие;  
ПТФС – посттромбофлебитический синдром;  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования;  
РФ – Российская Федерация;  
РФП – радиофармпрепарат;  
СВ – средние ветви;  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;  
Ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии;  
ТВНК – тромбоз вен нижних конечностей;  
ТГВ НК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей;  
ТК – трикуспидальный клапан;  
ТЛТ – тромболитическая терапия;  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;  
ТМЖП сист. – толщина межжелудочковой перегородки в систолу;  
ТМЖП диаст. – толщина межжелудочковой перегородки в диасиолу;  
ТЗСЛЖ сист. – толщина задней стенки левого желудочка в систолу;  
ТЗСЛЖ диаст. – толщина задней стенки левого желудочка в диасиолу;  
ТССПЖ сист. – толщина свободной стенки правого желудочка в систолу;  
ТССПЖ диаст. – толщина свободной стенки правого желудочка в диасиолу;  
УЗИ – ультразвуковое исследование;  
ФВ – фракция выброса;  
ФП – фибрилляция предсердий;  
ФР – фактор риска;  
ХВН – хроническая венозная недостаточность;  
ХЛС – хроническое легочное сердце;  
ХОБЛ – хронической обструктивной болезнью лёгких;  
ХПН – хроническая печёночная недостаточность;  
ХПочН – хроническая почечная недостаточность;  
ХПЭЛГ – хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия;  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭхоКГ – эхокардиография.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Артериальные и венозные тромбозы сохраняют лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности населения [93]. В этом ряду особое место занимает тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая является сложной междисциплинарной проблемой. Это заболевание уносит жизней больше, чем автомобильные катастрофы, региональные конфликты и криминальные инциденты вместе взятые [28, 204]. Оно характеризуется молниеносным развитием, тяжестью течения, трудностями своевременной диагностики, непоправимостью последствий, высокой летальностью и неблагоприятным прогнозом [186, 344].

Согласно эпидемиологическим данным венозная тромбоэмболия диагностируется у 0,15–0,20% населения земного шара, причём смертельная эмболия регистрируется в 50 случаях на 100 000 населения [204, 364, 465]. Частота нефатальной ТЭЛА колеблется от 23 до 220 случаев на 100 000 населения в год [21]. По данным Российской ассоциации флебологов ежегодно в нашей стране происходит не менее 240 000 случаев ТГВ нижних конечностей. Из которых 100 000 случаев осложняются развитием ТЭЛА [160, 204]. В общей популяции США средняя встречаемость венозного тромбоэмболизма 1 на 1000 населения (250000 случаев) [324, 440]. Однако приведенные эпидемиологические данные являются в значительной степени приблизительными, так как точной статистики относительно распространенности ТЭЛА до настоящего времени нет [160, 315].

Актуальность изучения ТЭЛА определяется несколькими факторами. Во-первых, это третья по частоте причина внезапной смерти после инфаркта миокарда и инсульта. Также ТЭЛА занимает третье место среди причин смерти от сердечнососудистых заболеваний [18, 11, 231, 285]. Во-вторых, во

многих исследованиях отмечается учащение послеоперационных и посттравматических тромбоэмболий, возникающих после длительных и обширных хирургических вмешательств [18, 39, 159], а также развитие эмболий на фоне самых разнообразных заболеваний, сопровождающихся ограничением двигательной активности [77, 174, 229, 417]. И, наконец, в-третьих, диагностика ТЭЛА – трудная задача для практикующих врачей, поскольку её клиническая картина не имеет строго патогномоничных симптомов и часто связывается с обострением основного заболевания (ишемической болезни сердца, онкопатологии, бронхиальной астмы и др.).

В течение последних 10–15 лет немало сделано в отношении улучшения диагностики и лечения ТЭЛА. Определена важнейшая верифицирующая роль инструментальных методов исследования в диагностике этой патологии (вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии). Вышедшими в 2008 году рекомендациями Европейского общества кардиологов предложен алгоритм действий при подозрении на тромбоэмболию [315]. Появившиеся в нашей стране стандарты ведения пациентов с ТЭЛА (2007 г.), а затем и клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2009 г.), позволили врачу более уверенно действовать у постели больного [137, 160]. Тем не менее, медицина сегодня не имеет достаточных сил и средств, чтобы справиться с этим заболеванием. По-прежнему отправной точкой в диагностике являются клинические симптомы, позволяющие подозревать у пациента ТЭЛА. Однако, общеизвестно, что это заболевание не имеет специфической четко очерченной клинической картины и в большинстве случаев имитирует другие нозологические формы, являясь «большим притворщиком» [118, 175, 185, 251, 268]. Факторы, способствующие развитию тромбоэмболии многолики и не всегда очевидны. Кроме того, в ряде случаев врачи сталкиваются с другими сложными ситуациями – у пациентов с ТЭЛА симптомов, позволяющих подозревать эту патологию, нет, либо клинические

события развиваются настолько стремительно, что при обоснованном предположении тромбоэмболии использовать в реальной клинической практике рекомендованный алгоритм действий невозможно. Таким образом, отдавая должное произошедшим переменам в этой области, следует подчеркнуть, что совершенствование диагностики ТЭЛА по-прежнему является «краеугольным камнем» определяющим течение и исходы, а также судьбу пациента.

Многочисленными исследованиями доказано, что наиболее часто источником тромбоэмболии являются вены нижних конечностей. Поэтому тромбоз глубоких вен и ТЭЛА как два заболевания, имеющие сходный патогенез, рассматриваются и Европейским обществом кардиологов, и Российским обществом кардиологов в виде единого патологического процесса - венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [30, 127, 160, 315, 344].

Длительное время считалось, что тромбоз глубоких вен является следствием прежде всего варикозной болезни вен нижних конечностей и тромбофлебита, поэтому развитие лёгочной эмболии – удел хирургических стационаров. Однако в 2000-х годах выяснилось, что в терапевтических отделениях причин для её развития не меньше. А при более тщательном анализе оказалось, что тромбоэмболия у нехирургических пациентов развивается гораздо чаще, чем в отделениях хирургии [39]. Современные методы и алгоритмы диагностики не позволяют оценить истинную распространённость ТЭЛА. Учёт новых случаев тромбоэмболии в мире ведётся в основном по данным эпизодов, зафиксированных в стационарах [315] и результатам аутопсии. Детальное изучение полученной из этих источников информации должно помочь в понимании механизмов развития лёгочной эмболии, поиске путей совершенствования её диагностики, лечения и профилактики [196].

Таким образом, несмотря на вышедшие в 2008 г. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ТЭЛА и принятые в 2009 г.,

Российские клинические рекомендации, венозные тромбозы по-прежнему остаются недостаточно изученной проблемой для практической медицины.

### **Цель исследования**

Разработать методологические подходы и создать госпитальный Регистр тромбозы легочной артерии, на основании данных которого изучить закономерности возникновения, клинического течения и исходов легочной эмболии, определить значимость факторов риска её развития и их сочетаний, выявленной нозологической патологии в индивидуальном течении и прогнозе.

### **Задачи исследования**

1. Разработать методологические подходы к созданию и функционированию автоматизированного госпитального Регистра новых случаев ТЭЛА на модели среднеурбанизированного города Западной Сибири Томска.

2. По данным госпитального Регистра ТЭЛА изучить половозрастную, нозологическую структуру летальных и нелетальных случаев, влияние факторов риска развития лёгочной эмболии и вариантов клинического течения на летальный исход.

3. Изучить 10-летнюю динамику верификации ТЭЛА и вклад основной нозологической патологии в развитие летального исхода в стационарах г. Томска.

4. Изучить морфологические, клинические, функциональные особенности сердца как источника тромбозы легочной артерии. Разработать этапность обследования пациентов с тромбозы легочной артерии, имеющих высокую вероятность тромбообразования в правых камерах сердца.

5. Выявить эхокардиографические маркёры для дифференциальной диагностики немассивной ТЭЛА.

6. Изучить применение действующих Европейских Рекомендаций и Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений в динамике по данным госпитального Регистра ТЭЛА в реальной клинической практике.

7. На основе анализа базы данных госпитального Регистра ТЭЛА определить прогностически наиболее неблагоприятные сочетания факторов риска легочной эмболии и создать математические модели для прогнозирования развития новых случаев ТЭЛА, их течения и исходов.

### **Научная новизна**

1. Впервые на основе разработанных методологических подходов, базирующихся на изучении современной научной литературы, действующих европейских и российских рекомендаций, приказов Минздравсоцразвития Российской Федерации по изучаемой патологии, согласованной работе с Департаментом здравоохранения и лечебно-профилактическими учреждениями города, в сотрудничестве со специалистами в области комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем создан госпитальный Регистр ТЭЛА г. Томска, оснащённый программным обеспечением и включивший как летальные (2003–2012 гг.), так и нелетальные (2009–2012 гг.) случаи патологии.

2. Впервые по данным госпитального Регистра ТЭЛА (2003–2012 гг.) установлено, что наибольший удельный вес (45%) в структуре умерших с ТЭЛА и подвергнутых аутопсии имели женщины, доставленные в порядке скорой помощи в терапевтические стационары. Выявлено влияние на летальный исход тромбоэмболии легочной артерии наличия сахарного диабета 2 типа и ожирения 3 степени, а также влияние ожирения 3 степени на развитие массивной ТЭЛА.

3. Впервые показано, что у пациентов с ТЭЛА из правых камер сердца фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и постинфарктная аневризма левого желудочка регистрируются существенно чаще по сравнению с пациентами с источником

эмболии в венах нижних конечностей, в венах малого таза и в системе верхней полой вены. Тромбоэмболия из ушка правого предсердия более характерна для пациентов нехирургических отделений, а тромбоэмболия из системы верхней полой вены и вен малого таза – для пациентов хирургических отделений.

4. Для дифференциальной диагностики немассивной ТЭЛА по данным эхокардиографии с использованием тканевой доплеровской визуализации выявлены маркёры повышенной нагрузки на правые отделы сердца.

5. Впервые для расчета вероятности тромбоэмболии из правых камер сердца с помощью логистической регрессии создана математическая модель с чувствительностью 0,88, специфичностью 0,69, включившая следующие предикторы: массу тела, рост, факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия, толщину стенки правого желудочка, факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза верхушки левого желудочка, факт наличия/отсутствия массивного воспалительного процесса (пневмония, флегмона, абсцесс, перитонит, остеомиелит, сепсис), факт наличия/отсутствия сахарного диабета. Использование модели позволяет определить группу пациентов с высоким риском развития ТЭЛА из правых камер сердца, которой требуется углублённое обследование с целью исключения тромбоза правых камер сердца.

6. Впервые по данным госпитального Регистра ТЭЛА с помощью уравнения множественной линейной регрессии определен вклад основной нозологической патологии в развитии связанного с лёгочной эмболией летального исхода.

7. Впервые для прогнозирования летального исхода у пациентов с ТЭЛА с помощью метода пошаговой логистической регрессии была построена математическая модель с чувствительностью 0,95, специфичностью 0,96, которая включила в качестве предикторов: факт наличия/отсутствия



постельного режима, факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких, факт наличия/отсутствия хронической венозной недостаточности, систолическое давление в правом желудочке 36 мм рт. ст. и более по данным ЭхоКГ, факт наличия/отсутствия симптомокомплекса хронического легочного сердца, факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия, факт наличия/отсутствия ожирения, факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого желудочка, факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза левого желудочка.

### **Практическая значимость**

1. Создан оснащённый программным обеспечением госпитальный Регистр тромбозной легочной артерии в городе Томске – инструмент для комплексного изучения порядка и состава оказания медицинской помощи пациентам с лёгочной эмболией, углубления представлений об оптимальной организации лечебно-профилактических мероприятий, обеспечивающих предупреждение развития лёгочной эмболии и её летального исхода.
2. Определены возрастные категории лиц (60–69 лет у мужчин и 70–79 лет у женщин) наиболее подверженных тромбозной легочной артерии с летальным исходом, и, соответственно, нуждающихся в более интенсивной многоуровневой комплексной профилактике при наличии факторов риска лёгочной эмболии в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2008 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (2009 г.).
3. Конкретизация факторов, влияющих на развитие и определяющих течение и исход ТЭЛА (наличие сахарного диабета 2 типа, ожирения 3 степени), позволяет индивидуализировать подходы к лечению и адекватному объёму профилактических мероприятий у пациентов с потенциальным риском её развития.

4. Определение возрастных диапазонов эффективной прижизненной диагностики тромбоэмболии легочной артерии в стационарах города позволило выявить возрастную категорию пациентов (60 лет и старше), в которой необходимо скорректировать адекватность диагностических мероприятий.
5. Выявленные эхокардиографические маркёры повышенной нагрузки на правые отделы сердца при немассивной ТЭЛА позволят повысить эффективность её прижизненной диагностики.
6. Анализ применявшихся мер лечебного и профилактического воздействия у пациентов с ТЭЛА позволил выявить дефекты оказания медицинской помощи и определить направления её коррекции у лиц с факторами риска лёгочной эмболии.
7. С помощью логистической регрессии созданы математические модели, позволяющие рассчитать вероятность развития тромбоэмболии из правых камер сердца и прогнозировать летальный исход у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.
8. Данные госпитального Регистра ТЭЛА города Томска, являющегося типичным представителем среднеурбанизированных городов Западной Сибири, могут быть экстраполированы на другие аналогичные административные территории и пригодны для принятия в них соответствующих организационных и управленческих решений.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Создание госпитального Регистра ТЭЛА г. Томска позволило систематизировать данные по частоте новых случаев лёгочной эмболии в стационарах, гендерным, возрастным, нозологическим особенностям, применявшейся диагностической и лечебной тактике, проводившимся профилактическим мероприятиям.
2. Оценить вероятность развития ТЭЛА из правых камер сердца можно с помощью математической модели, включающей суммарное сочетание параметров, определяющих потенциальный риск её реализации: массу

тела; рост; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия; толщина стенки правого желудочка; факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза верхушки левого желудочка; факт наличия/отсутствия массивного воспалительного процесса; факт наличия/отсутствия сахарного диабета.

3. Суммарная основная нозологическая патология, при которой развивается ТЭЛА у конкретного пациента, и степень её тяжести являются определяющими предикторами связанного с лёгочной эмболией летального исхода.
4. По данным проведённого исследования диагностика лёгочной эмболии в соответствии с европейскими и российскими Рекомендациями осуществлялась в 7% случаев, лечебные мероприятия в отношении тромбоэмболии проводились без учёта объёма тромботического поражения легочной артерии, тромболитическая терапия и хирургические методы лечения использовались в единичных случаях, недостаточно применялись известные методы целенаправленной медикаментозной и немедикаментозной профилактики.
5. Оценка вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА может быть осуществлена с помощью математической модели, включающей в качестве предикторов: факт наличия/отсутствия постельного режима; факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких; факт наличия/отсутствия хронической венозной недостаточности; систолическое давление в правом желудочке 36 мм рт. ст. и более по данным ЭхоКГ; факт наличия/отсутствия симптомокомплекса хронического легочного сердца; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия; факт наличия/отсутствия ожирения; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого желудочка; факт

наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза левого желудочка.

### **Научные публикации**

По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа, среди которых – 13 статей в центральных периодических изданиях, а также получены патент на изобретение и свидетельство о регистрации электронного ресурса.

### **Внедрение**

Результаты работы внедрены в работу клиник ФГБУ «НИИ кардиологии СО РАМН» (Томск), в учебный процесс на кафедре факультетской терапии и кафедре медицинской и биологической кибернетики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.

Получен патент РФ на изобретения № 2488347 «Способ оценки вероятности пристеночного тромбоза правых камер сердца — правого предсердия и правого желудочка» (27.07.2013 г.).

Получено авторское свидетельство о регистрации электронного ресурса № 17631 — компьютерной программы для регистрации, хранения и статистической обработки данных «Регистр пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» (28.11.2011 г.).

### **Апробация работы**

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на: итоговой научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения севера и Сибири» (Красноярск, 2010 г.); международной научно-практической конференции «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010 г.); на II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2011 г.); на IV Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно - сосудистые заболевания: от первичной профилактики до

высоких технологий в повседневной практике» (2011, г. Кемерово); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии» (2011, г. Томск); на Отчётной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» (Томск, 2012 г.); на III международном конгрессе «Кардиология на перекрёстке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2012 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012 г.); на всероссийской научно – образовательной конференции терапевтов «Достижения современной науки в клиническую практику» (Красноярск, 2012); на межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2012 г.); на IV международном конгрессе «Кардиология на перекрёстке наук» совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень 2013г.); на V съезде Сибирского Федерального округа «Сибирская наука Российской практике» совместно с Региональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии» (Барнаул, 2013 г.); на Российском национальном конгрессе кардиологов «От науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013 г.); на всероссийской научно-практической конференции «Эндокринология: проблемы, инновации, решения». (Томск, 2013 г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 334 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов,

результатов исследований, обсуждения фактических данных, выводов, практических рекомендаций, и указателя литературы, включающего 477 источников (в том числе 244 иностранных). Диссертация иллюстрирована 61 таблицей и 14 рисунками, снабжена двумя приложениями.

Автор благодарит профессора д.м.н. Я.С. Васильцева за постоянную веру и поддержку; выражает искреннюю признательность д-ру мед. наук И.Л. Буховец, канд. мед. наук А.Г. Лаврову, сотруднику ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики» Е.В. Стефановой, канд. мед. наук В.Ф. Дроздову, врачу А.В. Крестинину без помощи которых выполнение некоторых разделов работы было бы весьма затруднительным; благодарит коллег по институту, в особенности, профессора, д-ра мед. наук В.А. Дудко, д-ра мед. наук И.А. Трубачеву, д-ра тех. наук профессора ТУСУР Р.В. Мещерякова. Также автор благодарит руководство Департамента здравоохранения Томской области, начальника ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» Будкова С.Р. и руководителей патологоанатомических отделений города за организационную помощь в процессе проведения исследования.

## ГЛАВА 1

### 1.1. Сложности эпидемиологического исследования тромбоза ветвей легочной артерии

Тромбоз ветвей легочной артерии мало изученное, но достаточно часто встречающееся заболевание. Оно может выступать и как основная патология, и как осложнение других болезней, утяжеляя их течение и способствуя летальному исходу. Эпидемиологические исследования по ТЭЛА неизбежно сталкиваются со значительными трудностями, поскольку постановка этого диагноза для врача по-прежнему является непростой задачей. Клинические проявления тромбоза ветвей легочной артерии крайне разнообразны и неоднозначны [161, 231, 330]. Они не могут быть надёжной опорой для постановки диагноза или его исключения. Длительное время важной проблемой ведения пациента являлось отсутствие единого стандарта в подходах к установлению этой патологии. Поэтому в последние десятилетия разрабатывались алгоритмы её клинического прогнозирования. Наиболее используемыми среди них стали шкала Wells и Женевская шкала [278, 391]. Эти шкалы не позволяют однозначно поставить диагноз, но дают возможность предварительно оценить вероятность наличия ТЭЛА у пациента по конкретной клинической симптоматике [6, 214]. Их информативность хорошо доказана. Для обеих шкал у больных с низкой вероятностью лёгочной эмболии она составляет около 10 %, с умеренной — 30 % и с высокой — 65 % [315]. Следует подчеркнуть, что оба алгоритма, а также их модифицированные варианты имеют ряд важных недостатков. Шкала Wells использует для оценки вероятности ТЭЛА клиническое суждение о возможном альтернативном диагнозе, которое не может быть стандартизовано [391]. Это субъективный показатель, зависящий от опыта и квалификации врача. Женевская шкала учитывает газовый состав

артериальной крови, определение которого не всегда доступно в реальной клинической практике. В обеих шкалах и их модифицированных вариантах используется частота сердечных сокращений (ЧСС), как одна из характеристик для предположения ТЭЛА у больного. При этом общеизвестно, что ЧСС крайне переменчивый показатель, подверженный влиянию множества различных внешних факторов. Однако в ряде случаев на ЧСС оказывается влияние в ходе терапевтических мероприятий. Например, при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для урежения ЧСС широко используются В-адреноблокаторы. При лечении пациентов с хронической тахисистолической формой фибрилляции предсердий (ФП) – сердечные гликозиды. Следовательно, терапия В-блокаторами, сердечными гликозидами и другими лекарственными средствами, обладающими отрицательным хронотропным эффектом, способствует занижению оценки вероятности ТЭЛА по шкале Wells и Женевской шкале. В то же время сочетание ТЭЛА с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями является частой клинической ситуацией [167]. В ряде исследований продемонстрирована связь между ними [241, 464]. С другой стороны, использование В-адреномиметиков, теофиллинов, М-холинолитиков и др. лекарственных средств обычно вызывает стабильное увеличение ЧСС и, соответственно, завышают категорию вероятности тромбоэмболии у пациента. Следует отметить ещё один важный факт в отношении критериев, используемых в этих шкалах. В них учитывается наличие/отсутствие клинических проявлений наиболее частого источника тромбоэмболии легочной артерии – тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Однако другие источники (ветви верхней полой вены, правые камеры сердца, вены таза) эти шкалы не учитывают. Вероятно, прежде всего, это обусловлено отсутствием в подавляющем большинстве случаев характерных клинических проявлений тромбообразования в них.



Лабораторные реакции для верификации ТЭЛА в настоящее время также находятся на стадии разработки. Скрининговых тестов, позволяющих экстренно её диагностировать, врачи не имеют. В течение последних десятилетий стало известно, что активация системы гемостаза, приводящая к развитию тромбозов, сопровождается появлением в кровотоке специфических маркёров, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови [29, 30]. Были выделены показатели активации тромбоцитов и коагуляционного каскада [97]. Однако в urgentных ситуациях, когда время для постановки диагноза ограничено, большинство из них оказались непригодными. На определение практически всех известных маркёров, за исключением D-димера, оказывают влияние техника взятия крови и примесь тромбоцитов, что является фактором осложняющим получение адекватных и воспроизводимых результатов. Кроме того, лишь D-димеры имеют наиболее длительный период жизни, около 6 часов. Это позволяет проводить их определение с наибольшей степенью точности. В связи с изложенным именно определение D-димеров в настоящее время является наиболее широко используемым в клинической практике лабораторным тестом при диагностике ТЭЛА.

Однако повышение концентрации D-димеров свидетельствует об активации реакций фибринолиза, связанных с усилением процессов коагуляционного каскада и образования нерастворимого фибрина, а не о самом факте наличия тромбоза. Таким образом, нормальный уровень D-димера позволяет с высокой степенью вероятности исключить ТЭЛА, но его повышение, при изолированном определении, недостаточно для её подтверждения [111, 125, 276, 284]. Количественный метод твёрдофазного иммуноферментного анализа на D-димеры (чувствительность > 95% и специфичность около 40%) позволяет достоверно исключить ТЭЛА у 30% пациентов с низкой и средней степенью клинической вероятности тромбоза [281, 298, 374, 378]. В связи с этим тест определения D-димеров включен в Рекомендации Европейского общества кардиологов по

диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Также D-димеры показали свою значимость в качестве маркера декомпенсации хронической сердечной недостаточности [57, 194].

В последние годы разрабатывается новое направление лабораторных тестов в этой области. Изучается возможность использования для диагностики ТЭЛА и её рецидивов маркеров дисфункции правого желудочка и миокардиального повреждения, прежде всего мозгового натрийуретического пептида и кардиальных тропонинов [86, 265, 333, 340, 379, 456]. Предполагается, что высвобождение тропонинов связано с повреждением дилатированного правого желудочка вследствие резкого увеличения давления в легочной артерии. Кроме того, причинами повышения тропонинов при ТЭЛА могут быть уменьшение коронарной перфузии и гипоксемия как следствие выраженных нарушений процессов перфузии лёгких [233]. В то же время известно, что концентрация тропонинов при ТЭЛА значительно ниже и сохраняется более короткое время, чем при инфаркте миокарда. Представляет интерес, что выброс тропонинов в кровотоки уменьшается при проведении тромболизиса или эмболэктомии [340].

Дисфункция камер сердца сопровождается растяжением миокарда и высвобождением в кровотоки мозгового натрийуретического пептида. В ряде исследований показано, что при ТЭЛА концентрация мозгового натрийуретического пептида или N-терминала промозгового натрийуретического пептида отражают тяжесть дисфункции правого желудочка и угнетение гемодинамики [86, 153, 339, 347, 379, 455]. Поэтому низкие концентрации мозгового натрийуретического пептида и N-терминала промозгового натрийуретического пептида утвердились как надёжный показатель благоприятного краткосрочного прогноза [86, 261, 351, 358, 380, 385].

Продолжаются исследования в отношении новых информативных маркеров повреждения миокарда, а также комбинированного определения

маркёров повреждения миокарда и признаков дисфункции правого желудочка для более точной стратификации риска летального исхода у пациентов с ТЭЛА при помощи лабораторных тестов.

Учитывая недостаточную специфичность клинической картины и лабораторных данных, большие надежды при диагностике ТЭЛА традиционно возлагаются на инструментальные методы исследования: ангиопульмонографию, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием легочной артерии (МСКТ-ангиопульмонография). Ангиопульмонография признана «золотым стандартом» для верификации лёгочной тромбоэмболии. Однако по данным ряда исследований имеется значительная вариабельность результатов диагностики субсегментарной тромбоэмболии при её использовании [460]. Кроме того, по обобщённым данным 5 исследований в 0,2% случаев выявлена смертность пациентов с ТЭЛА тяжёлого течения, связанная с проведением этой процедуры [384]. Поэтому в настоящее время отдаётся предпочтение менее инвазивному исследованию - МСКТ-ангиопульмоноангиографии, обладающему по разным данным чувствительностью 83% и более, специфичностью более 90% [372, 385, 437]. Методика МСКТ-ангиопульмоноангиографии позволяет проводить комплексную оценку сосудистого русла на наличие тромбов как в легочной артерии, так и в НПВ, венах малого таза, нижних конечностей. Этот факт является крайне важным с точки зрения распознавания источников тромбоэмболии и применения адекватных мер лечения и профилактики у конкретного пациента [75].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) признана безопасным и точным методом диагностики ТЭЛА. В настоящее время большинство исследователей придерживается мнения, что для корректной диагностики ТЭЛА необходимо выполнение вентиляционно-перфузионных исследований легких не в планарном, а в томографическом режиме [287, 360]. Чувствительность и специфичность процедуры при использовании в

томографическом режиме составляет по данным разных авторов 90% и более. Использование такого методического подхода позволяет избавиться от эффектов проекционного наложения бронхолегочных сегментов и лучше визуализировать субсегментарные дефекты перфузии, особенно в медиально-базальных отделах [342]. Согласно исследованию PIOPEDII ВПС следует использовать для подтверждения диагноза ТЭЛА, а перфузионную сцинтиграфию лёгких для её исключения [244]. Однако, несмотря на достаточно хорошие показатели в отношении верификации ТЭЛА ангиопульмонографии, МСКТ-ангиографии с контрастированием легочной артерии, ВПС эти методы исследования не решают проблемы её диагностики. Все они являются в большей или меньшей степени инвазивными и достаточно дорогостоящими. Они не используются в повседневной клинической работе, большинство стационаров общего профиля не имеют их в режиме свободного доступа и для проведения подобных исследований вынуждены отправлять пациентов в специализированные учреждения.

Кроме того, есть ещё одна, возможно, наиболее важная проблема, связанная с диагностикой тромбоэмболии. Поскольку перечисленные методы не используются в рутинной клинической практике, прежде всего для их проведения лечащий врач должен заподозрить ТЭЛА у пациента. Таким образом, диагностическая ценность перечисленных методов опирается на объективную клиническую оценку вероятности лёгочной эмболии [372]. Однако ввиду отсутствия специфических симптомов и сходству течения с рядом других заболеваний сделать это по клиническим данным не всегда удаётся. Результаты многочисленных патологоанатомических исследований свидетельствуют, что при жизни диагноз ТЭЛА не устанавливается в 60-80% случаев [18, 31, 114, 463 и др.].

Таким образом, в связи с диагностическими трудностями точные статистические данные по заболеваемости и смертности от ТЭЛА неизвестны [198, 313, 315, 430]. По наблюдениям американских и

европейских исследователей прижизненная диагностика ТЭЛА колеблется в пределах 6–53 случая на 100 000 населения в год, однако оценить истинную распространённость легочной эмболии в настоящее время не представляется возможным. [109, 381]. Учёт тромбоэмболии в мире ведётся в основном по частоте новых случаев у госпитальных пациентов, а также по данным патологоанатомических вскрытий [151, 315]. Причём результаты патологоанатомических исследований до настоящего времени являются более объективными [248, 377]. Поскольку часть легочных эмболий сопровождается минимальными проявлениями, либо является клинически «немыми», эти случаи не могут быть выявлены без инструментального обследования, для проведения которого у врача, ввиду отсутствия симптомов, нет обоснований. В этих ситуациях тромбоэмболия не диагностируется и, следовательно, не поддается статистическому учёту. Причём подобные клинические случаи не являются редкостью. Так, по данным регионального реестра одного из городов Швеции на 1998 год, ТЭЛА обнаруживалась при проведении аутопсий в 18 %. В 13,1 % случаев она была причиной смерти. В то же время, диагностированная при жизни ТЭЛА составила лишь 2 % [377].

Испанские исследователи выполнили вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию 101 больному с клиническими проявлениями тромбоза глубоких вен нижних конечностей, но без симптомов ТЭЛА и выявили изменения, характерные для тромбоэмболии у 51% пациентов [288]. Первое описание лёгочной эмболии датируется 1837 годом [232]. Однако, подводя итоги, следует сделать вывод, что, несмотря на все достижения науки в диагностике за прошедшие 175 лет, большинство эпизодов ТЭЛА остается клинически нераспознанными.

В отношении организации исследований, связанных с ТЭЛА необходимо подчеркнуть ещё одну важную деталь, связанную с изучением её новых случаев. Согласно МКБ-10 ТЭЛА относится к болезням системы кровообращения [89]. При этом, несмотря на то, что, по сути, тромбоэмболия

— острое и часто жизнеугрожающее состояние, чаще она ставится в рубрику осложнений, а не основного заболевания [53]. Поэтому учёт случаев госпитальной лёгочной эмболии через официальные органы медицинской статистики даже при успешной её диагностике невозможен. Для изучения её частоты необходимо проводить целенаправленные исследования.

## **1.2. Руководящие документы. Неоднозначность классификационных подходов в оценке лёгочной эмболии**

В течение последних десятилетий вопросам оптимизации диагностики и лечения ТЭЛА уделялось большое внимание. В России последовательно вышло ряд документов, регламентирующих действия врача при этой патологии. В июне 2003 г. опубликован приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации (РФ) № 233 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии ветвей легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах»» [136]. Он применим для пациентов разного профиля и помогает формировать у врачей настороженность в отношении тромбоэмболии при использовании инвазивных процедур. Однако этот приказ не охватывает наиболее многочисленную группу потенциального риска ТЭЛА – терапевтических пациентов без инвазивных вмешательств [195,196]. Кроме того, в нём учитываются не все известные факторы риска, вследствие чего пациенты делятся на 2 группы – низкого и высокого риска. Таким образом, если руководствоваться только этим документом, степень риска развития ТЭЛА у ряда пациентов недооценивается.

В июне 2007 года вошёл в действие приказ Минздравсоцразвития РФ № 446 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с лёгочной тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи)» [137]. В нём впервые описываются исследования, которые врачу необходимо использовать для диагностики

ТЭЛА. Однако в приказе не приводится последовательность проведения обследования пациента при подозрении на ТЭЛА. В предлагаемом перечне исследований отсутствует D-димер. В качестве средств, эффективно влияющих на свойства крови при развитии эмболии ветвей легочной артерии наряду с нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и варфарином предлагается использовать дипиридамо́л, пентоксифиллин, что противоречит современным представлениям об успешном лечении ТЭЛА и профилактике её рецидивов. Тем не менее, принятие «стандарта» в оказании помощи пациентам с ТЭЛА дало возможность проводить в России эпидемиологические исследования в этом направлении уже в отношении пациентов перенесших тромбоэмболию, то есть, когда случай ТЭЛА закончился не летально [25].

В августе 2009 г. издан приказ Минздравсоцразвития РФ № 599 «Об утверждении порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению РФ при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля» [138]. Этот руководящий документ достаточно подробно отвечает на многие вопросы организации медицинской помощи пациентам с кардиологической патологией, к которой отнесена согласно международной классификации болезней десятого пересмотра ТЭЛА [89]. Однако в нём не обсуждается вопрос о порядке оказания помощи пациентам с острой ТЭЛА, имеющим одновременно острую патологию некардиологического профиля и нуждающихся в соответствующей специализированной помощи. Поскольку лёгочная эмболия является универсальным многопрофильным осложнением, такие клинические случаи встречаются часто. Однако действия врачей в подобных ситуациях до настоящего времени не регламентированы.

В 2008 году опубликованы новые Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии [315]. В них представлены основные диагностические стратегии при

подозрении на ТЭЛА высокой и не высокой степени риска, предлагающие алгоритм обследования пациента в зависимости от клинической ситуации, оснащённости стационара и получаемых в процессе обследования результатов. Каждый из двух алгоритмов включает в себя оценку клинической вероятности, инструментальные и лабораторные исследования. Однако в Рекомендациях Европейского общества обращается внимание, что врач должен соблюдать осторожность в выводах в тех редких ситуациях, когда возникает несоответствие между клинической картиной и результатами инструментальных тестов, не полагаясь безоговорочно на показатели приборов. Об этом убедительно свидетельствует исследование PIONEER II [372]. По данным этого исследования отрицательные результаты МСКТ при низкой или умеренной клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells ассоциировались с высоким отрицательным прогностическим значением - 96% и 89% соответственно, а у пациентов с высокой клинической вероятностью оно составило 60%. В то же время, в группе с умеренной или высокой клинической вероятностью развития ТЭЛА и положительным результатом МСКТ положительное прогностическое значение было более высоким 92–96%, но достаточно низким у лиц с низкой клинической вероятностью – 58%.

Крайне важно искать пути для сокращения временных затрат, технической и финансовой доступности диагностики ТЭЛА, снижения лучевой нагрузки при обследовании пациента. Преимуществом эхокардиографического исследования является возможность неинвазивно в реальном режиме времени оценить размеры и движение сердечных структур, получить характеристики внутрисердечной гемодинамики, определить давление в камерах сердца и легочной артерии, визуализировать внутрисердечные образования. В связи с этим широко обсуждаются возможности эхокардиографии (ЭхоКГ) в диагностике лёгочной эмболии [9, 10, 78, 79, 80]. Прямые признаки ТЭЛА при трансторакальной ЭхоКГ, как правило, не выявляются. Использование этого метода имеет целью, прежде



всего, определение давления в легочной артерии и изменений работы и геометрии правых отделов сердца обусловленных их систолической и диастолической перегрузкой [27, 165, 220 и др.]. Кроме того, ультразвуковое исследование позволяет исключить ряд других заболеваний, которые могут быть причиной вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ): пороки митрального клапана, врожденные пороки сердца, дилатационную кардиомиопатию и др.

Ведётся поиск оптимальной ультразвуковой технологии оценки легочной гипертензии, максимально соответствующей прямым методам измерений. В настоящее время методом выбора является расчёт систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по потоку трикуспидальной регургитации [3, 101]. При этом нормальными цифрами СДЛА считаются значения  $< 36$  мм рт ст при условии отсутствия других эхокардиографических признаков ЛАГ [3, 316].

Изучение функции правых отделов сердца и особенностей их ремоделирования при ТЭЛА представляет большой научный и практический интерес [253, 262, 331]. В рекомендуемом ESC алгоритме ЭхоКГ предлагается применять в качестве теста, способствующего верификации ТЭЛА у пациентов с высокой клинической вероятностью. Причём, при наличии эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ) у лиц с умеренной и высокой клинической вероятностью тромбоэмболии, специфичность метода оценивается высоко (около 90%) [12, 220, 414, 438, 445, 461]. В качестве маркёров дисфункции предлагаются такие критерии как дилатация ПЖ, гипокинез его стенок, увеличение соотношения размеров правого и левого желудочков, парадоксальное движение межпредсердной перегородки (МЖП) в систолу, увеличение времени изгнания ПЖ, повышение скорости потока трикуспидальной регургитации, а также производные этих показателей [475].

Рядом авторов в качестве маркёра общей дисфункции ПЖ предлагается использовать индекс  $Tei$ , величина которого коррелирует с давлением в

легочной артерии [27, 90, 135, 451]. Выбор этого показателя объясняется простотой расчета, хорошей воспроизводимостью, доступностью импульсноволнового доплеровского исследования и относительной независимостью от качества визуализации сердца, возраста, частоты сердечных сокращений и величины преднагрузки [12, 46]. Некоторые исследователи предлагают для повышения точности результатов ЭхоКГ в выявлении лёгочной артериальной гипертензии использовать в качестве её критерия сочетание двух показателей: эхокардиографически определённого повышенного систолического давления в легочной артерии и повышенного значения индекса  $Tei$  [413].

Необходимо подчеркнуть, что перечисленные показатели являются косвенными признаками ТЭЛА [143]. В большинстве своём они неспецифичны и могут регистрироваться при других заболеваниях в отсутствие ТЭЛА. Например, при инфаркте миокарда ПЖ, заболеваниях легких и другой патологии [2, 154]. Таким образом, их интерпретация должна производиться на основании клинической картины и анамнестических данных. В то же время отсутствие признаков дисфункции ПЖ и ЛАГ не исключает наличия ТЭЛА, а лишь отвергает массивное тромботическое поражение легочной артерии, поскольку в основном они выявляются у пациентов с массивной ТЭЛА, а при меньшем объёме тромботического поражения легочной артерии изменяются лишь у 30-40% пациентов [27, 310].

Следует также отметить, что в исследованиях, на основании которых строились Рекомендации по ТЭЛА, использовались разные эхокардиографические признаки нарушения функции правого желудочка. До настоящего времени, нет однозначного подхода в отношении ультразвуковых критериев его дисфункции при тромбоэмболии. Несмотря на это при отсутствии возможности проведения КТ-ангиопульмонографии выявление признаков дисфункции ПЖ у пациентов с умеренной и высокой клинической вероятностью ТЭЛА признаётся достаточным обоснованием для назначения

тромболитических и антикоагулянтных средств. В то же время при низкой клинической вероятности ТЭЛА чувствительность ЭхоКГ не превышает 60-70% [345, 414, 445, 461].

В последнее десятилетие возрастает внимание исследователей к показателям деформации миокарда. Отрабатывается и уточняется методология определения показателей деформации с помощью доплероэхокардиографической визуализации тканей (ДВТ) [4, 187, 331]. Накапливаются данные об их клиническом значении, в том числе выявлено преимущество оценки показателей деформации миокарда по сравнению с фракцией выброса (ФВ) при дисфункции левого желудочка (ЛЖ) вызванной рядом заболеваний [433]. Обнаружена возможность их использования для дифференциальной диагностики рестриктивной кардиомиопатии и констриктивного перикардита, прогнозирования исходов острого инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности [259, 397, 398, 408]. Показана их важная роль для оценки непосредственных и отдалённых эффектов фармакологического лечения, определения оптимальных сроков оказания хирургической помощи у пациентов с клапанными пороками сердца.

Однако в большей степени показатели деформации изучаются у пациентов с патологией левых отделов сердца, в том числе у больных различными формами ИБС, артериальной гипертонией, гипертрофической кардиомиопатией [188, 258, 354, 355, 397, 415 и др.]. В то же время известно, что состояние правого желудочка имеет прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности, например, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом [4]. Однако публикаций, посвящённых изучению показателей деформации миокарда правых отделов сердца, в том числе у лиц с ТЭЛА и лёгочной гипертензией немного [135, 273]. В ряде из них показано, что ДВТ имеет преимущества перед традиционной ЭхоКГ в оценке функции правого желудочка в том числе при лёгочной артериальной гипертензии [135, 188].

Согласно многочисленным исследованиям, вены нижних конечностей являются наиболее частым источником эмболии у пациентов с ТЭЛА [29, 134, 167, 180]. В связи с этим при подозрении на тромбоз эмболию у лиц без гипотонии и явлений шока рекомендуется использовать компрессионную ультрасонографию для выявления тромбоза глубоких вен [65, 66, 70]. Её чувствительность для диагностики проксимального тромбоза глубоких вен составляет около 90%, а специфичность – около 95 % [348, 403]. Неполная компрессия вены по данным этого исследования является единственным надёжным диагностическим критерием наличия тромба [159, 239]. Функциональные пробы для оценки проходимости вен нижних конечностей без применения ультразвуковых технологий считаются в настоящее время недостаточно информативными [29].

Таким образом, в Рекомендациях ESC для верификации ТЭЛА предлагается использовать диагностические алгоритмы, основанные на комбинации множества клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Согласно Рекомендациям 2008 года для оценки свершившейся тромбоз эмболии следует использовать стратификацию риска в соответствии с ожидаемой ранней летальностью пациентов с ТЭЛА [315]. Применявшиеся прежде градации тромбоз эмболии на основании Рекомендаций ESC 2000 г. по объёму исключенного из кровотока русла легочной артерии (массивная, субмассивная, сегментарная, мелких ветвей) характеризуются как «вводящие в заблуждение», некорректные [318]. Использовать их при жизни у больных с ТЭЛА не рекомендуется [315]. В то же время, при проведении пациентам с предполагаемой ТЭЛА вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиографии - базовых методов инструментальной диагностики ТЭЛА, критериями оценки является именно объём тромботического поражения легочной артерии. Информация о нём объясняет, с чем связаны шок и гипотония. Поскольку ТЭЛА часто является не самостоятельным заболеванием, а развивается на фоне другой, нередко крайне тяжёлой патологии, которая сама может вызвать гипотонию

и шок, данные об объёме поражения по нашему мнению скорее дополняют представление о состоянии пациента, чем вводит в заблуждение врача. В Российском национальном руководстве по патологоанатомической анатомии критериями оценки тяжести ТЭЛА также является объём поражения сосудистого русла легочной артерии [127]. Таким образом, очевидно отсутствие чётких и однозначных критериев классификационного подхода, характеризующих ТЭЛА, по крайней мере, в нашей стране.

### **1.3. Категории риска. Несовершенство оценки риска и прогноза**

В настоящее время медицина не имеет надёжных скрининговых тестов для диагностики патологии. В этой связи большое значение придаётся наличию у пациентов факторов риска (ФР) развития тромбоза легочной артерии. Согласно Рекомендациям ESC выделяют факторы высокого, среднего и низкого риска развития ТЭЛА. К предрасполагающим факторам высокого риска (отношение шансов (ОШ)  $\geq 10$ ) относят перелом бедра или голени, протезирование бедренного или коленного сустава, объёмную полостную операцию, серьёзную травму, повреждение спинного мозга. К предрасполагающим факторам среднего риска развития ТЭЛА или умеренным предрасполагающим факторам ( $9 \geq \text{ОШ} > 2$ ) относят артроскопические операции на коленном суставе, катетеризацию центральной вены, онкологические заболевания, химиотерапию, хроническую сердечную или лёгочную недостаточность, гормональную заместительную терапию, приём оральных контрацептивов, парализующий инсульт, беременность/постнатальный период в течение 6 недель, венозные тромбозы в анамнезе, тромбофилию. К факторам низкого риска или незначительным предрасполагающим факторам ( $\text{ОШ} < 2$ ) - постельный режим более 3 дней, иммобилизацию, обусловленную сидячим положением (например, длительное воздушное путешествие), пожилой возраст,

лапароскопическую операцию, ожирение, беременность/дородовый период, варикозные вены.

Понимание негативного влияния перечисленных характеристик, как анамнестических, так и клинических, лабораторных, связанных с оказанием лечебных мероприятий пациенту, в настоящее время связывается с воздействием на основные механизмы тромбообразования, открытые ещё в 1856 г. Вирховым [18]. Это повреждение сосуда, изменение состава крови, замедление кровотока. Влияние факторов высокого риска на все три составляющие этого процесса очевидны и роль факторов высокого риска в основном не оспаривается. Однако место и значимость большинства из перечисленных факторов умеренного и низкого риска по-прежнему является предметом дискуссии.

До настоящего времени нет однозначной позиции в отношении возраста, который следует считать влияющим на развитие ТЭЛА. Предлагаются разные варианты от 40 до 70 лет [11,18,141, 365, 396]. Неоднозначность позиций в этом вопросе, вероятно, прежде всего связана с многокомпонентностью понятия возраста, включающего многие индивидуальные характеристики – разнообразную хроническую патологию, гиподинамию, более длительный постельный режим, более частые острые простудные заболевания, изменение вязких свойств крови в сторону тромбообразования, дисфункцию эндотелия и ряд других, которые, фактически, являются самостоятельными ФР. Также предметом обсуждения является продолжительность постельного режима. Разными исследователями в качестве самостоятельного ФР предлагаются сроки постельного режима от 2 до 5 дней [18, 29, 63, 221, 229, 396]. Однако известно, что риск ТЭЛА в целом возрастает у лиц, получающих стационарное лечение, независимо от причины госпитализации. Продолжительность длительного путешествия в сидячем положении также требует уточнения в отношении времени. Пока ориентиром предлагается считать путешествие более 3–6 часов [228].

Немало дискуссий развернулось и по значимости ожирения в развитии тромбоэмболии. Учитывая его распространённость в мире, а также новые данные о многогранных функциях жировой ткани в организме, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Жировая ткань теперь рассматривается не только как энергетическое депо, но как эндокринный и паракринный орган, способный влиять на другие органы и системы [8, 44, 50, 201, 223]. В связи с этим следует учитывать её роль в регуляции тромбообразования. Адипонектин, сигнальный полипептид, продуцируемый адипоцитами, в норме уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота [249]. Таким образом, гипoadипонектинемия является ФР нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и приводит к усилению процессов тромбообразования. Исследования показали, что уровень адипонектина снижен у людей с артериальной гипертонией (АГ) [8, 245], а также при ожирении и/или абдоминальном распределении жировой ткани [246]. Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-I) является компонентом фибринолитической системы крови и играет важную роль в стабилизации фибрина, ремоделировании сосудов, клеточной миграции. В норме он подавляет действие активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу. Следовательно, увеличение концентрации РАI-I в плазме ведет к повышению тромбообразования. Большая часть циркулирующего РАI-I вырабатывается жировой тканью [8, 369]. Уровень РАI-I повышен у людей с ожирением. Доказана прямая корреляция между его концентрацией и показателями индекса массы тела (ИМТ), индекса отношения объема талии/объема бедер, не зависящих от пола и возраста [418]. Выяснилось также, что трансформирующие факторы роста  $\beta$  участвующие в пролиферации (изомеры TGF- $\beta$ 1, - $\beta$ 2, - $\beta$ 3, активины, морфогенетический протеин кости, ингибины и другие, всего около 40), дифференцировке, апоптозе клеток, эмбриональном развитии существенно повышают и пролиферацию преадипоцитов, особенно при повышении уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$ , и их содержание повышено при ожирении [290, 429].

Среди 10 главных факторов риска общей летальности по данным ВОЗ (2006 г.) одно из трех первых мест в доле участия принадлежит ожирению [5, 44]. Однако врачи часто не задумываются, что за ним стоит [5,44, 189, 423]. Несмотря на значительную распространённость избыточной массы тела, её наличие не учитывается в наиболее популярных шкалах клинической оценки вероятности ТЭЛА. В то же время наличие ожирения и его степени не требует сложных расчётов. В большинстве случаев люди страдающие ожирением склонны к гиподинамии. Часто они имеют снижающую объём движений патологию костно-суставного аппарата как связанную с избыточным весом (остеоартроз), так и имеющую самостоятельное происхождение [427]. У пациентов с избыточной массой тела чаще встречается варикозная болезнь вен нижних конечностей [201]. В то же время, перечисленные факторы (гиподинамия, снижение объёма движений в суставах нижних конечностей, варикозная болезнь) имеют самостоятельное значение в отношении тромбообразования в венах нижних конечностей и являются признанными ФР развития тромбоза [39, 315]. Следует подчеркнуть, что значимость ожирения существенно увеличивается при присоединении других провоцирующих факторов [383, 421, 423]. Таким образом, необходимо более детальное изучение значимости ожирения в развитии тромбоза [123]. Возможно, различия во мнениях связаны с необходимостью изучения связи между степенью ожирения и риском ТЭЛА. Представляется вероятным, что чем более выражено ожирение, тем весомее его негативные влияния и на гемостаз, и на развитие других, сопутствующих патологии жирового обмена, нарушений в соответствующих органах и системах [421].

Поскольку сосуды системы нижней полой вены являются основным источником эмболии, варикозные изменения в венах нижних конечностей прежде рассматривались как один из ведущих факторов риска развития тромбоза [11]. Группа лиц, страдающих варикозной болезнью достаточно многочисленна [22, 67, 166, 211]. Это проблема не только



хирургических стационаров. Более половины терапевтических пациентов имеют хроническую венозную патологию в качестве интеркуррентной, негативно влияющей на соматический статус [168]. Однако с течением времени роль её была пересмотрена и теперь она расценивается как фактор низкого риска [315]. С другой стороны, хроническая венозная недостаточность (ХВН), независимо от вызвавшей её причины (врождённые аномалии развития венозной системы, посттромбофлебитический синдром (ПТФС), варикозная болезнь и другие), сопровождается снижением скорости кровотока в венах и изменением их стенок, способствуя тромбообразованию в венозном русле [65, 66, 204]. По данным Котельникова А.С. (2003г.) тромбообразование при тромбофлебите происходит с угрожающей быстротой. Например, нарастание тромба в системе большой подкожной вены идёт до 15 см в сутки. Клинические проявления при этом обманчивы, почти у трети больных с восходящим тромбозом этой вены истинная верхняя граница его расположена на 15–20 см выше уровня, определяемого по клиническим признакам [166, 204]. Следует подчеркнуть, что немотивированное учащение рецидивов тромбирования вен у лиц с варикозной болезнью является настораживающим фактором в отношении наличия злокачественного новообразования. У онкологических больных частота таких рецидивов возрастает с 6–10 до 35% [88]. Немалые сложности в диагностике представляют также варикозные вены таза. [36, 210]. У 30% женщин, которых обследуют гинекологи по поводу хронических тазовых болей, их причиной служит именно варикозная трансформация вен этого региона [16, 35, 168, 474]. Они нечасто являются источником ТЭЛА, однако связанные с ними ВТЭО крайне трудны для диагностики [196, 204]. В этом отношении группу риска составляют также беременные женщины, особенно в последнем триместре беременности, лица, имеющие распространённые воспалительные процессы и оперативные вмешательства, а также онкологические процессы этой области [22, 204].

В контексте венозного тромбообразования следует упомянуть о пациентах с врожденными пороками развития сосудов (ангиодисплазиями), проблемы диагностики и лечения которых являются одними из самых сложных в клинической ангиологии. Среди них больные с венозными мальформациями представляют самую многочисленную группу пациентов (54,2–60,0%). Заболевание наиболее часто встречается у женщин (70,0%). Преобладают поражения нижних (46,4%) и верхних конечностей (20,9%). Распространенная форма поражения, встречается в 53,6% наблюдений [23]. Учитывая изложенное, вероятно, имеет смысл в качестве фактора риска ТЭЛА рассматривать любую патологию венозного русла, сопровождающуюся снижением скорости кровотока в венах и изменением свойств их стенок, в том числе и венозные мальформации.

Отдельную проблему представляют послеоперационные венозные тромбозы вен у пациентов без предшествующей патологии вен в анамнезе [43, 65, 134]. Сведения об их частоте достаточно противоречивы. Однако для послеоперационных тромбозов глубоких вен нижних конечностей характерно бессимптомное течение, проявляющееся впервые смертельной ТЭЛА [24, 134]. При использовании теста с меченым фибриногеном после операции венозный тромбоз в группах высокого риска обнаруживают в 66% случаев после онкологических операций и в 90% случаев после ортопедических вмешательств [204]. Хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований различной локализации осложняются лёгочными тромбоэмболиями в 2–4 раза чаще, чем аналогичные операции у неонкологических пациентов [11, 64, 257, 404, 410]. По данным ряда авторов в структуре послеоперационной летальности связанной с ТЭЛА после гинекологических операций эмболия развивалась чаще, чем при операциях на лёгких, желудке и толстой кишке [24, 469]. Факторами, повышающими риск ВТЭО, безусловно, являются также значительный объём вмешательства и его продолжительность 1 час и более.

Кроме лиц, подвергающихся оперативному лечению к группе риска ТЭЛА относятся пациенты с инсультом, причём как с геморрагическим, так и с ишемическим прежде всего в связи с продолжительным нарушением двигательной активности [126, 141]. Так, по данным цветового дуплексного сканирования у 57% больных, лечившихся по поводу острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей [43, 190]. Этот факт убедительно подтверждает, что всем пациентам с ограничением двигательного режима и риском ВТЭО необходимо использование надлежащих профилактических мероприятий и проведение ультразвукового исследования вен в ближайшем послеоперационном периоде для решения вопроса о методе и продолжительности профилактического лечения [145, 159, 315].

Система верхней полой вены редко выступает источником ТЭЛА и дает только 0,4%–4% тромбоэмболий в целом во взрослой популяции [63, 196, 204]. Тромбофлебиты вен верхних конечностей у взрослых людей встречаются крайне редко, и в основном провоцируются многократными пункциями для введения лекарственных средств или длительным нахождением катетера в поверхностной вене. Однако наличие центральных венозных катетеров у онкологических пациентов связано со значительно более высоким риском ВТЭО – от 5 до 75%. Столь большой разброс значений, возможно, объясняется различиями между типами злокачественных новообразований, типами катетеров и сроками нахождения катетера в вене [426]. Поскольку установка центральных катетеров у пациентов с онкопатологией нередко обусловлена длительными курсами химиотерапии, тромбозы катетера и развитие посттромбофлебитического синдрома верхних конечностей у них встречаются значительно чаще [234, 336, 337, 416]. В педиатрии в 90% случаев у новорожденных и более чем в 60% случаев у старших детей, тромбозы вен и венозная тромбоэмболия связаны именно со стоянием центрального венозного катетера [180, 334].

Клинические случаи тромбообразования в правых отделах сердца описываются многими авторами [102, 200, 264, 308, 309, 387, 388, 411, 435 и др.]. Распространённость тромбов этой локализации неизвестна [441]. По данным ряда авторов в условиях случайной выборки она составляет около 4% [113, 255, 412]. Однако у больных с ТЭЛА – возрастает до 7–18 %, причём мобильные тромбы в правых отделах ассоциируются с более высокими уровнями ранней смертности. [174, 306, 307, 388, 393, 412, 444].

У больных с тромбами в правых отделах чаще отмечаются более низкое системное давление, более частый пульс и часто выявляемый при эхокардиографическом исследовании гипокинез правого желудочка [388]. Следует отметить, что наличие тромбов в правых камерах является крайне опасным с точки зрения ближайшего прогноза пациента. Согласно данным Европейского общества кардиологов, смертность при наличии мобильного тромба этой локализации в отсутствие лечения составляет 80–100% [425]. Их наличие требует немедленных врачебных действий, но оптимальные способы лечения до настоящего времени являются предметом дискуссии: есть сторонники как консервативного лечения (тромболизис), так и хирургических методов лечения (тромбэктомия) [315, 352, 370]. В то же время анализ лечебной тактики по базам данных Регистра ICOPER показал, что хирургические методы лечения дают значительно лучший прогноз, чем консервативное лечение [365]. При этом общим является мнение, что оценка вероятности наличия пристеночных тромбов в правых камерах сердца крайне важна для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Наиболее достоверными методами для уточнения этих данных являются магнитнорезонансная томография и коронаровентрикулография, но они не используются в повседневной клинической практике. Для их проведения врачу нужны серьёзные аргументы. Кроме того, к недостаткам этих методов можно отнести следующие: 1) они являются достаточно дорогостоящими; 2) имеют ограниченную доступность и проводятся в основном в крупных специализированных медицинских центрах; 3) коронаровентрикулография

относится к инвазивным процедурам и требует специальной подготовки пациента. В то же время, применяющиеся в рутинной клинической практике методы диагностики не позволяют точно определить наличие тромбов.

Трансторакальная ЭхоКГ – наиболее простой и неинвазивный метод определения тромботических образований в сердце. Чувствительность метода для выявления внутрижелудочковых тромбов составляет 70-98%. Однако её чувствительность в отношении выявления тромбов в левом предсердии составляет по разным источникам 39–63%, а в правом ещё ниже [165, 191]. Диагностическая ценность ЭхоКГ для выявления тромбов в ушках предсердий крайне низка [191, 219]. Трансторакальное эхокардиографическое исследование у пациентов с ТЭЛА нередко является даже менее информативным, чем в общей популяции, поскольку часто они имеют ожирение, хронические заболевания лёгких сопровождающиеся эмфиземой, выраженную тахикардию, существенно затрудняющие локацию камер сердца. Так качественная визуализация возможна примерно у 25% больных с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и выраженной эмфиземой [282, 453].

Для выявления тромбов в полостях сердца используется ЧП ЭхоКГ, которая проводится в основном в специализированных кардиологических клиниках. Её чувствительность – 92–100%, специфичность – 98–100% [1]. По данным некоторых авторов при ЧП ЭхоКГ у больных ТЭЛА, сопровождающейся дисфункцией ПЖ, примерно в 70% случаев тромбы визуализировались и в легочной артерии [475]. В настоящее время это наиболее точный метод для выявления тромбоза полостей сердца.

Однако и он не является рутинным методом. Для его назначения у врача должны быть определённые основания. Кроме того, ЧП ЭхоКГ также имеет ряд ограничений по визуализации, связанных со сложной структурой ушек предсердий, горизонтальным расположением сердца в грудной клетке, выраженным ожирением и другими особенностями пациента. Дополнительным ограничением применения метода является тяжесть

состояния обследуемых лиц. Наличие у них тяжёлой сердечной недостаточности, тахипное, тахикардии, выраженной одышки. Больные с острым, подострым течением ТЭЛА обычно имеют перечисленные симптомы. Таким образом, проведение этой категории больных ЧП ЭхоКГ нередко является проблематичным или абсолютно невыполнимым. Однако именно для них информация о наличии/отсутствии тромбов в правых камерах сердца необходима в отношении определения дальнейшей тактики ведения, в связи с высоким риском неблагоприятного прогноза в случае положительного результата. В то же время значимость определения источника эмболии для пациентов с ТЭЛА трудно переоценить, поскольку именно уточнение источника позволяет выбрать наиболее надёжный способ её лечения и профилактики рецидива.

Для прогнозирования тромбоэмболии из левых отделов сердца в настоящее время используется модифицированная бирмингемская шкала (2009г.) – шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>. Она вошла в официальные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с фибрилляцией предсердий в качестве основной шкалы для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений [318, 322]. В то же время шкалы, позволяющей оценить вероятность наличия у пациентов пристеночного тромбоза правых камер сердца в исследуемой литературе нами не найдено.

Исследования последних десятилетий показали, что большинство пациентов с ТЭЛА имеют сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, артериальную гипертонию, нарушения ритма сердца, сопровождающиеся хронической сердечной недостаточностью, сахарный диабет [108, 121, 173, 195, 228, 229]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая дыхательная недостаточность (ДН) признаны факторами промежуточного риска для развития ТЭЛА. Они способствуют тромбообразованию, замедляя скорость кровотока в сосудистом русле, изменяя вязкие свойства крови, приводя к вынужденной гиподинамии в связи со снижением толерантности к физической нагрузке [184, 185]. Кроме

того, действие перечисленных факторов значительно усугубляется на фоне декомпенсации ХСН и ДН, при применении в лечении мочегонных средств. Ряд авторов считает, что при декомпенсации ХСН применение фуросемида в дозе 80 мг и более следует считать отдельным фактором риска у нехирургических больных [228]. Следует также подчеркнуть, что наличие ИБС, диссеминированных процессов в лёгких, бронхиальной астмы, ХОБЛ создают дополнительные трудности для диагностики ТЭЛА [77, 116, 144, 175].

Онкологические заболевания способствуют развитию ВТЭО [63, 88, 343, 469, 473]. Тромботические осложнения являются второй по частоте причиной смерти у онкологических пациентов и в ряде исследований показали себя как маркёр неблагоприятного исхода. [63, 64, 145, 293].

Доказано, что риск ранних тромбоэмболических осложнений у онкологических больных независимо от наличия оперативных вмешательств в несколько раз выше по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. Развитие злокачественного новообразования способствует активации системы гемостаза, осуществляемой преимущественно по внешнему механизму свертывания крови [14, 390]. Имеются сообщения о фазной смене коагуляционного потенциала крови на разных стадиях неопластического процесса [14, 361]. ВТЭО наиболее характерны для опухоли головного мозга, аденокарциномы поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легкого, яичника, предстательной железы, почки и гематологических опухолей [248, 428]. Причины патологического тромбообразования у этой категории пациентов до конца не ясны. Они рассматриваются как вариант паранеопластического синдрома и связываются со способностью ряда опухолевых тканей продуцировать патологические факторы свёртывания [18, 215, 221].

Различные лекарственные воздействия также могут способствовать развитию тромботических осложнений [88]. ВТЭО могут развиваться под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких

как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы [248, 320, 368, 395]. Проведение химиотерапии, лучевой терапии дополнительно повышают риск развития тромботических осложнений. Выраженное влияние на гемостаз оказывает применение при гемобластозах L-аспарагиназы, которая повышает образование тромбина с одновременным увеличением концентрации фибриногена, продуктов деградации фибрина, Д-димера, числа тромбоцитов, что приводит к тромботическим осложнениям. При лечении высокими дозами химиопрепаратов, включающих цитозин-арабинозид, обнаружено повышение уровня антигена фибринопептида А, активности PAI-I [14, 248, 286, 450].

В структуре материнской заболеваемости и смертности первое место сегодня принадлежит экстрагенитальным заболеваниям беременных, рожениц и родильниц. Беременность сама по себе является фактором риска ВТЭО, поскольку в процессе её течения в организме женщины происходят физиологические изменения в виде повышения продукции факторов свертывания крови, снижения продукции ингибиторов свертывания и изменения в системе фибринолиза [98]. Известно, что частота глубокого венозного тромбоза нижних конечностей в течение беременности составляет 0,13–0,61 на 1000 беременностей. При этом риск первичного или повторного венозного тромбоза более высок после рождения ребенка, быстро снижаясь к шестой неделе после родоразрешения [60, 468]. Частота ТЭЛА во время беременности составляет около 0,05–0,1%, в послеоперационном периоде – 3%. Летальность колеблется от 8 до 30% и зависит от уровня диагностики, тактики лечения, ведения беременности и родов, а также сопутствующей патологии [193, 206].

Риск тромботических и тромбоэмболических осложнений может значительно увеличиваться при наличии у пациентов врожденных или приобретенных тромбофилических состояний. Распространенность их достаточно высока в популяции и составляет среди белых женщин около 5% [96, 125, 467]. В этой ситуации воздействие дополнительных факторов,



например, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и гормональной заместительной терапии эстрогенами (ГЗТ) многократно увеличивает риск ВТЭО [18, 169, 176, 197, 221, 315]. У применяющих КОК уровень абсолютного риска ВТЭО небольшой, но он всегда в 3–6 раз выше, чем у неприменяющих. КОК и ГЗТ изменяют концентрации в плазме факторов коагуляционной и фибринолитической системы. Изменения менее выражены при применении низкодозированных (20 мкг этинилэстрадиола) препаратов или чистых прогестагенов [41, 170, 222]. КОК третьего поколения в большей степени повышают риски венозных тромботических осложнений по сравнению с артериальными [41, 49, 217, 224]. В то же время, имеющиеся данные о состоянии гемостаза на фоне гормональной контрацепции свидетельствуют о вариабельности силы тромбогенных реакций, что вероятно, обусловлено не только дозами, лекарственными формами и продолжительностью приема указанных средств, но и индивидуальными реакциями организма на их применение. Однако между концентрацией этинилэстрадиола и повышением риска тромботических осложнений прослеживается четкая связь [41, 162]. Доказано, что вероятность развития ВТЭО у женщин, применяющих ГЗТ или КОК, существенно повышается при наличии наследственных или приобретённых нарушений системы гемостаза (тромбофилий), поэтому такие нарушения должны обязательно учитываться при выборе метода контрацепции и определении целесообразности применения ГЗТ [29, 30, 96, 99, 176, 217, 224].

Достижения генетики патологии гемостаза привели к выявлению частых генетических полиморфизмов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), предрасполагающих к развитию артериальных и венозных тромбозов [30]. В настоящее время обсуждаются полиморфизмы генов, кодирующих факторы системы свёртывания крови, а также полиморфизмы и мутации системы антикоагулянтов, так или иначе связанные с тромбофилией. Полученные в последнее десятилетие данные свидетельствуют о достаточно большой распространенности этих полиморфизмов в популяции [96, 215, 217, 221].

Однако изучение генетических вариаций ДНК, кодирующих работу системы гемостаза привело к выводу, что большинство из них сами по себе не являются драматически опасными. Для их манифестации в виде тромботических осложнений требуются дополнительные внешние и/или внутренние факторы, выполняющие триггерную роль. Наибольшее клиническое протромбогенное значение, по мнению большинства исследователей, имеют наличие антифосфолипидного синдрома, мутации V фактора Лейдена (резистентность к активированному протеину С), мутации генов протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеина S. Кроме того, имеют значение гомозиготные изменения по генам PAI-I, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb 1a/1b и фолатного цикла, увеличение VIII, IX факторов, фактора Виллибранда, наследственные дефекты фибринолиза [163, 302].

Отдельное место в этом ряду отводится гепарининдуцированной тромбоцитопении. Однако тактика ведения таких пациентов пока точно не определена. Имеется единогласное мнение учёных, что комплексное исследование для исключения врождённых и приобретённых нарушений системы гемостаза необходимо проводить пациентам перед назначением лекарств, способных стимулировать тромботические процессы (КОК, ГЗТ, химиопрепараты и ряд других). Очевидно, что лицам, имеющим генетические мутации и полиморфизмы, обуславливающие склонность системы гемостаза к тромбообразованию, такие лекарственные средства назначать не следует [127, 142, 147, 215]. Допускается возможность их кратковременного использования лишь в крайних случаях по жизненным показаниям при надлежащей профилактике тромботических осложнений.

Необходимо проводить исследования на наличие генетических полиморфизмов и мутаций у пациентов с уже свершившимися тромбозами и тромбоэмболиями для определения дальнейшей тактики ведения [117]. Ясно, что таким лицам требуется комплексное и более длительное профилактическое воздействие, однако оно в настоящее время не

разработано. Также остаётся открытым вопрос о необходимости и объёме профилактических мероприятий для наиболее многочисленной группы пациентов – носителей врождённых и приобретённых факторов тромбогенного риска, не проявившихся клинически, учитывая их невысокую пенетрантность [30, 96, 177, 206, 217].

#### **1.4. Значение регистров в изучении ТЭЛА**

В России, как и во всём мире заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности и больших социально-экономических потерь [61, 110]. Однако изменение подходов к ведению пациентов с этой патологией путём массового внедрения новых лечебных технологий и профилактических программ требует медицинского и экономического обоснования. Для этой цели необходимо проводить масштабные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), крупные когортные исследования, создавать регистры. Предпочтение той или иной структуры исследования, вероятно, во многом обусловлено его целью, а также актуальностью недостающего звена информации способной углубить представления о каком-либо заболевании, помочь в оптимальной организации медицинской помощи при его развитии.

В отношении ТЭЛА существует много неясных моментов, связанных с патогенезом (прежде всего с факторами риска заболевания, развитием идиопатической эмболии), с его диагностикой (от которой нередко зависит жизнь пациента), и с выбором наиболее рациональной тактики лечения и профилактики. Прояснить многие вопросы по этим направлениям могли бы регистры лёгочной эмболии. Но, как указывалось, проведение крупных исследований в отношении ТЭЛА как эпидемиологических, так и клинических представляет немалые сложности.

В настоящее время не существует общепринятого четкого определения регистра [152]. Так, зарубежные коллеги предлагают считать регистром

организованную систему, служащую конкретной научной, клинической или организационно-методической цели и использующую наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и др.) [311, 434]. В.В. Власов приводит определение регистра как базы данных о лицах, выделенных по определённому признаку, в которой собраны уточнённые сведения о заболевании и сопутствующих признаках (например, факторах риска, медицинских вмешательствах и т.д.) [25]. Изучение вклада ТЭЛА в формирование больничной летальности в России проводилось в рамках отдельных городских стационаров и клиник [31, 32, 167, 180 и др.].

Исходя из приведённых определений, такие исследования при наличии некоторых допущений можно было бы считать регистрами. Однако они, имея те или иные смещения в выборках, не дают широкого представления о ситуации, не позволяют обобщить имеющиеся закономерности и тенденции в целом. В то же время возможности регистров определённой нозологии, не ограниченных рамками одного отделения или одного медицинского учреждения, позволяют получить более объективную информацию, изучить большой спектр разноплановых показателей, оценить взаимно влияющие факторы и клинические исходы. При этом необходимо подчеркнуть, что исследования, выполненные на базе регистров, более достоверно отражают клинические исходы, чем РКИ, так как они менее требовательны к характеристикам включаемых пациентов и клинических центров, а также лучше показывают соответствие проводимой в реальной практике терапии действующим Рекомендациям.

Сердечно-сосудистый риск традиционно в первую очередь связывается с такими заболеваниями, как ИБС, инсульт, сахарный диабет. В связи с высокой социальной значимостью этих заболеваний созданы Регистры инфаркта миокарда, артериальной гипертонии, острого коронарного синдрома [38, 122, 199]. В то же время общеизвестно, что лёгочная эмболия является третьей по частоте причиной смерти среди сердечно-сосудистых

заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, а также универсальным осложнением как хирургической, так и терапевтической патологии [18, 197, 314]. Тем не менее, до настоящего времени мы не встречали публикаций о создании официальных полигоспитальных Регистров ТЭЛА в России. Зарубежные и международные Регистры, ставившие целью изучение стратегии ведения именно пациентов с ТЭЛА также организовывались достаточно редко и ставили в основном фрагментарные цели. Так, международный Регистр **ICOPER**, функционировавший с января 1995 г. по ноябрь 1996 г. (2392 пациента), ставил целью определить оптимальную тактику ведения пациентов с массивной и немассивной ТЭЛА и оценить в контексте этой цели роль системного тромболиза и имплантации кава-фильтра при лечении соответствующих категорий пациентов [365]. Выбор тактики лечения отдавался на усмотрение лечащего врача. По результатам исследования у пациентов с немассивной лёгочной эмболией имплантация кава-фильтра не улучшала выживаемости, хотя и снижала частоту рецидивов эмболии. Применение тромболитической терапии (ТЛТ) не привела ни к увеличению частоты кровотечений, ни к снижению 90-суточной летальности. Однако авторы призывают к осторожной интерпретации в оценке пользы ТЛТ, поскольку пациенты с проведённым тромболизом чаще имели гипокинез правого желудочка и чаще находились в состоянии необратимого кардиогенного шока с полиорганной недостаточностью, когда эффект от ТЛТ ожидать уже поздно. Кроме того, сделан вывод, что для оптимизации ведения больных с массивной лёгочной эмболией необходимо улучшение междисциплинарного сотрудничества с широким привлечением реаниматологов, кардиологов-интервенционистов, сосудистых хирургов и кардиохирургов, т.е. выбираемая врачами консервативная тактика у больных с ТЭЛА не всегда оправдана. Необходимо обратить внимание, что в Регистре **ICOPER** зафиксировано 20% идиопатической ТЭЛА. Таким образом, вероятно, имеются неучтённые в настоящее время и, соответственно, не

контролируемые факторы риска тромботических событий, профилактическое воздействие на которые целенаправленно не оказывается.

По данным международного Регистра **RIETE**, функционировавшего с марта 2001 г. по июль 2006 г. (15 520 пациентов, 260 случаев летальной лёгочной эмболии), ставившего целью выявление предикторов летального исхода ТЭЛА, обнаружено 4 клинических предиктора её летального исхода. Повышенный риск фатального течения связывался авторами с типом венозного тромбоза при поступлении, старческим возрастом, наличием рака, иммобилизацией по поводу неврологической причины [270].

Целью итальянского исследования **университетов Флоренции и Перуджы**, продолжавшегося с января 1998 г. по июль 2004 г. (301 пациент), было уточнение роли персистирующей при выписке дисфункции ПЖ в долгосрочном прогнозе больных, перенесших первый эпизод ТЭЛА. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что дисфункция ПЖ (в том числе гипокинез свободной стенки) выявляемая по данным ЭхоКГ до выписки из стационара, является независимым маркёром значительно более высокого риска последующих тромбоэмболических событий и ранней летальности [253].

В рамках одноцентрового проспективного исследования **Безансон, Франция** (1995–2005 гг.) ученые из отделения кардиологии университетского госпиталя Jean Minjot ставили целью сравнить эффективность двух лечебных подходов: срочной (спасительной) хирургической эмболэктомии и повторного тромболизиса [363]. По результатам исследования сделан вывод, что в случае неэффективности тромболизиса срочная хирургическая эмболэктомия приводит к лучшим внутригоспитальным результатам (к меньшему уровню смертности, кровотечений и повторных лёгочных эмболий), чем проведение повторной ТЛТ. Перевод таких пациентов в центр кардиохирургии, по мнению авторов, должен рассматриваться в качестве оптимальной лечебной тактики.

Исследование **PREPIC** ставило целью изучить долговременную эффективность кава-фильтра. По его результатам сделан вывод, что имплантация кава-фильтра у больных с проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей снижала частоту легочной эмболии, но была связана с существенным риском рецидива ТГВ и не влияла на общую смертность. Таким образом, рутинное применение имплантации кава-фильтра у больных с венозными тромбозами не оправдано. Авторы прогнозируют, что наибольшую пользу кава-фильтры принесут пациентам с высоким риском смертельной ТЭЛА, то есть в случаях, когда заболевание манифестирует лёгочной тромбоэмболией, имеется идиопатический или связанный с онкопатологией ТГВ [291].

Учитывая недостаточность информации, отражающей вариации в частоте факторов риска ВТЭО, международный глобальный Регистр **ENDORS** (2 августа 2006 г. – 4 января 2007 г., 68 183 пациента) поставил целью выявление частоты факторов риска у госпитальных пациентов и определение количества больных, которым проводится адекватная профилактика венозных тромбозов и лёгочной эмболии в стационарах. Риск ВТЭО выявлен у 51,8% госпитальных пациентов, при этом адекватная профилактика, согласно данным международного Регистра, проводилась у 50,2%. В Российских центрах, принимавших участие в исследовании, адекватная профилактика проводилась у 23,8% нуждающихся [151].

Близкие результаты показали и другие регистры, изучавшие применение профилактики ВТЭО у пациентов с ХСН. Так в Регистре **ADHERE** из 71316 пациентов с ХСН, нуждающихся в применении мероприятий по предотвращению ВТЭО, они использовались только у 21847 (31%) [267, 296]. Анализ базы данных **PREMIER** показал, что из 34286 больных только у 15,8% больных эти меры реализовывались в соответствии с действующими рекомендациями [472]. По результатам российского регистра **РЭТРО-СН**, связанного с изучением профилактики ВТЭО у пациентов с декомпенсацией

ХСН, профилактические меры в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями проводились 46,7% больных [146].

Масштабные рандомизированные исследования связанные с ТЭЛА, которые в последнее время стали организовываться чаще, несомненно, имеют свою позитивную роль. Однако они в подавляющем большинстве ставят целью изучение эффективности нового лекарственного препарата, в связи с чем, избирательно включают пациентов со строго определёнными характеристиками и используют в качестве клинических центров современные хорошо оснащённые специализированные стационары. Таким образом, подобные исследования не могут отражать ситуации, существующей в реальной клинической практике.

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего выявления и изучения роли различных факторов риска в развитии ТЭЛА, значимости получаемых при обследовании пациентов с ТЭЛА клинических и инструментальных данных для прогнозирования вероятных исходов у конкретного больного, разработки на основании этой информации оптимальной модели действий врача и адекватных лечебных мероприятий [392].

### **1.5. Разработка шкал риска клинических событий – основа формирования представлений об оптимизации действий врача**

Алгоритмы действий врача должны в достаточной мере учитывать особенности пациентов как с точки зрения течения основного заболевания, так и с точки зрения уже имеющейся патологии, на фоне которой оно развивается. Такая информация даёт возможность более объективно оценить вероятные варианты течения болезни, прогноза и необходимую степень агрессивности лечебных мероприятий. Большую помощь в этом оказывают предлагаемые для ряда заболеваний шкалы и индексы, разработанные для оценки риска их развития, предикторов прогноза течения и выбора лечебной



тактики. Существуют шкалы раннего инсульта, инфаркта миокарда, летального исхода при остром коронарном синдроме (шкала ABCD2, шкала SCORE, индекс GRACE, шкала TIMI, и др.) [48, 181, 207, 225, 389 и др.]. В отношении ТЭЛА подобные исследования также ведутся, однако единых концепций пока не выработано.

Господствовавшее длительное время мнение о том, что венозная тромбоэмболия в первую очередь удел хирургических пациентов, в последние десятилетия радикально изменилось. Появились неопровержимые доказательства, что основное количество больных с ТЭЛА – это нехирургические пациенты [39, 195, 228, 238, 254, 294, 417, 431]. Оказалось также, что диагностика ТЭЛА у терапевтических больных в практической медицинской деятельности представляет большие сложности по сравнению с хирургическими [116, 417]. Выяснилось также, что ТЭЛА является ведущей причиной внезапной смерти больных в стационаре [289]. В связи с этим рядом исследователей предлагается выделить нехирургических больных как отдельную группу с особыми градациями условий риска развития ВТЭО, присущих именно этой категории пациентов. Создаются математические модели для определения риска развития венозных тромбозов и эмболии у нехирургических пациентов в стационарах. Общим недостатком предлагаемых формул и шкал является их произвольное построение на основании представлений авторов о значимости тех или иных ФР венозных тромбозов и ТЭЛА при отсутствии необходимой проверки «работы» моделей на независимой выборке в клинических условиях, а также сложность их применения в практической деятельности [229].

Эксперты Американской коллегии торакальных врачей (АССР) считают целесообразным принимать решение о показаниях к профилактике ВТЭО у стационарных нехирургических больных на основании индекса прогноза Padua [243, 250]. Он был эмпирически сконструирован на базе проверенной на практике модели N. Kucher. [243, 292]. При этом следует обратить

внимание, что в этой шкале характеристики многих факторов также нуждаются в детализации.

Вероятно, целесообразно было бы иметь подобную эффективную модель оценки риска развития ТЭЛА и для хирургических пациентов с более детальным учётом как особенностей предстоящего оперативного вмешательства, так и сопутствующей фоновой патологии, во многом определяющей риск развития ТЭЛА при предстоящем оперативном лечении и вероятность летального её исхода. На сегодняшний день существует ряд предложений учёных в этом направлении, но общепринятой шкалы для расчёта риска развития лёгочной эмболии у хирургических пациентов также нет [59, 71, 128, 252, 280, 292, 375, 403].

Таким образом, единого концептуального алгоритма детальной оценки значимости факторов риска и клинической вероятности развития ВТЭО до настоящего времени не сформировано. Однако именно эта информация по-прежнему является главной отправной точкой, фундаментом и качественной диагностики, и выбора адекватных мер профилактики тромбоэмболии. Условия, способствующие развитию ТЭЛА, продолжают уточняться [118, 174, 313, 315, 365, 385]. Дальнейшее изучение этого направления открывает новые возможности в оценке индивидуального для каждого пациента риска реализации ТЭЛА; в улучшении качества её диагностики, которое продолжает оставаться достаточно низким [11, 18, 164, 167, 204 и др.]; в точности определения необходимых мер профилактики, её сроков и объёма у больных с различной патологией; в возможности влиять на конкретные факторы риска, способствуя их ликвидации или уменьшению значимости [213, 349, 436]. Требуется дальнейшее углублённое изучение приоритетного значения различных факторов риска и их сочетаний в отношении развития ТЭЛА в конкретной клинической ситуации [215, 231, 367, 420].

## 1.6. Несовершенство лечения и профилактических подходов

Определению лечебной тактики и эффективности медикаментозных мероприятий у пациентов с ТЭЛА посвящено большое количество исследований, имеющих целью как определение стратегических направлений в лечении тромбоэмболии, так и детализацию отдельных звеньев в уже используемых подходах. Полученные данные позволили сделать вывод, что для лиц с острой ТЭЛА и массивным объёмом поражения при поступлении пациента в ранние сроки (желательно, в течение 10–14 суток от начала заболевания) предпочтительной тактикой лечения является тромболизис [56, 226, 357, 362, 363, 364, 409, 452 и др.]. При возможности выбора тромболитического средства предлагается отдавать предпочтение актилизе либо урокиназе, однако однозначного мнения в отношении приоритетного препарата в настоящее время нет [100, 287, 327, 328]. При неэффективности тромболизиса или наличии противопоказаний к его проведению необходимо проводить тромбэктомия, катетерную эмболэктомию либо процедуру фрагментации тромба [166, 208, 408, 448]. Оправданность оперативного лечения в таких случаях подтверждена значительным снижением систолического давления в легочной артерии у прооперированных пациентов, улучшением их функционального состояния по критериям NYHA. Однако в отношении использования методов катетерной эмболэктомии и фрагментации тромба есть как сторонники, так и противники считающие, что безопасность и эффективность этих методов нуждается в дополнительных доказательствах [139, 235].

Для ТЭЛА невысокого риска раннего летального исхода (промежуточного и низкого риска) со стабильной гемодинамикой и немассивным объёмом поражения основой лечения является антикоагулянтная терапия, широкое использование которой позволило снизить летальность при острой ТЭЛА и уменьшить риск формирования

хронической постэмболической лёгочной гипертензии (ХПЭЛГ) [92]. Тактика ведения пациентов с промежуточным риском ранней смертности до настоящего времени не определена. Имеются отдельные данные как о лучших результатах применения антикоагулянтов, так и о большей эффективности тромболитика с дальнейшим использованием стандартной антикоагулянтной терапии [82, 91, 92, 285, 386, 405, 452]. Следует подчеркнуть, что достижение максимального эффекта тромболитика во многом определяется своевременностью его проведения и безукоризненным отбором больных. Возможно, именно выяснение и соблюдение этих условий позволит систематизировать данные о применении тромболитического лечения и определить «терапевтическое окно показаний» для его максимальной эффективности у лиц с эмболией. В настоящее время недостаточное число законченных исследований, посвященных углубленному анализу результатов лечения ТЭЛА фибринолитическими средствами, и небольшое количество участвовавших в них больных не позволяют определить контингент пациентов, которым оно принесёт наибольшую пользу [363]. Для группы низкого риска ранней смертности ТЭЛА основой лечения является применение парентеральных антикоагулянтов – нефракционированного гепарина или, более предпочтительно, низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса [227, 295, 315, 442].

Общепринятым правилом ведения пациентов, перенесших ТЭЛА, является перевод их в дальнейшем на таблетированные формы непрямых антикоагулянтов (НАК) с поддержанием целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0 [20]. Классическим препаратом, используемым в клинической практике для этих целей, стал варфарин, который при отсутствии противопоказаний назначается большинству пациентов, перенесших лёгочную эмболию. Если для группы высокого и промежуточного риска НАК в большей мере являются мерой профилактики рецидива ТЭЛА, то для лиц с низким риском они выступают и

в роли этапного средства лечения эмболии, и в роли способа профилактики рецидива.

Эффективность стандартной схемы антикоагулянтной терапии не вызывает сомнений, но и в ней есть пункты, требующие уточнения. Так, длительность приёма НАК как средства вторичной профилактики, по-прежнему, является предметом дискуссий [315]. Ведётся активное изучение оптимальной продолжительности их применения для разных категорий больных. Сроки лечения антикоагулянтами во многих клинических ситуациях до настоящего времени не определены. Тем не менее в течение последних 5-7 лет прослеживается тенденция к изменению тактики лечения в сторону удлинения продолжительности их приёма. В связи с этим в Рекомендациях по диагностике и лечению ТЭЛА в отношении длительности приёма антикоагулянтов в части клинических ситуаций произошла смена формулировки с указания конкретных сроков длительности приёма на «принимать неопределённо долго» [159, 315].

К недостаткам многих НАК следует отнести непредсказуемость и медленное начало действия, необходимость постоянного мониторингования МНО и коррекции дозы, высокую частоту взаимодействий с пищей и другими лекарственными препаратами. В связи с этим разрабатываются рациональные схемы использования варфарина с учетом генетических особенностей пациентов [237, 242]. Предпринимаются попытки создания новых пероральных антикоагулянтов, способных оказывать прямое ингибирующее действие на ключевые факторы свертывания крови, и обладающих более предсказуемым антитромботическим действием, позволяющим назначать их в фиксированных дозах. Преимуществом таких свойств является отсутствие необходимости мониторинга МНО и, возможно, в связи с этим достижение большей приверженности пациентов лечению. Важна также редкость взаимодействия антикоагулянта с другими лекарственными средствами, которая повышает безопасность терапии и стабильность создаваемых ими эффектов. Результаты ряда исследований в

этом направлении продемонстрировали соответствие указанным выше характеристикам ингибитора фактора Ха, катализирующего превращение протромбина в тромбин, ривароксабана и селективного конкурентного прямого ингибитора тромбина, дабигатрана [95, 202, 247, 275, 443]. Особенности их действия продолжают изучаться. Ведущим показанием к назначению на сегодняшний день является вторичная профилактика тромбоэмболических событий при неэффективности стандартной антикоагулянтной терапии, важнейшими сдерживающими факторами – отсутствие специфического антидота и данных об эффектах при длительном применении.

Хирургическими способами профилактики ТЭЛА при проксимальном тромбозе вен нижних конечностей являются перевязка заинтересованных вен, пликация нижней полой вены (НПВ) либо имплантация кава-фильтра [155, 204, 240]. Длительное время врачи придерживались мнения о необходимости проведения этих манипуляций пациентам, перенесшим ТЭЛА. Однако исследование PREPIC (1998 – 2005 гг., 200 человек) заставило пересмотреть эту тактику. Кроме того, в процессе дальнейшего ведения пациентов с установленными постоянными кава-фильтрами накоплены дополнительные данные. Оказалось, что поздние осложнения, связанные с имплантацией противоэмболических устройств, являются трудноразрешимой проблемой. Рутинное применение пликации и постоянных кава-фильтров у больных с венозными тромбозами признано необоснованным. Наибольшую пользу они, вероятно, могут принести пациентам с рецидивирующей ТЭЛА, а также у лиц с отсутствием чувствительности или абсолютными противопоказаниями к приёму антикоагулянтов [155, 315]. Более перспективной признана тактика ограничения времени нахождения кава-фильтров в просвете сосуда, то есть использование удаляемых конструкций. Следует отметить, что в таком варианте противоэмболические устройства предлагается применять как средства не только вторичной, но и первичной профилактики ТЭЛА, когда

имеется временное увеличение риска развития тромбоза. При этом высказывается мнение, что постоянные кава-фильтры имеет смысл ставить только лицам с малой ожидаемой продолжительностью жизни [236, 447].

Отдельного обсуждения заслуживает первичная профилактика ТЭЛА. С точки зрения и медицинских, и экономических позиций предотвратить болезнь значительно рациональнее, чем лечить [69, 202, 203, 407]. Вышедшие в конце 2009 г. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромботических осложнений большое внимание уделяют именно первичной профилактике ТЭЛА в группах риска [159]. В этом документе оптимальной признается тактика, согласно которой профилактические мероприятия ВТЭО проводятся абсолютно всем пациентам, а объём и характер этих мероприятий определяется группой риска развития венозного тромбоза и ТЭЛА. Рекомендуется использовать три направления профилактики: раннее прекращение постельного режима, механические способы профилактики, антикоагулянты. Кроме того, в качестве инвазивного способа профилактики можно рассматривать временно устанавливаемые съёмные кава-фильтры. Однако единой общепринятой концепции по поводу этого способа предотвращения ТЭЛА в международной практике нет [240, 321, 398, 462]. В отношении ранней активизации пациентов практически нет негативных мнений, однако его практическое применение во много является субъективным. Механические способы профилактики (эластический компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей и венозный насос) широко используются в хирургических отделениях. В терапевтических стационарах они применяются значительно реже и в основном в случаях, когда лечение антикоагулянтами представляется невозможным из-за неприемлемо высокого риска кровотечений или других противопоказаний [250]. Необходимо подчеркнуть, что данные об эффективности механических способов профилактики ТГВ у нехирургических больных крайне ограничены.

Рекомендации по их применению основаны преимущественно на экстраполяции результатов, полученных в хирургических клиниках. Однозначных доказательств эффективности компрессионного трикотажа у терапевтического контингента больных нет. При этом следует подчеркнуть, что подобный подход увеличивает риск повреждения кожи и образования язв у лиц с инсультом или отёками на ногах [271, 272].

В отношении продолжительности антикоагулянтной терапии при первичной профилактике ВТЭО, также, как и в отношении вторичной, ситуация крайне дискуссионна и неоднозначна. Наиболее изучена длительность введения антикоагулянтов у нехирургических больных в течение 6–14 суток. Однако накопленный в настоящее время клинический опыт показывает несовершенство этих сроков в отношении предотвращения ТЭЛА у многих больных. АССР предлагается расширить его до 6–21 суток и проводить профилактические мероприятия до полного восстановления активности или выписки пациента из стационара [250]. Но в определённых клинических ситуациях и этого может быть недостаточно. Выяснено, что использование антикоагулянтов в течение 30 дней даёт положительные результаты у хирургических больных с высоким риском ВТЭО (после протезирования тазобедренного сустава, операций при переломах бедренной кости, после крупных операций в брюшной полости и в малом тазу при злокачественных новообразованиях) [419, 466].

Разрабатываются новые подходы к более точному определению показаний и объёма профилактических мероприятий, их максимальной индивидуализации [202]. Накапливается информационная база в отношении предпочтительного выбора того или иного антикоагулянта как в определённых клинических ситуациях, так и в известных группах риска [350]. Ряд авторов высказывает мнение, что использование гепарина для профилактики ВТЭО допустимо только по жизненным показаниям, при отсутствии других медикаментозных средств, в связи с высоким процентом (42,9%) геморрагических осложнений, особенно при ортопедических



операциях и планирующейся нейроаксиальной анестезии [37, 156, 328]. Таким образом, применение гепарина возможно, но в условиях выбора следует использовать низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс [37, 94, 112, 115, 159, 179, 442]. Тем не менее, эти данные нуждаются в дальнейшем уточнении и изучении с целью обеспечения максимальной безопасности профилактических подходов у пациентов с различным набором факторов риска ВТЭО.

## **1.7. Исходы и прогноз у пациентов с лёгочной артериальной эмболией.**

### **Лёгочная артериальная гипертензия**

Исходы ТЭЛА зависят от объёма поражения сосудистого русла и времени, в течение которого это поражение произошло. Наилучший прогноз имеют пациенты с однократной тромбоэмболией до сегментарного объёма. При массивном поражении русла лёгочной артерии смерть может наступить в течение часа от начала развития заболевания. Неблагоприятное влияние на прогноз имеет рецидивирующее течение эмболии, которое по разным данным происходит у 8-30% пациентов [77, 326, 363]. Назначение антикоагулянтов помогает существенно уменьшить частоту рецидивов, поэтому их использование в немалой степени определяет дальнейшее течение заболевания и прогноз [159, 315]. Хирургическая профилактика повторной тромбоэмболии в виде установки кава-фильтра также помогает предотвратить рецидивы ТЭЛА, но может способствовать рецидивированию ТГВ [324].

Изучается роль клинических, лабораторных и инструментальных показателей таких, как возраст, онкологические заболевания, мужской пол, температура тела, динамика уровня D-димера, тропонина Т и ряд других в отношении их прогностической значимости для ТЭЛА [256, 278, 388, 459]. Более точные представления о прогностических критериях лёгочной эмболии помогут определить необходимую интенсивность лечебных мероприятий,

требующихся для успешного лечения пациентов. Исследования в этом направлении имеют важнейшее значение для разработки оптимальных стратегий ведения больных с ТЭЛА в различных клинических ситуациях.

Основным гемодинамическим последствием тромбоэмболии является развитие гипертензии малого круга кровообращения, которая у части пациентов носит транзиторный характер, а у 0,01 - 8,8% приобретает хроническое течение [84, 240, 335, 477 и др.]. Формированию хронической постэмболической лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) способствуют неадекватный фибринолиз и рецидивирующее течение тромбоэмболии [131]. Ведётся поиск других факторов, которые могут способствовать её развитию, поскольку отсутствует прямая зависимость между объёмом поражения сосудистого русла и выраженностью легочной гипертензии [54, 212]. Критериями установления ЛАГ по современным представлениям считается среднее давление в легочной артерии выше 25 мм рт. ст., измеренное при катетеризации правых отделов сердца в покое, или выше 30 мм рт. ст. при нагрузке, если давление заклинивания легочных капилляров или конечное диастолическое давление в ЛЖ составляет  $\leq 15$  мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление –  $> 3$  ед Вуда ( $240 \text{ дин} \times \text{см/с}^5$ ) [85]. Особенностью клинического течения заболевания является длительное отсутствие клинических симптомов примерно у половины пациентов [335]. Следует подчеркнуть, что, независимо от вызвавшей её причины, ЛАГ является прогрессирующим заболеванием с неблагоприятным прогнозом [477]. Если больные не получают необходимого лечения, продолжительность их жизни с момента постановки диагноза составляет 2,8 года у взрослых и 10 месяцев у детей [85].

Механическая обструкция легочного артериального русла тромбом является ведущим фактором в генезе гемодинамических расстройств и развитии легочной гипертензии при ТЭЛА. Поэтому оптимальным методом лечения хронической постэмболической легочной гипертензии является хирургическая дезобструкция лёгочных артерий путём

проведения тромбэндартерэктомии, при наличии технических возможностей [62, 84, 87, 178, 209, 269, 366].

Если принято решение о консервативном лечении пациентов с ЛАГ, используются три группы препаратов: антагонисты эндотелиновых рецепторов, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 [83, 85, 260, 316, 400]. При недостаточном снижении давления в легочной артерии после тромбэндартерэктомии также применяются указанные лекарственные средства. У пациентов с бессимптомным течением ТЭЛА лёгочная гипертензия имеет наиболее злокачественное течение и плохо поддаётся лечению [212]. Прогрессирование лёгочной гипертензии приводит к развитию хронического легочного сердца. Лечение этого состояния направлено на основные механизмы его патогенеза, но с течением времени сопровождается дальнейшей дилатацией правых камер сердца и усугублением ХСН [132]. При выраженной лёгочной гипертензии используются такие хирургические методы лечения, как предсердная септостомия (паллиативный метод), трансплантация лёгких или комплекса сердце - лёгкие. По данным международного Регистра выживаемость больных с ЛАГ после операции трансплантации лёгких или комплекса сердце - лёгкие составляет около 70% через год и 40-50% через 5 лет [87].

Таким образом, многие представления о диагностике и лечении ТЭЛА, имеющие ключевое значение для прогрессирования заболевания, требуют уточнения. Необходимо дальнейшее углублённое изучение механизмов развития тромбоэмболии, факторов, определяющих течение и исход, поскольку они являются опорными пунктами для разработки эффективных способов её лечения, первичной и вторичной профилактики.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась при содействии Департамента здравоохранения Томской области.

Комплекс исследований, представленных в работе, выполнен на базе НИИ кардиологии СО РАМН (директор – академик РАМН Р.С. Карпов). Исследования проводились в отделениях ИБС (руководитель – академик РАМН Р.С. Карпов), ультразвуковой и функциональной диагностики (руководитель – д-р мед. наук проф. А.А. Соколов), лаборатории радионуклидных методов исследования (руководитель – чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Лишманов), отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – д-р мед. наук А.Л. Крылов).

Отдельные фрагменты работы выполнены совместно с д-ром мед. наук Буховец И.Л., канд. мед. наук Дроздовым В.Ф., канд. мед. наук Леоновым В. П. (сайт «Биометрика»), канд. мед. наук Лавровым А.Г., при содействии д-ра мед. наук Завадовского К.В., при содействии ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики». Разработка программного обеспечения в процессе создания Регистра ТЭЛА проводилась под руководством д-ра тех. наук профессора Мещерякова Р.В. (ТУСУР, ректор – д-р мед. наук профессор Шурыгин Ю. А.).

Протоколы патологоанатомических исследований и патологоанатомические заключения по умершим в стационарах г. Томска в период с 2003 по 2012 гг. были предоставлены для исследования всеми патологоанатомическим отделениям, расположенными на территории города после официального обращения к их руководству Департамента здравоохранения Томской области.

Для решения поставленных задач создан госпитальный Регистр тромбозов легочной артерии (01.01.2003-31.12.2012 гг.) с современным математическим обеспечением, который был зарегистрирован в объединённом фонде электронных ресурсов «Наука и образование» 28.11.2011 года (свидетельство о регистрации №17631 от 28.11.2011г.). В качестве медико-демографической модели для создания Регистра патологии и прогнозирования ТЭЛА выбран город Томск. Среднеурбанизированный город Западной Сибири Томск можно рассматривать в качестве оптимальной модели для проведения подобного рода исследований, поскольку он имеет относительно стабильную и подверженную незначительным

демографическим и иным катаклизмам численность населения, что даёт возможность использовать длительный мониторинг при проведении исследования. Кроме того, он является типичным представителем среднеурбанизированных городов Западной Сибири, в связи с чем полученные в исследовании данные могут быть экстраполированы на другие аналогичные административные территории и пригодны для принятия соответствующих организационных и управленческих решений.

Исследование построено на изучении данных созданного госпитального Регистра тромбоза легочной артерии (01.01.2003–31.12.2012 гг.).

Методология организации Регистра, составляющая суть первой задачи, представлена в главе «Результаты исследования».

## **2.1. Клиническая характеристика обследованных больных**

В Регистр были включены госпитальные пациенты в возрасте 18 лет и старше, у которых в течение исследуемого периода (2003–2012 гг.) зарегистрирован, согласно стандартам патологии случай тромбоза ветвей легочной артерии либо диагноз тромбоза ветвей легочной артерии поставлен по данным патологоанатомического вскрытия [137, 159]. Новые случаи ТЭЛА у негоспитальных пациентов в исследование не включались, поскольку по данным 5-летнего наблюдения Дроздова В.Ф., 2008 г. в исследуемой популяции таких случаев не зарегистрировано [51]. В качестве неблагоприятного исхода рассматривали летальный исход. В качестве летального случая рассматривали верифицированный, согласно указанным выше критериям, случай тромбоза ветвей легочной артерии с летальным исходом, развившимся в стационаре.

В настоящее исследование было включено 893 пациента мужского и женского пола в возрасте от 18 до 93 лет, у которых в период с 01.01.2003 по 31.12.2012 гг. по материалам историй болезни, ТЭЛА диагностирована

согласно стандартам патологии, либо диагноз тромбоз эмболии поставлен по данным патологоанатомического вскрытия [137, 159].

Всего в стационарах г. Томска за период с 01.01.2003 года по 31.12.2012 года умерло 36625 человек. Вскрыто 16993 умерших. Процент вскрываемости за десятилетний период имел незначительные колебания от минимальных 42,4% в 2003г. до максимальных 55,6% в 2012г. и в среднем за 10 лет составил 46,4%. Причинами невскрытия умерших в стационарах города являлись нотариально заверенный отказ от вскрытия, отказ от вскрытия родственниками умершего по религиозным соображениям, а также просьба родственников не проводить вскрытие по причине преклонного возраста.

Согласно полученной из патологоанатомических протоколов информации выявлен 751 случай, когда эмболия зарегистрирована прижизненно и/или посмертно в период с 01.01.2003 года по 31.12.2012 года у госпитальных пациентов в возрасте 18 лет и старше. Проанализированы данные историй болезни и протоколов патологоанатомического вскрытия этих больных. Также проанализированы данные 234 историй болезни пациентов в возрасте 18 лет и старше с нелетальной ТЭЛА (2009–2012 гг.) с целью получения необходимой информации для Регистра. Из них в Регистр были включены 142 случая ТЭЛА у людей, которым этот диагноз был поставлен в стационарах города согласно стандартам диагностики тромбоз эмболии (2007 г.), Рекомендациям ESC по ведению пациентов с ТЭЛА (2008 г.) и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВТЭО (2009 г.) [137, 159, 315]. В оставшихся 92 случаях ТЭЛА была «вероятной» и они не включены в аналитическую базу Регистра. У этих пациентов клинические симптомы и проведённые лабораторные, инструментальные данные могли быть связаны с тромбоз эмболией. Этот диагноз был поставлен им лечащими врачами при выписке из стационара, однако при обследовании не соблюдались стандарты диагностики и рекомендации руководящих документов [137, 159, 315]. В основном

несоблюдение стандартов диагностики и рекомендаций было связано с отсутствием использования в диагностическом процессе визуализирующих методов (вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, МСКТ-ангиопульмонографии), позволяющих определить уровень тромботической окклюзии ветвей легочной артерии и объём её поражения. Таким образом, в случаях, когда указанные визуализирующие методы не использовались, ТЭЛА считалась неподтверждённой и такие случаи для анализа данных не использовались. Распределение пациентов в зависимости пола и от исхода ТЭЛА представлено в таблице 1.

Таблица 1

Пациенты, вошедшие в Регистр новых случаев ТЭЛА (n=893)

Исход ТЭЛА Пациенты	Летальная ТЭЛА	Нелетальная ТЭЛА
Мужчины	297	74
Женщины	454	68
Всего	751	142

Детальное клиническое описание отдельных групп пациентов представлено в соответствующих разделах работы. При определении степени ожирения применяли классификацию ВОЗ 2004 г. [171]. В связи с началом исследования в 2003 г. в нашей работе использовалась классификация сахарного диабета, предложенная ВОЗ в 1999 г. соответствующими критериями, а не последняя версия классификации, предложенная в 2010 г. Американской диабетической ассоциацией [45,172]. Для проведения исследования получено заключение этического комитета института.

## **2.2. Методика проведения системного патологоанатомического исследования**

При проведении системного патологоанатомического исследования использовался метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). Проводилось вскрытие полости черепа и позвоночника, извлечение

головного и спинного мозга. Затем прямым разрезом вскрывался кожный покров с обнажением органов шеи. Далее осуществлялись осмотр брюшной полости, вскрытие грудной полости и выделение комплекса органов шеи, грудной и брюшной полости в связи друг с другом. Последовательно извлекались органы шеи и грудной полости, пересекалась диафрагма у рёбер до почек, рассекалась пристеночная брюшина боковой стенки живота сверху вниз до малого таза. После этого выделялись органы малого таза, отделялись брюшина тупым путем и ножом от мышц задней стенки живота и далее от позвоночника – весь органоконкомплекс.

Согласно изучаемой в работе патологии, необходимо подробнее остановиться на технике патологоанатомического исследования лёгких и органов-потенциальных источниках лёгочной эмболии (глубокие вены голени, вены таза, нижняя полая вена, верхняя полая вена и сердце).

### **2.2.1. Техника патологоанатомического исследования лёгких**

Исследование дыхательных путей проводилось путём последовательного вскрытия гортани, трахеи и главных бронхов. Затем оценивалось состояние лёгких. При наличии изменений легкие измерялись, взвешивались, определялся размер патологических очагов на разрезах или гистотопограммах (за высоту лёгких принимался – наибольший вертикальный размер, за ширину – наибольший поперечный, за толщину – переднезадний размер на уровне середины легкого).

В случае выявления в лёгких патологических изменений они описывались по бронхолёгочным сегментам [127]. Если обнаруживались патологические изменения в области корня лёгкого, лёгкие исследовались в комплексе. Если в сосудах легких обнаруживались тромбы, дальнейшее отсечение не производилось. Выяснялась распространенность тромбоза к периферии и к центру в главные стволы лёгочной артерии или лёгочных вен.



На разрезах лёгкого также изучались влажность лёгочной ткани, ее кровенаполнение и цвет. При ощупывании лёгких, определялись очаги уплотнения или размягчения. Кроме того, ткань лёгкого сдавливалась руками и оценивался характер отделяемого, выдавливаемой из альвеол, бронхов и сосудов жидкости или воздуха.

Сосуды лёгких вскрывались по ходу, оценивалось их состояние. При обнаружении тромба в сосудах легочной артерии на любом уровне, проводился поиск его источника и выяснялась роль тромбоза в танатогенезе – был ли он непосредственной причиной смерти или только усугубил течение основного заболевания. Определением, насколько легко проникал воздух в спавшиеся безвоздушные отделы легких, устанавливалась давности ателектаза.

### **2.2.2. Техника патологоанатомического исследования вен**

Вскрытие верхней полой вены (ВПВ), вен шеи, подключичных вен и их притоков проводилось до извлечения органокомплекса и против тока крови. Вены верхних конечностей исследовали начиная с дистальных отделов и кончая проксимальными путём вскрытия их просветов в продольном направлении.

При подозрении на наличие ТЭЛА последовательно производился поиск тромбов в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей согласно известной частоте тромбообразования. Его производили, начиная с дистальных отделов и заканчивая подвздошными венами, путём продольных разрезов по ходу вен с визуализацией тромбов. При их наличии проводилось взятие материалов для дальнейшего изучения.

После извлечения органокомплекса НПВ пересекали продольным разрезом ниже диафрагмы и продолжали исследование против тока крови в последовательности: НПВ, общие подвздошные вены, наружные и внутренние подвздошные вены, их ветви. Мелкие вены клетчатки малого

таза изучали на поперечных срезах. Для этого проводили серийные поперечные разрезы клетчатки с шагом 1 см.

### **2.2.3. Техника патологоанатомического исследования сердца**

Сердце вскрывалось «по току крови» с помощью четырех разрезов: двух по внешним краям желудочков и двух по передней поверхности правого и левого желудочков. Последовательно вскрывались правое предсердие (без полного отсечения ушка) и правый желудочек, затем ветви лёгочной артерии, далее левое предсердие, левый желудочек, аорта. Во избежание при проведении разрезов отделения от стенок сгустков и тромботических масс, сердце во время вскрытия находилось на столе передней поверхностью кверху.

Стенка предсердия рассекалась по линии, определяемой путём последовательного введения бранши ножниц через отверстие нижней полой вены или надсеченное правое ушко, в правое предсердие в направлении к месту впадения верхней полой вены.

Оценивалось содержимое полости ПП, определялись объём предсердий, толщина стенок и состояние внутренней поверхности. Проверялись состояние венечного синуса и перегородки, в месте, где прежде находилось овальное окно. Ушко выворачивалось или рассекалось до верхушки. Изучалась предсердная поверхность ТК, проверялась проходимость отверстия ТК.

Далее бранша ножниц из правого предсердия вводилась в полость правого желудочка. Ткани рассекались до верхушки по внешнему краю желудочка. Оценивалось содержимое полости ПЖ, состояние внутренней поверхности и заслонок клапанов; измерялся периметр вскрытого отверстия и толщина стенки.

При подозрении на ТЭЛА лёгкие внимательно осматривались, оценивался их размер, цвет, конфигурация. Исследования фрагментов лёгких

до вскрытия легочной артерии не проводили. Сердце не отсекалось от органокомплекса. Проводился разрез по передней стенке ПЖ, начиная с верхушки сердца, далее вдоль правой стенки МЖП и доводился до просвета ЛА. Полость ПЖ детально осматривалась. Затем описывалось состояние крови, определялось ее количество, распределение красных и белых участков в посмертных свертках. Далее вскрывали просвет ЛА и её ветвей по току крови. Оценивали наличие локализацию консистенцию, цвет тромбов, наличие и характер их связи со стенкой артерий. Далее сердце отсекалось от органокомплекса, вскрывались ПП и левые камеры по току крови. Сердце промывалось водой, определялся его объём, конфигурация, производились необходимые измерения. Эндокард внимательно осматривался на предмет наличия пристеночных тромбов между трабекулами и в ушках предсердий.

#### **2.2.4. Техника гистопатологоанатомического исследования тромбов**

При обнаружении тромботических масс для окончательного подтверждения патологоанатомического диагноза образцы тромбов помещались в фиксирующую смесь, в качестве которой использовался нейтральный формалин. Далее они направлялись в гистологическую лабораторию, где проводилось исследование материала по стандартной методике с заливкой образцов в парафин. С парафинового блока выполнялись срезы толщиной 5-6 мкм. Они окрашивались гематоксилин-эозином и далее исследовались под микроскопом.

## **2.3. Другие методы исследования**

### **2.3.1. Общеклинические методы исследования**

При анализе историй болезни умерших пациентов с ТЭЛА изучались результаты всех лабораторных и инструментальных методов исследования, проводившихся в стационаре. Всем больным проводились общеклинические методы исследования. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 общепринятых отведениях в момент развития ТЭЛА и в динамике (2 раза и более). Проводились клинические анализы крови – определение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, биохимические исследования с определением креатинина, глюкозы, трансаминаз, определялись показатели гемостаза – фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, МНО, исследование D-димера. Поскольку перечисленные лабораторные показатели делались силами лабораторий тех стационаров города, куда поступали больные, мы посчитали нецелесообразным анализировать их результаты (за исключением D-димера и МНО) ввиду использования разных реактивов и технологий при их определении.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась с помощью палатных и стационарных рентгеновских аппаратов в прямой и, при необходимости, в боковой проекциях.

### **2.3.2. Инструментальные методы верификации ТЭЛА**

В качестве верифицирующих ТЭЛА инструментальных методов исследования у всех пациентов с нелетальной ТЭЛА использовались вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия и/или рентгеновская компьютерная ангиопульмонография.

Сцинтиграфические исследования лёгких проводились в лаборатории радионуклидных методов исследования (руководитель – чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Лишманов) на томографических гамма-камерах Omega-500 (Technicare, США-Германия) или Forte (Philips, Нидерланды) с обработкой полученных сцинтиграмм при помощи пакета прикладных программ SCINTI (НПО «Гелмос», Россия) или JetStream<sup>R</sup> Workspace Release 3.0 (Philips, Нидерланды). В качестве радиоактивного индикатора для проведения перфузионной сцинтиграфии использовали макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки, меченные <sup>99m</sup>Tc («Макротех», «Диамед», Россия). Статическая перфузионная сцинтиграфия лёгких в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента выполнялась в планарном или томографическом режиме. Планарное исследование осуществлялось в 6 стандартных проекциях: передней и задней прямой (ANT и POST), правой и левой латеральной (RL и LL), правой и левой передне-косой (RAO и LAO). Исследование в томографическом режиме осуществлялось по общепринятой методике. Всего производились записи 128 проекций. Время на одну проекцию составляло 15 с. Полученные нативные данные подвергались обработке с получением серии поперечных, фронтальных и саггитальных пульмоноотомосцинтиграмм. По результатам перфузионной пульмоноосцинтиграфии определялись форма и размер лёгких, равномерность распределения радиофармпрепарата (РФП) и наличие дефектов его накопления.

Вентиляционная сцинтиграфия лёгких проводилась непосредственно после ингаляции аэрозоля, использовался аналог диэтилентриаминпентаацетат, меченный <sup>99m</sup>Технецием – <sup>99m</sup>Tc-Пентатех («Диамед», Россия). Продолжительность ингаляции составляла не более 5–7 минут при обычном для пациента ритме дыхания. Полипозиционную статическую сцинтиграфию лёгких проводили в планарном режиме сразу после окончания ингаляции аэрозоля. Регистрация сцинтиграфических изображений осуществлялась по стандартной методике. Время экспозиции на каждую проекцию составляло 2

минуты. Далее проводились качественный анализ полученных сцинтиграфических изображений с целью выявления ингаляционных дефектов накопления РФП.

Рентгеновскую компьютерную ангиопульмонографию выполняли по программе объёмного сканирования на мультиспиральном компьютерном томографе SomatomSensation-4 фирмы Siemens с толщиной коллимации 1 мм, pitch 2 мм, толщиной срезов 3 мм при нативном исследовании и толщиной срезов 1,25 мм в артериальных и венозных фазах. Время начала сканирования зоны интереса определяли по программе Bolustracking. Контрастное вещество («Омнипак-350», 100 мл) вводили внутривенно болюсно с помощью автоматического иньектора Vistron-CT фирмы Medrad.

### **2.3.3. Стандартная эхокардиография**

Ультразвуковое исследование сердца выполнено 27 пациентам группы с летальным исходом и 126 пациентам группы с нелетальным исходом в стационарах по месту их госпитализации, в том числе у 86 пациентов исследование проводилось в ФГБУ «НИИ кардиологии». Программа трансторакальной ЭХО-КГ в ФГБУ «НИИ кардиологии» выполнялась по стандартному протоколу с целью оценки внутриседечной и центральной гемодинамики, визуализации тромбов [165, 220]. Для исследования использовали датчики с частотой 2,5 и 3,5 МГц. В ФГБУ «НИИ кардиологии» г. Томска Эхо-КГ выполнялась в М-, В- и доплеровских режимах по общепринятой методике и включала исследования из парастернального доступа по длинной оси левого и правого желудочков на уровне створок митрального и трикуспидального клапанов, исследование из апикальной позиции для получения четырехкамерного изображения сердца. Все полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. При сравнении ряда исследуемых показателей, у различных пациентов для уменьшения

индивидуальных различий производилась общепринятая коррекция к площади поверхности тела, которая рассчитывалась с учетом значений роста и веса пациентов. Таким образом, исследование проводилось на основании определения стандартных эхокардиографических показателей в обе фазы сердечного цикла в абсолютных цифрах, а также индексированных к площади поверхности тела.

#### **2.3.4. Ультразвуковые методы исследования сердца по специальному протоколу**

Помимо исследования по стандартному протоколу для более детального изучения правых отделов сердца у 76 пациентов проводилось углубленное ультразвуковое исследование сердца с определением дополнительных показателей в М, В и доплеровском режимах, в фоновом режиме TDI с использованием режимов цветового и импульсно-волнового тканевого доплера (таблица 2). Определявшиеся эхокардиографические параметры были разделены на несколько основных групп: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функции. К структурно-геометрическим показателям относили: конечно-диастолический размер (КДР) правого и левого желудочков (см); конечно-систолический размер правого и левого желудочков (КСР) (см); толщину межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖП сист., ТМЖП диаст.) (см); толщину задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖ сист, ТЗСЛЖ диаст) (см); толщину свободной стенки ПЖ в систолу и диастолу (ТССПЖ сист, ТССПЖ диаст) (см). Измерение поперечных размеров желудочков проводили на трёх уровнях (верхнем, среднем и базальном) в систолу и в диастолу в четырёхкамерной позиции.

Систолическую функцию миокарда ЛЖ и ПЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объем (КДО мл); конечно-систолический объем (КСО мл); фракция выброса в систолу (ФВ) (%),

рассчитываемая по Teichholz и Simpson; ударный объем УО (мл/м<sup>2</sup>); время изоволюметрического сокращения (IVCT) (мс), время изоволюметрического расслабления (IVRT) (мс); время выброса в аорту/легочную артерию (ЕТ) (мс).

Для оценки диастолического наполнения левого и правого желудочков регистрировался, соответственно, трансмитральный и транстрикуспидальный поток в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Также для левого и правого желудочков оценивали пиковую скорость ранне-диастолического наполнения (скорость E) (м/сек); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (инт. E) (м); пиковую скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A) (м/сек); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (инт. A) (м); период наполнения (ПН, мс), время замедления пика E (DT) (мс).

Кроме того, определялся индекс Tei – доплеровский показатель, объединяющий оценку как систолической, так и диастолической функций, не зависящий от частоты сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывающийся по формуле:

$$Tei = (IVCT + IVRT) / ET [165].$$

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) принимали равным систолическому давлению в ПЖ (СДПЖ), оценку которого проводили по струе трикуспидальной регургитации в режиме непрерывноволнового доплера. Этот способ показал наилучшую корреляцию с инвазивными методами измерения и признан в настоящее время наиболее оптимальным.

Использовали формулу:

$$СДПЖ = 4V^2 + \text{давление в ПП},$$

где V – максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

О давлении в ПП выносили суждение по его размерам и степени коллабироваия нижней полой вены (НПВ) на вдохе [3, 165]. При этом важно подчеркнуть, что у обследуемых пациентов не было над- или подклапанного стеноза устья легочной артерии.



В процессе исследования измеряли кровоток в правой легочной вене и верхней полой вене. Оценивали систолический (S), диастолический (D) и предсердный компоненты (A).

Также проводилось исследование показателей в фоновом режиме TDI с одновременной визуальной оценкой. Использовали режимы цветового импульсно-волнового тканевого доплера TDI (PW TDI) и режимы постпроцессинговой количественной обработки кинопетли скоростей, полученных в TDI режиме Strain и Strain rate (деформация и скорость деформации) и режиме изображения синхронизации ткани. Записывали 4 последовательных сердечных цикла одновременно с 2D-изображением. Дальнейшая постобработка и анализ записанных данных выполнялся в режиме «off-line» с помощью пакета встроенных программ для количественного анализа. Измерения производились для четырехкамерной позиции, в базальных, средних и верхушечных сегментах. Каждая из стенок ЛЖ и ПЖ делилась на 3 части. Измерение проводилось в базальном отделе каждого из анализируемых сегментов. При этом зону интереса располагали таким образом, чтобы она не попала на фиброзное кольцо трикуспидального/митрального клапана.

Рассчитывали показатели Strain (S, %) и Strain rate (SR,  $\text{c}^{-1}$ ) передне-бокового и задне-перегородочного базальных и средних сегментов, бокового и перегородочного верхушечных сегментов левого желудочка; базальных, средних и верхушечных сегментов от перегородки и от свободной стенки правого желудочка. При исследовании предсердий оценивались верхние и нижние сегменты от перегородки и от свободной стенки.

Также определяли синхронизацию сокращений (R, мс) указанных сегментов левого и правого желудочков, левого и правого предсердий.

## Показатели расширенного ультразвукового протокола

Показатели	Значение показателей
Лёгочный ствол см	Лёгочный ствол, линейный размер
СО ПП, ЛП	Объём правого предсердия, левого предсердия в систолу.
ДО ПП, ЛП	Объём правого, левого предсердия в диастолу.
ФВ ПП, ЛП	Фракция выброса правого предсердия, левого предсердия.
КСР ПЖ	Конечно-систолический размер правого желудочка
КДР ПЖ	Конечно-диастолический размер правого желудочка.
КДРлж/КДРпж	Отношение конечно-диастолического размера левого желудочка к конечно-диастолическому размеру правого желудочка.
ФВ $\beta$ ПЖ	Фракция выброса правого желудочка, $\beta$ -режим
КСО ПЖ	Конечно-систолический объём правого желудочка
КДО ПЖ	Конечно-диастолический объём правого желудочка
ФВ $\beta$ ПП, ЛП	Фракция выброса правого предсердия, левого предсердия в $\beta$ -режиме
ТССПЖ	Толщина свободной стенки правого желудочка
ЕТ	Продолжительность периода изгнания
IVCT	Время изоволюмического сокращения
IVRT	Время изоволюмического расслабления
Е ПЖ	Пиковая скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка
А ПЖ	Пиковая скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка
Е/А ПЖ	Отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения правого желудочка к пиковой скорости позднего диастолического наполнения правого желудочка
DT ПЖ	Время замедления пика Е правого желудочка
Индекс Tei ПЖ	Индекс функции миокарда ПЖ, представляющий собой отношение общего времени изоволюмической активности к времени, затраченному на систолическое изгнание
Ср ДЛА	Среднее давление в легочной артерии
ДЗЛА	Давление заклинивания в легочной артерии
(-) S%	Систолическая деформация
ivc	Время изоволюмического сокращения по TDI
ivrt	Время изоволюмического расслабления по TDI
e	Пиковая скорость раннего диастолического наполнения от фиброзного кольца.

Таблица 2 (продолжение)

Показатели	Значение показателей
a'	Пиковая скорость позднего диастолического наполнения от фиброзного кольца.
e'/a'	Отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения от точек фиброзного кольца к пиковой скорости позднего диастолического наполнения от точек фиброзного кольца.
E/ e'	Отношение пика E трансмитрального/транстрикуспидального потока к скорости пика e' митрального/трикуспидального фиброзного кольца.
S <sub>m</sub>	Скорость движения миокарда в систолу желудочков по TDI.

#### 2.4. Методы статистической обработки и математического моделирования

Статистическая обработка фактического материала проводилась с использованием пакетов программ «SAS 9», «SPSS 21», «STATISTICA 8». Статистические закономерности проявлялись в обобщенных данных. Методами обобщения являлись группировки и расчет сводных показателей по совокупности в целом и по выделенным группам. В исследовании были произведены группировки, которые представлены в виде статистических таблиц по половозрастным признакам, причинам летального исхода, факторам риска, количеству койко-дней, нозологическим формам (основных заболеваний пациентов по данным аутопсии), на фоне которых развивалась ТЭЛА. Был произведен статистический анализ структуры, то есть определен удельный вес отдельных элементов в общей численности совокупности. Для анализа изменения структуры совокупности во времени использовались

обобщающие показатели структурных сдвигов: линейный коэффициент, квадратический коэффициент.

При расчете некоторых количественных показателей (средний возраст, среднее количество койко-дней и др.) были составлены вариационные ряды (ряды распределения), по которым изучались различия значений признаков. При расчете средней величины интервальных рядов в качестве вариантов признака использовались значения середины интервалов. Расчет колеблемости всех значений признака проводился с использованием среднего линейного отклонения, среднего квадратического отклонения и дисперсии. Для оценки интенсивности вариации и однородности изучаемой совокупности был определен и проанализирован коэффициент вариации. Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Вилка и критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью критерия Фишера и Левена. Для определения достоверности различий при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Анализ качественных признаков проводился через исследование их частот посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия  $\chi^2$  (критерия Пирсона). При работе с малыми выборками применяли критерий Фишера. Оценку достоверности различий между долями проводили с использованием z-критерия. Для определения зависимостей между переменными проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена и Кендалла. Для оценки влияния признака применялся однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

С помощью парной корреляции и уравнения парной регрессии, проанализирована зависимость между возрастом умерших и количеством проведенных ими в стационаре койко-дней до летального исхода. Данные представляли в виде «моды» или «среднее  $\pm$  ошибка среднего» [40, 129, 148]. С помощью коэффициента множественной корреляции и

уравнения множественной линейной регрессии, проведена оценка взаимосвязей между двумя факторными признаками (оценочный фактор основного заболевания, оценочный фактор ошибочной врачебной тактики) и результирующим признаком (количество умерших в стационаре). Для оценки корреляционных связей были также приведены коэффициенты детерминации и множественной детерминации. Для расчета коэффициентов уравнений регрессий и парной и множественной был применен метод наименьших квадратов.

При построении прогностической вероятностной модели использовали логистический регрессионный анализ. Предпочтение было отдано этому методу, поскольку он позволяет работать как с количественными, так и с качественными переменными, не требуя при этом нормальности распределения исследуемых параметров. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов. Для определения операционных характеристик модели проводили ее апробацию на независимой группе больных (референтной выборке) с расчетом чувствительности (Se) и специфичности (Sp), ROC-анализ [76].

Достоверным для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

## **2.5. Методология выполненного исследования**

### **1 этап**

В исследовании определены критерии стандартного случая ТЭЛА согласно руководящим документам (Приказ Минздравсоцразвития РФ N 446 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с лёгочной тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи)» от 27 июня 2007 г., Рекомендации ESC по диагностике и лечению тромбоэмболии ветвей легочной артерии (2008 г.), Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и

профилактике венозных тромбозэмболических осложнений (2009 г.)) [137, 159, 315].

## **2 этап**

**2.1.** Проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на лечении в стационарах г. Томска (n=893).

**2.2.** Проведён ретроспективный анализ протоколов патологоанатомических вскрытий прозекторских отделений г. Томска (n=751).

**2.3.** Одновременно согласно содержанию руководящих документов и собираемой по историям болезни и протоколам патологоанатомических вскрытий медицинской информации проводилась разработка программного обеспечения для формирования электронного регистра патологии [137, 159, 315].

## **3 этап**

Формирование информационно-аналитической базы данных базы данных регистра ТЭЛА.

## **4 этап**

Математическая обработка и анализ базы данных.

## **5 этап**

Разработка математических прогнозных моделей. Оптимизация диагностики ТЭЛА из правых камер сердца.

## **6 этап**

Формирование рекомендаций по оптимизации медицинской помощи на основании выявленных закономерностей в Регистре патологии.

## 2.6. Дизайн исследования



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Создание госпитального Регистра ТЭЛА города Томска

В настоящее время ввиду сложности диагностики и общепринятых особенностей конструкции клинического и патологоанатомического диагнозов отсутствуют сводные обобщающие данные о пациентах с ТЭЛА за исключением редких случаев, когда она выступает основным заболеванием, представляя собой вид акушерской эмболии или являясь ятрогенным патологическим процессом [53].

Накопленная к настоящему времени информация свидетельствует о том, что факторы риска (ФР) развития ТЭЛА широко распространены [18, 123, 159, 221, 228]. В связи с этим существует возможность улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности у пациентов путем своевременного проведения мер профилактики в отношении ФР развития тромбоемболии. Большое внимание этому аспекту уделено в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению тромбоемболии легочной артерии, в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений [160].

В свете данных документов весьма актуальным становится создание и обеспечение функционирования системы учета пациентов с лёгочной эмболией с целью выявления закономерностей клинического течения и прогноза, обобщения данных по имеющимся у них факторам риска, применяемым мерам лечения и профилактики.

Учитывая этот факт на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН в 2003 г. был организован госпитальный Регистр ТЭЛА для максимального учета всех новых случаев возникновения данной патологии, анализа и оценки ситуации в отношении лёгочной эмболии в стационарах г. Томска. Получено



авторское свидетельство №17631 от 28.11.2011 г. о регистрации компьютерной программы «Регистр пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» в объединённом фонде электронных ресурсов «Наука и образование».

Создание Регистра проходило в несколько этапов. **На первом этапе** была детально изучена литература по эпидемиологии, клиническому течению, диагностике, профилактике и лечению ТЭЛА [11, 15, 134, 164, 167, 186, 196, 198, 204, 279, 391, 417 и др.]. Далее были изучены действующие в России и европейских странах руководящие документы – (приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 233 от 2003 г.) и Рекомендации Европейского общества кардиологов (2000 г.) в отношении лёгочной эмболии [136, 318]. Тщательный анализ указанных выше источников позволил определить показатели и параметры для учёта в создаваемом Регистре.

Далее **на втором этапе** директором ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН академиком РАН Р.С. Карповым в 2003 г. было направлено официальное письмо в Департамент здравоохранения Томской области с просьбой о содействии в доступе к изучению протоколов патологоанатомических вскрытий, патологоанатомических заключений и историй болезни пациентов с ТЭЛА во все прозекторские отделения и стационары, располагающиеся на территории города.

**На третьем этапе**, после получения поддержки в Департаменте здравоохранения и разрешения на доступ к материалам прозекторских отделений города и историям болезни пациентов с ТЭЛА, в 2003 г. начат сбор данных о летальных случаях лёгочной эмболии в стационарах Томска. По данным исследования в 2003-2007 гг. ежегодная частота ТЭЛА с летальным исходом в стационарах города колебалась в пределах 77–116 случаев.

**На четвёртом этапе**, после принятия стандартов диагностики ТЭЛА (2007 г.), выхода Рекомендаций ESC (2008 г.) и Российских клинических

рекомендаций (2009 г.), в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН при содействии Департамента здравоохранения Томской области и Управления здравоохранением г. Томска было проведено совместное совещание научно-исследовательской группы, осуществляющей сбор данных для госпитального Регистра ТЭЛА, и представителями лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) города [137, 138, 160, 315]. На совещании были изложены результаты изучения данных аутопсии и историй болезни за период 2003–2008 гг., врачи ознакомлены с основными регламентирующими документами по ТЭЛА, им представлены члены научно-исследовательской группы, ответственные за сбор необходимой информации в каждом конкретном лечебном учреждении. Достигнута договорённость о направлении пациентов с нелетальным исходом ТЭЛА после выписки из соответствующих стационаров на консультацию в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН и с 2010 г. проводился набор данных по случаям ТЭЛА с нелетальным исходом в стационарах города.

Создание информационно-аналитической базы Регистра проводилось на основании ретроспективного анализа материалов историй болезни пациентов, протоколов аутопсии и заключений патологоанатомических отделений, расположенных на территории города, данных ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики», ОГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы». Вся информация из этих документов заносилась в компьютерную базу данных, оснащённую специально разработанным для этой цели программным обеспечением под руководством д.м.н., профессора кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР) Мещерякова Р.В. (свидетельство о регистрации электронного ресурса № 16996 от 14.04.2011 г. в объединённом фонде электронных ресурсов «Наука и образование») для последующего анализа и статистической обработки. Описание стандартного случая (приказ Минздравсоцразвития РФ № 446 от 2007 г.), Европейские и Российские

рекомендации по ТЭЛА и ВТЭО стали основой для создания базы данных [137, 160, 315, 318].

При сборе данных использовали созданную в процессе исследования карту случая патологии, которая включает несколько модулей (Приложение 1), в которых учитывались порядок госпитализации, отделение, возраст и пол пациентов, жалобы, анамнез, факторы риска тромбоэмболии легочной артерии (согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (2008г.)), данные проведённых лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе эхокардиографии, сцинтиграфии лёгких, компьютерной томографии лёгких, а также материалы протоколов патологоанатомических вскрытий.

В настоящий момент система сбора, хранения и обработки клинических данных реализована на основе технологии Intranet, с использованием лицензионной операционной системы не ниже Windows XP. В качестве пользовательского интерфейса служит web-браузер (Firefox, Opera, Internet Explorer).

Клиентская часть реализована с применением технологии динамических страниц, т.е. обновления содержимого происходит без перегрузки страницы, что существенно увеличивает быстродействие и обмен информации. Безопасность данных обеспечивается использованием шифрования при передаче информации от сервера к пользователю и обратно, и постоянным архивированием и переносом базы данных на независимые носители.

Основным принципом, лежащим в основе Регистра, является максимальная простота и удобство для пользователей. Возможные варианты значений полей перечислены в списках, и при занесении большинства данных, врачу необходимо только выбрать нужный пункт или заносить числовые значения показателей.

При первом посещении пациента в Регистре создается новая запись, содержащая паспортные данные, адрес, телефон. В рамках одного случая

может быть внесена информация о повторных исследованиях, например, о данных МНО в процессе подбора дозы варфарина.

В «Регистре» предусмотрены поля с возможными жалобами, предъявляемыми больными с ТЭЛА. Тщательно регистрируется наследственность пациента. Принимается во внимание более 15 видов заболеваний у родственников. Несмотря на детальное представление возможных вариантов значений полей, во многих разделах предусмотрены также поля для более детального представления информации с комментариями, например, во вкладке «Консультации и оперативные вмешательства», «Госпитализация, анамнез, клиника».

Имеются формы для внесения данных лабораторных исследований крови: общего и биохимического анализов, коагулограммы, гормонов, генетических полиморфизмов, теста толерантности к глюкозе и других тестов. Возможно, многократное заполнение всех полей для оценки динамики показателей. Большое внимание в Регистре уделено инструментальным методам исследования, широко используемым в кардиологии. Кроме хранения и поиска данных, в Регистре реализована возможность автоматизированного расчёта показателей.

Формирование выборок из регистра для статистической обработки данных осуществляется с помощью отдельного структурного модуля. На основании критериев отбора составляются запросы, которые обрабатываются и результаты выводятся в виде таблиц в формате Microsoft Excel, где может быть проведена первичная обработка данных (сортировка, редактирование). Данный формат поддерживается всеми специализированными статистическими пакетами (Statistica, SAS, SPSS и др.), и сформированные выборки могут быть переданы для дальнейшей более глубокой обработки и анализа.

### 3.2. Общая характеристика обследованных пациентов

В среднеурбанизированном городе Западной Сибири, Томске, создан Регистр госпитальной тромбоэмболии легочной артерии (01.01.2003–31.12.2012 гг.). В Регистр ТЭЛА были включены все случаи достоверной ТЭЛА в стационарах города Томска у лиц в возрасте 18 лет и старше зарегистрированные по данным историй болезни (2009–2012гг.) и медицинским документам патологоанатомических отделений (2003–2012 гг.).

При проведении аутопсии согласно материалам патологоанатомических протоколов и заключений о вскрытии выявлен 751 случай, когда эмболия легочной артерии и её ветвей была зафиксирована прижизненно и/или посмертно в период с 01.01.2003 года по 31.12.2012 года у госпитальных пациентов. Детально изучены данные историй болезни и протоколов патологоанатомического вскрытия этих пациентов.

Кроме того, проанализированы данные 234 историй болезни пациентов с нелетальной ТЭЛА, которым диагноз лёгочной эмболии был поставлен в период с 01.01.2009 по 31.12.2012 гг. с целью получения необходимой информации для Регистра. Среди них отобраны 142 случая ТЭЛА у пациентов, которым этот диагноз был поставлен в стационарах города согласно стандартам диагностики тромбоэмболии (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 446), Рекомендациям ESC по ведению пациентов с ТЭЛА и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВТЭО [137, 159, 315]. Они были включены в Регистр.

В оставшихся 92 случаях ТЭЛА предполагалась лечащими врачами, поскольку клинические симптомы, проведённые лабораторные и инструментальные данные могли быть связаны с тромбоэмболией. Она была выставлена в окончательном диагнозе, но при обследовании этих больных не соблюдались стандарты диагностики и рекомендации руководящих документов в части использования верифицирующих ТЭЛА методов

исследования [137, 159, 315]. Поэтому данные этих пациентов не включены в аналитическую базу Регистра. Таким образом, в Регистр вошли 893 случая ТЭЛА, когда диагноз тромбоэмболии был поставлен согласно руководящим документам и/или по результатам патологоанатомических вскрытий.

В рамках Регистра ТЭЛА мы проанализировали порядок госпитализации, отделение, возраст и пол пациентов, жалобы, анамнез, факторы риска тромбоэмболии легочной артерии, данные проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе эхокардиографии, сцинтиграфии лёгких, компьютерной томографии лёгких с контрастированием легочной артерии, а также материалы протоколов патологоанатомических вскрытий.

### **3.3. Группа ТЭЛА с летальным исходом (г. Томск, 2003–2012 гг.)**

Группу ТЭЛА с летальным исходом составили 751 случай эмболии у пациентов, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2003 года по 31.12.2012 года. У этих больных в процессе обследования на госпитальном этапе и/или при проведении патологоанатомического вскрытия диагностирована ТЭЛА.

Удельный вес умерших в стационаре с обнаруженной при вскрытии ТЭЛА имел незначительные колебания в течении 10 лет и составил в целом за исследуемый период 4,4 % (таблица 3).

Динамика вскрытий пациентов, умерших в стационарах г. Томска  
(2003–2012 гг.)

Учёный год	Умерло в стационаре, <i>n</i>	Вскрыто, <i>n</i> / <i>%</i>	Из числа вскрытых с ТЭЛА		
			Всего, <i>n</i>	ТЭЛА – причина смерти, <i>n</i>	ТЭЛА усугубила течение основного заболевания, <i>n</i>
2003 г.	3358	1423/42,4	77	38	39
2004 г.	3469	1479/42,6	84	<b>50</b>	34
2005 г.	3597	1754/48,8	82	41	41
2006 г.	3498	1558/44,5	116	<b>46</b>	70
2007 г.	3545	1578/44,5	83	<b>42</b>	41
2008 г.	3623	1703/47,0	79	<b>52</b>	27
2009 г.	3851	1823/48,8	59	36	23
2010 г.	3734	1633/44,5	71	<b>42</b>	29
2011 г.	3860	1769/44,5	57	<b>43</b>	14
2012 г.	4090	2273/55,6	43	<b>29</b>	14
2003-2012 гг.	36625	16993/46,4	751	<b>419</b>	332

**Примечание:** *n* – абсолютные значения.

### 3.3.1. Половозрастная характеристика группы умерших с ТЭЛА

Проанализировав возраст умерших за исследуемый период мы выяснили, что наиболее часто ТЭЛА развивалась у пациентов в возрасте 73,93 года (Мода ( $M_0$ )=73,93). Следовательно, возраст, в котором пациенты с лёгочной эмболией умирают чаще, составил почти 74 года. Средний возраст больных с ТЭЛА и летальным исходом составил  $66,93 \pm 13,43$  лет. Таким образом, согласно таблице 4 умершие пациенты возрастных диапазонов 50-59, 60-69, 70-79 лет и 80 лет и старше были наиболее подвержены ТЭЛА.

Коэффициент вариации  $v=\sigma/x_{cp}=20,2\%$ , что свидетельствует о среднем колебании признака и, следовательно, об однородности умерших с ТЭЛА по величине возраста.

В группе умерших преобладали женщины (454 случая). Они составили 60,5%. У мужчин ТЭЛА диагностирована в 297 случаях (39,5 %). Их средний возраст составил  $69,48\pm 13,42$  и  $62,85\pm 13,61$  лет, соответственно ( $p<0,001$ ). Следовательно, для умерших с ТЭЛА женщин характерен возрастной диапазон от 55,96 до 83,00 лет, а для мужчин – возрастной диапазон от 49,04 до 76,66 лет. Необходимо обратить внимание, что значения  $M_0$  для возраста женщин составили 75,9 лет, а для мужчин 65 лет. Следовательно, у мужчин ТЭЛА развивалась в более молодом возрасте, чаще захватывающем трудоспособный период.

Таблица 4

Возрастная структура умерших пациентов с ТЭЛА в стационарах г. Томска, 2003–2012 гг.

Возраст (лет)	2003 г. Количество умерших, $n/\%$	2012 г. Количество умерших, $n/\%$	2003–2012 гг. Количество умерших, $n/\%$
20-29	1/12,5	2/25	8/1,1
30-39	7/18,9	1/2,7	37/4,9
40-49	13/23,6	2/3,6	55/7,3
50-59	8/6,8	7/5,9	118/15,7
60-69	13/8,3	6/3,8	157/20,9
70-79	23/9,4	11/4,5	244/32,5
80 и >	12/9,1	14/10,6	132/17,6
Итого	77/10,3	43/5,7	751/100

**Примечание:**  $n$  – абсолютные значения.

Проанализировав возраст в группе умерших в 2003 и 2012 годах, мы сравнили динамику данного признака (таблица 4). В 2003 году средний



возраст пациентов составил  $62,94 \pm 16,44$  года,  $M_0$  равнялась 74,29 лет. Возрастной диапазон, характеризующий лиц с ТЭЛА и летальным исходом находился в пределах 46,50-79,38 года. В 2012 году средний возраст пациентов составил  $68,45 \pm 16,44$  года,  $M_0$  равнялась 81,59 лет. Возрастной диапазон, характеризующий лиц с ТЭЛА и летальным исходом находился в пределах 52,01–84,89 года. Коэффициенты вариации  $v = \sigma/x_{cp}$  составили для 2003 г. – 26,1% и для 2012 г. 24,0%, что свидетельствует о среднем колебании признака и, следовательно, об относительной однородности группы умерших с ТЭЛА по величине возраста.

В таблицах 5,6 представлена половозрастная характеристика умерших с ТЭЛА в течение 2003–2012 годов. Следует обратить внимание, что в возрастном диапазоне 40–49 лет и 60–69 лет абсолютное количество умерших с ТЭЛА мужчин превышало количество женщин. В возрастном периоде 50–59 лет они почти равны (58 и 60 случаев, соответственно), что согласуется с представленными выше данными о наиболее характерных для развития ТЭЛА возрастных диапазонах для мужчин и женщин. Однако в возрастном интервале 60–69 лет количество умерших с ТЭЛА мужчин по итоговым данным каждого из 8 лет за десятилетний период (кроме 2003 и 2008 годов) превышало количество женщин. Таким образом, возможно, именно этот возрастной период для мужчин является наиболее уязвимым в отношении развития ТЭЛА (таблица 5).

Следует обратить внимание, что согласно данным среднегодовой численности населения Томской области в течение нескольких последних десятилетий начиная с возрастного интервала 55 лет и старше количество женщин систематически превышало количество мужчин, а в возрастном интервале 65 лет и старше количество женщин систематически превышало количество мужчин в два раза и более [68]. Следовательно, большее количество случаев ТЭЛА у женщин в возрастных группах 60 лет и старше, вероятно, в немалой степени обусловлено значительным превышением

численности населения женщин, по сравнению с мужчинами, на исследуемой территории.

Таблица 5  
Половозрастная структура умерших пациентов с ТЭЛА в 2003–2012 гг.

Год, число случаев Пол, возраст (лет)	2003 <i>n</i>	2004 <i>n</i>	2005 <i>n</i>	2006 <i>n</i>	2007 <i>n</i>	2008 <i>n</i>	2009 <i>n</i>	2010 <i>n</i>	2011 <i>n</i>	2012 <i>n</i>	2003-2012 гг. <i>n</i>
<b>20-29</b>	<b>1</b>	-	-	<b>1</b>	<b>1</b>	-	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
мужчины	1	-	-	-	-	-	-	1	1	1	4
женщины	-	-	-	1	1	-	1	-	-	1	4
<b>30-39</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	-	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>37</b>
мужчины	2	4	2	1	-	1	2	3	-	-	15
женщины	5	3	2	5	-	3	1	1	1	1	22
<b>40-49</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>55</b>
мужчины	7	4	2	8	1	3	1	-	2	1	29
женщины	6	2	3	5	2	2	-	3	2	1	26
<b>50-59</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>118</b>
мужчины	5	8	4	11	7	7	5	6	4	1	58
женщины	3	8	4	7	10	8	8	2	4	6	60
<b>60-69</b>	<b>13</b>	<b>22</b>	<b>21</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>157</b>
Мужчины	6	13	12	15	11	6	13	12	6	5	99
Женщины	7	9	9	10	5	7	2	3	5	1	58
<b>70-79</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>30</b>	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>26</b>	<b>21</b>	<b>26</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>244</b>
Мужчины	3	6	5	10	4	5	8	7	5	5	58
Женщины	20	17	25	27	25	21	13	19	13	6	186
<b>80 и старше</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>132</b>
Мужчины	1	2	4	3	5	5	1	7	4	2	34
Женщины	11	8	10	13	12	11	4	7	10	12	98
<b>Итого</b>	<b>77</b>	<b>84</b>	<b>82</b>	<b>116</b>	<b>83</b>	<b>79</b>	<b>59</b>	<b>71</b>	<b>57</b>	<b>43</b>	<b>751</b>
<b>Мужчины</b>	<b>25</b>	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>48</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>36</b>	<b>22</b>	<b>15</b>	<b>297</b>
<b>Женщины</b>	<b>52</b>	<b>47</b>	<b>53</b>	<b>68</b>	<b>55</b>	<b>52</b>	<b>29</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>28</b>	<b>454</b>

**Примечание:** *n* – абсолютные значения.

Наслоение интервалов, характерных для летального исхода тромбоемболии у мужчин и женщин, происходило в возрастном периоде 56–76 лет, однако максимальное суммарное количество случаев ТЭЛА зарегистрировано в возрастном периоде 70–79 лет, где количество летальных случаев у женщин превысило количество случаев у мужчин в 3,2 раза и было наибольшим по итогам исследуемого десятилетнего периода (таблица 5).

Таким образом, наибольшее количество случаев ТЭЛА у мужчин зарегистрировано в возрастном периоде 60–69 лет, а у женщин – в возрастном периоде 70–79 лет. Вероятно, эти возрастные диапазоны для них наиболее опасны в отношении ТЭЛА и нуждаются в более тщательной оценке вероятности тромбоэмболии у соответствующих госпитальных пациентов, а также в обязательном проведении многоуровневых профилактических мероприятий.

Согласно обобщённым данным, представленным в таблице 6, удельный вес лиц в возрасте до 60 лет, с летальным исходом и диагностированной прижизненно, либо посмертно тромбоэмболией в течение исследуемого периода составил в среднем 29% (218 человек). В 2009 и 2010 годах наблюдалось увеличение количества умерших с ТЭЛА мужчин. Причины этого факта остаются неясными.

Таблица 6

Половозрастная структура умерших с ТЭЛА в 2003-2012 гг.  
(удельный вес, %)

Параметры	Годы наблюдения										
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2003– 2012 гг.
Мужчины, (%)	32,5	44,0	35,4	41,4	33,7	34,2	50,8	50,7	38,6	34,9	39,5
Женщины, (%)	67,5	56,0	64,6	58,6	66,3	65,8	49,2	49,3	61,4	65,1	60,5
Пациенты в возрасте до 60 лет, (%)	37,7	34,5	20,7	32,8	25,3	30,4	30,5	22,5	24,6	27,9	29,0
Пациенты в возрасте старше 60 лет, (%)	62,3	65,5	79,3	67,2	74,7	69,6	69,5	77,5	75,4	72,1	71,0

В исследуемой группе 86,0% пациентов (646 человек) имели постельный режим и лишь 14,0% (105 человек) – палатный, что говорит о тяжести их состояния. В том числе, среди женщин постельный режим имели 87,2% (396 человек), а в группе мужчин – 84,1% (250 человек).

Пациенты группы ТЭЛА с летальным исходом провели в стационаре в среднем  $8,13 \pm 8,37$  койко-дня. В то же время  $M_0$  равнялась 2,75 койко-дня, то есть наиболее часто пациенты проводили в стационаре около 3 койко-дней. Разброс продолжительности госпитализации составил 8 койко-дней и находился в диапазоне 0–16 койко-дней. При сравнении динамики показателей оказалось, что в 2003 году пребывание в стационаре до момента летального исхода составило  $8,03 \pm 5,56$  койко/дня.  $M_0$  равнялась 2,80 койко/дня. Разброс продолжительности госпитализации составил 5 койко-дней и находился в диапазоне 3–14 койко-дней. В 2012 году пребывание пациентов в стационаре до момента летального исхода составило  $7,13 \pm 8,70$  койко/дня.  $M_0$  равнялась 4,1 койко/дня. Разброс продолжительности госпитализации составил 9 койко-дней и находился в диапазоне 0–16 койко-дней. Следовательно, за исследуемый период  $M_0$ , показывающее наиболее часто встречающуюся продолжительность пребывания больных с ТЭЛА в стационаре увеличилась с 2,8 койко-дня до 4,1 койко-дней (на 31, 29%). В то же время средние сроки пребывания в стационаре снизились на 11,10% (с 8,03 до 7,14 койко-дней). Разброс значений продолжительности госпитализации изменился с 3–13 койко-дней до 0–16 койко-дней. Распределение пациентов в зависимости от возраста и сроков пребывания в стационаре носит правосторонний характер: максимальное количество пациентов приходится на возрастной интервал 70–79 лет и продолжительность пребывания в стационарах города до 10 койко-дней (рисунок 1). При этом продолжительность госпитализации у женщин была короче, чем у мужчин и составила  $8,80 \pm 11,72$  и  $10,43 \pm 11,71$  койко-дней, соответственно ( $p=0,032$ ).

Следует также обратить внимание, что 22,2% госпитализированных пациентов группы ТЭЛА с летальным исходом проводили в стационаре не более суток (таблица 7). Причём количество случаев госпитализации с длительностью до суток было сопоставимым при сравнении первого

пятилетия наблюдения (01.01.2003–31.12.2007 гг.) и второго пятилетия наблюдения (01.01.2008–31.12.2012) и составило 22% и 23% соответственно. При дальнейшем анализе группы умерших в течение первых суток обнаружилось, что среди них 143 пациента (85,6%) занимали нехирургические койки и лишь 24 (14,4%) хирургические.

Таблица 7

Длительность пребывания в стационаре умерших с ТЭЛА с учётом возраста (2003–2012 г.г.)

Возраст, годы \ Количество дней	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и старше	Итого 2003–2012 годы
до 1 дня	4	10	13	26	35	52	27	167
1-5 дней	2	12	11	30	46	68	46	215
6-10 дней	1	3	12	25	28	55	29	153
11-15 дней		3	3	9	17	28	12	72
16-20 дней		2	5	6	12	19	10	54
21-25 дней	1	3	6	6	9	12	1	38
более 25 дней		4	5	12	11	13	7	52

Количество пациентов

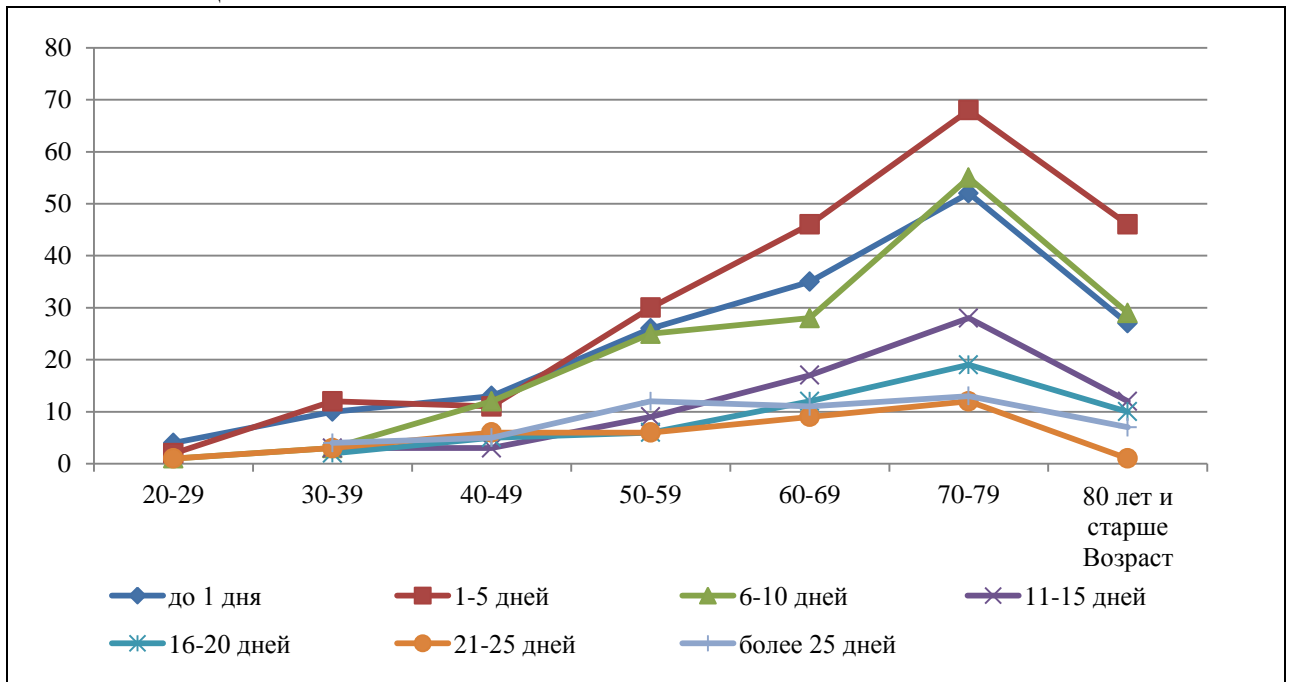


Рисунок 1. Распределение умерших с ТЭЛА по количеству дней пребывания в стационаре и возрасту (2003–2012 гг.)

Вероятно, причиной этой ситуации стало позднее обращение больных, имеющих хронические заболевания, за медицинской помощью. В группе умерших в течение первых суток было 53 мужчины (31,7%) и 114 женщин (68,3%). Дальнейшие расчеты показали, что основную часть группы умерших в течение первых суток составили женщины, занимавшие нехирургические койки – 60,5% (101 человек).

### **3.3.2. Нозологическая характеристика умерших с ТЭЛА в 2003–2012 гг.**

Основные заболевания и патологические состояния, обнаруженные у умерших с ТЭЛА представлены в таблице 9. Их разнообразие свидетельствует о междисциплинарной актуальности проблемы диагностики и лечения тромбоэмболии. Подавляющее большинство пациентов этой группы имели заболевания сердечнососудистой системы, что совпадает с данными ряда авторов [19, 167]. В том числе, 79% (593 человека) страдали ИБС, 52,7% (396 человек) перенесли инфаркт миокарда в прошлом, либо лечились по поводу него во время последней госпитализации. Артериальную гипертонию имели 76,3% (573 человека). Нарушения ритма сердца имелись в анамнезе 290 человек (38,6% случаев). Наиболее часто у пациентов регистрировали фибрилляцию предсердий – в 32% случаев (240 человек). При этом постоянная форма ФП была выявлена у 199 человек (26,5%), а пароксизмальная у 42 человек. Экстрасистолическая аритмия зарегистрирована в 11,6% случаев (87 человек). У 9 пациентов были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС) по поводу синдрома слабости синусового узла и полной атриовентрикулярной блокады. У 5 больных – давность имплантации составила от 1 до 7 лет. У 4 – давность неизвестна. Одному пациенту кроме электрокардиостимулятора также имплантирован кардиовертер-дефибриллятор по поводу эпизодов желудочковой тахикардии (таблица 8).

Основные нозологические формы и синдромы/состояния умерших с ТЭЛА  
(2003–2012 гг.)

НФ и состояния	Мужчины, n=297; n/%	Женщины, n=454; n/%	Всего 2003–2012 гг., n=751; n/%
ИБС	228/76,8%	365/80,4 %	593/79%
ПИКС	<b>128/43,1% *</b>	<b>133/29,3% *</b>	261/34,7%
ОИМ	53/17,8%	82/18,1%	135/18%
Артериальная гипертония	<b>211/71% *</b>	<b>362/79,7% *</b>	573/76,3%
Пороки сердца	12/4%	35/7,7%	47/6,3%
врождённые	2/0,7%	4/0,9%	6/0,8%
приобретённые	10/3,4%	31/6,8%	41/5,4%
Ревматическая болезнь сердца	4/1,3%	16/3,5%	20/2,6%
Инфекционный эндокардит	5/1,7%	6/1,3%	11/1,5%
ФП	79/26,6%	163/35,9%	242/32,2%
постоянная	61/20,5%	137/30,2%	198/26,4%
пароксизмальная	18/6,1%	26/5,7%	44/5,4%
Экстрасистолия	15/5,1%	31/6,8%	46/6,1%
Блокада правой ножки пучка Гиса	11/3,7%	14/3,1%	25/3,4%
Другие НРС	10/3,4%	14/3,1%	24/3,2%
Имплантиция ЭКС	3/1%	6/1,3%	9 /1,2%
Диффузный миокардит	1/0,3%	—	1/0,1%
ХСН 1-3 ст.	238/80,1%	376/82,8%	614/81,7%
В ст. декомпенсации	83/27,9%	118/26%	201/43,6%
СД 2 тип	40/13,5%	152/33,5%	192/25,3%
в ст. декомпенсации	18/6,1%	37/8,1%	55/7,3%
инсулинзависимый	6/2%	8/1,8%	14/1,9%
ОНМК	56/18,9%	102/22,5%	158/21,1%
ишемический тип	39/13,1%	80/17,6%	119/15,9%
геморрагический тип	17/5,7%	17/3,7%	34/5,2%

Таблица 8 (продолжение)

НФ и состояния	Мужчины, <i>n</i> =297; <i>n</i> / %	Женщины, <i>n</i> =454; <i>n</i> / %	Всего 2003—2012 гг., <i>n</i> =751; <i>n</i> / %
Дилятационная кардиопатия	12/4%	6/1,3%	18/2,38%
Стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	5/1,7%	2/0,4%	7/0,9%
Анемия	31/10,4%	53/11,7%	84/11,2%
Синдром Пиквика	—	2/0,4%	2/0,3%
Диссеминированный туберкулёз	—	2/0,4%	2/0,3%
Сепсис	3/1%	1/0,2%	4/0,5%
Заболевания лёгких в целом	<b>151/50,8% *</b>	<b>178/39,2% *</b>	329/43,9%
пневмония	26/8,8%	15/3,3%	41/5,5%
ХОБЛ	85/28,6%	68/15%	153/20,3%
Воспалительный процесс	157/52,9%	193/42,5%	350/46,6%
ХВН	5/1,7%	24/5,3%	29/3,9%
Клинические проявления тромбоза глубоких вен НК	40/13,5%	73/16,1%	113/15,1%
ХЛС	42/14,1%	37/8,1%	79/10,4%
Онкологические заболевания	80/27,1%	130/28,7%	210/28%
доброкачественные	26/9,2%	59/14,1%	85/11,3%
злокачественные	54/18,3%	71/15,7%	125/16,7%
Опийная наркомания	3/1%	—	3/0,4%
Постоянный кава-фильтр	1/0,3%	1/0,2%	2/0,3%

Примечание: НФ – нозологические формы; *n* – абсолютные цифры; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ст. – стадия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛА – легочная артерия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ФП – фибрилляция предсердий; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, НК – нижние конечности; ХЛС – хроническое легочное сердце; \* - статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p < 0,05$ .



Хроническая сердечная недостаточность 1–3 степени обнаружена у 81,7% лиц, умерших с ТЭЛА. В целом случаи распределились равномерно среди мужчин и женщин (80,1% и 82,8%, соответственно) и показали отсутствие статистически значимых гендерных различий тяжести ХСН у лиц с ТЭЛА и летальным исходом. Данные о распределении ХСН в зависимости от стадии в группах мужчин и женщин представлены в таблице 9.

Таблица 9

## Частота случаев ХСН в группе умерших с ТЭЛА (2003–2012 гг.)

ХСН	Мужчины, <i>n</i> = 297; <i>n</i> /%	Женщины, <i>n</i> = 454; <i>n</i> /%	Всего 2003–2012 гг., <i>n</i> = 751; <i>n</i> /%
Наличие ХСН	238/80,1%	376/82,8%,	614/81,7%
ХСН 1 стадии	78/26,3%	122/26,9%	200/26,6%
ХСН 2 стадии	151/51%	242/53,4%	393/52,3%
ХСН 2А стадии	65/21,9%	145/32%	210/28%
ХСН 2Б стадии	86/29,1%	97/21,4%	183/24,4%
ХСН 3 стадии	9/2,8%	11/2,5%	20/2,7%
ХСН в стадии декомпенсации	83/27,9%	118/26%	201/43,6%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; *n* – абсолютные цифры.

ОНМК имело место у 21,1% больных с ТЭЛА и летальным исходом (158 человек; 18,9% мужчин и 22,5% женщин). Ишемический тип инсульта диагностирован у 119 человек (15,9%), геморрагический тип - у 34 человек (5,2%). Данные о распределении случаев ОНМК, на фоне которых развилась ТЭЛА, в группах мужчин и женщин представлены в таблице 8. Следует заметить, что у 21 пациента имелись инсульты различной степени давности в анамнезе. Данные о них подтверждены результатами патологоанатомических вскрытий.

Изучая основные заболевания у пациентов с ТЭЛА, мы обнаружили, что воспалительные процессы мягких тканей туловища, бедра, голени (флегмоны, абсцессы), случаи рожистого воспаления голени, острые заболевания брюшной полости (колит, энтероколит, аппендицит, холецистит, панкреатит и другие), а также мочевыводящих путей (циститы пиелонефриты), дыхательной системы (эмпиема плевры, пневмония, обострение ХОБЛ) составили в целом 46,6% (350 случаев). В то же время известно, что воспалительный процесс меняет реологические свойства крови и сосудистой стенки, вызывает активацию ряда прокоагулянтных факторов, способствуя тем самым тромбообразованию [29, 30, 96]. Кроме того, выраженный воспалительный процесс сопровождается снижением физической активности, влияя, таким образом, на скорость кровотока.

Следует обратить внимание, что у 161 пациента (21,4%) заболевания органов дыхания сопровождались также дыхательной недостаточностью 1-2 степени. Среди мужчин ХОБЛ обнаружена в 28,6% случаев и развивалась в основном на фоне длительного курения. У женщин она обнаружена в 15% случаев и развивалась в основном на фоне систематических обострений хронического бронхита.

Онкологические заболевания имелись у 28% пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, в том числе в 17,3% случаев у женщин и в 10,7% у мужчин. Эти данные создают ложное впечатление, что у женщин с тромбоэмболией новообразования встречались чаще, чем у мужчин. Однако при внутригрупповом анализе данных цифры оказались более близкими. Так, в группе женщин онкологические заболевания имели 28,7% человек, а в группе мужчин 27,1%. Более того, при изучении этих случаев выяснилось, что в группе мужчин доброкачественные новообразования встречались в 9,2% случаев, а злокачественные – в 18,3% случаев, то есть практически в 2 раза чаще, чем доброкачественные. В то же время в группе женщин доброкачественные новообразования встречались в 14,1% случаев, а злокачественные – в 15,7% случаев. Таким образом, в группе женщин

распределение было почти равным. Выявленные онкологические заболевания в группе пациентов с ТЭЛА и летальным исходом представлены в таблицах 10, 11.

Таблица 10

Распределение доброкачественных новообразований в группе умерших с ТЭЛА (2003–2012 гг.)

<i>Доброкачественные новообразования</i>	
Локализация и структура	Всего 2003–2012 гг. <i>n</i> =85; <i>n</i> / %
Миома матки, в том числе 2 гигантские миомы	47/55,3%
Аденома предстательной железы	14/16,5%
Аденома щитовидной железы	2/2,3%
Аденома надпочечника	6/7,1%
Аденома почки (светлоклеточная, онкоцитарная)	7/8,2 %
Фиброма мочевого пузыря	1/1,2%
Ворсинчатая аденома желудка	1/1,2 %
Лейомиома желудка	2 /2,3%
Цистаденома яичника	3 /3,5%
Доброкачественная тимома	1/1,2 %
Аденома сигмовидной кишки	1/1,2 %

Примечание: *n* – абсолютные цифры.

Распределение злокачественных новообразований в группе умерших  
с ТЭЛА (2003–2012 гг.)

Локализация	Количество выявленных случаев, $n=125$ ; $n / \%$	Гистологическая структура
Рак толстой кишки слепой сигмовидной ободочной прямой	19/15,4% 4 8 3 4	Умереннодифференцированная аденокарцинома, высокодифференцированная аденокарцинома
Рак желудка	14/11,1%	Недифференцированный рак, умереннодифференцированная аденокарцинома
Рак поджелудочной железы	6/4,8%	Умереннодифференцированная аденокарцинома
Рак печени, желчного пузыря	15/12,1%	Холангиокарцинома, плоскоклеточный рак
Опухоли брюшины	4/3,3%	Карцинома, мезотелиома
Рак мочеточника, мочевого пузыря	6/4,8%	Умереннодифференцированный переходноклеточный рак
Рак бронхов, лёгких	14/11,1%	Низкодифференцированная аденокарцинома
Опухоли головного мозга	13/10,3%	Краниофарингиома, менингиома, астроцитомы
Опухоли позвоночника	1/0,8%	Солитарная плазмоцитома
Рак молочной железы	4/3,3%	Инфильтрирующий протоковый, дольковый рак
Гемобластозы	5/4%	Эритремия, лимфолейкоз, лимфома
Опухоли яичников	3/2,4%	Аденокарцинома, аденобластома
Рак простаты	5/4%	Аденокарцинома
Опухоли щитовидной железы	1/0,8%	Папиллярная аденокарцинома
Опухоли почки	7/5,5%	Светлоклеточный рак, липосаркома
Опухоли кожи	4/3,3%	Базалиома, меланома
Рак шейки матки	3/2,2%	Аденокарцинома
Рак надпочечника	1/0,8%	Кортикостерома

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры.

Опийная наркомания зафиксирована в историях болезни 3 мужчин (0,4%). Среди лиц с известными источниками тромбоэмболии клинические признаки тромбоза глубоких вен выявлены у 102 умерших (21,9% случаев), что соответствует данным литературы [11, 232]. Признаки ХВН имелись у 3,9% госпитализированных, причём у женщин они встречались в 3 раза чаще, чем у мужчин (таблица 8). Кава-фильтры до последней госпитализации с летальным исходом были имплантированы 5 больным (0,6%).

Поскольку оперативные вмешательства разной степени давности могут влиять на дальнейшую активность человека, вызывать спаечные процессы, способствовать изменению циркуляции крови в области бывшего операционного поля (например, в брюшной полости, малом тазу), были учтены все операции, когда-либо перенесённые пациентами [11]. В группе с ТЭЛА и летальным исходом оперативные вмешательства различных сроков давности имели 199 человек (26,5%). При этом были выделены три группы – группа с оперативными вмешательствами в анамнезе (давность вмешательств более 3 месяцев), группа с оперативными вмешательствами давностью 1–3 месяца, и группа пациентов, у которых оперативные вмешательства имели место в настоящую госпитализацию, то есть в ту, во время которой и развилась ТЭЛА (таблица 12). Наиболее многочисленной оказалась третья группа – 127 человек (16,9%).

Таблица 12

Сроки давности оперативных вмешательств в группе умерших с ТЭЛА  
(2003–2012 гг.)

Сроки давности оперативных вмешательств	Мужчины, <i>n</i> =297; <i>n</i> / %	Женщины, <i>n</i> =454; <i>n</i> / %	Всего 2003–2012 гг. <i>n</i> =751; <i>n</i> /%
Оперативные вмешательства в настоящую госпитализацию	63/21,2%	64/14,1%	127/16,9%
Оперативные вмешательства 1-3 месяца назад	5/1,7%	9/2%	14/1,9%
Оперативные вмешательства в прошлом	23/7,7%	35/7,7%	58/7,7%
Итого	91/30,6%	108/23,8%	199/26,5%

Примечание: *n* – абсолютные цифры.

При анализе факторов риска (таблица 13), согласно Рекомендациям ESC 2008 г., оказалось, что среди факторов высокого риска (значительные предрасполагающие факторы) в исследуемой группе наиболее часто встречался фактор «объёмная операция». Среди факторов среднего риска (умеренные предрасполагающие факторы) в группе чаще других встречалась ХСН, а среди факторов низкого риска (незначительные предрасполагающие факторы) – постельный режим более 3 дней. Ввиду тяжести состояния и развития гипотонии у 53,4% пациентов проводилась катетеризация подключичной вены. У мужчин третьим по частоте ФР среди умеренных предрасполагающих факторов, была дыхательная недостаточность (вероятно, прежде всего вследствие наличия ХОБЛ). У женщин – ОНМК. Венозные тромбозы в анамнезе встречались у мужчин в 23,9% случаев и у женщин – в 20,5% случаев.

Таблица 13

Частота факторов риска развития ТЭЛА в группе умерших с  
тромбозом венозной системы 2003-2012 гг.

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, <i>n</i> =297; <i>n</i> / <i>%</i>	Женщины, <i>n</i> =454; <i>n</i> / <i>%</i>	Всего 2003–2012 гг., <i>n</i> =751; <i>n</i> / <i>%</i>
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	5/1,7%	6/1,3%	11/1,5%
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	1/0,3%	–	1/0,1%
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	1/0,3%	1/0,2%	2/0,2%
Объёмная операция	63/21,2%	64/14,1%	127/16,9%
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	2/0,4%	2/0,2%
ОНМК	56/18,9%	102/22,5%	158/21,1%

Таблица 13 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, $n=297$ ; n/ %	Женщины, $n=454$ ; n/ %	Всего 2003–2012 гг., $n=751$ ; n/ %
Рецидивирующее течение тромбоэмболии	71/23,9%	93/20,5%	164/21,9%
Тромбофилия	1/0,3%	–	1/0,1%
Злокачественные онкологические заболевания	54/18,2%	71/15,6%	125/16,7%
Катетеризация центральной вены	137/46,1%	264/58,1%	401/53,4%
ХСН 2-3 стадии	160/53,8%	252/55,6%	412/54,9%
ДН	41/19,2%	30/5,6%	71/9,5%
ГЗТ	–	3/0,7%	3/0,4%
Беременность/ постнатальный период	–	2/0,2%	2/0,2%
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Беременность/ дородовый период	–	2/0,2%	2/0,2%
Тромбофлебит	27/9,1%	42/9,3%	69/9,2%
Варикозная болезнь ВНК	8/2,7%	30/6,6%	38/5,1%
Постельный режим более 3 дней	250/84,2%	396/87,2%	646/86%
Пожилой возраст	191/64,3%	342/75,3%	533/71%
Ожирение	45/15,2%	112/24,7%	158/21%
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	<i>1/0,3%</i>	<i>1/0,2%</i>	<i>2/0,2%</i>

Примечание: n – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ВНК – вены нижних конечностей;\* - статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p<0,05$ .

Среди незначительных предрасполагающих факторов наиболее часто встречались постельный режим более 3 дней и возраст старше 60 лет – в 86%

и 71%, соответственно. ИМТ в группе составил  $29,24 \pm 7,87$  кг/м<sup>2</sup>. При этом ИМТ у женщин  $30,07 \pm 8,23$  кг/м<sup>2</sup>, а у мужчин  $27,96 \pm 7,16$  кг/м<sup>2</sup>, ( $p=0,058$ ). Ожирение зафиксировано у 157 пациентов (20,9%). У женщин оно встречалось в 24,7% случаев, а у мужчин – в 15,2 % случаев. Распределение ожирения у пациентов с ТЭЛА и летальным исходом в зависимости от степени выраженности представлено в таблице 14. В группе в целом ожирение 1 степени выявлено у 55 человек (7,3%), ожирение 2 степени – у 48 человек (6,4%) и ожирение 3 степени – у 55 человек (7,3%). Согласно полученным данным, мы не выявили влияния ожирения 1 и 2 степени на развитие ТЭЛА. Однако было обнаружено увеличение риска развития массивной тромбоэмболии в 3,27 раза при наличии у пациентов ожирения 3 степени (ОШ=3,27; 95% ДИ [1,60–6,69];  $p=0,001$ ). Среди лиц, у которых ТЭЛА, согласно патологоанатомическим протоколам, стала основной причиной смерти выявлены похожие закономерности. Было обнаружено увеличение риска развития летальной тромбоэмболии в 3,56 раза при наличии у пациентов ожирения 3 степени (ОШ=3,56; 95% ДИ [1,73–7,43];  $p=0,001$ ). При этом не обнаружено влияния ожирения 1 и 2 степени на развитие ТЭЛА, которая стала бы причиной смерти пациента.

Таблица 14

Частота случаев ожирения в группе умерших с ТЭЛА (2003–2012 гг.)

Степени ожирения	Мужчин, $n=297$ ; $n/\%$	Женщины, $n=454$ ; $n/\%$	Всего, $n=751$ ; $n/\%$
Ожирение 1 степени ( $30,0 < \text{ИМТ} < 34,9$ кг/м <sup>2</sup> )	17/5,7 %	38/8,4%	55 /7,3%
Ожирение 2 степени ( $35,0 < \text{ИМТ} < 39,9$ кг/м <sup>2</sup> )	15/4,9%	33/7,3%	48/6,4%
Ожирение 3 степени ( $40 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ}$ )	13/4,5%	42/9,1%	55/7,3%
Всего	45/15,1%	113/24,8%	158 /21%

Примечание: ИМТ – индекс массы тела;  $n$  – абсолютные цифры; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p < 0,05$ .



Необходимо обратить внимание, что такие традиционные ФР ТЭЛА, как варикозное расширение вен и тромбофлебит имели место достаточно редко – в 5,1% случаев и 9,2% случаев, соответственно (таблица 13). Согласно данным историй болезни и материалам протоколов вскрытий у двух пациентов (одна женщина и один мужчина, оба в возрасте до 30 лет) имела место идиопатическая ТЭЛА.

В группе умерших с диагностированной прижизненно и/или посмертно ТЭЛА 71,6% (538 человек) составили лица, лечившиеся в неоперирующих отделениях, то есть занимавшие нехирургические койки. В оперирующих отделениях (на хирургических койках) лечились 28,4% (213 человек).

### 3.3.2.1. Нехирургические пациенты с ТЭЛА и летальным исходом

В группе пациентов, лечившихся в нехирургических отделениях, средний возраст составил  $68,14 \pm 13,21$  лет. Из них 337 (62,7%) были женщины и 201 (37,3%) – мужчины. Распределение факторов риска в группе умерших с ТЭЛА, занимающих нехирургические койки представлено в таблице 15.

Таблица 15

Частота факторов риска развития ТЭЛА в группе умерших пациентов с тромбоэмболией, лечившихся в нехирургических отделениях (2003–2012 гг.)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, n=201; n/%	Женщины, n=337; n/%	Всего 2003–2012 гг., n=538; n/%
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	3/1,5%	6/1,8 %	9/1,7%
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	—	—	—
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	—	—	—
Объёмная операция	—	—	—

Таблица 15 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, n=201; n/%	Женщины, n=337; n/%	Всего 2003–2012 гг., n=538; n/%
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	2/0,6%	2/0,4%
ОНМК	56/27,9%	102/30,3%	158/29,4%
Венозная тромбоземболия в анамнезе	57/28,3%	76/22,7%	133/24,7%
Тромбофилия	1/0,5%	–	1/0,2%
Злокачественные онкологические заболевания	31/15,4%	40/12%	71/13,2%
Катетеризация центральной вены	71/35,3%	168/49,9%	239/44,4%
ХСН 2-3 стадии	124/61,8%	209/61,9%	333/61,9%
ДН	39/19,4%	24/7,1%	63/11,7%
ГЗТ	–	2/0,6%	2/0,4%
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Тромбофлебит	–	–	–
Варикозная болезнь ВНК	4/2 %	19/5,6%	23/4,3%
Постельный режим более 3 дней	167/83,2%	294/87,3%	461/85,7%
Пожилой возраст	130/64,7%	272/80,7%	402/74,7%
Ожирение	29/14, 5%	81/24,1%	11/20,5%
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	<i>1/0,5%</i>	<i>1/0,3%</i>	<i>2/0,4%</i>

Примечание: *n* – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ВНК – вены нижних конечностей; \* - статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p < 0,05$ .

Возраст женщин составил  $71,02 \pm 9,13$  лет, возраст мужчин –  $63,28 \pm 12,80$  ( $p = 0,056$ ). Статистически значимых различий по возрасту и

продолжительности госпитализации между женщинами и мужчинами в группе не выявлено. Возраст старше 60 лет имели 402 человека (74,7%). Пациенты этой группы провели в стационаре  $7,56 \pm 8,98$  койко-дней. Койко-день у женщин составил  $7,19 \pm 9,13$  суток, а у мужчин –  $8,18 \pm 8,70$ . При этом 85,7% пациентов (461 человек) имели постельный режим и лишь 14,3% (77 человек) палатный. Катетеризация подключичной вены проводилась 44,4% (239 пациентам). Всё это свидетельствует о тяжести состояния исследуемого контингента больных. Следует также обратить внимание, что 9 человек в группе – 3 мужчин и 6 женщин имели факторы высокого риска развития ТЭЛА – перелом головки бедренной кости, перелом бедра давностью 19 и более дней, однако в связи с развитием острого инфаркта миокарда эти пациенты были госпитализированы в терапевтические отделения.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 89% пациентов (479 человек). ХСН 1 степени имела место у 29,2% (157 пациентов), ХСН 2 степени – у 56,9% пациентов (2 А стадии – у 29,2% (157 человек) и 2 Б у 27,7% (149 человек), ХСН 3 стадии – у 2,9% (16) пациентов. В исследуемой группе как у мужчин, так и у женщин преобладали случаи ХСН 2 стадии (таблица 16). Декомпенсация ХСН выявлена у 31,5% (169 человек). Следует обратить внимание, что дилатация полостей левого и правого желудочков, левого и правого предсердий чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин, соответственно 25,4% (51 случай) против 9,5% (32 случая) и 22,9% (46 случаев) против 9,2% (31 случай); 17,4% (35 случаев) против 5,9% (20 случаев); 20,4% (41 случай) против 7,1% (24 случая). Различия статистически значимы, во всех случаях,  $p < 0,001$ . Постинфарктный кардиосклероз у мужчин регистрировался, в 47,8% (96 случаев), а у женщин в 31,8% (107 случаев) ( $p = 0,001$ ). Однако постинфарктные аневризмы левого желудочка имели 9,9% мужчин (20 человек) против 2,2% женщин (7 человек),  $p < 0,001$ . В отношении случаев инфаркта миокарда существенных различий между женщинами и мужчинами не выявлено. Признаки хронического легочного сердца были

выявлены у 17,9% (36 случаев) мужчин и у 8,9% (30 случаев) женщин ( $p=0,018$ ). Кроме того, именно мужчины чаще страдали ХОБЛ – 31,8% (64 случая) против 16,9% (57 случаев) у женщин ( $p=0,001$ ).

Изучая имеющиеся у нехирургических пациентов нарушения ритма сердца, мы обнаружили статистически значимые различия между мужчинами и женщинами только в отношении постоянной формы фибрилляции предсердий. У женщин она регистрировалась в 36,5% – 123 случая, а у мужчин в 26,1% случаев – 52 случая ( $p=0,030$ ).

Таблица 16

Частота случаев ХСН в группе умерших пациентов с ТЭЛА, лечившихся в нехирургических отделениях (2003–2012 гг.)

ХСН	Мужчины, n=201; n/%	Женщины, n=337; n/%	Всего 2003–2012 гг., n=538; n/%
Наличие ХСН	179/89%	300/89%	479/89%
ХСН 1 стадии	59/29,4%	98/29,1%	157/29,2%
ХСН 2 стадии	113/56,2%	193/57,2%	306/56,9
ХСН 2А стадии	<b>49/24,5% *</b>	<b>108/32,1% *</b>	157/29,2%
ХСН 2Б стадии	64/31,7%	85/25,1%	149/27,7%
ХСН 3 стадии	7/3,4%	9/2,7%	16/2,9%
ХСН в стадии декомпенсации	63/31,3%	106/31,6%	169/31,5%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; *n* – абсолютные цифры; \* - статистически значимое различие между мужчинами и женщинами,  $p<0,05$ .

Все случаи ОНМК зафиксированы у пациентов, занимавших нехирургические койки. Дыхательная недостаточность также имела место преимущественно у терапевтических пациентов (таблица 16). Приём медикаментозных средств (КОК, ГЗТ), способствующих развитию тромбоэмболии, выявлен у 4 пациенток группы. Венозные тромбоэмболии в

анамнезе обнаружены у 24,7% пациентов (у 76 женщин и 57 мужчин). Различные новообразования выявлены у 132 человек (24,5%) в группе. В том числе доброкачественные новообразования – у 11,3% пациентов (61 человек), а злокачественные – у 13,2% (71 человек).

Среди лиц, лечившихся на терапевтических койках 20,5% (110 человек) имели ожирение различной степени выраженности. Индекс массы тела в группе составил  $31,61 \pm 9,95$  кг/м<sup>2</sup>. При этом ИМТ у женщин составил  $34,06 \pm 10,41$  кг/м<sup>2</sup>, у мужчин –  $29,39 \pm 9,20$  кг/м<sup>2</sup>. Случаи ожирения у женщин преобладали ( $p=0,041$ ). Ожирение 1 степени имели 38 человек, в том числе 10 мужчин и 28 женщин. Ожирение 2 степени имели 34 человек, в том числе 13 мужчин и 21 женщина. Ожирение 3 степени имели 38 человек, в том числе 6 мужчин и 32 женщины ( $p=0,023$ ). Данные о гендерных различиях ожирения у женщин и мужчин представлены в таблице 17. Согласно данным таблицы в группе женщин наиболее часто встречалось ожирение 3 степени, среди мужчин - ожирение 2 степени.

Таблица 17

Частота случаев ожирения в группе умерших пациентов с ТЭЛА, лечившихся в нехирургических отделениях (2003–2012 гг.)

Степени ожирения	Мужчины, $n=201$ ; $n/\%$	Женщины, $n=337$ ; $n/\%$	Всего, $n=538$ ; $n/\%$
Ожирение 1 степени ( $30,0 < \text{ИМТ} > 34,9$ кг/м <sup>2</sup> )	10/5%	28/8,4%	38/6,7%
Ожирение 2 степени ( $35,0 < \text{ИМТ} > 39,9$ кг/м <sup>2</sup> )	13/6,5%	21/6,3%	34/5,8%
Ожирение 3 степени ( $40$ кг/м <sup>2</sup> $\leq$ ИМТ)	<b>6/3% *</b>	<b>32/9,4% *</b>	38/6,7%
Всего	<b>29/14,5% *</b>	<b>81/24,1% *</b>	110/20,5%

Примечание: ИМТ – индекс массы тела;  $n$  – абсолютные цифры; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p < 0,05$ .

СД выявлялся у 33,3% женщин - 112 случаев и у 19,4% мужчин - 39 случаев ( $p=0,001$ ). В отношении диабета легкой и средней степени тяжести

не выявлено статистически значимых гендерных различий. СД тяжёлой степени зарегистрирован у 15,7% (53 случая) женщин и у 6% (12 случаев) мужчин ( $p=0,003$ ). Декомпенсация диабета в процессе госпитализации имела место у 14,5% (49 случаев) женщин и у 5% (10 случаев) мужчин ( $p=0,003$ ).

Идиопатическая ТЭЛА (2 случая) зарегистрирована именно у лиц, лечившихся на койках терапевтического профиля. При тщательном изучении анамнеза этих пациентов, а также имеющейся в историях болезни медицинской документации, в том числе данных предыдущих госпитализаций, выявить факторы риска ТЭЛА не удалось. Следует подчеркнуть, что им проводилось и генетическое обследование. У них не обнаружено мутаций, наиболее серьёзно влияющих на гемостаз в направлении патологического тромбообразования [163]. Среди отклонений выявлено лишь гетерозиготное носительство по PAI-I.

### **3.2.2.2. Хирургические пациенты с ТЭЛА и летальным исходом**

Среди умерших с диагностированной прижизненно и/или посмертно ТЭЛА 28,4% (213 человек) составили лица, госпитализированные в хирургические отделения. Средний возраст пациентов находился в пределах  $63,72 \pm 14,54$  лет. Из них 117 (54,9%) были женщины и 96 (45,1%) – мужчины. Возраст женщин составил  $65,05 \pm 15,01$  лет, возраст мужчин –  $61,89 \pm 13,74$  ( $p < 0,001$ ). В целом возраст старше 60 лет имели 131 человек (61,5%). Средняя длительность пребывания в пациентов в стационаре составила  $14,25 \pm 15,89$  койко-дней. Статистически значимых различий в отношении продолжительности госпитализации у женщин и мужчин не выявлено. Так, койко-день у женщин составил  $13,3 \pm 16,15$  суток, а у мужчин –  $15,55 \pm 15,53$ . При этом 86,9% пациентов (185 человек) имели постельный режим более 3 дней и лишь 13,1% (28 человек) палатный. Данные о распределении факторов риска у хирургических пациентов с ТЭЛА и летальным исходом представлены в таблице 18.

Таблица 18

Частота факторов риска развития ТЭЛА в группе умерших пациентов с тромбоэмболией, лечившихся в хирургических отделениях (2003–2012 гг.)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, n=96 n/%	Женщины, n=117; n/%	Всего 2003–2012 гг., n=213; n/%
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	2/2,1%	–	2/0,9%
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	1/1%	–	1/0,5%
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	1/1%	1/0,9%	2/0,9%
Объёмная операция	63/65,6%	64/54,7%	127/59,6%
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	–	–
ОНМК	–	–	–
Венозная тромбоэмболия в анамнезе	14/14,6%	17/14,5%	31/14,6%
Тромбофилия	–	–	–
Злокачественные онкологические заболевания	23/24%	31/26,5%	54/25,4%
Катетеризация центральной вены	66/68,8%	96/82,1%	162/76,1%
ХСН 2-3 стадии	36/37,5%	43/36,8%	79/37,1%
ДН	2/2,1%	6/5,1%	8/3,7%
ГЗТ	–	1/0,9%	1/0,5%
Беременность/постнатальный период	–	2/1,7%	2/0,9%
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Беременность/родовый период	–	2/1,7%	2/0,9%
Тромбофлебит	27/28,1%	42/35,9%	69/32,4%
Варикозные вены	4/4,1%	11/9,4%	15/7%

Таблица 18 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, <i>n</i> =96 <i>n</i> /%	Женщины, <i>n</i> =117; <i>n</i> /%	Всего 2003–2012 гг., <i>n</i> =213; <i>n</i> /%
Постельный режим более 3 дней	83/86,5%	102/87,2%	185/86,9%
Пожилой возраст	56/58,3%	75/64,1%	131/61,5%
Ожирение	16/16,7%	31/26,5%	48/22,6%
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	–	–	–

Примечание: *n* – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ВНК – вены нижних конечностей.

Среди пациентов, занимающих хирургические койки 132 человека (62%) имели факторы высокого риска развития ТЭЛА. У них были переломы костей бедра и голени, компрессионный перелом Th 10 позвоночника, протезирование коленного и тазобедренного суставов. Кроме того, 127 пациентам (59,6%) проводились объёмные оперативные вмешательства в процессе госпитализации. Катетеризация подключичной вены проводилась 76,1% пациентов (162 человека). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 63,4% пациентов (135 человек). ХСН 1 степени имела место у 33,4% (71 пациент), ХСН 2 степени – у 30% пациентов (2 А степени – у 17,9% (38 человек) и 2 Б у 12,1% (26 человек). ХСН 3 степени не зафиксировано. В исследуемой группе у женщин преобладали случаи ХСН 1 стадии. У мужчин случаи ХСН 1 и 2 стадии распределились равномерно (таблица 19).



Таблица 19

Частота случаев ХСН в группе умерших с ТЭЛА,  
лечившихся в хирургических отделениях (2003–2012 гг.)

ХСН	Мужчины, <i>n</i> =96 <i>n</i> /%	Женщины, <i>n</i> =117; <i>n</i> /%	Всего 2003–2012 гг., <i>n</i> =213; <i>n</i> /%
Наличие ХСН	58/60,4%	77/65,7%	135/63,4%
ХСН 1 стадии	29/30,2%	42/35,7%	71/33,4%
ХСН 2 стадии	29/30,2%	35/30%	64/30%
ХСН 2А стадии	12/12,5%	26/22,1%	38/17,9%
ХСН 2Б стадии	17/17,7%	9/7,9%	26/12,1%
ХСН 3 стадии	–	–	–
ХСН в стадии декомпенсации *	<b>19/20,5% *</b>	<b>11/9,5% *</b>	30/14,2%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; *n* – абсолютные цифры; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами,  $p < 0,05$ .

Декомпенсация ХСН выявлена у 14,2% (30 человек). При этом у мужчин случаи декомпенсации встречались чаще, чем у женщин ( $p=0,026$ ). Следует обратить внимание, что дилатация полостей левого желудочка, правого желудочка, правого предсердия также чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин, соответственно в 15,6% (15 случаев) против 4,3% (5 случаев), в 14,6% (14 случаев) против 2,6% (3); в 10,4% (10 случаев) против 1,7% (2 случая). Различия были статистически значимы,  $p=0,02$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,02$ , соответственно. В отношении дилатации левого предсердия существенных различий не выявлено. Также не найдено гендерных различий в отношении наличия постинфарктного кардиосклероза, инфаркта миокарда, аневризмы левого желудочка. В группе хирургических больных хроническая дыхательная недостаточность диагностирована у 3 человек (3,1%). Признаки хронического легочного сердца были выявлены у 6,6% пациентов (14 человек), значимых различий в распределении случаев между женщинами и

мужчинами не выявлено. ХОБЛ чаще страдали мужчины – 23,9% (23 случая) против 8,5% (10 случаев) у женщин ( $p=0,01$ ).

При изучении имеющихся у хирургических пациентов нарушений ритма сердца не обнаружено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами.

Приём медикаментозных средств (ГЗТ), способствующих развитию тромбозов, выявлен у 1 пациентки группы. Венозные тромбозы в анамнезе обнаружены у 14,6% пациентов (у 17 женщин и 14 мужчин). Различные новообразования выявлены у 78 человек в группе (36,6%). В том числе доброкачественные новообразования – у 11,3% пациентов (24 человека), а злокачественные – у 25,4 % (54 человек). Таким образом, в группе хирургических пациентов злокачественные новообразования встречались в 2,2 раза чаще, чем доброкачественные.

СД был выявлен у 34,2% женщин – 40 случаев и у 16,7% мужчин – 16 случаев ( $p=0,011$ ). В отношении диабета легкой и тяжелой степени, а также случаев его декомпенсации не обнаружено статистически значимых гендерных различий. СД средней степени зарегистрирован в 12% (14 случаев) у женщин и в 2,1% (2 случая) у мужчин ( $p=0,039$ ).

Тромбофлебит, сопровождавшийся тромбозом вен нижних конечностей, диагностирован у 69 человек (32,4%), в том числе в 28,1% (27 человек) у мужчин и в 35,9% (42 человека) – у женщин. Варикозное расширение вен голени и/или бедра выявлено у 15 хирургических пациентов, умерших с ТЭЛА. Следует, однако, обратить внимание, что по данным историй болезни у 11 из 15 пациентов с варикозной болезнью (73,3%) она сопровождалась минимальными проявлениями венозной недостаточности (ХВН 0–1 степени). Венозные тромбы в бассейне варикозно изменённых вен обнаружены в 46,6% случаев (у 7 пациентов). Таким образом, наличие варикозной патологии вен не являлось решающим и безусловным фактором тромбообразования в венах нижних конечностей.

В группе лиц, лечившихся в хирургических отделениях 22,6% (48 человек) имели ожирение различной степени выраженности, в том числе 27,4% (32 случая) женщин и 16,7% (16 случаев) мужчин ( $p=0,052$ ). ИМТ в группе составил  $28,71 \pm 7,26$  кг/м<sup>2</sup>. При этом у женщин ИМТ был равен  $29,39 \pm 7,66$  кг/м<sup>2</sup>, а у мужчин –  $27,5 \pm 6,38$  кг/м<sup>2</sup>. Ожирение 1 степени имели 18 человек, в том числе 7 мужчин и 11 женщин. Ожирение 2 степени имели 14 человек, в том числе 2 мужчин и 12 женщин. Ожирение 3 степени имели 16 человек, в том числе 7 мужчин и 9 женщин. Данные о наличии ожирения у женщин и мужчин представлены в таблице 20. Согласно данным таблицы в группе женщин наиболее часто встречалось ожирение 2 степени. Среди мужчин преобладали случаи ожирения 1 и 3 степени.

Таблица 20

Частота случаев ожирения в группе умерших с ТЭЛА,  
лечившихся в хирургических отделениях (2003–2012 гг.)

Степени ожирения	Мужчины, $n=96$ ; $n/\%$	Женщины, $n=117$ ; $n/\%$	Всего, $n=213$ ; $n/\%$
Ожирение 1 степени ( $30,0 < \text{ИМТ} < 34,9$ кг/м <sup>2</sup> )	7/7,3 %	11/9,4%	18/8,5%
Ожирение 2 степени ( $35,0 < \text{ИМТ} < 39,9$ кг/м <sup>2</sup> )	<b>2/2,1 % *</b>	<b>12/10,3%*</b>	14/6,6%
Ожирение 3 степени ( $40 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ}$ )	7/7,3%	9/7,7%	16/7,5%
Всего	16 /16,7%	32/27,4%	48/22,6%

Примечание: ИМТ – индекс массы тела;  $n$  – абсолютные цифры; статистически значимые различия между мужчинами и женщинами: \* –  $p \leq 0,05$ .

В группе хирургических пациентов четыре женщины с ТЭЛА занимали акушерские койки. У одной пациентки, имевшей тяжёлый гестоз и эклампсию, ТЭЛА развилась во время родов. У другой, имевшей врождённый порок сердца – дефект межпредсердной перегородки и сопутствующую ХСН в стадии декомпенсации с гидротораксом и

гидроперикардом, также во время родов. У двух женщин развитие тромбоэмболии произошло на 39–40 неделях беременности.

### 3.3.3. Особенности объема поражения русла легочной артерии у умерших с ТЭЛА

По объёму поражения и выключения из кровотока участков легочной артерии ТЭЛА принято делить на массивную – при выключении 75% русла легочной артерии и более, субмассивную – при выключении от 75% до 50% и сегментарную – при поражении менее 50% [127]. Распределение случаев тромбоэмболии согласно объёму поражения легочной артерии представлено в таблице 21. Наибольший удельный вес за исследуемый период наблюдения имела массивная ТЭЛА, составившая 47,4% всех случаев. Количество случаев субмассивной и сегментарной тромбоэмболии было близким и составило 25,3% и 27,3% соответственно.

Таблица 21

Распределение случаев ТЭЛА у умерших в стационарах г. Томска в зависимости от объёма эмболического поражения (2003–2012 гг.)

Годы	Объём эмболического поражения легочной артерии, n/%			Всего случаев, n/%
	Массивная	Субмассивная	Сегментарная, субсегментарная	
2003	25/32,5%	27/35%	25/32,5%	77/10,2%
2004	29/34,5%	31/36,9%	24/28,6%	84/11,2%
2005	34/41,5%	21/25,6%	27/32,9%	82/10,9%
2006	46/39,7%	31/26,7%	39/33,6%	116/15,4%
2007	37/44,6%	18/21,7%	28/33,7%	83/11,1%
2008	45/57,0%	18/22,8%	16/20,2%	79/10,5%
2009	35/59,3%	14/23,8%	10/16,9%	59/7,9%
2010	42/59,2%	16/22,5%	13/18,3%	71/9,5%
2011	39/68,4%	6/10,5%	12/21,1%	57/7,6%
2012	24/55,8%	8/18,6%	11/25,6%	43/5,7%
Всего	356/47,4%	190/25,3%	205/27,3%	751/100%

Следует обратить внимание на динамику массивной ТЭЛА. По итогам 10-летнего периода наблюдения в течение последних 8 лет она регулярно опережала количество случаев субмассивной тромбоэмболии и ТЭЛА мелких ветвей.

В процессе изучения локализации тромбов, выяснено, что при массивной ТЭЛА в 14 % (50 случаев) они находились в стволе и в области бифуркации легочной артерии, в 71,9% – в крупных ветвях легочной артерии (256 случаев). Однако необходимо обратить внимание, что у большинства лиц с поражением крупных артерий при патологоанатомическом исследовании находили тромбы по ходу этих сосудов в ветвях и более мелкого диаметра, т.е. имело место поражение артерий на всём протяжении. В 11,8% (42 случая) выявлено поражение только на уровне средних и мелких ветвей. В 2,2% (8 случаев) имело место поражение только мелких ветвей, но практически тотальное (рисунок 2). Оно было связано с рецидивирующим течением тромбоэмболии, и в ветвях легочной артерии присутствовали как свежие тромбы, так и тромбы разной степени организации.

При субмассивной ТЭЛА в 7,4% (14 случаев) были задействованы крупные ветви, в 51,5% (98 случаев) ветви среднего и мелкого калибра. В 41,1% (78 случаев) тромбы были только в мелких ветвях (Рис.3). При сегментарной ТЭЛА у 112 пациентов (54,6%) тромбы обнаружены в единичных ветвях среднего и мелкого калибра и, соответственно, в 45,4% (93 случая) – только в артериях мелкого калибра (Рис.4). Двухстороннее поражение ветвей легочной артерии встречалось закономерно чаще, чем одностороннее при массивном и субмассивном поражении (92% против 43,4%,  $p < 0,001$  и 62% против 43,4%,  $p = 0,025$ , соответственно).

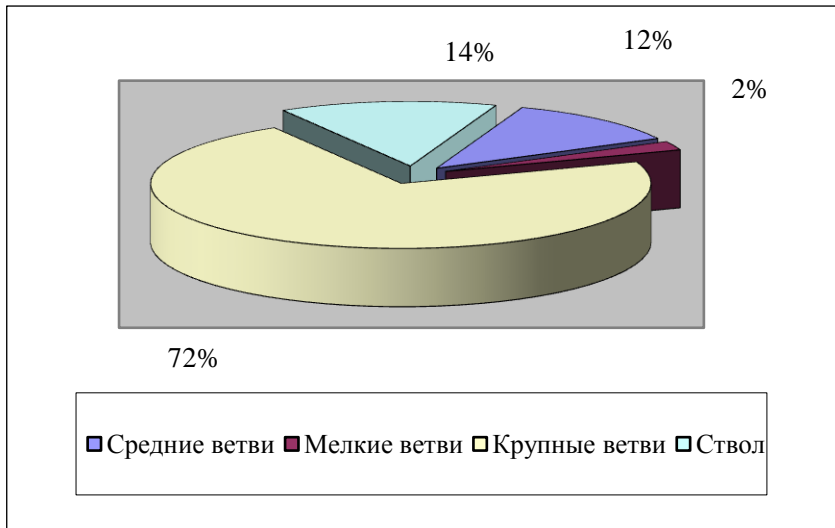


Рисунок 2. Распределение случаев массивной ТЭЛА в зависимости от размера эмболизированных ветвей легочной артерии.

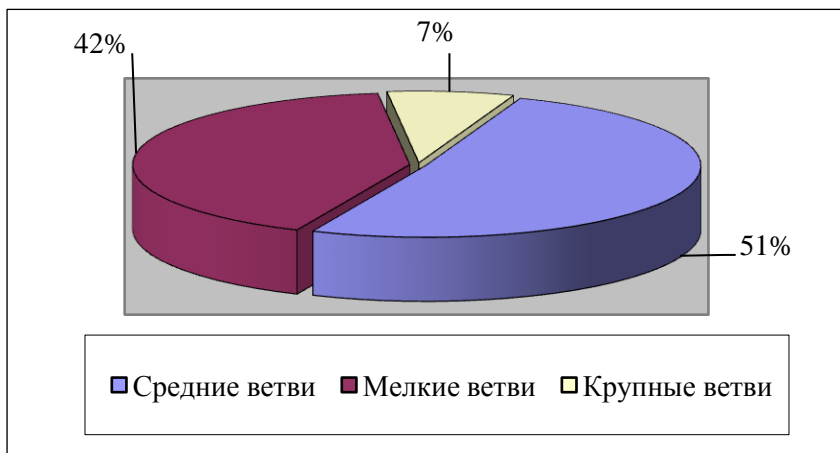


Рисунок 3. Распределение случаев субмассивной ТЭЛА в зависимости от размера эмболизированных ветвей легочной артерии.

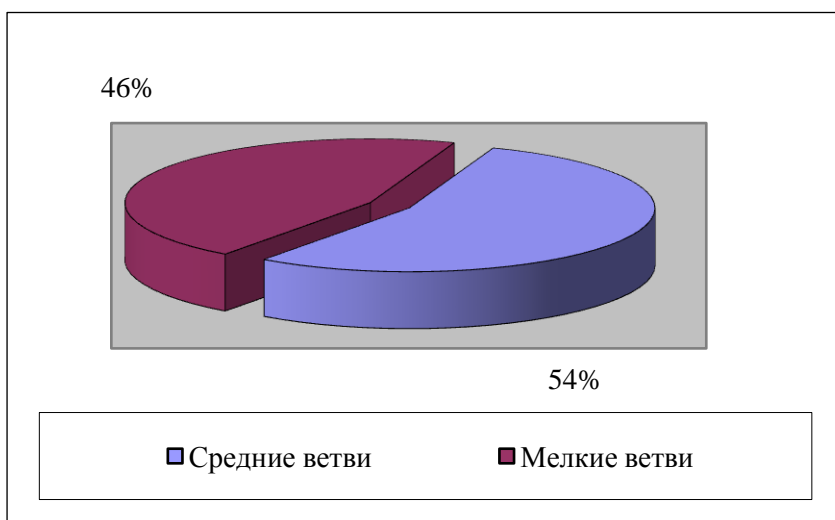


Рисунок 4. Распределение случаев сегментарной и субсегментарной ТЭЛА в зависимости от размера эмболизированных ветвей легочной артерии.

При анализе факторов риска в группах с различным объёмом поражения русла легочной артерией были выявлены некоторые особенности. По факторам высокого риска не было обнаружено значимых различий между группами. ОНМК у лиц с массивной ТЭЛА регистрировалось реже по сравнению с субмассивной и сегментарной (в 15,5% против 29%,  $p=0,001$  и против 26,2%,  $p=0,005$ , соответственно). Кроме того, оказалось, что у лиц с сегментарным объёмом поражения легочной артерии, по сравнению с массивным, преобладали случаи нарушений мозгового кровообращения по геморрагическому типу (2,4% против 6,5%,  $p=0,026$ ).

ХСН чаще встречалась у пациентов с массивной тромбоэмболией, по сравнению с субмассивной (79,1% против 87,6%,  $p=0,036$ ). При сопоставлении массивной и субмассивной эмболии с сегментарным поражением значимых отличий не выявлено. Рецидивирующее течение тромбоэмболии в случае массивного и субмассивного поражения наблюдалось чаще, по сравнению с сегментарным объёмом эмболии (29,6% и 23,9% против 5,5%,  $p<0,001$  в обоих случаях). При сравнении массивного и субмассивного поражения значимых различий в частоте рецидивов не выявлено.

Онкологические заболевания у лиц с массивной ТЭЛА регистрировались чаще, чем у лиц с сегментарной (в 29,6% против 5,5%,  $p=0,012$ ). Однако статистически значимых различий в отношении злокачественных новообразований между этими группами не выявлено.

Ожирение в целом также значимо чаще встречалось у лиц с массивной ТЭЛА, только при сравнении с сегментарной (55,9% против 36,6%,  $p=0,013$ ). В то же время в отношении ожирения 1, 2 степени существенных различий между тремя группами (массивной, субмассивной и сегментарной) не выявлено. Случаи ожирения 3 степени также преобладали у пациентов с массивной тромбоэмболией по сравнению с субмассивной и сегментарной (соответственно, 24,8% против 8,6%,  $p=0,019$  и 24,8% против 10%,  $p=0,05$ ).

Массивная эмболия чаще, чем сегментарная развивалась на фоне тромбофлебита вен нижних конечностей, хронической венозной недостаточности (13,1% против 4,8%,  $p=0,003$  и 5,1% против 1,2%,  $p=0,044$ , соответственно). В отношении других факторов риска не выявлено статистически значимых различий в группах с разным объёмом тромботического поражения легочной артерии.

### **3.3.4. Причины летального исхода в группе умерших с ТЭЛА. Вклад тромбоэмболии в летальный исход**

Нозологический анализ причин смерти в группе умерших с ТЭЛА показал, что эмболия – универсальное осложнение, развивающееся при различных и нередко далёких друг от друга по этиологии патологических состояниях.

По данным аутопсии у 55,8% пациентов (419 случаев) лёгочная эмболия признана непосредственной причиной смерти, а у 44,2% – явилась осложнением, усугубившим тяжесть течения основного заболевания (таблица 22). При этом статистически значимых различий в отношении распределения умерших с ТЭЛА в зависимости от причины летального исхода и возраста не выявлено. Как в группе умерших, летальный исход которых по данным аутопсии был обусловлен ТЭЛА, так и среди пациентов, причиной смерти которых стали другие заболевания, преобладали лица старше 60 лет.

Следует обратить внимание, что в группе умерших с ТЭЛА и у женщин, и у мужчин вклад тромбоэмболии в летальные исходы был наибольшим. На втором месте среди причин смерти у женщин были инсульт и острый инфаркт миокарда, а у мужчин – инфекционно-токсический шок (таблица 23).



Количество умерших с ТЭЛА в зависимости от причины  
летального исхода и возраста (2003–2012 гг.)

Причины летального исхода Возраст пациентов	ТЭЛА – причина летального исхода, <i>n</i> =419; <i>n</i> /%	Другие причины летального исхода, <i>n</i> =332; <i>n</i> /%	Всего 2003–2012 гг. <i>n</i> =751; <i>n</i> /%
До 30 лет	6/1,4%	2/0,6%	8/1,1%
30-39	21/5,0%	16/4,8%	37/4,9%
40-49	31/7,4%	24/7,2%	55/7,3%
50-59	64/15,3%	54/16,3%	118/15,7%
60-69	81/19,3%	76/22,9%	157/20,9%
До 60 лет	122/29,1%	96/28,9%	218/29%
60 и старше	297/70,9%	236/71,1%	533/71%
70 и старше	216/51,6%	160/48,2%	376/50,1%

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; *n* – абсолютные цифры.

Однако нами найдены статистически значимые различия по причинам летального исхода между мужчинами и женщинами только в отношении инфекционно-токсического шока (ИТШ) – 13,1% против 6,6%,  $p=0,001$ . Также выявились некоторые отличия причин смерти, связанные с профилем лечебных отделений. Пациенты нехирургических отделений значимо чаще имели летальный исход, обусловленный отёком мозга 13,6% против 4,2%,  $p<0,001$ ). У пациентов, лечившихся в хирургических отделениях значимо чаще, чем у нехирургических больных летальный исход был обусловлен ИТШ (16,4% против 6,3%,  $p=0,001$ ).

Таблица 23

## Причины летального исхода в группе умерших с ТЭЛА (2003–2012 гг.)

Причины летального исхода	Мужчины, n=297; n /%	Женщины, n=454; n /%	Всего 2003–2012 гг., n=751 n /%
ТЭЛА	159/53,5%	260/57,3%	419/55,8%
Отёк мозга с вклинением	30/10,1%	54/11,9%	84/11,2%
ОИМ/ОСН	31/10,4%	51/11,2%	82/10,9%
ИТШ	<b>39/13,1% ***</b>	<b>30/6,6% ***</b>	69/9,2%
ХСН	17/5,8%	27/5,9%	44/5,8%
Желудочно-кишечное кровотечение	6/2,1%	10/2,2%	16/2,1%
Злокачественные новообразования	6/2,1%	4/0,9%	10/1,4%
Полиорганная недостаточность	1/0,3%	8/2%	9/1,2%
ОДН	5/1,7%	–	5 /0,7%
ХПочН	1/0,3%	3/0,6%	4/0,5%
ХПН	1/0,3%	3/0,6%	4/0,5%
ДВС	1/0,3%	3/0,6%	4/0,5%
Диабетическая кома	–	1/0,2%	1/0,2%

Примечание: *n* – абсолютные цифры; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОИМ/ОСН – острый инфаркт миокарда или связанная с его развитием острая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИТШ – инфекционно-токсический шок, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ХПочН – хроническая почечная недостаточность, ХПН – хроническая печёночная недостаточность, ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания; статистически значимые различия между мужчинами и женщинами: \* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$ .

На основании протоколов патологоанатомических вскрытий были проанализированы имеющиеся данные о типе кровоснабжения сердца

умерших с ТЭЛА. Оказалось, что 42,7% пациентов имели смешанный тип кровоснабжения сердца, 55,7% – левый и 1,6% пациентов – правый тип.

### **3.3.5. Характеристика пациентов группы фатальной ТЭЛА**

Проанализированы истории болезни и протоколы вскрытия 419 пациентов с фатальной ТЭЛА, то есть тех пациентов, у которых ТЭЛА согласно патологоанатомическому заключению, стала основной причиной летального исхода. Распределение случаев в течение 10-летнего периода было неравномерным. При этом следует обратить внимание на его динамику. Если в 2003 году тромбоэмболия определена патологоанатомами основной причиной смерти в 49,4% случаев, то в 2012 году – в 67,4%. При этом абсолютное число случаев ТЭЛА за исследуемый период показывает некоторую тенденцию к снижению, хотя в целом имеет волнообразный характер (таблица 24, рисунок 5).

Необходимо подчеркнуть, что в целом в возрастной категории умерших до 60 лет пациенты, имевшие летальный исход именно вследствие развития тромбоэмболии составили 56% (таблицы 5, 6, 24). При этом среди лиц с фатальной ТЭЛА удельный вес пациентов в возрасте до 60 лет был равен 29,1% (122 человека).

Следует обратить внимание на то, что, как и в группе умерших с ТЭЛА в целом, график распределения случаев фатальной тромбоэмболии имеет правосторонний характер. При этом наибольшее их количество связано с возрастным интервалом 70–79 лет и продолжительностью госпитализации до 10 дней (таблица 24, рисунок 5).

Как и в группе умерших с ТЭЛА в целом, максимальное количество случаев фатальной тромбоэмболии зарегистрировано у мужчин в возрастном периоде 60–69 лет (30,8% от всех случаев у мужчин), а у женщин – в возрастном периоде 70–79 лет (41,5% от всех случаев у женщин). Вероятно, этот возрастной диапазон наиболее опасен в отношении развития летального

исхода ТЭЛА и нуждается в более тщательной интерпретации имеющихся у пациентов симптомов с точки зрения вероятности тромбоэмболии, а также в обязательном проведении многоуровневых профилактических мероприятий.

Таблица 24

Длительность пребывания в стационаре умерших с фатальной ТЭЛА с учётом возраста (2003–2012 гг.)

Возраст, годы / Количество дней	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и старше	Итого 2003–2012 годы
до 1 дня	3	7	8	17	18	25	19	97
1–5 дней	2	7	7	15	19	40	27	117
6–10 дней	1	1	7	12	17	30	9	77
11–15 дней	–	2	–	12	9	15	8	46
16–20 дней	–	–	3	1	8	13	8	33
21–25 дней	–	2	5	2	6	7	1	23
более 25 дней	–	2	1	5	4	10	4	26

В этой группе 28,9% (121 человек) лечившихся в хирургических отделениях и 71,1% (298 человек) – в нехирургических. Таким образом, среди лиц, лечившихся в хирургических отделениях, летальный исход был обусловлен развившейся ТЭЛА в 56,8% случаев, а среди лиц, лечившихся в нехирургических отделениях – в 55,4% случаев.

Нозологические формы и синдромы, на фоне которых развивалась фатальная тромбоэмболия представлены в таблице 25. Наиболее часто пациенты этой группы страдали ИБС (79,7%) и артериальной гипертонией (76,1%), сопровождавшимися сердечной недостаточностью различной степени тяжести. Более 40% имели заболевания лёгких и обширные воспалительные процессы. Статистически значимые гендерные особенности выявлены только в отношении наличия дилатационной кардиопатии, которая у мужчин с фатальной тромбоэмболией встречалась чаще, чем у женщин (5,9% против 0,8%,  $p=0,047$ ).

## Количество пациентов

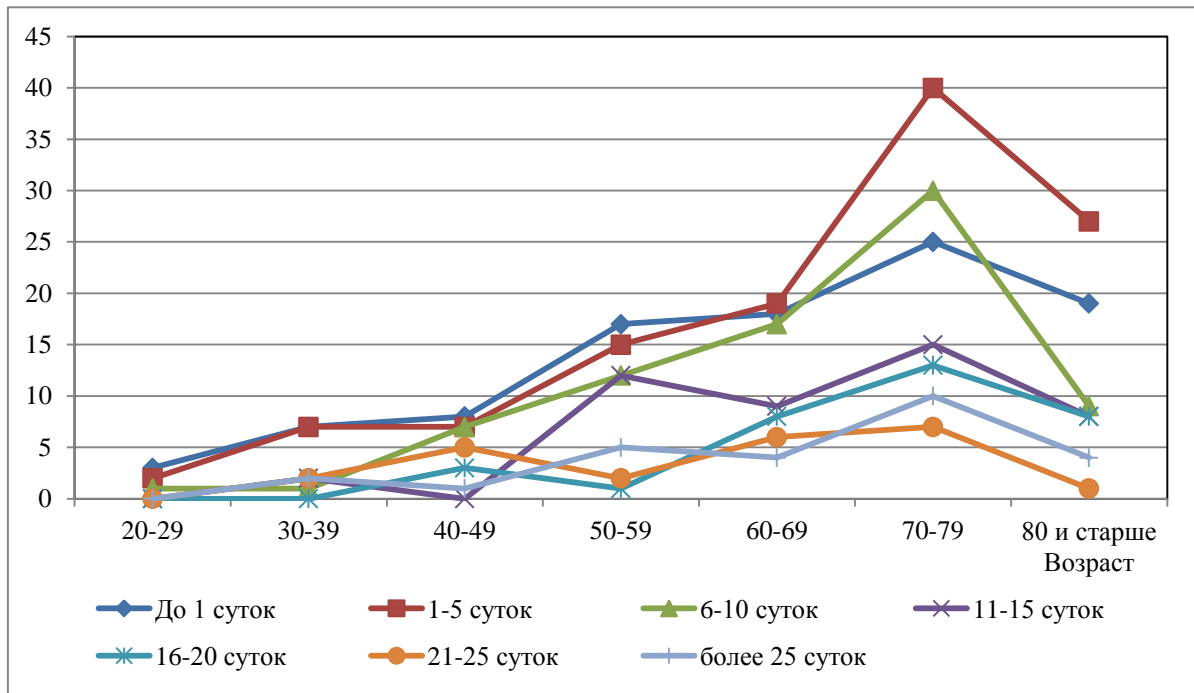


Рисунок 5. Распределение случаев фатальной ТЭЛА по количеству дней пребывания в стационаре и возрасту (2003–2012 гг.)

При изучении значимости указанных факторов в развитии фатальной ТЭЛА существенный вклад обнаружен только для показателей «наличие доброкачественных онкологических заболеваний» (ОШ=1,82; 95% ДИ [1,15–2,86],  $p=0,011$ ) и «ХВН» (ОШ=2,51; 95% ДИ [1,02–6,21],  $p=0,041$ ).

Таблица 25

Основные нозологические формы и синдромы/состояния у пациентов с фатальной ТЭЛА (2003–2012 гг.)

НФ и состояния	Мужчины, $n=169$ ; $n/\%$	Женщины, $n=250$ ; $n/\%$	Всего 2003–2012 гг., $n=419$ ; $n/\%$
ИБС	136/80,5%	198/79,2%	334 / 79,7%
ПИКС	68/40,2%	62/25%	130 / 31%
ОИМ	17/10,1%	25/10%	42/10,0%
Артериальная гипертония	122/72,2%	197/79%	319/76,1%

Таблица 25 (продолжение)

НФ и состояния	Мужчины, n=169; n/%	Женщины, n=250; n/%	Всего 2003–2012 гг., n=419; n/%
Пороки сердца	3/1,8%	16/6,4%	19/4,5%
врождённые	—	1/0,4%	1/0,2%
приобретённые	3/1,8%	15/6%	18/4,3%
Ревматическая болезнь сердца	3/1,8%	5/2%	8/1,9%
Инфекционный эндокардит	—	1/0,4%	1/0,2%
ФП	45/26,6%	82/32,8%	127/30,3%
постоянная	33/19,5%	68/27%	101/24,1%
пароксизмальная	12/7,1%	16/6,4%	28/6,7%
Экстрасистолия	13/7,7%	14/5,6%	27/6,4%
Блокада правой ножки пучка Гиса	—	14/5,6%	14/3,3%
Другие НРС	4/2,4%	11/4,4%	15/3,6%
Имплантация ЭКС	1/0,6%	4/1,6%	5/1,2%
Диффузный миокардит	1/0,6%	—	1/0,2%
ХСН 1-3 ст.	136/80,5%	198/79,2%	334/79,7%
В ст. декомпенсации	43/25,4%	59/23,6%	102/24,3%
Дилятационная кардиопатия	<b>10/5,9% *</b>	<b>2/0,8% *</b>	12/2,9%
СД 2 тип	43/25,4%	76/30,4%	119/28,4%
в ст. декомпенсации	15/8,9%	30/12%	45/10,7%
инсулинзависимый	6/3,6%	7/2,8%	13/3,1%
ОНМК	25/14,8%	36/14,4%	61/14,6%
Стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	2/1,2%	-	2/0,4%
Анемия	16/9,5%	31/12,4%	47/11,2%
Синдром Пиквика	—	—	—
Диссеминированный туберкулёз	—	—	—
Сепсис	—	—	—

Таблица 25 (продолжение)

НФ и состояния	Мужчины, $n=169$ ; $n/\%$	Женщины, $n=250$ ; $n/\%$	Всего 2003–2012 гг., $n=419$ ; $n/\%$
Клинические проявления тромбоза глубоких вен НК	32/18,9%	51/20,4%	83/19,8%
ХЛС	24/14,2%	24/9,6%	48/11,5%
Онкологические заболевания	52/30,8%	81/32,4%	133/31,7%
доброкачественные	21/12,4%	43/17,2%	64/15,3%
злокачественные	33/19,5%	41/16,4%	74/18%
Опийная наркомания	–	–	–
Постоянный кава-фильтр	1/0,6	1/0,4	2/1,2%
Заболевания лёгких в целом	82/48,5%	104/41,6%	186/44,4%
пневмония	3/1,8%	16/6,4%	19/4,5%
ХОБЛ	42/24,9%	44/17,6%	86/20,5%
Воспалительный процесс	78/46,2	100/40%	178/42,5%
ХВН	5/3%	18/7,2%	22/5,3%

Примечание: НФ – нозологические формы;  $n$  – абсолютные цифры; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ст. – стадия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛА – легочная артерия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ФП – фибрилляция предсердий; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, НК – нижние конечности; ХЛС – хроническое легочное сердце; \* - статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p < 0,05$ .

Данные о распределении сердечной недостаточности и степени её тяжести в группе фатальной ТЭЛА представлены в таблице 26. Как среди мужчин, так и среди женщин преобладали пациенты с ХСН 2 степени тяжести. При этом статистически значимых гендерных различий в отношении степени ХСН не выявлено.

Частота случаев ХСН в группе фатальной ТЭЛА (2003–2012 гг.)

ХСН	Мужчины, $n=169$ ; $n/\%$	Женщины, $n=250$ ; $n/\%$	Всего 2003–2012 гг., $n=419$ ; $n/\%$
Наличие ХСН	136/80,5%	198/79,2%	334/79,7%
ХСН 1 стадии	39/23,1%	54/21,6%	93/22,2%
ХСН 2 стадии	88/52,1%	133/53,2%	221/52,7%
ХСН 2А стадии	42/24,9%	85/34%	127/30,3%
ХСН 2Б стадии	45/26,6%	49/19,6%	94/22,4%
ХСН 3 стадии	9/5,3%	11/4,4%	20/4,8%
ХСН в стадии декомпенсации	43/25,4%	59/23,6%	102/24,3%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность;  $n$  – абсолютные цифры.

Распределение ожирения в зависимости от степени выраженности представлено в таблице 27. Существенные гендерные различия выявлены только в отношении ожирения 3 степени, которое значимо чаще встречалось у женщин. При этом в подгруппе мужчин преобладали случаи ожирения 1 степени, а в группе женщин – 3 степени.

Таблица 27

Частота случаев ожирения в группе фатальной ТЭЛА (2003–2012 гг.)

Степени ожирения	Мужчины, $n=169$ ; $n/\%$	Женщины, $n=250$ ; $n/\%$	Всего, $n=419$ ; $n/\%$
Ожирение 1 степени ( $30,0 < \text{ИМТ} > 34,9 \text{ кг/м}^2$ )	17/10,1 %	14/5,6%	31/7,4%
Ожирение 2 степени ( $35,0 < \text{ИМТ} > 39,9 \text{ кг/м}^2$ )	15/8,9%	29/11,6%	44/10,5%
Ожирение 3 степени ( $40 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ}$ )	<b>13/7,7% *</b>	<b>42/16,8% *</b>	55/13,1%
Всего	45/26,6%	85/34%	130 /31%



Примечание: ИМТ – индекс массы тела; *n* – абсолютные цифры; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами  $p \leq 0,05$ .

Проанализировано влияние на летальный исход ФР, предрасполагающих к развитию тромбоэмболии, согласно Рекомендациям ESC 2008г., в группе, где ТЭЛА стала основной причиной смерти (таблица 28). При изучении влияния факторов высокого риска развития тромбоэмболии, выявлено, что переломы костей бедра и голени повышают риск связанного с ТЭЛА летального исхода в 5,5 раза (ОШ=5,52; 95% ДИ [1,27–24,23],  $p=0,001$ ), однако факт наличия тромбов в венах бедра и голени в исследовании оказывал слабое влияние на развитие фатальной ТЭЛА (ОШ=1,38; 95% ДИ [1,22–1,56],  $p<0,001$ ).

При изучении влияния умеренных предрасполагающих ФР, выявлено, что рецидивирующее течение ТЭЛА повышало риск связанного с нею летального исхода в 2,9 раза (ОШ=2,89; 95% ДИ [1,99–4,20],  $p<0,001$ ). Среди незначительных ФР развития лёгочной эмболии выявлено, что тромбофлебит повышал риск летального исхода, обусловленного ТЭЛА, у исследуемого контингента больных в 2,6 раза (ОШ=2,60; 95% ДИ [1,46–4,64],  $p=0,001$ ).

В отношении наличия у пациентов ожирения не получено неоднозначных данных. Так, наличие ожирения, независимо от степени его выраженности увеличивало в 1,5 раза шансы летального исхода у лиц с тромбоэмболией (ОШ=1,52; 95% ДИ [1,18–1,95],  $p=0,001$ ). При этом не выявлено значимого влияния ожирения 1 и 2 степени на связанный с ТЭЛА летальный исход. Однако ожирение 3 степени повышало риск летального исхода почти в 3 раза (ОШ= 2,93; 95% ДИ [1,55–5,53],  $p<0,001$ ).

Не удалось выявить влияния ХСН, варикозной болезни вен нижних конечностей, а также предписанного медицинского режима на развитие летального исхода, обусловленного ТЭЛА. Количество пациентов, у которых легочная эмболия развилась на фоне беременности, приёма КОК, ГЗТ было небольшим, поэтому оценить влияние этих факторов на летальный исход не представлялось возможным.

Частота факторов риска развития тромбоза в группе фатальной ТЭЛА  
(2003–2012 гг.)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, $n=169$ ; $n/\%$	Женщины, $n=250$ ; $n/\%$	Всего 2003–2012 гг. $n=419$ ; $n/\%$
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	4/2,4%	6/2,4%	10/2,4%
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	–	–	–
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	1/0,6%	1/0,4%	2/0,5%
Объёмная операция	32/18,9%	46/18,4%	78/18,6%
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	2/0,8%	2/0,5%
ОНМК	25/14,8%	36/14,4%	61/14,6%
Рецидивирующее течение тромбоза	60/35,5%	69/27,6%	129/30,8%
Тромбофилия	1/0,6%	–	1/0,2%
Злокачественные онкологические заболевания	33/19,5%	41/16,4%	74/18%
Катетеризация центральной вены	146/86,4%	164/65,6%	310/74%
ХСН 2-3 стадии	97/57,4%	144/57,6%	241/57,5%
ДН	1/0,6%	2/0,4%	3/0,7%
ГЗТ	–	3/1,2%	3/0,7%
Беременность/постнатальный период	–	1/0,4%	1/0,2%
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Беременность/родовый период	–	2/0,8%	2/0,5%
Тромбофлебит	20/11,8%	34/13,6%	54/12,9%
Варикозная болезнь ВНК	4/2,4%	5/2%	9/2,1%
Постельный режим более 3 дней	141/83,4%	219/87,6%	360/85,9%
Пожилой возраст	115/68%	182/72,8%	297/70,9%

Таблица 28 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, $n=169$ ; $n/\%$	Женщины, $n=250$ ; $n/\%$	Всего 2003–2012 гг. $n=419$ ; $n/\%$
Ожирение	45/26,6%	85/34%	130/31%
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	<i>1/0,6%</i>	<i>1/0,4%</i>	<i>2/0,2%</i>

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ВНК – вены нижних конечностей.

При изучении факторов риска развития ТЭЛА в подгруппах мужчин и женщин существенных гендерных различий не выявлено. При этом обнаружено значимое влияние на связанный с ТЭЛА летальный исход у женщин перенесённого во время госпитализации оперативного вмешательства (ОШ=2,55; 95% ДИ [1,32–4,91]), а у мужчин наличия сахарного диабета (ОШ=1,88; 95% ДИ [1,08–3,26],  $p=0,033$ ) и дилатационной кардиопатии (ОШ=8,9; [1,15–69,42]  $p=0,019$ ).

В группе пациентов с фатальной ТЭЛА, то есть где ТЭЛА стала непосредственной причиной смерти, наибольший удельный вес закономерно приходился на массивную тромбоэмболию – 73,3%, развитие которой увеличивало риск смерти в 10,6 раза (ОШ=10,63; 95% ДИ [7,17–15,76]). Поражение крупного калибра ветвей легочной артерии также закономерно ассоциировалось с повышением риска летального исхода при тромбоэмболии (ОШ=7,08; 95% ДИ [4,91–10,18]). Двухстороннее поражение русла легочной артерии повышало шансы летального исхода в 1,5 раза (ОШ=1,5; 95% ДИ [1,32–1,80]). При наличии у пациентов клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей риск развития фатальной ТЭЛА увеличивался в 1,79 раза (ОШ=1,79; 95% ДИ [1,20–2,68]),  $p=0,004$ , что вероятно объясняется массивностью тромботических масс, способных вызвать клинические проявления ТГВ НК.

В то же время по нашим данным собственно субмассивное поражение практически не влияло на летальный исход, связанный с ТЭЛА (ОШ=0,33; 95% ДИ [0,22–0,49]). Одностороннее поражение артериальных сосудов левого либо правого лёгкого также было связано с низкими шансами летального исхода, обусловленного тромбоэмболией (ОШ=0,37; 95% ДИ [0,16–0,87] и ОШ=0,18; 95% ДИ [0,10–0,32], соответственно).

### **3.3.6. Вклад отдельных факторов в развитие фатальной ТЭЛА в разных возрастных группах (2003-2012 гг.)**

Мы предприняли попытку изучить влияние отдельных факторов, таких как жидкость в перикарде или в плевральных полостях, инфаркт миокарда и его локализация, постинфарктный кардиосклероз и его локализация, наличие аневризмы сердца и её локализации, клапанных пороков сердца, дилатационной кардиопатии, нарушений ритма, легочного сердца, источников тромбоэмболии, а также факторов, изложенных в таблицах 25–28 на развитие фатальной ТЭЛА, т.е. обусловленный тромбоэмболией летальный исход.

До настоящего времени ученые высказывают различные мнения в отношении того, какой возраст следует рассматривать в качестве фактора риска развития ТЭЛА. Возможно, эта дискуссия обусловлена неодинаковым вкладом отдельных факторов риска в развитие тромбоэмболии в разных возрастных группах. В связи с этим мы изучили значимость обсуждавшихся выше факторов в летальном исходе, обусловленном ТЭЛА, у лиц разного возраста. Результаты представлены в таблице 29.

Нами были выделены возрастные группы до 30 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет. Кроме того, мы определили значимость обсуждаемых факторов в летальном исходе, обусловленном ТЭЛА в группах до 60 лет, 60 лет и старше, 70 лет и старше. Выбор трёх последних групп связан с тем, что, с одной стороны, именно возрастной диапазон 60 лет и

старше предлагается Рекомендациями ESC 2008 г. в качестве ФР развития ТЭЛА. С другой стороны, согласно полученным нами данным, максимальное количество случаев тромбоэмболии, в том числе и фатальной приходится на возрастной интервал 70–79 лет, поэтому мы также изучили особенности действия указанных факторов в группе с возрастным диапазоном 70 лет и старше.

**Подгруппу до 30 лет** составили 8 человек, из которых у 6 летальный исход был обусловлен ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре в этой группе была наименьшей и составила  $2,43 \pm 1,1$  койко-дня. В связи с небольшим количеством пациентов в этой группе нам не удалось выявить влияние обсуждавшихся выше факторов на развитие фатальной тромбоэмболии, однако следует подчеркнуть, что 4 пациента из 6 с фатальной ТЭЛА имели ожирение, причём 3 – ожирение 3 степени. ИМТ в группе составил  $44,37 \pm 22,56$  кг/м<sup>2</sup>.

**Подгруппу от 30 до 39 лет** составили 37 человек, из которых у 21 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $10,60 \pm 12,71$  койко-дня. В этой возрастной подгруппе только развитие массивной тромбоэмболии и поражение крупных ветвей повышало риск летального исхода (ОШ=11; 95% ДИ [1,70–7,28];  $p < 0,001$  и (ОШ=3,75; 95% ДИ [1,08–13,07];  $p = 0,009$ ). У лиц этого возраста значимого влияния на летальный исход двухстороннего поражения ветвей легочной артерии, поражения ветвей среднего калибра, наличия тромбоза, сахарного диабета, варикозной болезни ВНК, ХВН не зарегистрировано. Также нам не удалось обнаружить статистически значимого влияния на летальный исход других обсуждавшихся выше факторов.

**Подгруппу от 40 до 49 лет** составили 55 человек, из которых у 31 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $11,81 \pm 12,24$  койко-дня. В этой подгруппе двухстороннее поражение ветвей легочной артерии и

тромбоэмболия крупных ветвей были связаны с повышенным риском летального исхода обусловленного ТЭЛА (ОШ=4,84; 95% ДИ [1,37–17,10];  $p<0,001$  и ОШ=4,76; 95% ДИ [1,67–13,59];  $p<0,001$ , соответственно). Также закономерно оказывало влияние на летальный исход развитие массивной тромбоэмболии (ОШ=13,77; 95% ДИ [2,03–9,31];  $p<0,001$ ). Согласно статистическим данным, нам не удалось обнаружить значимого влияния на развитие фатальной ТЭЛА других обсуждавшихся выше факторов, в том числе рецидивирующего течения тромбоэмболии.

**Подгруппу от 50 до 59 лет** составили 118 человек, из которых у 64 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $11,08 \pm 12,93$  койко-дня. Массивное поражение и тромбоэмболия крупных ветвей в этой группе пациентов также закономерно ассоциировались с повышенным риском летального исхода ТЭЛА (ОШ=19,45; 95% ДИ [5,67–7,38];  $p<0,001$  и ОШ=14,05; 95% ДИ [3,59–54,93];  $p<0,001$ , соответственно). Рецидивирующее течение тромбоэмболии в 4 раза повышало риск летального исхода в этой возрастной группе (ОШ=5,21; 95% ДИ [1,41–19,22];  $p=0,010$ ). Также увеличивало шансы на развитие фатальной лёгочной эмболии двустороннее поражение ветвей легочной артерии (ОШ=2,77; 95% ДИ [1,40–5,47];  $p<0,001$ ). Кроме того, наличие клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей у этой категории больных было связано с повышенным риском летального исхода, обусловленным эмболией (ОШ=4,72; 95% ДИ [1,17–19,18];  $p=0,036$ ). Также в этой группе обнаружилось влияние на летальный исход доброкачественных новообразований. При этом следует заметить, что именно у пациенток относящихся к этому возрастному интервалу зарегистрировано наибольшее количество миом матки. В отношении ожирения, ХСН, профиля коек, пола, наличия фибрилляции предсердий, онкопатологии, переломов костей нижних конечностей и других, перечисленных выше факторов не найдено статистически значимого влияния на развитие фатальной ТЭЛА.

**Подгруппу от 60 до 69 лет** составили 157 человек, из которых у 81 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $8,68 \pm 8,59$  койко-дня. Массивное поражение и тромбоэмболия крупных ветвей в этой группе закономерно были связаны с повышенным риском обусловленного эмболией летального исхода (ОШ=8,06; 95% ДИ [4,25–17,41];  $p < 0,001$  и ОШ=5,87; 95% ДИ [3,03–11,36];  $p < 0,001$ , соответственно). Однако не обнаружено влияния двухстороннего тромбоэмболического поражения лёгких на летальный исход в этой возрастной группе. Рецидивирующее течение тромбоэмболии более, чем в 6 раз увеличивало связанный с ТЭЛА риск смерти (ОШ=6,48; 95% ДИ [2,41–17,40];  $p < 0,001$ ). Кроме того, выявлено статистически значимое влияние сахарного диабета тяжёлого течения на развитие фатальной эмболии у лиц в возрастном диапазоне 60-69 лет (ОШ=5,33; 95% ДИ [1,24–22,938];  $p < 0,001$ ). Показатели, характеризующие ожирение имели пограничные значения ( $p = 0,053$ ). Не найдено существенного влияния тромбофлебита, наличия клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей, а также других, перечисленных выше факторов на летальный исход, связанный с тромбоэмболией у этой категории больных.

Также мы изучили наличие возможных особенностей в отношении факторов, способствующих развитию летальной ТЭЛА у лиц до 60 лет, старше 60 лет и старше 70 лет.

**Подгруппу в возрасте до 60 лет** составили 218 человек, из которых у 122 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $10,97 \pm 12,41$  койко-дня. Наличие ожирения в целом увеличивало риск смертельной тромбоэмболии в 1,8 раза (ОШ=1,84; 95% ДИ [1,13–3,01];  $p = 0,009$ ), а ожирение 3 степени повышало риск уже в 4 раза (ОШ=4,37; 95% ДИ [1,06–18,06];  $p = 0,027$ ). Двухстороннее тромбоэмболическое поражение ветвей легочной артерии и рецидивирующее течение также увеличивало в этой группе риск летального исхода, обусловленного ТЭЛА (ОШ= 2,96; 95% ДИ [1,79–4,91];  $p < 0,001$  и ОШ=2,96;

95% ДИ [1,79–4,91];  $p < 0,001$ ). Закономерно увеличивали шансы на фатальную ТЭЛА массивное поражение сосудов лёгких и наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии (ОШ=16,81; 95% ДИ [6,45–43,81];  $p < 0,001$ ; ОШ=7,48; 95% ДИ [3,66–15,28];  $p < 0,001$ ). Клинические проявления ТГВНК также были связаны с летальным исходом тромбоэмболии (ОШ=3,36; 95% ДИ [1,38–8,20];  $p < 0,003$ ). Нам не удалось выявить влияние других исследуемых факторов на развитие летальной ТЭЛА.

**Подгруппу в возрасте 60 лет и старше** составили 533 человека, из которых у 297 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $8,74 \pm 11,38$  койко-дня. Ожирение в целом практически не повышало шансы на летальный исход ТЭЛА (ОШ=1,38; 95% ДИ [1,04–1,88];  $p = 0,028$ ), однако ожирение 3 степени сохраняло значимое влияние на него (ОШ=2,56; 95% ДИ [1,24–5,25];  $p = 0,011$ ). Рецидивирующее течение способствовало летальному исходу, обусловленному ТЭЛА в этой подгруппе (ОШ=3,34; 95% ДИ [2,15–5,17];  $p < 0,001$ ). Закономерно увеличивали шансы на фатальную ТЭЛА массивное поражение сосудов лёгких и наличие тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии (ОШ=9,31; 95% ДИ [6,05–14,32];  $p < 0,001$ ; ОШ=6,89; 95% ДИ [4,51–10,53];  $p < 0,001$ ). Наличие тромбофлебита также повышало риск летального исхода тромбоэмболии (ОШ=3,17; 95% ДИ [1,41–7,14];  $p = 0,004$ ). Статистически значимого влияния других факторов, в том числе, клинического проявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей в этой группе не выявлено. Возможно, это объясняется более часто встречающимися отёками и болями в нижних конечностях по другим причинам, не связанным с тромбозом вен в этой возрастной группе, в связи с чем один из характерных признаков окклюзирующего тромбоза вен – отёчный синдром врачи интерпретировали другими заболеваниями.

**Подгруппу в возрасте 70 лет и старше** составили 376 человек, из которых у 216 летальный исход был связан с ТЭЛА. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у них составила  $8,77 \pm 12,56$



койко-дня. У пациентов этой группы мы не нашли статистически значимого вклада в летальный исход как самого факта наличия ожирения, так и ожирения 3 степени. Закономерно увеличивали шансы на фатальную ТЭЛА массивное поражение сосудов лёгких и наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии (ОШ=9,73; 95% ДИ [5,65–16,76];  $p<0,001$ ; ОШ=7,58; 95% ДИ [4,37–13,15];  $p<0,001$ ). Рецидивирующее течение эмболии и наличие тромбофлебита также повышали риск летального исхода, обусловленный ТЭЛА (ОШ=2,60; 95% ДИ [1,59–4,27];  $p<0,001$  и ОШ=3,62; 95% ДИ [1,26–10,47];  $p<0,001$ ). Статистически значимого влияния других исследуемых факторов в этой группе не выявлено.

Наличие тромбов в венах бедра и голени по любой причине практически не повышало риск летального исхода в группе лиц с фатальной ТЭЛА в выделенных возрастных подгруппах и имело близкие значения к показателю в группе фатальной ТЭЛА в целом (ОШ=1,38; 95% ДИ [1,22–1,56];  $p<0,001$ ). Влияния на летальный исход тромботического поражения средних ветвей также не выявлено ни в одной возрастной группе.

### Вклад отдельных факторов в развитие фатальной ТЭЛА в разных возрастных группах (2003-2012 гг.)

Факторы \ Возраст	30-39 n=21	40-49 n=31	50-59 n=64	60-69 n=81	До 60 лет n=122	60и старше n=297	70и старше n=216	Всего n=419
Ожирение	–	–	–	–	ОШ=1,84; ДИ [1,13-3,01] **	ОШ=1,38; ДИ [1,04-1,88] *	–	ОШ=1,52; ДИ [1,18-1,95] ***
Ожирение 3 ст.	–	–	–	–	ОШ=4,37; ДИ [1,06-18,06] *	ОШ=2,56; ДИ [1,24-5,25] *	–	ОШ= 2,93; ДИ [1,55-5,53] ***
Двухсторонняя ТЭЛА	–	ОШ=4,84; ДИ [1,37-17,10]***	ОШ=2,77; ДИ [1,40-5,47] ***	–	ОШ=2,96; ДИ [1,79- 4,91] ***	ОШ=1,32; ДИ [1,14 - 1,58]; ***	ОШ=1,36; ДИ [1,14 - 1,62] ***	ОШ=1,54; ДИ [1,32-1,80] ***
Рец. течение	–	–	ОШ=4,05; ДИ [1,25-13,03] **	ОШ=6,48; ДИ [2,41-17,40] ***	ОШ=2,26; ДИ [1,08 - 4,56] ***	ОШ=3,34; ДИ [2,15 - 5,17] ***	ОШ=2,60; ДИ [1,59 - 4,27] ***	ОШ=2,89; ДИ [1,99-4,20]; ***
Массивная ТЭЛА	ОШ=11; ДИ[1,70-7,28] ***	ОШ=13,77; ДИ [2,03-9,31] ***	ОШ=19,45; ДИ [5,67-7,38] ***	ОШ=8,60; ДИ [4,25-17,41]; ***	ОШ=16,81; ДИ [6,45 - 43,81] ***	ОШ=9,31; ДИ [6,05 - 14,32] ***	ОШ=9,73; ДИ [5,65 - 16,76] ***	ОШ=10,63; ДИ [7,17-15,76] ***
Поражение КВ	ОШ=3,75; ДИ [1,08-13,07] **	ОШ=4,76; ДИ [1,67-13,59] ***	ОШ=14,05; ДИ [3,59-54,93] ***	ОШ=5,87; ДИ [3,03-11,36] ***	ОШ=7,48; ДИ [3,66- 15,28] ***	ОШ=6,89; ДИ [4,51 - 10,53] ***	ОШ=7,58; ДИ [4,37 - 13,15] ***	ОШ=7,08; ДИ [4,91-10,18] ***
Клинические проявленияТГВ НК	–	–	ОШ=4,72; ДИ [1,17-19,18]; *	–	ОШ=3,36; ДИ [1,38 - 8,20] **	–	–	ОШ=1,79; ДИ [1,20-2,68] **
Тромбофлебит	–	–	–	–	–	ОШ=3,17; ДИ [1,41 - 7,14] **	ОШ=3,62; ДИ [1,26 - 10,47] *	ОШ=2,6; ДИ [1,46-4,64] **
СД 2 типа тяжёлой ст.	Не было случаев	–	–	ОШ=5,33; ДИ [1,24-22,93] ***	–	–	–	–
Переломы костей БИГ	–	Не было случаев	–	Не было случаев	–	–	–	ОШ=5,60; ДИ [1,27-24,23]**
Доброкачественные новообразования	Не было случаев	–	ОШ=1,48; ДИ [1,01-5,04] *	–	–	–	–	ОШ=1,8; ДИ [1,15-2,86]*

Примечания: КВ – крупные ветви; ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; СД– сахарный диабет; БИГ – бедро и голень; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

### 3.3.7. Источники ТЭЛА у лиц с летальным исходом

При изучении данных патологоанатомических протоколов и историй болезни умерших с ТЭЛА, венозный и внутрисердечный тромбоз, послуживший источником эмболии, выявлен в 706 случаях (94%) из 751. В группе лиц с известными источниками тромбообразования основным был тромбоз в системе НПВ (71,8%; 507 человек), что соответствует данным других авторов [198, 167, 204, 197, 440]. В том числе тромбоз вен нижних конечностей составил 66,3% случаев (468 человек) и в 5,5% случаев (39 человек) источником эмболии был тромбоз вен малого таза. Тромбоэмболия из правых камер сердца выявлена в 182 случаях (25,8%). В 2,4% случаев (17 человек) источником эмболии были ветви верхней полой вены (ВПВ). Несмотря на явное преобладание в группе умерших терапевтических пациентов (71,6%), среди лиц с тромбоэмболией из ВПВ и из вен малого таза более половины лечились в хирургических отделениях (58,8% (10 человек) и 69,2% (27 человек), соответственно). В то же время 78,6 % больных с тромбоэмболией из правых отделов сердца (143 человека) лечились на койках терапевтического профиля. В контексте этих данных удалось выявить статистически значимые различия в отношении профиля коек и ТЭЛА из ушка правого предсердия. Этот источник тромбоэмболии был более характерен для терапевтических пациентов, по сравнению с хирургическими (26,8% (144 человека) против 18,3% (39 человек);  $p=0,033$ ). У пациентов с источником тромбов в правом предсердии и правом желудочке таких различий выявить не удалось.

В подгруппе лиц с эмболией из вен нижних конечностей 71,8% (336 человек) лечились в нехирургических отделениях. Однако значимых различий в отношении профиля коек среди этих пациентов нами не обнаружено.

Следует подчеркнуть, что у пациентов с источником ТЭЛА в венах нижних конечностей клинические проявления тромбоза обнаруживались лишь в 24,1% случаев (113 человек), что соответствует данным литературы [11, 204]. При этом клинические проявления ТГВ НК повышали риск связанного с ТЭЛА летального исхода (ОШ=1,79; 95% ДИ [1,20–2,68];  $p=0,004$ ). Однако нам не удалось обнаружить статистически значимого влияния источников первичного тромбообразования на развитие массивной эмболии или летальный исход.

### **3.3.8. Клинические проявления и течение тромбоэмболии в группе умерших с ТЭЛА**

Наиболее частыми клиническими симптомами тромбоэмболии в группе умерших были немотивированная одышка, нарастающая при физической нагрузке, тахикардия, бледность кожных покровов и общая слабость. При этом мы не нашли значимых связей между наличием этих симптомов и объёмом поражения сосудистого русла, калибром поражённых артерий и источником ТЭЛА (таблица 30).

Общая слабость и одышка были самыми ранними симптомами и сохранялись в той или иной степени у большинства пациентов с массивной ТЭЛА вплоть до летального исхода. У лиц с сегментарной и субсегментарной ТЭЛА одышка и общая слабость присутствовали от нескольких часов до 1–2 дней.

У большинства пациентов с массивной, субмассивной и сегментарной ТЭЛА имела место тахикардия с ЧСС до 126 в минуту, которая у лиц с сегментарным и субсегментарным поражением была менее выраженной. Артериальная гипотензия зафиксирована у 41% пациентов с массивной ТЭЛА, причём в 23,6% случаев имели место повторные эпизоды гипотонии сопровождавшиеся потерей сознания. В группах с субмассивной, а также с сегментарной и субсегментарной ТЭЛА эпизоды гипотонии и потери

сознания возникали на фоне острого инфаркта миокарда и распространённых воспалительных процессов в лёгких или в брюшной полости.

Таблица 30

Клинические симптомы ТЭЛА у госпитализированных пациентов  
с летальным исходом (2003–2012 гг.)

Клинические симптомы \ Объем поражения легочной артерии	Массивное поражение, n=356; n/%	Субмассивное поражение, n=190; n/%	Сегментарное поражение и менее, n=205; n/%
Сердечно-сосудистые			
Боли за грудиной	108/30,3	42/22,1	9/4,4
Бледность кожных покровов	246/69,1	137/72,1	107/52,2
Набухание шейных вен	99/27,8	15/7,9	5/2,4
Тахикардия более 90 в мин	288/80,9	156/82,1	110/53,7
Артериальная гипотензия	146/41	30/15,8	18/8,8
Нарушение ритма сердца	85/23,9	30/15,8	40/19,5
Акцент 2 тона над ЛА	81/ 22,8	23/12,1	–
Легочно-плевральные			
Боли в грудной клетке	116/32,6	73/38,4	100/48,7
Одышка	305/85,1	156/82,1	135/65,9
Цианоз лица, шеи	89/25	42/22,1	35/17,1
Кашель	47/13,2	95/50	107/52,2
Кровохарканье	52/14,6	73/38,4	31/15,1
Шум трения плевры	36/10,1	70/36,8	27/13,2
Влажные хрипы при аускультации лёгких	70/19,7	98/51,6	108/52,7
Церебральные			
Потеря сознания	140/39,3	29/15,3	1/0,5
Головокружение	160/44,9	48/25,3	21/10,2

Таблица 30 (продолжение)

Клинические симптомы \ Объем поражения легочной артерии	Массивное поражение, n=356; n/%	Субмассивное поражение, n=190; n/%	Сегментарное поражение и менее, n=205; n/%
Другие			
Повышение температуры тела	152/42,7	110/57,9	92/44,9
Клинические признаки ТГВ НК	66/18,5	27/14,2	20/9,8
Общая слабость	343/96,3	121/63,7	100/48,8

Примечание: *n* – абсолютные цифры; ТГВ НК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Клинические признаки правожелудочковой недостаточности и лёгочной гипертензии в виде набухания шейных вен, акцента 2 тона над легочной артерией наблюдались преимущественно у лиц с массивным поражением легочной артерии.

Болевой синдром встречался в трёх вариантах – в виде интенсивных загрудинных болей волнообразного характера, эпизодических острых колющих болей в левой части грудной клетки и острых колющих болей плеврального характера, имеющих чёткую связь с дыханием. Первый вариант болей был более характерен для лиц с массивной ТЭЛА, третий – для лиц с сегментарным и субсегментарным поражением, второй встречался во всех трёх группах без явного предпочтения и был, вероятно, обусловлен экстрасистолической аритмией.

Развитие инфаркт-пневмонии наблюдалось в 45,9% случаев у больных с сегментарным поражением, в 41,6% случаев у больных с субмассивным поражением и в 17,1% у лиц с массивным поражением легочной артерии.

Клинические проявления тромбоза вен бедра и голени диагностированы у 15,1 % пациентов в группе умерших, то есть у 24,1 % лиц с выявленным

при патологоанатомическом исследовании тромбозом вен нижних конечностей.

В зависимости от выраженности различных симптомов в клинической картине ТЭЛА можно было выделить: синдром острых циркуляторных расстройств (бледность кожных покровов, боли за грудиной, нарушения ритма сердца, признаки острого легочного сердца, набухание шейных вен, артериальная гипотензия и тахикардия), лёгочно-плевральный (одышка, плевральные боли, шум трения плевры, цианоз лица и шеи, кашель, кровохарканье) и церебральный (потеря сознания, головокружение) синдромы. Клиническая картина ТЭЛА во всех трёх группах, как правило, складывалась из сочетания нескольких представленных в таблице 30 синдромов. Она была наиболее яркой у лиц с массивной ТЭЛА, в группе которых всегда присутствовали проявления синдрома острых циркуляторных расстройств.

Рецидивирующее течение тромбоэмболии наблюдалось в 21,9% случаев, в том числе у 15,7% лиц с массивной ТЭЛА, у 33,7% лиц с субмассивным и у 21,5% – с сегментарным поражением.

### **3.3.9. Лабораторные и инструментальные исследования в группе умерших с ТЭЛА**

Несомненно, отправной точкой в диагностике ТЭЛА является клиническая картина заболевания, однако в дальнейшем важнейшая роль в её верификации принадлежит лабораторным и инструментальным методам исследования. По данным нашего Регистра исследование D-димера проводилось 11 пациентам у 7 из которых впоследствии диагностирована массивная ТЭЛА, у 2 – субмассивная и у 2 – сегментарная. Во всех случаях использовался полуколичественный метод определения показателя. При этом, несмотря на положительные результаты теста, диагноз тромбоэмболии был поставлен 7 пациентам.

Пациентам этой группы проводились также клинические анализы крови с определением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, биохимические исследования крови с определением креатинина, глюкозы, трансаминаз, определялись показатели гемостаза – фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, МНО. Однако поскольку перечисленные лабораторные показатели делались силами лабораторий тех стационаров города, куда поступали больные, мы посчитали нецелесообразным анализировать их результаты (за исключением D-димера и МНО) ввиду использования разных реактивов и технологий при их определении.

По данным Регистра врачами стационаров широко использовались рутинные методы диагностики, не обладающие необходимой чувствительностью и специфичностью, но позволяющие быстро получить косвенные данные о возможной тромбоэмболии у пациента. Так, несмотря на внедрение высокоинформативных и дорогостоящих методов исследования (ангиопульмонография, МСКТ-ангиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия), серьёзную помощь в диагностике ТЭЛА по-прежнему оказывала ЭКГ, как один из наиболее доступных методов исследования в клинической практике. Возможности этого метода, к сожалению, ограничены. По данным разных авторов характерные изменения на ЭКГ при развитии тромбоэмболии регистрируются в 50-86% случаев [163, 432]. Нами были изучены ЭКГ у 697 пациентов. У 523 (75%) из них при развитии ТЭЛА были обнаружены изменения (таблица 31).

ЭКГ-признаки ФП встречались в целом у 242 человек, при этом на фоне ТЭЛА у 44 развилась пароксизмальная ФП. Постоянная форма ФП зарегистрирована у 198 пациентов. Блокада правой ножки пучка Гиса в процессе госпитализации появилась у 25 пациентов (таблица 8). Диагностическая ценность ЭКГ значительно возростала при оценке её в динамике и сопоставлении данных электрокардиограммы с анамнезом, клиническими симптомами и результатами других лабораторных и инструментальных методов исследования.



Таблица 31

Изменения ЭКГ у умерших с ТЭЛА в стационарах г.Томска  
(2003–20012гг.)

Изменения ЭКГ \ Объем поражения легочной артерии	Массивное поражение <i>n</i> =356; <i>n</i> %	Субмассивное поражение, <i>n</i> =190; <i>n</i> %	Сегментарное поражение и менее, <i>n</i> =205; <i>n</i> %
Синдром S <sub>I</sub> Q <sub>III</sub>	112/31,5	21/11,1	–
Признаки острой перегрузки правого желудочка	251/70,5	84/44,2	17/8,3
Отрицательный T <sub>V1-3</sub>	96/27	45/23,7	–
P-pulmonale	29/8,2	19/10	3/1,5
Переходная зона в V5-V6	253/71,1	93/48,9	25/12,2
Синусовая тахикардия	278/78,1	131/68,9	116/56,6
Фибрилляция предсердий	158/44,4	29/15,3	15/7,3
Экстрасистолическая аритмия	15/4,2	10/5,3	12/5,9
Признаки острой коронарной недостаточности	94/26,4	21/11,1	–
Изменения отсутствовали	30/8,4	52/27,4	92/44,9

Примечание: *n* – абсолютные цифры.

Не удалось провести анализ 54 ЭКГ, поскольку время нахождения пациентов в стационаре с момента их поступления на госпитализацию до развития летального исхода составило 5–25 минут и запись ЭКГ была невозможна.

Суждения о диагностической значимости рентгенографии грудной клетки в верификации ТЭЛА также достаточно противоречивы. Однако при отсутствии возможности провести пациенту более специфические исследования, позволяющие точно идентифицировать ТЭЛА, врачи использовали рентгенографию достаточно часто. Нами проанализированы

данные рентгенографий органов грудной клетки у 657 пациентов. Патологические изменения на рентгенограммах органов грудной клетки выявлены у 344 пациентов. С помощью рентгенографии были выявлены признаки инфаркта лёгкого у 206 пациентов (29,6%) с субмассивной и сегментарной ТЭЛА. Высокое стояние купола диафрагмы выявлено у 25% (164) пациентов. Оно встречалось практически одинаково в группах с разным объёмом поражения русла легочной артерии. В то же время рентгенологические признаки дилатации правых отделов сердца и увеличение диаметра легочного ствола выявлялись в основном при массивной эмболии с локализацией тромбов в главных ветвях, области бифуркации и стволе.

Не удалось провести анализ 45 рентгенограмм, поскольку время нахождения пациентов в стационаре с момента их поступления на госпитализацию до развития летального исхода составило 5–25 минут и использование рентгенографии было невозможно. В 9 случаях рентгенографическое исследование лёгких пациентам не назначалось лечащими врачами, несмотря на достаточную продолжительность их пребывания в стационарах.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия выполнена 10 пациентам, а МСКТ-ангиография с контрастированием легочной артерии – двум. При этом только 4 пациента поступили в стационары, где проведение этих исследований было возможно. В остальных случаях их проводили в других учреждениях.

Мы посчитали целесообразным проанализировать оказание медицинской помощи на госпитальном этапе пациентам с ТЭЛА согласно действующим стандартам и Рекомендациям [137, 138, 159, 315]. Согласно представленным данным в соответствии со стандартами и Рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ТЭЛА было обследовано 12 человек. Все они госпитализировались в стационары в период с 2010 по 2012 гг. Однако необходимо обратить внимание, что большинство пациентов

группы с летальным исходом имели постельный режим, 127 были прооперированы в процессе госпитализации (за период с 2010 по 2012 гг. – 23), поэтому транспортировка их в другие учреждения для проведения специальных исследований была проблематичной. Следует также подчеркнуть, что результаты теста с D-димером, проведённого в ближайшие дни после операции или тяжёлой травмы могут скорее запутать врача, чем помочь в диагностике тромбоза, поэтому их непроведение прооперированным больным, вероятно, не следует считать серьёзным отступлением от руководящих документов [42].

Необходимо также особо отметить, что применить действующие в настоящее время стандарты и Рекомендации к нескольким категориям пациентов было невозможно. Так в целом за исследуемый период 711 человек (за период с 2010 по 2012 гг. – 161) поступали в стационары, не обладающие необходимым оборудованием для обследования в отношении ТЭЛА. У 167 из них (за 2003–2012 гг.) летальный исход наступал в течение суток с момента госпитализации. Кроме того, у части больных, находившихся в стационарах более длительный период времени (более суток) ТЭЛА развивалась стремительно и они погибали через несколько часов с момента появления первых симптомов. Организовать в такие сроки проведение специального обследования в другом учреждении нереально. Более того, сама транспортировка пациента в столь тяжёлом состоянии представляет непосредственную угрозу его жизни. Таким образом, в имеющихся условиях практической медицины более, чем у 39% умерших пациентов обследование согласно Рекомендациям было трудноосуществимо.

### **3.3.10. Диагностика тромбоза в группе умерших с ТЭЛА**

В группе умерших с ТЭЛА диагноз тромбоза был поставлен врачами в 40,6% случаев (305 случаев). Соответственно, в 59,4% (446 случаев) она не была диагностирована. Эти данные согласуются с

показателям в стационарах многих стран мира [134, 221, 228, 229]. В то же время среди пациентов, у которых тромбоэмболия, согласно патологоанатомическим протоколам, признана основной причиной смерти, она распознана в стационаре у 49,6% (208 случаев). Более того, оказалось, что наличие фатальной эмболии, то есть эмболии, ставшей в дальнейшем причиной смерти, повышало шансы её прижизненной диагностики более, чем в 2 раза (ОШ=2,33; 95% ДИ [1,68–3,23];  $p < 0,001$ ). Причём выявленная закономерность прослеживалась как в группе мужчин, так и в группе женщин (ОШ=2,32; 95% ДИ [1,52–3,53];  $p < 0,001$  и ОШ=2,25; 95% ДИ [1,33–3,80];  $p = 0,003$ , соответственно).

Вероятно, изложенные факты объясняются более яркой и более типичной для эмболии клинической картиной у пациентов с её фатальным течением. Изучив диагностику ТЭЛА в группе умерших в зависимости от объёма эмболического поражения сосудистого русла, мы выяснили, что у лиц с массивным поражением она диагностировалась врачами в 47,5% (169 случаев), у лиц с субмассивным поражением – в 37,9% (72 случая) и у лиц с сегментарным поражением – в 31,2% (64 случая). Возможно, именно по изложенным выше причинам наличие массивной эмболии повышало шансы на её прижизненную диагностику почти в 2 раза (ОШ=1,80; 95% ДИ [1,31–2,48];  $p < 0,001$ ), а массивное поражение диагностировалось врачами существенно чаще по сравнению с сегментарным (47,5% против 31,2%;  $p < 0,001$ ). При этом мы не выявили значимых различий в отношении диагностики тромбоэмболии между лицами с массивным и субмассивным поражением легочной артерии, а также между субмассивным и сегментарным.

Проанализировав диагностику ТЭЛА в зависимости от места тромбообразования, ставшего источником тромбоэмболии, мы получили любопытные данные. Оказалось, что лучше диагностировались случаи ТЭЛА с источником эмболии в венах малого таза и венах нижних конечностей – в 46,2% (18 случаев) и 45,1% (211 случаев), соответственно.

Возможно, это объясняется тем, что вены нижних конечностей являются классическим общеизвестным источником тромбоза и при подозрении на ТЭЛА именно они становятся первой и нередко единственной мишенью пристального внимания врача. Эту идею подтверждают и статистические данные. Так среди лиц с клиническими проявлениями тромбоза вен нижних конечностей (113 человек) ТЭЛА диагностирована в 46,9% случаев (у 53 пациентов). В то же время у 10,7% (38) больных с отсутствием клинических симптомов тромбоза и диагностированной ТЭЛА имелась патология вен нижних конечностей, которая также могла помочь врачам задуматься о возможных ВТЭО. При этом среди лиц с отсутствием и клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей, и известной врачам патологии вен, ТЭЛА диагностирована только в 37,8% случаев (у 120 пациентов).

Вены малого таза также достаточно известны в хирургических коллективах как возможный источник эмболии из области операционного поля. В то же время наибольшее число лиц с ТЭЛА из вен малого таза, согласно данным Регистра, лечились именно на хирургических койках.

Определённые трудности с точки зрения диагностики представляла ТЭЛА из правых камер сердца. Она диагностирована лишь в 39,6% (72 случая). Таким образом, согласно нашим данным возможность развития ТЭЛА из правых отделов сердца часто недооценивается практическими врачами. Однако наиболее сложной задачей оказалась диагностика тромбоза, когда источником её были ВПВ и её ветви. Она диагностирована только в 23,5% (4 случая).

Нам не удалось выявить статистически значимых различий в отношении распознавания ТЭЛА в зависимости от профиля коек и пола пациентов. При этом в возрастной группе 30–39 лет мы не выявили влияния возраста пациентов на шансы диагностировать тромбоз. Возрастной диапазон 40–49 лет повышал шансы диагностики ТЭЛА у пациентов соответствующего возраста в 5 раз (ОШ=5,3; 95% ДИ [1,38–20,37];  $p=0,001$ ).

В то же время возрастной интервал 50–59 лет повышал шансы диагностики ТЭЛА у лиц соответствующего возраста уже в 1,9 раза (ОШ=1,9; 95% ДИ [1,1–3,1];  $p=0,016$ ). В возрастных диапазонах 60–69 лет и 70–79 лет мы не выявили влияния возраста пациентов на шансы диагностировать тромбоэмболию. Объединив возрастные группы мы получили следующие данные. Возраст до 60 лет повышал шансы врачей диагностировать ТЭЛА в 2,5 раза (ОШ=2,5; 95% ДИ [1,64–4,08];  $p<0,001$ ). При этом возраст 60 лет и старше также, как и возраст 70 лет и старше практически не влияли на качество диагностики. Таким образом, в возрастном диапазоне до 60 лет ситуация с диагностикой ТЭЛА, по данным Регистра, была более благополучной. Наиболее высокое прижизненное распознавание ТЭЛА ассоциировалось с возрастной категорией лиц 40–49 лет. Следует признать, что этот факт является в некотором смысле парадоксом, поскольку возраст старше 60 лет, согласно Рекомендациям (и Российским и Европейским) позиционируется как самостоятельный фактор риска тромбоэмболии и сам по себе должен настраивать врачей на дифференциальный диагноз в отношении возможной ТЭЛА у пациента.

Группу с не диагностированной тромбоэмболией составили 446 человек (59,4%). Причины диагностических ошибок, согласно патологоанатомическим протоколам, представлены на рисунках 6 и 7. При этом объективные причины расхождения диагноза (краткость пребывания, трудности диагностики, тяжесть состояния) имели место в 35,8% (269 случаев). Субъективные причины расхождения диагноза имелись в 23,6% историй болезни (177 случаев).

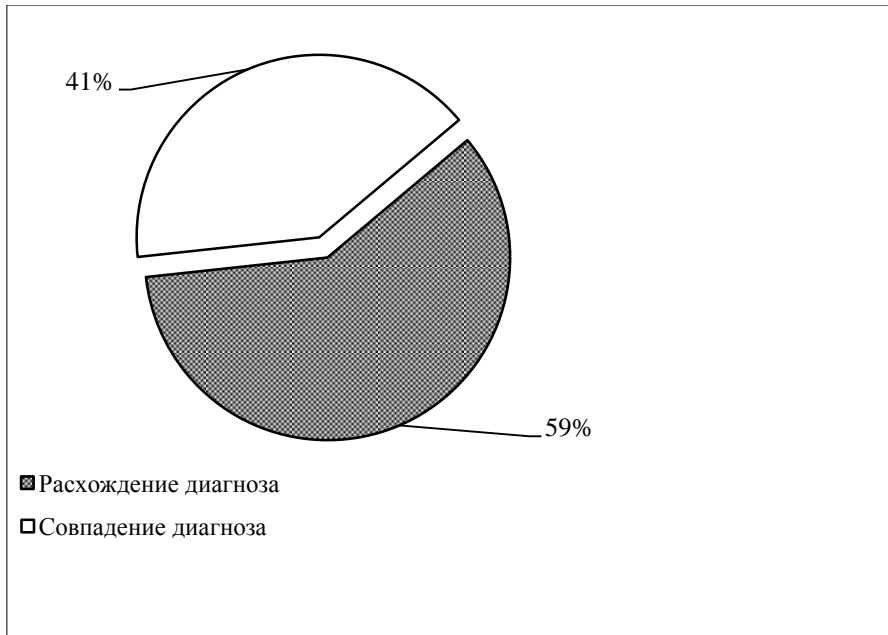


Рисунок 6.

Распределение случаев диагностики ТЭЛА в группе умерших.

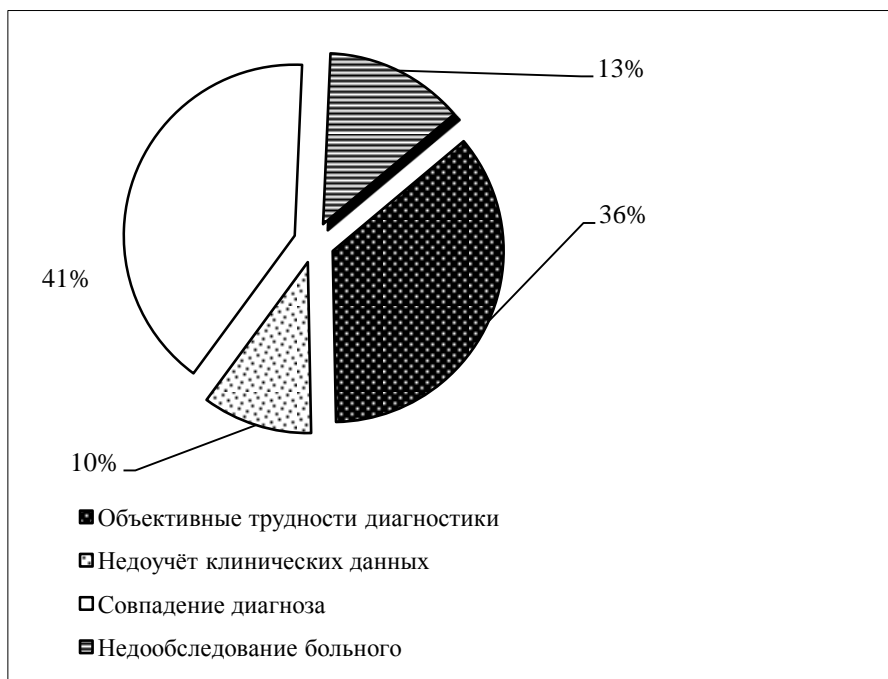


Рисунок 7.

Причины диагностических ошибок в группе умерших с ТЭЛА

Среди них были недоучет клинических данных в 10,4% (78 случаев) и недообследование больного в 13,2% (99 случаев). Существенной динамики

качества диагностики ТЭЛА и причин расхождения диагноза в течение 10-летнего периода наблюдения мы не выявили.

Однако если подходить к полученным нами результатам формально и оценивать диагностику ТЭЛА исключительно с точки зрения стандартов и Рекомендаций [54, 60, 76], то вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия лёгких или МСКТ-ангиография с контрастированием легочной артерии были проведены только 12 (1,6%) из 751 умерших с ТЭЛА (2003–2012 гг.). С хронологической точки зрения, однако, точнее было бы отразить ситуацию соотношением 12 пациентов (7%) из 171 случая, окончившихся летально за период с 2010 по 2012 гг., т.е. с вступления в действие Российских Рекомендаций по диагностике и лечению ТЭЛА. Таким образом, 93% пациентов (159 человек) формально были недообследованы согласно действующим на текущий момент стандартам и Рекомендациям.

С другой стороны, у 10,4% (78 больных) имелось характерное для ТЭЛА сочетание клинических симптомов (немотивированная одышка, возникшая на фоне тромбоза или асимметричного отёка нижней конечности), анамнестических (у родственников склонность к тромбозам, у самого пациента систематически повышенная вязкость крови) и инструментальных данных (зарегистрированные впервые транзиторные ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца, блокады правой ножки пучка Гиса, симптом QIII, SI). Такие типичные для тромбоэмболии проявления позволяли поставить диагноз даже при отсутствии данных МСКТ или сцинтиграфии лёгких. Поэтому в таких случаях неоправданно было бы считать причиной неправильного диагноза недообследование пациента согласно стандартам и Рекомендациям.

Кроме того, следует учесть, что часть пациентов с ТЭЛА умерли в течение ближайших 2 часов с момента поступления в стационар или с момента развития клинической картины тромбоэмболии. Провести МСКТ-ангиографию или сцинтиграфию лёгких при таком развитии событий проблематично даже когда в стационаре имеется соответствующее



оборудование, поскольку приоритет в этих случаях всегда отдаётся оказанию неотложной медицинской помощи пациенту. Таким образом, наличие или отсутствие данных сцинтиграфии легких либо МСКТ-ангиографии не может быть единственным критерием оценки адекватности обследования пациента для постановки диагноза тромбоэмболии и однозначно трактоваться как упущение в действиях лечащего врача.

### **3.3.11. Профилактика и лечение ТЭЛА у лиц с летальным исходом**

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (2008 г.) и Российских клинических Рекомендациях (2009 г.) большое внимание уделяется лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений при различных сопутствующих заболеваниях и состояниях [159, 315].

Существует множество работ, изучающих тот или иной способ профилактики как хирургической, так и консервативной (фармакологической и нефармакологической) [17, 73, 124, 299, 329, 454 и др.]. Однако крупных исследований, связанных с оценкой комплексной профилактики у пациентов с риском ВТЭО до настоящего времени проводилось немного. В большинстве своём работы носили локальный характер, проводились в рамках отдельно взятого учреждения или были организованы на базах центров, ориентированных на применение определённых препаратов для профилактики ВТЭО, то есть заведомо имели смещения в выборках [7, 119, 180, 454, 471 и др.].

В связи с этим мы проанализировали лечение и профилактические мероприятия у пациентов согласно данным Регистра ТЭЛА. Изучение применявшихся профилактических мер в отношении ВТЭО по данным 10-летнего периода наблюдения показало следующее. Бинтование ног и эластический трикотаж в качестве немедикаментозных средств профилактики применялись у большинства оперировавшихся больных с

факторами риска ТЭЛА (в 97% случаев). Однако среди хирургических пациентов не подвергавшихся оперативному вмешательству и у нехирургических пациентов такие меры профилактики использовались в единичных случаях – их применяли у 5% больных.

Антикоагулянты назначались 28% лиц (210 пациентов) с зарегистрированными случаями тромбоза. При этом 22,2% больных (167 человек из 751) провели в стационаре менее суток (от 10 минут до нескольких часов). Вероятно, тромбообразование в местах-источниках тромбоза у них происходило на амбулаторном этапе. Они приехали в стационар с уже развившимися ВТЭО и нуждались не в первичной профилактике, а в лечении тромбоза и тромбоза. Поэтому мы не использовали их данные при анализе проводимых профилактических мероприятий. Остальным 584 пациентам, госпитализированным в стационар до развития ТЭЛА, антикоагулянты назначались в 33,6% случаев (196 пациентам). Однако при изучении причин их назначения оказалось, что в большинстве случаев они применялись не в качестве профилактики ВТЭО, а как средство лечения другого заболевания (чаще всего - прогрессирующей стенокардии, инфаркта миокарда). С точки зрения только целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты использовались у 9,7% больных (73 человек). Абсолютные противопоказания к их немедленному назначению имелись в 5,7% случаев (33 пациента). В основном это были геморрагический инсульт и желудочно-кишечные язвенные кровотечения. Не обнаружено корреляционных связей между проведением фармакологических профилактических мероприятий и профилем коек. При изучении связи между имевшимися факторами риска у пациентов и применением антикоагулянтов выявлена слабая корреляционная связь только между наличием тромбоза и клиническими проявлениями ТГВ НК ( $r=0,25$ ;  $p \leq 0,001$  в обоих случаях).

Применение дополнительной активизации пациентов, имеющих постельный режим, в виде занятий лечебной физкультурой, проводимых

инструктором, использовались в единичных случаях. Другие меры профилактики у исследуемого контингента больных не применялись.

На основании изложенных выше данных проанализировано также применение профилактических мероприятий в отношении ТЭЛА в периоды до выхода Российских клинических рекомендаций (2003–2009 гг.) и после их опубликования (2010–2012 гг.). Пациенты из приведённых временных групп (2003–2009 гг. и 2010–2012 гг.) были сопоставимы по возрасту и факторам риска ТЭЛА. Большинство из них (79,8%) имело 3 и более фактора риска. Наиболее часто встречающимися были возраст более 60 лет, вынужденная гиподинамия, ХСН, ожирение, обширные операции, онкологические заболевания.

При анализе 7-летнего (2003–2009 гг.) периода (580 случаев летальной ТЭЛА) до выхода Российских клинических рекомендаций оказалось, что в целом антикоагулянты назначались 31,4% пациентов (156 случаев), из находившихся в стационаре более суток (497 человек). Однако из них с точки зрения только целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты применялись у 9,3% (46 случаев) больных. Абсолютные противопоказания к назначению антикоагулянтов имелись в 6,2 % случаев. Анализ 3-летнего периода 2010–2012 гг. (171 случай летальной ТЭЛА) после выхода Российских клинических рекомендаций показал, что в целом антикоагулянты назначались 51% пациентов (87 случаев), т. е. всем пациентам, находившимся в стационаре более суток. При этом с точки зрения только целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты использовались у 15,8% (27) больных. Абсолютные противопоказания к назначению антикоагулянтов имелись в 4,1 % случаев. Таким образом, после выхода Российских клинических рекомендаций в отношении использования мер профилактики ВТЭО отмечается некоторая положительная динамика. Однако, несомненно, требуется дальнейшее более существенное улучшение ситуации по их применению.

При развитии ТЭЛА в 305 случаях, когда диагноз был поставлен при жизни лечащими врачами, выбиралась преимущественно консервативная тактика ведения пациентов. Тромбэктомия из ветвей легочной артерии проводилась в одном случае, который имел летальный исход. В тех ситуациях, когда выбиралось консервативное лечение у 4 пациентов использовались тромболитические средства. Во всех остальных случаях назначалась только антикоагулянтная терапия.

### **3.3.12. Влияние совокупности основной нозологической патологии и выбранной врачебной тактики на исход ТЭЛА**

Объективно оценивая серьёзную роль тромбоэмболии в развитии летального исхода у пациентов, нельзя не учитывать на фоне какой уже имеющейся соматической патологии она развивалась. В связи с этим мы попытались с помощью уравнения множественной линейной регрессии оценить степень влияния совокупности нозологических форм и синдромов, входящих в структуру основных заболеваний, на фоне которых развивалась ТЭЛА по данным аутопсии (таблицы 8, 9, 10, 11, 13), и выбранной врачебной тактики (включающей диагностику ТЭЛА и выбранную тактику лечения), на исход тромбоэмболии.

Для вычислений использовались расчётные данные (количество умерших –  $y$ , оценочный фактор риска основного заболевания –  $x_1$  и оценочный фактор ошибочной врачебной тактики, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии –  $x_2$ ), характеризующие основные причины смерти у пациентов с ТЭЛА в стационарах г. Томска в 2003-2012 гг. по данным патологоанатомических исследований с учётом переменных ( $y^2$ ,  $x_1^2$ ,  $x_2^2$ ,  $x_1 \cdot x_2$ ,  $x_1 \cdot y$ ,  $x_2 \cdot y$ ,  $U_i - U_{cp}$ ,  $X_{1i} - X_{1cp}$ ,  $X_{2i} - X_{2cp}$ ) при различных нозологиях.

Проанализировав ФР у госпитализированных пациентов, для которых ТЭЛА стала основной причиной смерти, использовали уравнение множественной линейной регрессии  $y = a + b_{1,2} \cdot x_1 + b_{2,1} \cdot x_2$ .

В течение исследования расчёты показателей проводились за 5-летний период (2003–2007гг.), 7-летний период (2003–2009гг.), 8-летний период (2003–2010 гг.) и 10-летний период (2003–2012 гг.). При этом получены следующие соотношения вклада фоновой патологии и врачебной тактики в летальный исход. По данным 5-летнего наблюдения (2003–2007гг.) у пациентов, для которых ТЭЛА, согласно патологоанатомическим протоколам, стала основной причиной смерти, в 44,9% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 54,1% – вариациями ошибочной врачебной тактики, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии. По данным 7-летнего наблюдения (2003–2009гг.) в 52,6% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 46,6% – вариациями ошибочной врачебной тактики, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии. По данным 8-летнего наблюдения (2003–2010 гг.) в 56% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 43,9% – вариациями факторов, связанных с ошибочной врачебной тактикой. По данным всего 10-летнего периода у пациентов, для которых, согласно патологоанатомическим протоколам, ТЭЛА стала основной причиной смерти, в 81,5% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 18,2% – вариациями ошибочной врачебной тактики, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии. По итоговым данным исследования (2003–2012 гг.) сумма отдельных детерминаций этих факторов оказалась равной 99,7%, коэффициент общей детерминации случаи смерти от ТЭЛА прочими факторами объясняет только в 0,3%.

По расчётам для всех периодов наблюдения (5-летнего, 7-летнего, 8-летнего и 10-летнего)  $b_{1,2}, b_{2,1} > 0$ , следовательно во всех случаях между приведенными факторами ( $x_1$  и  $x_2$ ) и результатом ( $y$ ) связь прямая. Сравнение коэффициентов корреляции ( $r_{yx_1}, r_{yx_2}, r_{x_1x_2}$ ) для всех периодов наблюдения

показало, что связь обоих объясняющих факторов ( $x_1$  и  $x_2$ ) как с результивной переменной  $y$ , так и между собой сильная, так как значения коэффициентов корреляции ( $r_{yx_1}$ ,  $r_{yx_2}$ ,  $r_{x_1x_2}$ ) во всех случаях близки к 1.

В отношении прочих факторов, на которые приходилось по результатам 10-летнего периода, согласно итоговым расчётам, 0,3% следует заметить, что, возможно, значимость их влияния в настоящее время недооценивается либо они пока неизвестны, в достаточной мере, медицинской науке.

Следует обратить внимание, что в течение 10-летнего периода исследования прослеживается направленное изменение данных с постепенным увеличением вклада вариаций нозологических форм и снижение вклада врачебной тактики.

### **3.3.13. Характеристика сердца как источника тромбоэмболии легочной артерии**

Тромбоэмболия из правых отделов сердца у умерших с ТЭЛА, включая ушко правого предсердия, по материалам Регистра составила 25,8% случаев. В то же время публикуемые статистические данные в отношении этой патологии достаточно разноречивы и составляют диапазон от 4 до 30,8% [196, 306, 307, 318, 371, 393, 412, 425 и др.]. Однако согласно руководящим документам распространённость эмболии из правых отделов сердца составляет не более 7–18% случаев [159, 315]. Развитие ТЭЛА из сердца часто становится неожиданностью для врачей, поскольку пристеночное тромбообразование в его камерах и тромбы в ушках предсердий обычно не имеют клинических проявлений. При отсутствии диагностической настороженности даже своевременно проведённая эхокардиография не всегда может помочь их обнаружить [191, 220].

В нашем исследовании ТЭЛА из сердца диагностирована при жизни лишь в 39,6% (72 случая из 182). В связи с низким уровнем диагностики мы попытались детально изучить эту группу и выявить особенности пациентов с

таким источником эмболии. ТЭЛА из правых отделов сердца обнаружена у 61,5% женщин (112 пациентов) и 38,6% мужчин (70 пациентов). В 20,9% (38 случаев) тромбообразование в правых отделах сочеталось с тромбами в венах нижних конечностей, в 1,2% (2 случая) - с тромбами в ВПВ и в 2,2% (4 случая) - с тромбами в венах малого таза. Однако наиболее любопытным представляется тот факт, что у 51,6% умерших с ТЭЛА (94 человека) обнаружено сочетанное тромбообразование в правых и левых отделах сердца.

В ушке правого предсердия тромбы были выявлены в 136 случаях (74,8%), пристеночно в правых камерах (предсердии или желудочке) в 41 случае (22,5%) и на клапанах сердца в 5 случаях (2,7%). Среди лиц с тромбами в правых отделах сердца массивная ТЭЛА развилась у 35,7% (65 человек), субмассивная – у 22,5% (41 человек) и сегментарная – у 41,8% (76 человек). При этом наличие тромбов в правом ушке сердца более, чем в 2 раза повышало риск развития сегментарной тромбоэмболии (ОШ=2,36; 95% ДИ [1,57–3,53];  $p < 0,001$ ). В то же время при наличии пристеночного тромбоза правых камер сердца (правого предсердия и правого желудочка) или тромбов на трикуспидальном клапане статистических закономерностей выявить не удалось. Также не обнаружено статистически значимого влияния тромбоэмболии из правых камер сердца на развитие летального исхода. В группе с тромбообразованием в правых отделах сердца эмболы в крупных ветвях наблюдались в 27,8% случаев, в средних ветвях – в 55,6% случаев и в мелких ветвях – в 74,8% случаев. Двухсторонняя ТЭЛА обнаружена у 62 человек (34,1%). Максимальная величина тромба в ушке правого предсердия составила 2 x 3 см и была обнаружена у пациента с дилатационной кардиопатией, однако наибольшие размеры имел тромб, обнаруженный в полости дилатированного правого желудочка – 3,5 x 4,9 см у пациента с ТЭЛА, развившейся на фоне тромбофилии.

Проанализировав известные и общепринятые факторы риска развития ТЭЛА, мы выяснили, что незначительные предрасполагающие факторы

имели 154 пациента. В том числе подавляющее большинство больных с тромбами в правых отделах сердца (81,3%) имели постельный режим, 23,1% страдали ожирением. При этом ожирение 2 степени имели 14 человек (7,7%), 3 степени – 2,2% (4 человека). Умеренные предрасполагающие факторы имели 166 пациентов. Так ХСН страдали 96,7% (176 человек), в том числе ХСН 2–3 степени 79,7% (145 человек). Онкологические заболевания имели 19,2% (35 человек), в том числе злокачественные 9,3% (17 человек). У 37 человек (20,3%) ТЭЛА развилась на фоне ОНМК. При этом нам встретился 1 случай ОНМК в результате парадоксальной эмболии через открытое овальное окно. Рецидивирующее течение тромбоэмболии выявлено в 39 (21,4%) случаях. Только 21 человек (11,5%) в этой группе имели значительные предрасполагающие факторы – 3 пациента поступили в стационар с переломами костей бедра и голени и 19 больным в процессе госпитализации были проведены объёмные полостные операции.

При этом ХСН независимо от стадии в целом значимо чаще встречалась в группе с ТЭЛА из правых отделов сердца по сравнению с эмболией из вен нижних конечностей, ВПВ и вен малого таза (96,7% против 78,6% ( $p<0,001$ ), 64,7% ( $p<0,001$ ); 12,8% ( $p<0,001$ ), соответственно). ХСН в стадии декомпенсации также преобладала у лиц с ТЭЛА из правых отделов сердца (48,9% против 21,6% ( $p<0,001$ )) у пациентов с источником тромбов в венах нижних конечностей и против 5,9% у пациентов с источником тромбов в ВПВ ( $p=0,005$ ). В группе, где источником тромбоэмболии были вены малого таза, случаев декомпенсации ХСН не зарегистрировано.

Фибрилляцией предсердий также значимо чаще страдали лица с ТЭЛА из правых отделов сердца по сравнению с лицами с тромбоэмболией из вен малого таза (54,9% против 11,1%,  $p=0,014$ ), вен нижних конечностей (54,9% против 27%,  $p<0,001$ ) и ветвей ВПВ (54,9% против 11,3%,  $p=0,004$ ).

Злокачественные онкологические заболевания значимо чаще встречались у лиц с источником ТЭЛА в ВПВ (29,4%;  $p=0,050$ ) и ВНК (16,5%;  $p=0,031$ ) по сравнению с ТЭЛА из правых отделов сердца (9,3%).



Оперативные вмешательства в течение последней госпитализации значимо чаще встречались у лиц с источниками ТЭЛА из вен малого таза (12,8%), ВПВ (35,3%) и ВНК (17,7%) по сравнению с источником тромбоэмболии из правых отделов сердца (10,4%;  $p=0,016$ ;  $p=0,02$ ;  $p=0,05$ , соответственно).

Тромбофлебит также значимо чаще встречался у пациентов с тромбоэмболией из ВНК (11,1%) и ВПВ (29,4%) по сравнению с источником ТЭЛА из правых отделов сердца (3,3%),  $p=0,002$  и  $p=0,003$ , соответственно.

В отношении других факторов мы не выявили существенных различий между группами. В том числе не удалось выявить самостоятельного статистически значимого влияния любого из перечисленных выше показателей на развитие ТЭЛА из камер сердца.

Опираясь на постулаты тромбообразования Р. Вирхова [222], мы посчитали необходимым исследовать вклад в развитие ТЭЛА из правых отделов сердца некоторых факторов, изменяющих геометрию его камер и внутрисердечную гемодинамику, влияющих на сократительную способность миокарда, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, у пациентов с внутрисердечными тромбами проанализированы данные о наличии ИБС, инфаркта миокарда в настоящем, прошлом и его локализации, АГ, нарушений ритма, дилатации полостей сердца, сахарного диабета, воспалительных процессов, лёгочного сердца. Ишемической болезнью сердца страдали 153 пациента (84,1%). Постинфарктный кардиосклероз обнаружен у 95 человек (52,2%), в том числе у 21 пациента (11,5%) – трансмуральный. Инфаркт миокарда в процессе последней госпитализации выявлен у 68 человек с тромбоэмболией из правых отделов сердца (37,4%). В целом острый ишемический некроз сердечной мышцы в настоящем или в прошлом имели 124 пациента (68,1%), причем 39 пациентов – неоднократно. Постинфарктную аневризму левого желудочка – 21 пациент (11,5%). Артериальной гипертонией страдали 143 пациентов (78,5%). Фибрилляция предсердий зарегистрирована у 100 больных (54,9%), из них постоянная форма ФП – у 86 больных (86%). Дилатация полостей сердца

наблюдалась у 47 пациентов, дефекты клапанов – у 33 пациентов. Воспалительные процессы в течение последней госпитализации имели 78 человек (42,8%).

При этом нам удалось выявить некоторые статистически значимые различия описанных показателей между группами с разными источниками тромбоэмболии. Так, ИБС у пациентов с ТЭЛА из правых отделов сердца встречалась значимо чаще (84,1%) по сравнению с лицами, у которых источниками тромбоэмболии были ВПВ (52,9%;  $p=0,023$ ) или вены малого таза (12,8%;  $p=0,010$ ). Острый инфаркт миокарда и постинфарктная аневризма левого желудочка также существенно чаще регистрировались в группе с ТЭЛА из правых отделов сердца по сравнению с больными, у которых источником тромбов были ВНК (37,4% против 11,8%;  $p<0,001$  и 11,5% против 1,7%;  $p<0,001$ , соответственно). Однако нам не удалось обнаружить различий между исследуемыми группами в отношении постинфарктного кардиосклероза.

АГ существенно чаще встречалась у лиц с источником тромбообразования в правых отделах сердца (78,5%) по сравнению с группой, где источником тромбов были вены малого таза (10,3%;  $p=0,005$ ). При сравнении с группой, где источником тромбов были вены нижних конечностей статистических закономерностей не выявлено.

ФП значимо чаще встречалась в группе с ТЭЛА из правых отделов сердца (54,9%) по сравнению с пациентами, у которых источником тромбоэмболии были ВПВ (14,3%;  $p=0,005$ ), ВНК (27%;  $p<0,001$ ) и вены малого таза (2,6%;  $p=0,014$ ). Проанализировав формы течения ФП, мы также выявили различия в отношении постоянной (хронической) её формы. Она существенно чаще встречалась в группе с ТЭЛА из правых отделов сердца (47,3%) по сравнению с пациентами, у которых источником тромбоэмболии были ВПВ (11,8%;  $p=0,005$ ), ВНК (21,4%;  $p<0,001$ ) и вены малого таза (2,6%;  $p=0,029$ ). В отношении пароксизмальной формы ФП различий между группами выявить не удалось.

Представляет интерес также факт, что тромбы в левых отделах чаще встречались у пациентов с тромбоэмболией из правых отделов сердца (51,6%) по сравнению с группами, где источниками ТЭЛА были ВНК (12,4%;  $p < 0,001$ ) и ВПВ (5,9%;  $p < 0,001$ ). У лиц с эмболией из вен малого таза тромбов в левых отделах сердца не обнаружено ( $p = 0,003$ ). В отношении других исследуемых факторов мы не выявили существенных различий между группами.

На основании представленных данных, отобранных с учётом имеющихся в настоящее время представлений о механизмах тромбообразования, а также возможности их прижизненного определения в общетерапевтических, общехирургических стационарах, мы попытались создать математическую модель для расчёта вероятности наличия тромбов в правых полостях сердца. При создании модели учитывались общие данные о пациенте (возраст, масса тела, рост), условия госпитализации (продолжительность постельного режима и госпитализации в целом). Кроме того, использовались клинические данные о наличии и выраженности ХСН; зарегистрированных у пациента НРС; объёме поражения русла легочной артерии; рецидивирующем течении тромбоэмболии. Нами учитывались и другие заболевания, которые могли бы стимулировать процесс тромбообразования: ИБС, АГ, ОНМК, СД, онкологические заболевания, наличие воспалительного процесса. Также использовались данные о структурных изменениях сердца, полученные при аутопсии: масса сердца; изменение митрального, трикуспидального, аортального клапанов и клапана легочной артерии; толщина стенок левого и правого желудочков; дилатация полостей; наличие рубцовых изменений и острого ишемического повреждения стенок левого и правого желудочков, межжелудочковой перегородки и их локализации; наличие аневризмы и её локализация; наличие и локализация тромбов в сердце. На основании перечисленных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель

– формула для оценки вероятности наличия тромбов в правых полостях сердца. В формулу вошли 8 показателей, которые можно определить при госпитальном обследовании: масса тела, рост, факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия, толщина стенки правого желудочка, факт наличия/отсутствия рубца верхушки левого желудочка, факт наличия/отсутствия массивного воспалительного процесса, факт наличия/отсутствия сахарного диабета. Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 32.

Таблица 32

## Коэффициенты регрессионной функции

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	$\chi^2$ Вальда	Достигнутый уровень значимости
Свободный член уравнения	21,512	10,640	4,087	0,043
Масса тела	0,080	0,064	6,173	0,013
Рост	-0,160	0,033	5,923	0,015
Жидкость в перикарде	2,542	1,040	5,971	0,015
Дилатация правого предсердия	-3,918	1,646	5,668	0,017
Толщина стенки правого желудочка	12,556	5,219	5,787	0,016
Рубец верхушки левого желудочка	-4,690	1,661	7,978	0,005
Сопутствующий воспалительный процесс	-3,985	1,571	6,433	0,011
Сопутствующий СД	5,154	2,146	5,769	0,016

Примечание: СД - сахарный диабет; процент правильной классификации (PercentConcordant) – 93; значение теста согласия Hosmer and Lemeshow – 0,5497.

На первом этапе определяли значение функции  $Z(x)$  по формуле:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8,$$

где  $a$  – свободный член уравнения,  $a = 21,512$ ;

$X_1$  – масса тела в килограммах,

$X_2$  – рост в сантиметрах;

$X_3$  – наличие/отсутствие жидкости в перикарде по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;

$X_4$  – наличие/отсутствие дилатации ПП по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;

$X_5$  – толщина стенки ПЖ в сантиметрах;

$X_6$  – наличие/отсутствие признаков ПИКС верхушки ЛЖ: 1 – есть; 2 – нет;

$X_7$  – наличие/отсутствие сопутствующего воспалительного процесса: 1 – есть; 2 – нет;

$X_8$  – наличие/отсутствие сопутствующего СД: 1 – есть; 2 – нет.

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8$  представляют собой коэффициенты переменных  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ , и имеют значения:

$$\beta_1 = 0,080;$$

$$\beta_2 = (-0,160);$$

$$\beta_3 = 2,542;$$

$$\beta_4 = (-3,918);$$

$$\beta_5 = 12,556;$$

$$\beta_6 = (-4,690);$$

$$\beta_7 = (-3,985);$$

$$\beta_8 = 5,154.$$

Далее оценивали вероятность принадлежности к группе больных с пристеночными тромбообразованиями в правых отделах сердца с помощью формулы:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z},$$

где  $P$  – вероятность принадлежности к группе пациентов с пристеночными тромбообразованиями в правых отделах сердца;

$e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,7183$ ).

Проверка модели проводилась на независимой группе умерших пациентов ( $n=21$ ). Для оценки качества модели использовался ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,93. В результате чувствительность (Se) равнялась 0,88, специфичность (Sp) – 0,69 при пороге отсечения  $P=0,14$  (рисунок 8). Таким образом, значения  $P \geq 0,14$  свидетельствовали о высокой вероятности наличия пристеночного тромбоза в правых камерах сердца пациента. Необходимо подчеркнуть, что формула представляет собой способ оценки вероятности наличия именно пристеночного тромбоза в правых полостях сердца и не предназначена для оценки тромбообразования только в правом ушке сердца.

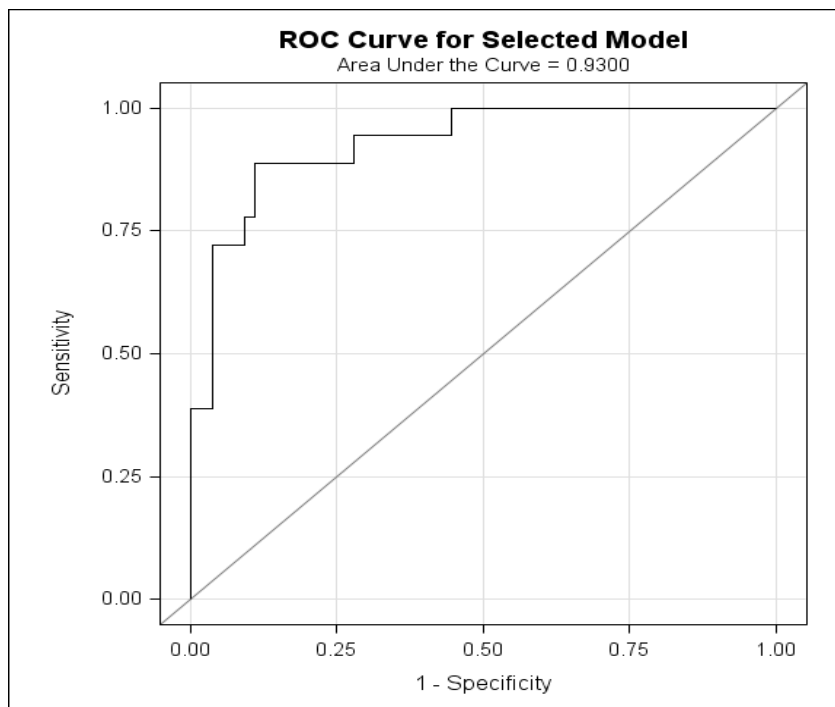


Рисунок 8. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели.

Для практического применения полученной функции приведем клинические примеры.

*Пример 1.* Больная К., 45 лет, госпитализирована в отделение неотложной кардиологии в порядке скорой помощи с жалобами на давящие боли за грудиной малой интенсивности с иррадиацией в левое плечо, возникающие при ходьбе на расстояние около 500 метров, слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, сухой кашель в течение 1-2 дней. Клинический диагноз: ИБС: стенокардия напряжения 3 функциональный класс. Атеросклероз коронарных артерий (стеноз передней нисходящей артерии 55%, стеноз огибающей артерии 50%). Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. Гипертоническая болезнь 3 стадии. Риск 4.

Осложнения: Рецидивирующая ТЭЛА сегментарных и долевых ветвей правой и левой легочных артерий. Хроническое лёгочное сердце: гипертрофия правого желудочка. Гидроторакс. Асцит. Н 2Б стадии, ф.к. IV по NYHA.

Показатели, учитываемые при расчёте, представлены в таблице 33.

Таблица 33

Показатели больной К., учитываемые при расчёте

Показатель	Значение
Вес	83
Рост	172
Жидкость в перикарде	нет (2)
Дилатация полости ПП и/или ПЖ	есть (1)
Толщина стенки ПП	0,6
Рубцовые изменения верхушки сердца	нет (2)
Наличие воспалительного процесса	нет (2)
Наличие СД	нет (2)

Примечание: ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СД – сахарный диабет.

Для больной К. проведём расчёты с использованием созданной модели. Определяем значение функции Z:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8,$$

Затем, подставляя значения в формулу, получаем:

$$Z = 21,5118 + (0,0801 * 83) + (-0,1596 * 172) + 2,5418 * 2 + (-3,9178 * 1) + 12,5558 * 0,6 + (-4,69 * 2) + (-3,9849 * 2) + 5,1543 * 2 = 2,23670.$$

Теперь подставляем значение функции  $Z = 2,23670$  в формулу:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{e^{2,23670}}{1 + e^{2,23670}} = \frac{10,6651}{1 + 10,6651} = \frac{10,6651}{11,6651} = 0,9143 ;$$

По результатам модели значение  $P = 0,9143 > 0,14$ , следовательно, у больной К. велика вероятность наличия пристеночных тромбов в правых полостях сердца. Этот клинический случай имел летальный исход. При патологоанатомическом исследовании обнаружен пристеночный тромбоз правого предсердия.

*Пример 2.* Больной Д., 75 лет, госпитализирован в отделение неотложной кардиологии в порядке скорой помощи с жалобами на ощущение нехватки воздуха, слабость, потливость, выраженное головокружение, немотивированное снижение артериального давления. На основании обследования диагностировано комбинированное основное заболевание:

1. ИБС: обширный передний Q-инфаркт миокарда. Постинфарктный кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Фон: Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. Ожирение III ст.

2. Мочекаменная болезнь. Камни правой почки.

Осложнения 1-го: острая аневризма передней стенки левого желудочка.

Разрыв свободной стенки ЛЖ, гемоперикард, тампонада сердца, желудочков.

Персистирующая фибрилляция предсердий.

Осложнения 2-го: Рецидивирующая субмассивная ТЭЛА. Хронический пиелонефрит, стадия обострения. Киста левой почки. ХПН 1 стадии.

Показатели, учитываемые при расчёте, представлены в таблице 34.



Таблица 34

## Показатели больного Д., учитываемые при расчёте

Показатель	Значение
Вес	140
Рост	185
Жидкость в перикарде	есть (1)
Дилятация полости ПП и/или ПЖ	нет (2)
Толщина стенки ПЖ	0,5
Рубцовые изменения верхушки сердца	нет (2)
Наличие воспалительного процесса	нет (2)
Наличие СД	нет (2)

Примечание: ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СД – сахарный диабет.

Проведём расчёты для больного Т. с использованием созданной модели.

Определяем значение функции Z:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8,$$

Затем, подставляя значения в формулу, получаем:

$$Z = 21,5118 + (0,0801 * 140) + (-0,1596 * 185) + 2,5418 * 1 + (-3,9178 * 2) + 12,5558 * 0,5 + (-4,69 * 2) + (-3,9849 * 2) + 5,1543 * 2 = - 2,8573.$$

Теперь подставляем значение функции Z = - 2,8573 в формулу:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{e^{-2,8573}}{1 + e^{-2,8573}} = \frac{0,05742}{1 + 0,05742} = \frac{0,05742}{1,05742} = 0,0543 ;$$

По результатам модели значение  $P = 0,0543 < 0,14$ , следовательно, больной Т. имеет низкую вероятность пристеночного тромбообразования в правых полостях сердца. Описываемый клинический случай имел летальный исход. При патологоанатомическом исследовании тромбообразования в полостях сердца не обнаружено.

Учитывая изложенные данные, проводить диагностику пристеночного тромбообразования в правых отделах сердца можно в несколько этапов. Сначала определить необходимые для расчета формулы показатели и с помощью выведенной математической модели определить вероятность наличия пристеночных тромбов в правых камерах сердца у пациентов с ТЭЛА. Далее выявленной группе пациентов с высокой вероятностью наличия пристеночных тромбообразований проводить более специфические и дорогостоящие исследования (ЧП ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию, МСКТ) с целью уточнения наличия тромбов в сердце и, в зависимости от результатов обследования, принимать индивидуальные решения об оптимальном объёме и составе медицинской помощи для каждого больного. Такой порядок обследования может помочь:

- 1) Повысить точность диагностики пристеночных тромбов в правых отделах сердца, выбрать оптимальную лечебную тактику для пациента и предотвратить в ряде случаев новые эпизоды ТЭЛА, то есть повысить вероятность их выживаемости.
- 2) Использовать более дорогостоящие методы исследования целенаправленно именно для той группы пациентов, где вероятность тромбообразования в правых отделах сердца наиболее высока.

### **3.4. Группа ТЭЛА с нелетальным исходом**

За период с 01.01.2009 года по 31.12.2012 года в стационарах г. Томска пролечено 152473 человека с болезнями системы кровообращения. Согласно МКБ-10 ТЭЛА относится к болезням системы кровообращения, однако чаще она ставится в рубрику осложнений, поэтому статистический учёт случаев госпитальной лёгочной эмболии затруднителен [53, 89]. Благодаря сотрудничеству с Департаментом здравоохранения и ЛПУ города нами были проанализированы данные историй болезни всех стационаров г. Томска

(01.01.2009 –31.12.2012 гг.) в которых лечащими врачами лицам в возрасте 18 лет и старше был поставлен диагноз тромбоэмболии.

Согласно данным Регистра в стационарах г. Томска за исследуемый период в 234 случаях ТЭЛА имела нелетальный исход. При этом диагноз ТЭЛА был поставлен согласно стандартам и Рекомендациям 142 пациентам (таблица 35) [137, 159, 315]. В остальных (92) случаях либо не использовались верифицирующие методы исследования кровотока в легочной артерии (вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, МСКТ-ангиография с контрастированием легочной артерии), либо проводились частично (только перфузионная сцинтиграфия без вентиляционной сцинтиграфии или сопоставления данных с актуальным рентгеновским снимком лёгких).

В группе, обследованной согласно стандартам, 45 пациентов (31,7%) поступили в стационар в порядке неотложной помощи. При этом врачами бригад скорой помощи диагноз ТЭЛА был поставлен в 26,7% случаев (12 пациентам). В остальных случаях имеющиеся клинические проявления расценивались как признаки пневмонии (7 человек) или острой коронарной недостаточности (26 человек). В 97 случаях (68,3%) пациенты госпитализировались в плановом порядке.

Таблица 35

Случаи ТЭЛА с нелетальным исходом (2009–2012 гг.) с обследованием, согласно стандартам, Рекомендациям ESC и Российским рекомендациям

Годы \ Количество пациентов	Мужчины n/ %	Женщины n/ %	Всего n/ %
2009	15/44,1%	19/55,9%	34/23,9%
2010	20/55,6%	16/44,4%	36/25,4%
2011	21/56,8%	16/43,2%	37/26,1%
2012	18/51,4%	17/48,6%	35/24,6%
Итого	74/52,1%	68/47,9%	142/100%

Примечание: *n* – абсолютные цифры.

### 3.4.1. Половозрастная характеристика группы ТЭЛА с нелетальным исходом

Проанализировав возраст пациентов с нелетальной ТЭЛА мы выяснили, что наиболее часто за исследуемый период она развивалась в возрасте 59,1 лет (Мода ( $M_0$ )=59,1). Средний возраст больных с ТЭЛА и нелетальным исходом составил  $59,29 \pm 14,32$  лет. При этом согласно таблице 36 пациенты возрастных диапазонов 50–59 лет, 60–69 лет и 70–79 лет были наиболее подвержены ТЭЛА. Коэффициент вариации  $v = \sigma / x_{cp} = 24,2\%$ , что свидетельствует о среднем колебании признака, и следовательно, об относительной однородности лиц с нелетальной ТЭЛА по величине возраста.

Таблица 36

Количество пациентов с нелетальной ТЭЛА в стационарах г. Томска  
(2009–2012 гг.)

Возраст (лет)	Кол-во умерших
20–29	2
30–39	14
40–49	18
50–59	38
60–69	36
70–79	30
80 и >	4
Сумма	142

Мы не обнаружили выраженных гендерных различий по количеству зарегистрированных в группе случаев тромбоэмболии. У мужчин

зарегистрировано 52,1% случаев (74 человека), у женщин 47,9% случаев (68 человек). Таким образом, между мужчинами и женщинами случаи распределились более равномерно по сравнению с группой, где пациенты с ТЭЛА имели летальный исход.

В таблице 37 представлена половозрастная характеристика пациентов с нелетальной ТЭЛА в течение 2009–2012 годов. Следует обратить внимание, что в возрастном диапазоне 50–59 лет, 60–69 лет и 70–79 лет обнаружено наибольшее абсолютное количество случаев нелетальной ТЭЛА с пиковыми суммарными абсолютными значениями в возрастном интервале 50–69 лет. При этом максимальное количество случаев у мужчин зарегистрировано в возрастном диапазоне 50–59 лет, а у женщин в возрастном диапазоне 60–69 лет. В возрастном периоде 70–79 лет количество случаев было равным. Средний возраст женщин составил  $59,03 \pm 14,94$  лет, средний возраст мужчин –  $59,21 \pm 13,87$  лет. Следовательно, для женщин с нелетальной ТЭЛА характерен возрастной диапазон от 44,1 до 74 лет, а для мужчин – возрастной диапазон от 45,34 до 73,1 лет. Наслоение возрастных интервалов характерных для развития нелетальной тромбоэмболии у мужчин и женщин происходило в возрастном периоде от 45 до 73 лет, однако максимальное суммарное количество случаев ТЭЛА в группе в целом зарегистрировано в возрастном периоде 50–59 лет (таблица 37, рисунок 9).

Выявленные особенности согласуются с представленными выше литературными данными о наиболее характерных для развития ТЭЛА возрастных диапазонах для мужчин и женщин. При этом абсолютное количество случаев нелетальной ТЭЛА у мужчин по итоговым данным за четырёхлетний период (2009–2012 гг.) превышало абсолютное количество соответствующих случаев у женщин. Следует, однако, помнить, что существующее в настоящее время несовершенство диагностики ТЭЛА не дает возможности уверенно опираться на полученные цифры. Безусловно, в течение исследуемого периода в стационарах города имели место истинные случаи тромбоэмболии, не диагностированные врачами и не вошедшие в

число лиц, обследованных согласно стандартам и Рекомендациям и, соответственно, не вошедшие в Регистр.

Таблица 37

Половозрастная характеристика группы с нелетальной ТЭЛА (2009-2012 гг.)

Год, число случаев Пол, возраст (лет)	2009г. Число случаев	2010 г. Число случаев	2011 г. Число случаев	2012 г. Число случаев	Всего 2009–2012 гг.
<b>20–29</b>	<b>1</b>	–	–	<b>1</b>	<b>2</b>
мужчины	–	–	–	–	–
женщины	1	–	–	1	2
<b>30–39</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>14</b>
мужчины	3	–	4	2	9
женщины	3	1	–	1	5
<b>40–49</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>18</b>
мужчины	3	2	2	2	9
женщины	2	2	1	4	9
<b>50–59</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>38</b>
мужчины	2	7	9	6	24
женщины	3	2	7	2	14
<b>60–69</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>36</b>
Мужчины	4	3	3	5	15
Женщины	4	9	4	4	21
<b>70–79</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>30</b>
Мужчины	2	8	3	2	15
Женщины	5	2	4	4	15
<b>80 и старше</b>	<b>2</b>	–	–	<b>2</b>	<b>4</b>
Мужчины	1	–	–	1	2
Женщины	1	–	–	1	2
<b>Всего</b>	<b>34</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>35</b>	<b>142</b>
<b>Мужчины</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>74</b>
<b>Женщины</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>68</b>

Примечание: представлены абсолютные значения количества случаев.

Количество койко-дней

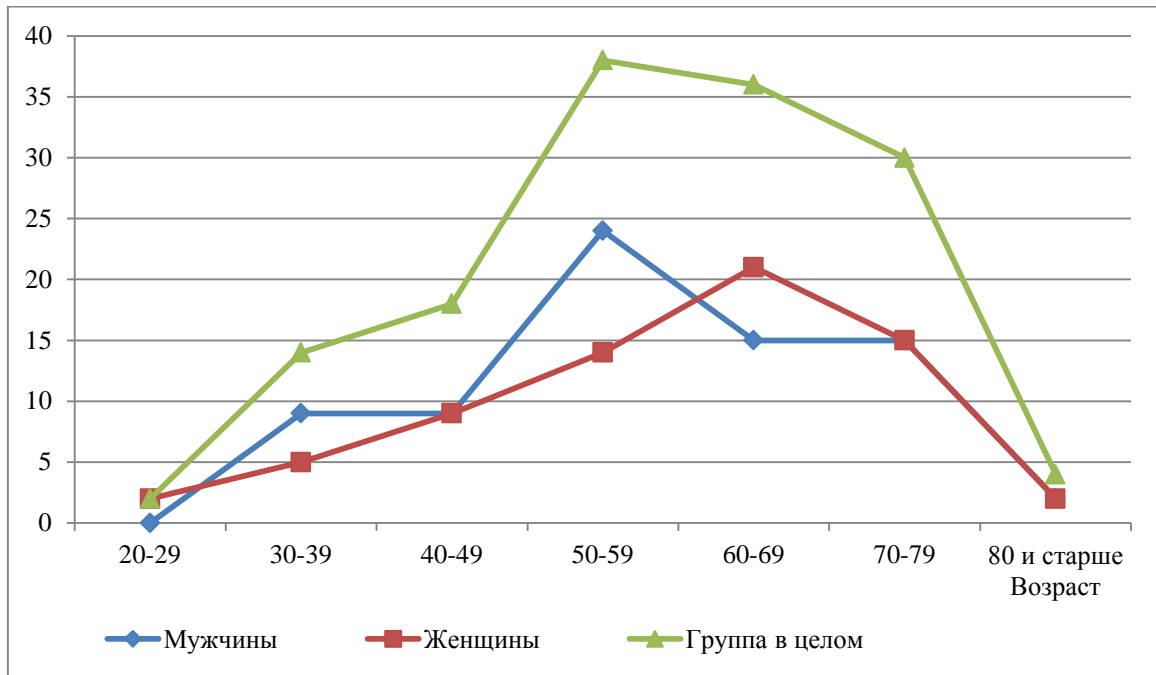


Рисунок 9. Распределение случаев нелетальной ТЭЛА по количеству дней пребывания в стационаре в зависимости от пола (2009–2012 гг.)

Необходимо также обратить внимание, что после принятия и опубликования Российских рекомендаций по диагностике и лечению ТЭЛА (конец 2009 – начало 2010 гг.) не обнаружено значимого увеличения случаев диагностированной нелетальной тромбоземболии по полученным нами данным 2011, 2012 годов.

При изучении возрастной структуры лиц с нелетальной ТЭЛА обнаружился любопытный факт. Несмотря на то, что в целом развитие ТЭЛА более характерно для лиц пожилого возраста, в нашем исследовании в группе с нелетальной тромбоземболией 50,7% лиц имели возраст менее 60 лет, причём указанные особенности возрастной структуры зарегистрированы по итогам 3 лет за исследуемый четырёхлетний период (таблица 38). Возможно, это объясняется тем, что лица более молодого возраста реже страдают хроническими заболеваниями. Не имея аргументов для явного ухудшения состояния, они в более ранние сроки с момента развития ТЭЛА

обращаются к врачу. С другой стороны, при отсутствии хронической патологии у обследуемого, врач имеет менее длинный ряд заболеваний для дифференциального диагноза и раньше приходит к мнению о вероятности наличия у пациента тромбоэмболии.

Таблица 38

Половозрастная характеристика случаев нелетальной ТЭЛА  
(2009–2012 гг.)

Годы	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	Всего 2009–2012 гг.
Удельный вес, (%)					
Удельный вес, (%), мужчины	44,1%	55,6%	56,8%	51,4%	52,1%
Удельный вес, (%), женщины	55,9%	44,4%	43,2%	48,6%	47,9%
Удельный вес пациентов в возрасте до 60 лет, (%)	50%	38,9%	62,2%	51,4%	50,7%
Удельный вес пациентов в возрасте старше 60 лет, (%)	50%	61,1%	37,8%	48,6%	49,3%

В исследуемой группе 88% пациентов (125 человек) имели палатный режим и лишь 12% (17 человек) – постельный. В том числе, среди женщин постельный режим имели 5,9% (4 человека), а в группе мужчин – 17,6% (13 человек).

Пациенты группы ТЭЛА с нелетальным исходом провели в стационаре в среднем  $17,65 \pm 10,93$  койко-дня. В то же время  $M_0$  равнялась 14,6 койко-дням, то есть наиболее часто пациенты проводили в стационаре около 15 койко-дней. Разброс продолжительности госпитализации составил около 11 койко-дней и находился в диапазоне 7–28 койко-дней (таблица 39, рисунок 10). Таким образом, распределение пациентов в зависимости от возраста и сроков пребывания в стационаре носит правосторонний характер, при этом максимальное абсолютное количество пациентов приходится на возрастной



интервал 50–59 лет, а максимальная их продолжительность пребывания в стационарах города составила 15 койко-дней.

Таблица 39

Распределение пациентов с нелетальной ТЭЛА по количеству дней пребывания в стационаре и возрасту (2009–2012 гг.)

Количество дней \ Возраст	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	80 лет и старше	Итого 2009–2012 гг.
до 1 дня	–	–	–	–	–	–	–	–
1–5 дней	–	–	–	–	–	–	–	–
6–10 дней	1	–	2	12	7	5	–	27
11–15 дней	–	4	8	11	10	14	1	48
16–20 дней	–	5	4	8	8	4	–	30
21–25 дней	–	3	2	5	4	6	2	22
более 25 дней	1	2	2	2	7	1	–	15
<i>Всего</i>	2	14	18	38	36	30	3	142

Количество пациентов

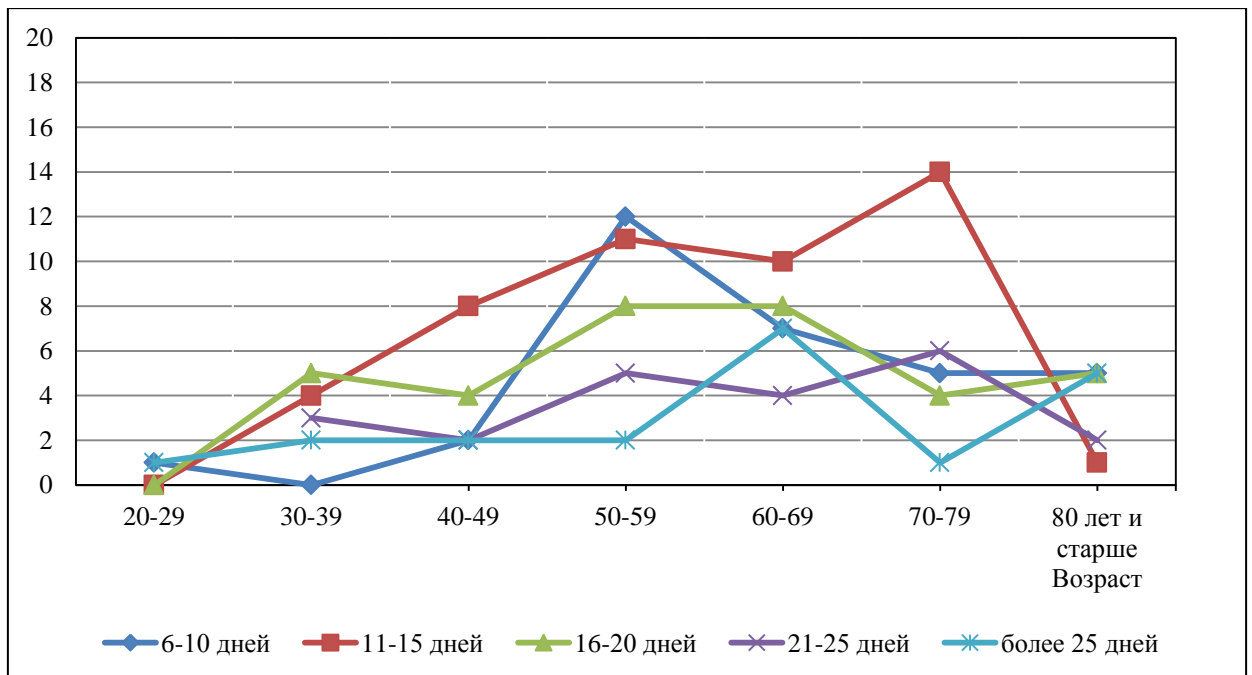


Рисунок 10. Распределение случаев нелетальной ТЭЛА по количеству дней пребывания в стационаре и возрасту (2009–2012 гг.).

### 3.4.2. Нозологическая характеристика лиц с нелетальной ТЭЛА (2009–2012 гг.)

Основные заболевания и патологические состояния, обнаруженные у лиц с нелетальной ТЭЛА представлены в таблице 40. Заболевания сердечно-сосудистой системы в этой группе имели 90 пациентов (63,4%). Однако значимых различий между мужчинами и женщинами в отношении наличия ИБС, ИМ и ПИКС не выявлено. В то же время АГ значимо чаще регистрировалась у женщин ( $p=0,017$ ). Пороки сердца в группе имели 4 мужчин, причём 1 – врождённый и трое – приобретённые. Они были связаны с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца. Фибрилляция предсердий обнаружена у 43 пациентов. Причём постоянная форма ФП значимо чаще встречалась у мужчин ( $p=0,033$ ).

Таблица 40

Основные нозологические формы и синдромы/состояния у пациентов с нелетальной ТЭЛА (2009-2012 гг.)

НФ и состояния	Мужчины, $n=74$ ; $n$ /%	Женщины, $n=68$ ; $n$ /%	Всего 2009–2012 гг., $n=142$ ; $n$ /%
ИБС	33/44,6%	35/53,8 %	68/47,9%
ПИКС	9/12,7%	8/12,3%	17/12%
ОИМ	5/6,8%	6/9,2%	11/7,7%
АГ	<b>42/56,8% *</b>	<b>51/78,5% *</b>	93/65,5%
Пороки сердца	4/5,5%	—	4/2,8%
врождённые	1/1,4%	—	1/0,7%
приобретённые	3/4,1%	—	3/2,1%
Ревматическая болезнь сердца	2/2,8%	—	2/1,4%
Инфекционный эндокардит	1/1,4%	—	1/0,7%

Таблица 40 (продолжение)

НФ и состояния	Мужчины, $n=74$ ; $n / \%$	Женщины, $n=68$ ; $n / \%$	Всего 2009–2012 гг., $n=142$ ; $n / \%$
ФП	26/35,1%	17/26,2%	43/30,3%
постоянная	20/27% *	8/12,3% *	28/19,7%
пароксизмальная	6/8,1%	9/13,8%	15/10,6%
Экстрасистолия	5/6,8%	3/4,5%	8/5,6%
Блокада правой ножки пучка Гиса	9/12,2%	4/6,2%	13/9,2%
Другие НРС	6/8,1%	2/3,1%	8/5,6%
Имплантация ЭКС	3/4,1%	3/4,4%	6/4,2%
Диффузный миокардит	—	—	—
ХСН 1-3 ст.	61/82,4%	58/89,2%	119/83,8%
В ст. декомпенсации	16/21,6%	11/16,9%	27/19%
СД 2 тип	16/24,6%	15/20,3%	31/21,8%
в ст. декомпенсации	1/1,4%	—	1/0,7%
инсулин зависимый	1/1,4%	—	1/0,7%
Дилатационная кардиопатия	2/2,7%	—	2/1,4%
ОНМК	1/1,4%	1/1,5%	2/1,4%
ишемический тип	1/1,4%	1/1,5%	2/1,4%
геморрагический тип	—	—	—
Стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	1/1,4%	—	1/0,7%
Анемия	10/7%	8/5,6%	18/12,7%
Синдром Пиквика	—	1/1,5%	1/0,7%
Диссеминированный туберкулёз	—	—	—
Сепсис	—	—	—
Заболевания лёгких в целом	21/28,4%	9/13,4%	30/21,1%
пневмония	1/1,4%	1/1,5%	2/1,4%
ХОБЛ	17/23%	8/12,3%	25/17,6%

Таблица 40 (продолжение)

НФ и состояния	Мужчины, <i>n</i> =74; <i>n</i> /%	Женщины, <i>n</i> =68; <i>n</i> /%	Всего 2009–2012 гг., <i>n</i> =142; <i>n</i> /%
Воспалительный процесс	13/17,6%	14/21,5%	27/19%
ХВН	29/ <b>39,2%</b> *	43/ <b>63,2%</b> *	72/50,7%
Клинические проявления тромбоза глубоких вен НК	31/41,9%	31/46,3%	62/47%
ХЛС	16/21,6%	13/21,3%	29/20,4%
Онкологические заболевания	13/17,6%,	6/9%	19/13,4%
доброкачественные	6/8,1%	6/9%	12/8,5%
злокачественные	<b>6/8,1%</b> *	—	6/4,2%
Опийная наркомания	—	—	—
Постоянный кава-фильтр	7/9,5%	4/6,2%	11/7,7%

Примечание: НФ – нозологические формы; *n* – абсолютные цифры; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ст. – стадия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛА – легочная артерия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертония, ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, НК – нижние конечности; ХЛС – хроническое легочное сердце; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами,  $p < 0,05$ .

Хроническая сердечная недостаточность 1–3 степени обнаружена у 81% лиц с нелетальной ТЭЛА (115 пациентов). Случаи в группе распределились достаточно равномерно среди мужчин и женщин (79,7% и 82,4%, соответственно) и показали отсутствие статистически значимых гендерных различий тяжести ХСН у лиц с нелетальной ТЭЛА. Данные о распределении ХСН в зависимости от стадии в группах мужчин и женщин представлены в таблице 41.

Частота случаев ХСН в группах мужчин и женщин с нелетальным исходом  
ТЭЛА (2009–2012 гг.)

ХСН	Мужчины, <i>n</i> =74; <i>n</i> / <i>%</i>	Женщины, <i>n</i> =68; <i>n</i> / <i>%</i>	Всего 2009–2012 гг., <i>n</i> =142; <i>n</i> / <i>%</i>
Наличие ХСН	59/79,7%	56/82,4%	115/81%
ХСН 1 стадии	26/35,1%	28/46,2%	54/38,7%
ХСН 2 стадии	32/43,2%	27/41,5%	59/41,5%
ХСН 2А стадии	17/23%	18/26,5%	35/24,6%
ХСН 2Б стадии	15/20,3%	9/13,2%	24/16,9%
ХСН 3 стадии	1/1,4%	1/1,5%	2/1,4%
ХСН в стадии декомпенсации	16/21,6%	11/16,9%	27/19%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; *n* – абсолютные цифры.

Дилатация полостей сердца, согласно данным ЭХО-КГ выявлена у 59 человек, причём чаще она встречалась у мужчин. Так дилатация левого желудочка обнаружена у 13 мужчин и 3 женщин ( $p=0,014$ ), дилатация левого предсердия – у 34 мужчин и 19 женщин ( $p=0,012$ ) и дилатация правого предсердия – у 36 мужчин и 23 женщин ( $p=0,032$ ). Дилатация правого желудочка обнаружена у 40 человек – 23 мужчин и 17 женщин, однако статистической значимости различий по этому показателю не выявлено.

Только у 2 пациентов группы тромбоэмболия развилась на фоне ОНМК: у одного мужчины и одной женщины (1,4%). Однако в прошлом (год и более назад) перенесли ОНМК 7 человек (4 мужчин и 3 женщины). У всех пациентов был ишемический тип инсульта.

Воспалительные процессы мягких тканей туловища, бедра, голени (флегмоны, абсцессы), острые заболевания органов брюшной полости (колит, энтероколит, аппендицит, холецистит, панкреатит и другие), мочевыводящих

путей, дыхательной системы (пневмония, обострение ХОБЛ) составили в целому пациентов с нелетальной ТЭЛА 19% (27 случаев).

Заболевания органов дыхания сопровождались у 10,6% пациентов дыхательной недостаточностью 2 степени. Среди мужчин ХОБЛ выявлена в 23% случаев, она развивалась в основном на фоне длительного курения. У женщин она обнаружена в 12,3% случаев и сформировалась на фоне систематических обострений хронического бронхита. Однако не выявлено статистически значимых различий в отношении наличия заболеваний дыхательной системы, в том числе ХОБЛ, между мужчинами и женщинами.

Онкологические заболевания обнаружены у 13,4% пациентов с нелетальным исходом ТЭЛА, в том числе в 9% случаев у женщин и в 17,6% у мужчин. Причём у женщин зарегистрированы только доброкачественные новообразования. У мужчин и доброкачественные, и злокачественные новообразования встречались одинаково часто – в 8,1% случаев. Данные представлены в таблице 42.

Таблица 42

Распределение новообразований в группе с нелетальным исходом ТЭЛА  
(2009–2012 гг.)

Локализация	Всего 2009–2012 гг. n / %
<i>Доброкачественные новообразования n=12</i>	
Миома матки, в том числе 1 гигантская миома	5/41,7 %
Аденома предстательной железы	6/50%
Аденома надпочечника	1 /8,3%
<i>Злокачественные новообразования n=6</i>	
Рак слепой кишки	1/16,7 %
Рак желудка	2/ 33,4%
Рак бронхов, лёгких	1/16,7
Рак простаты	2/ 33,4%

Примечание: *n* – абсолютные цифры.

Случаев опийной наркомании в группе не зафиксировано. Среди лиц с известными источниками тромбоэмболии клинические признаки тромбоза глубоких вен выявлены у 62 пациентов (47% случаев). Возможно, именно благодаря этому факту у них в короткие сроки диагностирована тромбоэмболия. Признаки ХВН имелись у 50% госпитализированных, причём у женщин они встречались в 1,5 раза чаще, чем у мужчин ( $p=0,023$ ). Кава-фильтры были имплантированы 11 больным (7,7%) – 7 мужчинам и 4 женщинам. Клинико-инструментальные признаки хронического легочного сердца обнаружены у 29 пациентов (20,4%).

Оперативные вмешательства различных сроков давности имели 48 человек (33,8%). Среди этих больных было выделено три группы – группа с оперативными вмешательствами в анамнезе (давность вмешательств более 3 месяцев), группа с оперативными вмешательствами давностью 1–3 месяца, и группа пациентов, у которых оперативные вмешательства имели место в процессе госпитализации, во время которой и развилась ТЭЛА (таблица 43).

Таблица 43

Сроки давности оперативных вмешательств в группе нелетальной ТЭЛА  
(2009–2012 гг.)

Сроки давности оперативных вмешательств	Мужчины, <i>n</i> =74; <i>n</i> / %	Женщины, <i>n</i> =68; <i>n</i> / %	Всего 2009–2012 гг., <i>n</i> =142; <i>n</i> / %
Оперативные вмешательства в настоящую госпитализацию	6/8,1%	1/1,5%	7/4,9%
Оперативные вмешательства 1-3 месяца назад	3/4,1%	4/6,2%	7/4,9%
Оперативные вмешательства в прошлом	21/28,4%	13/20,6%	34/23,9%
Итого	29/39,2%	19/27,9%	48/33,8%

Примечание: *n* – абсолютные цифры.

Наиболее многочисленной оказалась группа с оперативными вмешательствами в анамнезе – 34 человека (23,9%).

При анализе факторов риска (таблица 44), согласно Рекомендациям ESC 2008 г., выяснилось, что факторы высокого риска (значительные предрасполагающие факторы) в исследуемой группе имели 13 человек. При этом наиболее часто у них встречались 2 фактора – «переломы костей бедра и голени» и «объёмная операция». Среди факторов среднего риска (умеренные предрасполагающие факторы) в группе чаще других встречались факторы «ХСН 2–3 стадии» и «рецидивирующее течение тромбоза». Ввиду тяжести состояния и развития гипотонии 24 пациентам проводилась катетеризация подключичной вены. Среди факторов низкого риска (незначительные предрасполагающие факторы) чаще других факторов встречался пожилой возраст (52,8%). При этом статистическая значимость различий между полами выявлена по трём показателям: «злокачественные онкологические заболевания», «варикозная болезнь вен нижних конечностей», «ожирение» ( $p=0,029$ ;  $p<0,001$  и  $p=0,009$ , соответственно).

Таблица 44

Частота факторов риска развития ТЭЛА у пациентов с нелетальной тромбозом (2009–2012 гг.)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, <i>n</i> =74; <i>n</i> /%	Женщины, <i>n</i> =68; <i>n</i> /%	Всего 2009–2012 гг., <i>n</i> =142; <i>n</i> /%
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	3/4,1%	2/3%	5/3,5%
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	–	1/1,5%	1/0,7%
Объёмная операция	6/8,1%	1/1,5%	7/5,2%



Таблица 44 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, n=74; n /%	Женщины, n=68; n /%	Всего 2009–2012 гг., n=142; n /%
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	2/3%	2/1,4%
ОНМК	1/1,4%	1/1,5%	2/1,4%
Рецидивирующее течение тромбоза	32/43,2%	29/46,8%	61/43%
Тромбофилия	3/4,1%	2/3%	5/3,5%
Злокачественные онкологические заболевания	<b>6/8,1% *</b>	–	6/4,2%
Катетеризация центральной вены	14/18,9%	10/14,7%	24/16,9%
ХСН 2–3 стадии	33/44,6%	28 /41,2%	61/43%
ДН	5/6,8%	3/4,4%	8/5,6%
ГЗТ	–	3/4,4%	3/2,1%
Беременность/постнатальный период	–	1/1,5%	1/0,7%
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Беременность/дородовый период	–	–	–
Тромбофлебит	22/29,7%	25/38,5%	47/33,1%
Варикозная болезнь ВНК	<b>11/14,9% ***</b>	<b>33/50,8% ***</b>	44/31%
Постельный режим более 3 дней	12/16,7%	4/6%	16/11,3%
Пожилой возраст	36/48,6%	39/27,5%	75 /52,8%
Ожирение	21/ <b>28,4% **</b>	34/ <b>52,3% **</b>	55/38,7%
Идиопатическая ТЭЛА	–	1/1,5%	1/0,7%

Примечание: n – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ТЭЛА –

тромбоэмболия легочной артерии; статистически значимые различия между мужчинами и женщинами \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

ИМТ в группе составил  $30,02 \pm 6,49$  кг/м<sup>2</sup>. При этом ИМТ у женщин был  $31,89 \pm 6,34$  кг/м<sup>2</sup>, а у мужчин  $28,59 \pm 6,29$  кг/м<sup>2</sup>, ( $p = 0,003$ ). Ожирение зафиксировано у 55 пациентов (38,7%). У женщин оно встречалось в 52,3% случаев, а у мужчин – в 28,4% случаев ( $p = 0,009$ ). Распределение ожирения в зависимости от степени выраженности представлено в таблице 45. В группе в целом ожирение 1 степени выявлено у 29 человек (20,4%), ожирение 2 степени – у 14 человек (9,9%) и ожирение 3 степени – у 12 человек (8,5%).

Таблица 45

Частота случаев ожирения у пациентов с нелетальным исходом ТЭЛА  
(2009–2012 гг.)

Степени ожирения	Мужчины, $n=74$ ; $n / \%$	Женщины, $n=68$ ; $n / \%$	Всего, $n=142$ ; $n / \%$
Ожирение 1 степени ( $30,0 < \text{ИМТ} < 34,9$ кг/м <sup>2</sup> )	11/14,9 %	18/26,5%	29/20,4%
Ожирение 2 степени ( $35,0 < \text{ИМТ} < 39,9$ кг/м <sup>2</sup> )	6/8,1%	8/11,8%	14/9,9%
Ожирение 3 степени ( $40 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ}$ )	4/5,4%	8/11,8%	12/8,5%
Всего	21/28,4%	34/52,3%	55 /38,7%

Примечание: ИМТ – индекс массы тела;  $n$  – абсолютные цифры.

Необходимо обратить внимание, что такие классические ФР ТЭЛА, как варикозное расширение вен и тромбофлебит имели место лишь в 31% случаев и 33,1% случаев, соответственно (таблица 44). Согласно данным истории болезни у одной женщины в возрасте до 30 лет имела место идиопатическая ТЭЛА.

В группе с нелетальной ТЭЛА 95,1% (135 человек) составили лица, лечившиеся в неоперирующих отделениях, то есть занимавшие нехирургические койки. В оперирующих отделениях (на хирургических койках) лечились 4,9% (7 человек).

### 3.4.2.1 Нехирургические пациенты с ТЭЛА и нелетальным исходом

В группе пациентов лечившихся в нехирургических отделениях средний возраст составил  $58,97 \pm 14,46$  лет. Из них 68 (50,4%) были мужчины и 67 (49,6%) – женщины. Средний возраст женщин составил  $58,86 \pm 15,13$  лет, средний возраст мужчин –  $59,08 \pm 13,90$  лет.

Таблица 46

Частота факторов риска развития ТЭЛА у пациентов нехирургических отделений с нелетальным исходом тромбоэмболии (2009–2012 гг.)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, n=68; n / %	Женщины, n=67; n / %	Всего 2009-2012 гг., n=135; n / %
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	3/4,4%	2/3 %	5/3,7%
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	–	–	–
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	1/1,5%	1/1,5%	2/1,5%
Объёмная операция	–	–	–
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	1/1,5%	1/0,7%
ОНМК	1/1,5%	1/1,5%	2/1,5%
Венозная тромбоэмболия в анамнезе	30/44,1%	28/41,8%	58/43%
Тромбофилия	3/4,4%	2/3%	5/3,7%
Злокачественные онкологические заболевания	6/8,8%	–	6/4,4%
Катетеризация центральной вены	10/14,7%	8/11,9%	18/13,3%

Таблица 46 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, $n=68$ ; $n$ /уд. %	Женщины, $n=67$ ; $n$ /уд. %	Всего 2009-2012 гг., $n=135$ ; $n$ /уд. %
ХСН 2-3 стадии	31/45,6%	27/40,3%	58/43%
ДН	5/7,4%	3/4,5%	8/5,9%
ГЗТ	—	3/4,5%	3/2,2%
Беременность/ постнатальный период	—	1/1,5%	1/0,7%
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Тромбофлебит	19/27,9%	24/35,8%	43/32,6%
Варикозная болезнь ВНК	11/ <b>16,4% ***</b>	32/ <b>47,8% ***</b>	43/ 31,9%
Постельный режим более 3 дней	6/8,8%	4/6%	10/7,4%
Пожилой возраст	32/47,1%	38/56,7%	70/51,9%
Ожирение	21/30, 9%	34/50,7%	55/40,7%
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	—	1/1,5%	1/0,7%

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами,  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$ .

Статистически значимых различий по возрасту и продолжительности госпитализации между женщинами и мужчинами в группе не выявлено. При этом возраст старше 60 лет имели 70 человек (51,9%). Пациенты этой группы провели в стационаре  $16,61 \pm 7,20$  койко-дней. Койко-день у женщин составил  $17,45 \pm 7,13$  суток, а у мужчин –  $15,82 \pm 7,23$ . При этом только 7,4% пациентов (10 человек) имели постельный режим и 91,2% (125 человек)

палатный. Катетеризация подключичной вены проводилась 13,3% (18 пациентам).

Необходимо подчеркнуть, что 6 человек в группе – 3 мужчин и 3 женщин имели факторы высокого риска развития ТЭЛА. Пять пациентов группы через 18 – 25 дней с момента перелома костей бедра или голени были госпитализированы в общетерапевтические отделения в связи с развитием полисегментарной пневмонии (1 человек) и тяжёлым обострением ХОБЛ (четыре человека). Одна из пациенток этой группы перенесла операцию протезирования коленного сустава и через 3 дня после выписки в порядке скорой помощи была госпитализирована в терапевтическое отделение в связи с развитием выраженной одышки.

Дилатация полостей сердца, согласно данным ЭХО-КГ выявлена у 57 человек, причём чаще она встречалась у мужчин. Так дилатация левого желудочка обнаружена у 12 мужчин и 3 женщин ( $p=0,012$ ), дилатация левого предсердия – у 32 мужчин и 19 женщин ( $p=0,016$ ) и дилатация правого предсердия – у 34 мужчин и 23 женщин ( $p=0,028$ ). Дилатация правого желудочка обнаружена у 37 человек – 22 мужчин и 15 женщин, однако статистической значимости различий по этому показателю не выявлено.

Не выявлено значимых различий между мужчинами и женщинами и в отношении наличия ИБС, ИМ, ПИКС и АГ. Фибрилляция предсердий обнаружена у 41 пациента. При этом постоянная форма ФП зарегистрирована у 27 человек. У мужчин она встречалась значимо чаще, чем у женщин (19 случаев против 8  $p=0,031$ ). Все шесть случаев диагностированных злокачественных новообразований связаны с терапевтическими койками.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела место у 83% пациентов (112 человек). ХСН 1 степени имела место у 40% (54 пациента), ХСН 2 степени – у 41,5% пациентов (2 А степени – у 24,4% (33 человека) и 2 Б степени у 17% (23 человек)), ХСН 3 степени – у 1,5% (2) пациентов. В исследуемой группе как у мужчин, так и у женщин преобладали случаи ХСН 2 стадии (таблица 44), однако статистически значимых различий между ними

не выявлено. Декомпенсация ХСН обнаружена у 19,3% (26 человек). Распределение случаев ХСН в группе нехирургических пациентов представлено в таблице 47.

Таблица 47

Частота случаев ХСН в группе нехирургических пациентов  
с нелетальным исходом ТЭЛА (2009–2012 гг.)

ХСН	Мужчины, $n=68$ ; $n/\%$	Женщины, $n=67$ ; $n/\%$	Всего 2009–2012 гг., $n=135$ ; $n/\%$
Наличие ХСН	56/82,4%	56/83,5%	112/83%
ХСН 1 стадии	25/36,8%	29/43,3%	54/40%
ХСН 2 стадии	30/44,1%	26/38,8%	56/41,5%
ХСН 2А стадии	16/23,5%	17/25,4%	33/24,4%
ХСН 2Б стадии	14/20,6%	9/13,4%	23/17%
ХСН 3 стадии	1/1,5%	1/1,5%	2/1,5%
ХСН в стадии декомпенсации	15/22,1%	11/16,4%	26/19,3%

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность;  $n$  – абсолютные цифры.

Все случаи ОНМК (2 пациента) были связаны с лицами, занимающими терапевтические койки. Венозные тромбозы в анамнезе имели 58 пациентов. Десяти из них во время предыдущих госпитализаций имплантированы кава-фильтры. Дыхательная недостаточность диагностирована у 8 пациентов. Прием медикаментозных средств (КОК, ГЗТ), способствующих развитию тромбоза, выявлен у 4 пациенток. Одна из пациенток группы поступила в терапевтическое отделение через 30 дней после родов в связи с развитием пневмонии средней степени тяжести.

Среди лиц, лечившихся на койках терапевтического профиля 38,7% (55 человек) имели ожирение различной степени выраженности. ИМТ в группе составил  $30,02 \pm 6,49 \text{ кг/м}^2$ . При этом у женщин ИМТ был равен  $31,89 \pm 6,34$

кг/м<sup>2</sup>, а у мужчин – 28,59±6,29 кг/м<sup>2</sup> (p=0,050). Случаи ожирения у женщин преобладали (p=0,020). Ожирение 1 степени имели 30 человек, в том числе 11 мужчин и 19 женщин. Ожирение 2 степени имели 10 человек, в том числе 5 мужчин и 5 женщин. Ожирение 3 степени имели 15 человек, в том числе 5 мужчин и 10 женщин. Статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. Данные о распределении ожирения у женщин и мужчин в зависимости от степени выраженности представлены в таблице 48. Согласно данным таблицы и у женщин, и у мужчин наиболее часто встречалось ожирение 1 степени.

Таблица 48

Частота случаев ожирения в группе нехирургических пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом (2009–2012 гг.)

Степени ожирения	Мужчины, n=68; n/%	Женщины, n=67; n/%	Всего, n=135; n/%
Ожирение 1 степени (30,0 <ИМТ>34,9 кг/м <sup>2</sup> )	11/16,2 %	19/28,4%	30/22,2%
Ожирение 2 степени (35,0<ИМТ>39,9 кг/м <sup>2</sup> )	5/7,4%	5/7,5%	10/7,4%
Ожирение 3 степени ( 40 кг/м <sup>2</sup> ≤ИМТ)	5/7,4%	10/14,9%	15/11,1%
Всего	21/30,9%	34/50,7%	55/40,7%

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; n – абсолютные цифры.

СД обнаружен у 23,9% женщин – 16 случаев и у 20,6% мужчин – 14 случаев. В отношении диабета легкой, средней и тяжелой степени не выявлено статистически значимых гендерных различий. Декомпенсация диабета в процессе госпитализации имела место у 1 пациента.

Идиопатическая ТЭЛА (1 случай) зафиксирована у терапевтической пациентки. При тщательном изучении её анамнеза, имеющейся в истории болезни медицинской документации, в том числе данных предыдущих госпитализаций, выявить факторы риска ТЭЛА не удалось. Пациентке

проводилось обследование в отношении генетических мутаций. У неё не выявлено мутаций, считающихся в настоящее время наиболее опасными для развития тромбоэмболических осложнений. Обнаружено лишь гетерозиготное носительство по PAI-I.

### **3.4.2.2. Хирургические пациенты с нелетальным исходом ТЭЛА**

Среди лиц с нелетальной ТЭЛА только 7 человек лечились в хирургических отделениях (1 жен и 6 муж). Средний возраст в группе составил  $62,00 \pm 12,46$  лет. В целом возраст старше 60 лет имели 5 человек (71,4%). Продолжительность пребывания в стационаре у пациентов этой группы была существенно больше, чем у лиц, занимавших терапевтические койки ( $p=0,001$ ), и составила  $36,43 \pm 23,57$  койко-дней. При этом 85,7% пациентов (6 человек) имели постельный режим более 3 дней. Данные о распределении факторов риска у хирургических пациентов с нелетальным исходом ТЭЛА представлены в таблице 49. Все пациенты, занимающих хирургические койки (7 человек) имели факторы высокого риска развития ТЭЛА – объёмные оперативные вмешательства в процессе госпитализации. Катетеризация подключичной вены проводилась 5 пациентам (83,3%). ИБС страдали три пациента, двое из них перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Постоянная форма ФП имела место у двух человек. Хроническая сердечная недостаточность 2 стадии диагностирована у 3 пациентов: ХСН 2 А степени – у 2 человек и 2 Б у 1 человека.

Доброкачественные новообразования выявлены у 4 пациентов в группе (57,1%), в том числе у 3 мужчин (аденома предстательной железы) и у 1 женщины (миома матки). Злокачественных новообразований у пациентов, занимающих хирургические койки не зарегистрировано. Венозные тромбозы в анамнезе имели 3 пациента. Одному в прошлом имплантирован кава-фильтр. Тромбофлебит, сопровождавшийся тромбозом



глубоких вен нижних конечностей, диагностирован у 4 человек (57,1%). Во всех случаях тромбоз имел клинические проявления.

Варикозное расширение вен бедра и голени выявлено у 1 пациентки. Среди лиц, занимавших хирургические койки случаев ожирения не зарегистрировано. Индекс массы тела в группе составил  $26,1 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>. СД лёгкой степени страдала 1 пациентка.

Таблица 49

Частота факторов риска развития ТЭЛА у хирургических пациентов с нелетальным исходом тромбоэмболии (2009-2012 гг.)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, n=6; n/%	Женщины, n=1; n/%	Всего 2009–2012 гг., n=7; n/%
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	–	–	–
Компрессионный перелом позвоночника	–	–	–
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	–	–	–
Объёмная операция	6/100%	1/100%	7 / 100%
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	–	1/100%	1/14,3%
ОНМК	–	–	–
Венозная тромбоэмболия в анамнезе	2/33,3%	1/100%	3/42,9%
Тромбофилия	–	–	–
Злокачественные онкологические заболевания	–	–	–
Катетеризация центральной вены	4/66,7%	1/100%	5/83,3%
ХСН 2-3 стадии	2/33,3%	1/100%	3/42,9%
ДН	–	–	–
ГЗТ	–	–	–

Таблица 49 (продолжение)

Факторы риска развития ТЭЛА	Мужчины, $n=6$ ; $n/\%$	Женщины, $n=1$ ; $n/\%$	Всего 2009–2012 гг., $n=7$ ; $n/\%$
Беременность/ постнатальный период	–	–	–
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Беременность/ дородовый период	–	–	–
Тромбофлебит	3/50%	1/100%	4/57,1%
Варикозная болезнь ВНК	–	1/100%	1/14,3%
Постельный режим более 3 дней	6/100%	–	6/85,7%
Пожилой возраст	4/66,7%	1/100%	5/83,3%
Ожирение	–	–	–
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	–	–	–

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ДН – дыхательная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

### 3.4.3. Клинические проявления и течение тромбоэмболии в группе с нелетальной ТЭЛА

У 34 пациентов клинические симптомы ТЭЛА имели место при госпитализации. В остальных 108 случаях они появились в процессе пребывания пациентов в стационаре. Наиболее частыми клиническими симптомами тромбоэмболии в группе нелетальной ТЭЛА, как и в группе умерших были немотивированная одышка, нарастающая при физической нагрузке, тахикардия, бледность кожных покровов и общая слабость. При этом нам не удалось выявить значимых связей между наличием этих симптомов и объёмом поражения сосудистого русла, калибром поражённых артерий и источником ТЭЛА (таблица 50).

Как и у лиц с летальной ТЭЛА в этой группе самыми ранними симптомами были общая слабость и одышка. Они сохранялись у пациентов с массивной ТЭЛА вплоть до выписки из стационара. У лиц с сегментарной и субсегментарной ТЭЛА одышка и общая слабость носили транзиторный характер и присутствовали от нескольких часов до 1–3 дней.

Тахикардия имела место более чем у половины пациентов с нелетальной ТЭЛА. Артериальная гипотензия зафиксирована у всех лиц с массивной ТЭЛА, причём в двух случаях имели место повторные эпизоды гипотонии с повторной потерей сознания.

Таблица 50

Клинические симптомы у госпитализированных пациентов с нелетальной ТЭЛА (2009–2012 гг.)

Объём поражения легочной артерии Клинические симптомы	Массивное поражение, n=16; n/%	Субмассивное поражение, n=45; n/%	Сегментарное поражение и менее, n=81; n/%
<i>Сердечно-сосудистые</i>			
Боли за грудиной	16/100%	9/20%	2/2,5%
Бледность кожных покровов	16/100%	32/71,1%	40/49,4%
Набухание шейных вен	14/87,5%	4/8,9%	2/2,5%
Тахикардия более 90 в мин	16/100%	27/60%	42/51,9%
Артериальная гипотензия	16/100%	7/15,6%	6/7,4%
Нарушение ритма сердца	5/31,3%	6/13,3%	15/18,5%
Акцент 2 тона над ЛА	11/68,8%	5/11,1%	1/1,2%
<i>Легочно-плевральные</i>			
Боли в грудной клетке	11/68,8%	16/35,6%	37/45,7%
Одышка	16/100%	37/82,2%	56/69,1%

Таблица 50 (продолжение)

Объём поражения легочной артерии Клинические симптомы	Массивное поражение, n=16; n/%	Субмассивное поражение, n=45; n/%	Сегментарное поражение и менее, n=81; n/%
Цианоз лица, шеи	9/56,3%	10/22,2%	13/16%
Кашель	4/25%	22/48,9%	39/48,1%
Кровохарканье	2/12,5%	17/37,8%	11/13,6%
Шум трения плевры	4/25%	16/35,6%	10/12,3%
Влажные хрипы при аускультации лёгких	7/43,8%	23/51,1%	33/40,7%
<i>Церебральные</i>			
Потеря сознания	14/87,5%	5/11,1%	–
Головокружение	16/100%	11/24,4%	12/14,8%
<i>Другие</i>			
Повышение температуры тела	2/12,5%	11/24,4%	33/40,7%
Клинические признаки ТГВНК	7/43,8%	30/66,7%	24/29,6%
Общая слабость	16/100%	28/62,2%	46/56,8%

Примечание: *n* – абсолютные цифры; ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

У пациентов с субмассивным (15,6%) и сегментарным (7,4%) поражением также возникали эпизоды гипотонии и потери сознания. Они развивались на фоне острого инфаркта миокарда и массивных воспалительных процессов. Клинические признаки правожелудочковой недостаточности и лёгочной гипертензии в виде набухания шейных вен, акцента 2 тона над легочной артерией наблюдались в основном у лиц с массивным поражением легочной артерии. Для пациентов с субмассивным поражением эти клинические симптомы были менее характерны. В одном

случае акцент 2 тона над легочной артерией зафиксирован у пациента при развитии сегментарной ТЭЛА на фоне длительной тяжёлой ХОБЛ.

Болевой синдром также, как и в группе с летальной ТЭЛА встречался в трёх вариантах – в виде интенсивных загрудинных болей волнообразного характера, эпизодических острых колющих болей в левой части грудной клетки и острых колющих болей плеврального характера, имеющих чёткую связь с дыханием. Развитие инфаркт-пневмонии наблюдалось в 19,8% случаев у больных с сегментарным поражением, в 26,7% случаев у больных с субмассивным поражением и в 12,5% у лиц с массивным поражением легочной артерии.

В зависимости от выраженности различных симптомов в клинической картине тромбоэмболии можно было выделить несколько синдромов. Это синдром острых циркуляторных расстройств (бледность кожных покровов, боли за грудиной, нарушения ритма сердца, признаки острого легочного сердца, набухание шейных вен, артериальная гипотензия и тахикардия), лёгочно-плевральный (одышка, плевральные боли, шум трения плевры, цианоз лица и шеи, кашель, кровохарканье) и церебральный (потеря сознания, головокружение) синдромы. Клиническая картина ТЭЛА во всех трёх группах, как правило, складывалась из сочетания нескольких представленных в таблице 50 синдромов. Закономерно наиболее широко она проявлялась у лиц с массивным поражением.

Рецидивирующее течение тромбоэмболии наблюдалось у 43% пациентов, в том числе у 56,3% лиц с массивной ТЭЛА, у 53,3% лиц с субмассивным и у 34,6% – с сегментарным поражением. Во всех случаях при рецидивах были задействованы мелкие ветви.

### **3.4.4. Лабораторные и инструментальные исследования в группе с нелетальной ТЭЛА**

Лабораторным и инструментальным методам исследования принадлежит важнейшая роль в диагностике ТЭЛА. Пациентам этой группы проводились клинические анализы крови с определением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, биохимические исследования крови с определением креатинина, глюкозы, трансаминаз, определялись показатели гемостаза – фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, МНО. При этом поскольку указанные лабораторные измерения делались силами лабораторий тех стационаров города, куда поступали больные, мы посчитали некорректным проводить их статистический анализ (за исключением D-димера и МНО) ввиду использования разных реактивов и технологий при их определении. По данным Регистра исследование D-димера проводилось 77 пациентам (54,2%). Во всех случаях использовался полуколичественный метод определения показателя. Он применялся в тех случаях, когда стационары имели соответствующие реактивы. Повышение его уровня выявлено у 54 пациентов.

При обследовании пациентов широко использовались рутинные методы диагностики, не обладающие необходимой чувствительностью и специфичностью, но дающие возможность быстро получить косвенные данные о вероятности наличия тромбоза у лиц с предполагаемой ТЭЛА, такие как ЭКГ и рентгенография грудной клетки. Тем не менее, возможности этих методов ограничены. В большинстве случаев они могут использоваться лишь как вспомогательные. Однако, согласно нашим данным, ЭКГ по-прежнему оказывала врачам серьёзную помощь в диагностике ТЭЛА, как один из рутинных общедоступных методов исследования. Нами были изучены ЭКГ у 142 пациентов. У 72 (50,7%) из них при развитии ТЭЛА были обнаружены изменения (таблица 51).

ЭКГ-признаки ФП встречались в целом у 43 человек. При этом на фоне ТЭЛА у 15 развилась пароксизмальная ФП. Постоянная форма ФП зарегистрирована у 28 пациентов. Блокада правой ножки пучка Гиса в процессе госпитализации появилась у 13 пациентов (таблица 40). Диагностическая ценность ЭКГ существенно возрастала при оценке её в динамике и сопоставлении с данными анамнеза, клинической картины и результатами других лабораторных и инструментальных методов исследования.

Таблица 51

## Изменения ЭКГ у пациентов с нелетальной ТЭЛА (2009–2012гг.)

Объём поражения легочной артерии Изменения ЭКГ	Массивное поражение, n=16; n/%	Субмассивное поражение, n=45; n/%	Сегментарное поражение и менее, n=81; n/%
Синдром S <sub>1</sub> Q <sub>III</sub>	5/31,3%	1/2,2%	–
Признаки острой перегрузки правого желудочка	9/56,3%	10/22,2%	2/2,5%
Отрицательный T <sub>V1-3</sub>	4/25%	9/20%	–
R-pulmonale	2/12,5%	4/8,8%	2/2,5%
Переходная зона в V5-V6	11/68,8%	20/44,4%	10/12,3%
Синусовая тахикардия	13/81,3%	30/66,7%	49/60,5%
Фибрилляция предсердий	6/37,5%	5/11,1%	4/4,9%
Экстрасистолическая аритмия	1/6,25%	4/8,8%	3/3,7%
Признаки острой коронарной недостаточности	4/25%	4/8,8%	–
Изменения отсутствовали	3/18,8%	14/31,1%	30/37%

Примечание: n – абсолютные цифры.

При проведении рентгенографии грудной клетки признаки инфаркт-пневмонии выявлены у 30 пациентов с ТЭЛА (21,1%), высокое стояние купола диафрагмы – у 22,5% (32) пациентов. Рентгенологические признаки дилатации правых отделов сердца и увеличение диаметра легочного ствола были обнаружены у 5 лиц с массивной эмболией. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких выполнена 111 пациентам. МСКТ-ангиография с контрастированием легочной артерии – 51 пациенту. При этом 115 пациентов с ТЭЛА поступили в стационары, где было возможно проведение этих исследований и только 27 пациентам исследования проводили в других учреждениях, поскольку стационары, куда они были госпитализированы, не имели необходимого для диагностики ТЭЛА оборудования.

Эхо-КГ по стандартному протоколу была проведена 126 пациентам. При этом Эхо-КГ признаки дисфункции правого желудочка (согласно Рекомендациям ESC) были выявлены у 55 человек (38,7%). Значения СДПЖ имели колебания от 30 до 120 мм рт ст. При этом СДПЖ  $\leq 36$  мм рт ст зарегистрировано у 87 пациентов [3, 315].

В связи с наличием клинических показаний, обусловленных ИБС, 35 пациентам группы нелетальной ТЭЛА во время предыдущих госпитализаций и 26 – во время госпитализации, в процессе которой развилась лёгочная эмболия проводилась коронарография.

На основании протоколов коронарографии мы проанализировали имеющиеся данные о типе кровоснабжения сердца у этих пациентов. Оказалось, что в группе выживших правый тип кровоснабжения имели 83,3% пациентов, 11,1% – смешанный тип и 5,6% – левый тип. Представляется интересным, что согласно полученным данным среди лиц с массивной и субмассивной ТЭЛА все пациенты имели правый тип кровоснабжения сердца.



### 3.4.5. Углубленное ультразвуковое исследование сердца по специальному протоколу у лиц с нелетальной ТЭЛА

Для более детального изучения правых отделов сердца у 76 пациентов с немассивной ТЭЛА проводилось углубленное ультразвуковое исследование сердца с определением дополнительных показателей в М, В и доплеровском режимах, в фоновом режиме TDI с использованием режимов импульсно-волнового тканевого доплера и доплеровской оценки деформации и скорости деформации.

Пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 52 пациента, которые в течение 1–1,5 месяцев назад перенесли ТЭЛА с субмассивным или сегментарным объёмом поражения.

Во вторую группу вошли 8 пациентов с ХОБЛ (хронической обструктивной болезнью лёгких) 1–2 степени тяжести (Классификация ХОБЛ GOLD 2011 г.) [163], в стадии ремиссии, не имевшие сердечно-сосудистых заболеваний. Диагноз ХОБЛ устанавливался высококвалифицированным пульмонологом.

Третью группу составили 16 пациентов контрольной группы, сопоставимые по возрасту и полу и не имевшие заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также другой патологии, способствующей развитию артериальной лёгочной гипертензии. При изучении данных ИМТ пациентов указанных групп существенных различий не выявлено. Так, ИМТ в группе с ТЭЛА составил  $27,31 \pm 5,27$  кг/м<sup>2</sup>, в группе с ХОБЛ –  $25,72 \pm 2,21$  кг/м<sup>2</sup> и контрольной группе –  $24,75 \pm 3,08$  кг/м<sup>2</sup>. Данные о распределении пациентов по группам представлены в таблице 52.

Таблица 52

Пациенты с немассивной ТЭЛА и углубленным ультразвуковым исследованием сердца по специальному протоколу

Пациенты \ Группы	ТЭЛА	ХОБЛ 1–2 степени тяжести	Контроль
Мужчины	25	4	8
Женщины	27	4	8
Всего	52	8	16

При сравнении данных пациентов с ТЭЛА и группы контроля статистически значимые различия выявлены по целому ряду параметров (таблица 53). Так, при сравнении структурно-геометрических показателей оказалось, что группа с ТЭЛА имела большие размеры легочного ствола, поперечных размеров ПП и ПЖ в систолу, а также длинного размера ПЖ в диастолу. Объёмы ПП в систолу и диастолу у перенесших ТЭЛА также были больше, а значения ФВ как ПП, так и ПЖ оказались ниже, чем у лиц контрольной группы. СДПЖ у перенесших тромбоэмболию составило  $47,35 \pm 17,13$  мм рт. ст., а в группе контроля  $24,07 \pm 4,13$  мм рт. ст. ( $<0,001$ ). Толщина свободной стенки ПЖ в диастолу у пациентов с ТЭЛА была существенно меньше, чем у лиц контрольной группы. Выявлены значимые отличия в обсуждаемых группах по величине SR ПЖ в систолу и раннюю диастолу. Также обнаружены статистически значимые различия по TDI ПП и ПЖ в диастолу у перенесших ТЭЛА и группы контроля. Кроме того, у лиц с ТЭЛА наблюдалось нарушение синхронизации ПП.

Изменение работы правых отделов сердца оказало влияние на показатели левых отделов. Обнаружено, что у пациентов, перенесших ТЭЛА, значения EPSS, линейные размеры ЛЖ и ЛП превышали соответствующие показатели контрольной группы. Кроме того, у пациентов

с ТЭЛА обнаружены более низкие, по сравнению с контрольной группой величины  $e'$  по TDI от фиброзного кольца митрального клапана. Значения диастолической скорости движения миокарда от задне-перегородочного базального сегмента и  $ivc$  по TDI от передне-бокового срединного сегмента ЛЖ у лиц с ТЭЛА также были более низкими.

При сравнении данных пациентов с ТЭЛА и лиц, страдающих ХОБЛ также обнаружены различия по некоторым показателям (таблица 53). В отношении структурно-геометрических параметров они заключались в больших размерах ПП в систолу и диастолу у перенесших лёгочную эмболию. При этом SR ПЖ в систолу и диастолу оказался существенно ниже, чем у лиц с ХОБЛ. Также у пациентов с лёгочной эмболией выявлено нарушение синхронизации ПП. СДПЖ в группе с ТЭЛА было более высоким, по сравнению с пациентами с ХОБЛ.

В отношении характеристик левых отделов сердца также выявлены некоторые отличия. Так у лиц с лёгочной эмболией размеры ЛП в систолу были больше. При этом период наполнения ЛЖ у пациентов с ХОБЛ был более продолжительным. При этом  $a$  ЛЖ по TDI была ниже, а деформация среднего задне-перегородочного сегмента ЛЖ – менее выраженной у лиц с ТЭЛА. Однако систолическая скорость деформации базального задне-перегородочного сегмента ЛЖ имела большие значения у перенесших лёгочную эмболию.

Таблица 53

Сравнительный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ТЭЛА, группы контроля и ХОБЛ

Показатель \ Группа	ТЭЛА (группа 1)	Контроль (группа 2)	ХОБЛ (группа 3)	р между группами 1 и 2	р между группами 1 и 3	р между группами 2 и 3
Легочной ствол, см	2,76+0,42	2,14+0,20	2,54+0,16	<b>&lt;0,001</b>	0,152	<b>0,001</b>
ПП сист. длинный размер, см	4,65+0,98	3,71+0,28	3,93+0,68	<b>0,001</b>	<b>0,029</b>	0,880
ПП сист. поперечный размер, см	3,63+0,84	2,88+0,38	3,27+0,66	<b>0,002</b>	0,181	0,176
ПП диаст поперечный размер, см	4,58+1,24	3,83+0,28	4,14+0,26	0,771	0,635	<b>0,025</b>
ПП V <sub>сист.</sub> , ml <sup>3</sup>	35,11+27,38	15,13+3,44	19,71+4,11	<b>0,001</b>	0,079	<b>0,013</b>
ПП V <sub>диаст.</sub> , ml <sup>3</sup>	65,50+38,70	38,80+6,57	46,14+8,91	<b>0,007</b>	0,214	0,066
ФВ ПП, %	49,94+9,60	60,47+5,69	56,71+9,20	<b>0,004</b>	0,141	0,322
ПЖ, толщин св. ст., диаст., см	0,42+0,10	0,36+0,05	0,49+0,11	<b>0,048</b>	0,166	<b>0,007</b>
ПЖ сист. поперечный размер баз., см	3,57+0,85	3,00+0,39	3,43+0,31	<b>0,010</b>	0,879	<b>0,015</b>
ПЖ сист. поперечный размер ср., см	2,81+0,78	2,32+0,35	2,74+0,49	<b>0,036</b>	0,716	<b>0,037</b>
ПЖ диаст. длинный размер, см	7,96+0,93	7,31+0,51	7,64+0,41	<b>0,012</b>	0,262	0,146
ПЖ диаст. поперечный размер ср., см	3,53+0,84	3,11+0,41	3,63+0,27	0,079	0,316	<b>0,012</b>
ФВ ПЖ ( $\beta$ -режим), %	51,4+11,23	61,80+8,35	59,86+7,49	<b>0,012</b>	0,057	0,436
СДПЖ, mm Hg	47,35+17,13	24,07+4,13	32,43+2,15	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
ПЖ 1 SR Sp, l/s	1,64+0,43	1,26+0,41	1,04+0,29	<b>0,027</b>	<b>0,005</b>	0,314
ПЖ 1 баз.-перег. TDI ivc, m/s	2,83+1,73	3,13+0,99	4,09+1,16	0,158	<b>0,023</b>	0,084
ПЖ 1 баз.-перег. TDI e, m/s	5,99+2,10	7,90+1,87	6,48+1,66	<b>0,005</b>	0,318	0,091
ПЖ 2 ср.-перег. TDI e, m/s	5,14+1,82	6,75+1,81	5,40+1,66	<b>0,011</b>	0,545	0,098
ПЖ 4 SR e, l/s	1,51+0,47	1,75+0,32	1,87+0,27	0,124	<b>0,023</b>	0,190
ПЖ 5 SR e, l/s	1,64+0,39	1,87+0,30	1,85+0,31	<b>0,011</b>	0,115	0,625
ПП 1 RT, ms	0,08+0,03	0,09+0,02	0,10+0,02	0,217	<b>0,026</b>	0,063
ПП 4 RT, ms	0,07+0,02	0,09+0,03	0,09+0,02	<b>0,028</b>	<b>0,036</b>	0,880
ПП 2 ниже-перег. TDI a, m/s	5,95+1,58	6,88+1,10	6,91+0,80	<b>0,019</b>	0,132	0,573
ЛП диаст. длинный размер, см	7,90+10,33	4,91+0,51	4,94+0,33	<b>0,004</b>	<b>0,041</b>	0,372

Таблица 53 (продолжение)

Показатель \ Группа	ТЭЛА (группа 1)	Контроль (группа 2)	ХОБЛ (группа 3)	р между группами 1 и 2	р между группами 1 и 3	р между группами 2 и 3
ЛП сист. поперечный размер, см	3,45+1,25	2,57+0,64	2,3+0,22	<b>0,037</b>	<b>0,009</b>	0,357
EPSS, см	0,46+0,17	0,29+0,10	0,44+0,17	<b>0,003</b>	0,846	0,049
ЛЖ длинный размер, сист. см	3,11+0,86	2,18+0,31	2,46+0,44	<b>0,001</b>	0,081	0,161
ЛЖ длинный размер, диаст., см	4,26+1,07	3,45+0,26	3,66+0,35	<b>0,013</b>	0,143	0,216
ЛП V <sub>сист.</sub> , ml <sup>3</sup>	28,67+4,24	11,80+4,41	11,00+1,67	<b>0,009</b>	<b>0,035</b>	0,735
ПН ЛЖ	152,46+26,19	151,87+16,23	186,86+16,35	0,926	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>
1 бок. ст. e', m/s фибр. кольца М.К.	0,12+0,04	0,15+0,03	0,11+0,02	<b>0,025</b>	0,879	<b>0,018</b>
2 перег. e', m/s фибр. кольца М.К.	0,09+0,03	0,12+0,04	0,08+0,03	<b>0,022</b>	0,560	<b>0,033</b>
ЛЖ 6 SR S <sub>m</sub> , l/s	1,62+0,37	1,34+0,26	1,11+0,27	<b>0,028</b>	<b>0,008</b>	0,093
ЛЖ 6 задне-перег. баз. TDI a, m/s	4,83+3,46	6,68+1,28	6,76+0,85	<b>0,022</b>	<b>0,035</b>	0,805
ЛЖ 9 передне-бок. ср. TDI ivc', mc	1,62+1,28	2,90+1,52	3,00+2,07	<b>0,020</b>	0,083	0,815
12 (-) S %	17,4+4,49	19,44+3,91	24,34+4,18	0,164	<b>0,004</b>	<b>0,019</b>

Примечание. ПП - правое предсердие; ЛП - левое предсердие; ПЖ - правый желудочек; ЛЖ - левый желудочек; сист. - систола; диаст. - диастола; ФВ - фракция выброса; перег. - перегородочный; 6 задне-перег. - задне-боковой; передне-бок. - передне-боковой; св. ст. - свободная стенка; бок. ст. - боковая стенка; СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке; ПН - период наполнения; S - деформация миокарда; SR - скорость деформации миокарда; TDI - тканевая доплеровская визуализация; S<sub>m</sub> - систола TDI; e<sub>m</sub> - ранняя диастола скорость по TDI; a<sub>m</sub> - поздняя диастола скорость по TDI; e' - ранняя диастола скорость движения фиброзного кольца М.К.; RT - синхронизация; EPSS - митрально-септальная сепарация; баз. - базальный; ср. - средний; перед. - передний; ЛП v - объём левого предсердия; ПП v - объём правого предсердия; 1;2;4;5;6;9 - номера сегментов предсердий и желудочков сердца.

### 3.4.6. Особенности объема поражения русла легочной артерии у пациентов с нелетальной ТЭЛА

Распределение случаев тромбоэмболии согласно объёму поражения легочной артерии представлено в таблице 54. Наибольший удельный вес за исследуемый период наблюдения имел сегментарный объём ТЭЛА, составивший 57% всех случаев. Субмассивная тромбоэмболия зарегистрирована в 31,7% случаев. Количество случаев массивной тромбоэмболии было наименьшим и составило 11,3%. Следует обратить внимание, что сегментарная ТЭЛА в группе лиц с нелетальным исходом в течение всего 4-летнего периода наблюдения регулярно превышала количество случаев субмассивной и массивной тромбоэмболии (таблица 54).

Таблица 54

Распределение случаев нелетальной ТЭЛА в стационарах г. Томска в зависимости от объёма эмболического поражения (2009–2012 гг.)

Годы	Объём эмболического поражения легочной артерии, n/%			Всего случаев, n/%
	Массивная	Субмассивная	Сегментарная, субсегментарная	
2009	3/8,8%	13/38,3%	18/52,9%	34/23,9%
2010	5/13,9%	10/27,8%	21/58,3%	36/25,4%
2011	5/13,5%	9/24,3%	23/62,2%	37/26,1%
2012	3/8,6%	13/37,1%	19/54,3%	35/24,6%
Итого	16/11,3%	45/31,7%	81/57,0%	142/100%

Согласно полученным данным наличие тромбофлебита также, как и наличие клинических проявлений тромбоза ВНК повышало шансы развития субмассивной ТЭЛА, почти в 2 раза (ОШ=1,87; 95% ДИ [1,20–2,89];  $p=0,011$  и ОШ=1,98; 95% ДИ [1,40–2,79];  $p<0,001$ ). Однако в отношении массивной

тромбоэмболии таких закономерностей нам выявить не удалось, возможно, ввиду малой численности группы. В то же время по результатам статистического анализа, мужской пол пациентов, наличие постельного режима увеличивали шансы на развитие массивного эмболического поражения (ОШ=1,67; 95% ДИ [1,24–2,25];  $p=0,017$  и ОШ=3,38; 95% ДИ [1,35–8,48];  $p=0,024$ , соответственно). При этом в группе с массивной эмболией постельный режим пациентам назначался существенно чаще, чем в группах с субмассивным и сегментарным поражением (в 31,5% против 8,9% и 8,6%,  $p=0,045$  и  $p=0,035$ , соответственно).

Наличие у пациентов ИБС, ПИКС, ФП (независимо от формы) в нашем исследовании увеличивало шансы на развитие сегментарной тромбоэмболии (ОШ=1,67; 95% ДИ [1,15–2,44];  $p=0,006$ ; ОШ=6,00; 95% ДИ [1,43–25,22];  $p=0,024$ ; ОШ=2,33; 95% ДИ [1,28–4,22];  $p=0,003$ , соответственно).

Проанализировав локализацию тромбов, мы выяснили, что при массивной ТЭЛА в 62,5% они находились в крупных ветвях легочной артерии (10 случаев). В 25% (4 случая) поражение было на уровне средних и мелких ветвей. В 12,5% (2 случая) имело место поражение только мелких ветвей, но практически тотальное (рисунок 11). Оно было связано с рецидивирующим течением тромбоэмболии, и в ветвях легочной артерии присутствовали как свежие тромбы, так и тромбы разной степени организации. При субмассивной ТЭЛА в 15,5% (7 случаев) были задействованы крупные ветви, в 55,6% (25 случаев) ветви среднего и мелкого калибра. В 28,9% (13 случаев) тромбы были только в мелких ветвях (рисунок 12). При сегментарной ТЭЛА у 20 пациента (24,7%) тромбы обнаружены в единичных ветвях среднего и мелкого калибра и, соответственно, в 75,3% (61 случай) – только в артериях мелкого калибра (рисунок 13). Двухстороннее поражение ветвей легочной артерии закономерно чаще встречалось при массивном и субмассивном поражении (97,3% против 42%,  $p<0,001$  и 95,5% против 42%,  $p<0,001$ , соответственно).

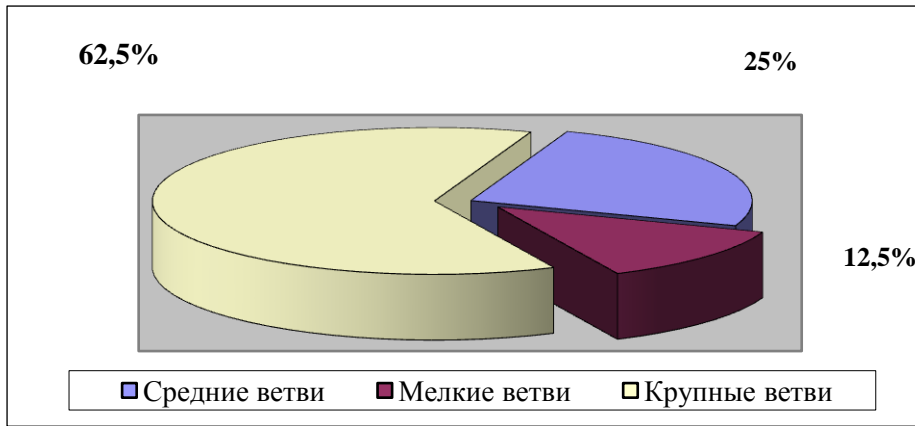


Рисунок 11. Распределение случаев массивной ТЭЛА в зависимости от размера эмболизированных ветвей легочной артерии.

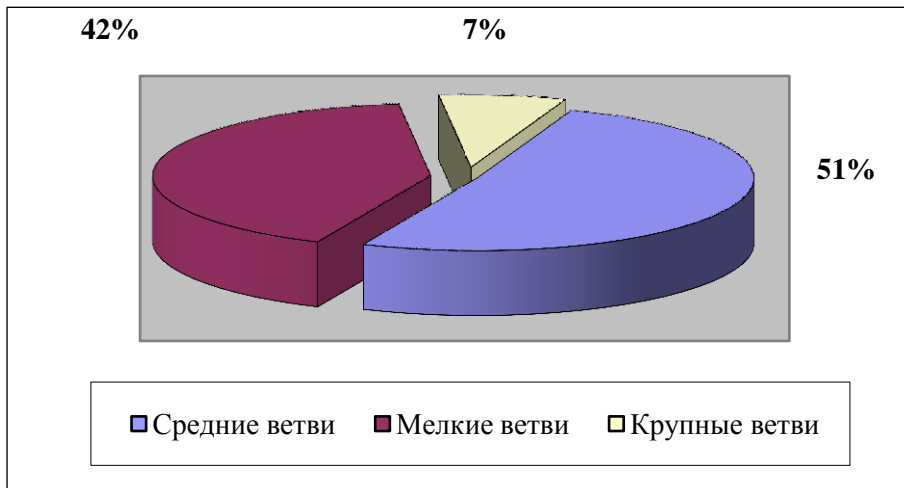


Рисунок 12. Распределение случаев субмассивной ТЭЛА в зависимости от размера эмболизированных ветвей легочной артерии.

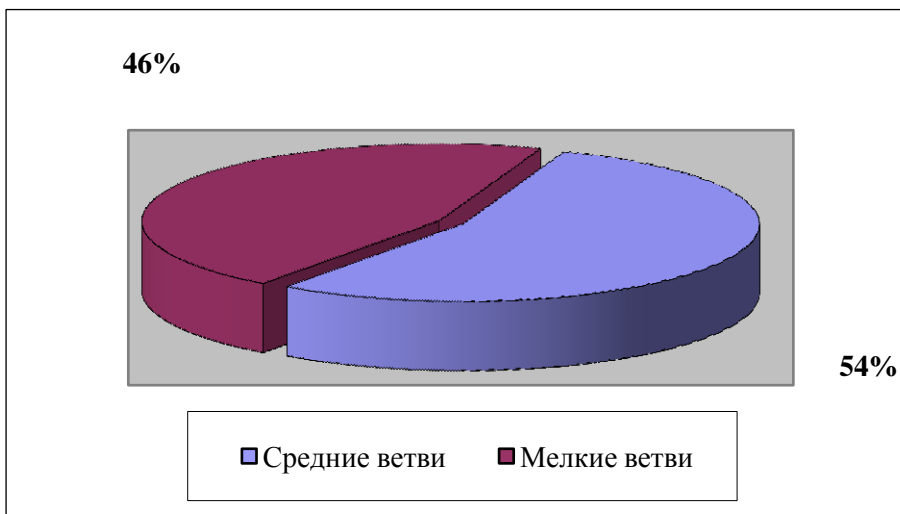


Рисунок 13. Распределение случаев сегментарной и субсегментарной ТЭЛА в зависимости от размера эмболизированных ветвей легочной артерии.



### 3.4.7. Источники ТЭЛА

При изучении данных историй болезни пациентов с нелетальной ТЭЛА, венозный и внутрисердечный тромбоз, послуживший источником эмболии, выявлен в 141 случае (99,3%) из 142. В группе лиц с известными источниками тромбообразования основным был тромбоз в системе НПВ (85,8%; 121 человек). В том числе тромбоз вен нижних конечностей составил 82,3% случаев (116 человек) и в 5 случаях (3,5%) источником эмболии был тромбоз вен малого таза. Тромбоэмболия из правых камер сердца выявлена в 17 случаях (12%). В 2,1% случаев (3 человека) источником эмболии были ветви верхней полой вены (ВПВ). В группе с нелетальной ТЭЛА как среди лиц, лечившихся на терапевтических койках, так и среди лиц, лечившихся на хирургических койках, основным источником эмболии были вены нижних конечностей (84,4% и 85,7%, соответственно).

Все случаи с ТЭЛА из правых камер сердца связаны с терапевтическими больными и диагностированы при проведении чреспищеводной Эхо-КГ. При этом в 8 случаях тромботические массы обнаружены в правом ушке, в 2 случаях тромбообразование происходило на трёхстворчатом клапане. В 7 случаях тромбы располагались пристеночно в правом предсердии или в правом желудочке. Необходимо также подчеркнуть, что у пациентов с выявленным внутрисердечным тромбозом других источников тромбоэмболии не обнаружено. В группе с ТЭЛА из правых отделов сердца ФП (все формы) регистрировалась значимо чаще по сравнению лицами, имеющими источник эмболии в малом тазу (0% против 47%,  $p=0,029$ ) и венах нижних конечностей (12,9% против 47%,  $p=0,003$ ). Постоянная форма ФП, декомпенсация ХСН также значимо чаще наблюдались у лиц с ТЭЛА из правых камер сердца по сравнению с группой, где источником эмболии были ВНК (9,5% против 35,3%,  $p=0,015$  и 11,2% против 35,3%,  $p=0,029$ , соответственно). Кроме того, ХСН 2 стадии, являющаяся, согласно

Рекомендациям ESC, фактором промежуточного риска также чаще регистрировалась в группе с источником эмболии из камер сердца (58,8%) по сравнению с группой с источником эмболии в ВНК (20,7%,  $p=0,03$ ).

Все три случая тромбоемболии из ВПВ в группе нелетальной ТЭЛА были связаны с хирургическими койками. При этом необходимо отметить, что нам не удалось выявить значимых различий в отношении источников эмболии между лицами, занимавшими терапевтические и хирургические койки.

В подгруппе лиц с эмболией из вен нижних конечностей ХВН диагностировалась существенно чаще по сравнению с пациентами, имеющими источник эмболии в венах малого таза и сердце (46,6% против 20%,  $p=0,006$  и 46,6% против 5,9%,  $p<0,001$ , соответственно).

#### **3.4.8. Профилактика и лечение ТЭЛА у лиц с нелетальным исходом**

Нами были проанализированы данные Регистра в отношении лечения и профилактики ВТЭО у пациентов с нелетальной ТЭЛА. Согласно полученной информации, лечебная физкультура, бинтование ног или эластический трикотаж в качестве немедикаментозных средств профилактики применялись у всех оперировавшихся больных. При поступлении в стационар 17 пациентов (12%) группы с нелетальной ТЭЛА уже принимали варфарин в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений. Кроме того, антикоагулянты были назначены в стационаре 85,2% пациентов (121 человек), в том числе 11 (7,7%) – по поводу острого инфаркта миокарда и 110 (77,5%) – по поводу лечения прогрессирующей стенокардии. При этом низкомолекулярные гепарины назначались у 42 пациентов (в 29,6% случаев).

Целенаправленно для профилактики ВТЭО в этой группе антикоагулянты парентерально назначались только 4 пациентам: 3 – после обширных хирургических вмешательств и 1 пациентке при проведении

операции протезирования коленного сустава. Однако после выписки из хирургического стационара дальнейшая профилактика в виде назначения непрямых антикоагулянтов ей не проводилась. Вероятно, в связи с этим через 3 дня после выписки в порядке скорой помощи пациентка была доставлена в терапевтическое отделение в связи с развитием выраженной одышки, где у неё диагностирована ТЭЛА.

Таким образом, назначение антикоагулянтов в качестве целенаправленной профилактики ВТЭО согласно руководящим документам проводилось 14,1% пациентов. Абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов у пациентов этой группы не зафиксировано. Однако в целом по любому поводу антикоагулянты получали 100% пациентов. Возможно, именно этот факт способствовал меньшему объёму тромботического поражения легочной артерии и позволил им избежать летального исхода ТЭЛА.

Лечение развившейся тромбоэмболии в группе нелетальной ТЭЛА также осуществлялось преимущественно консервативными способами. У 8 пациентов, поступивших в ближайшее время от начала развития симптомов применялся тромболизис. Двум пациентам выполнена тромбэктомия. В остальных случаях лечение проводилось только антикоагулянтами. Одному пациенту с субмассивной ТЭЛА через 7 месяцев после консервативного лечения проведена тромбэндартерэктомия.

## 4 ГЛАВА. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ И НЕЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ТЭЛА

### 4.1. Сравнительный анализ умерших с ТЭЛА в зависимости от профиля коек и исхода

По данным Регистра в группе умерших при сравнении лиц, занимавших нехирургические койки и лечившихся в оперирующих отделениях выявлены некоторые особенности. Оказалось, что нехирургические пациенты были существенно старше хирургических ( $68,14 \pm 13,21$  лет и  $63,72 \pm 14,54$  лет,  $p < 0,001$ ). Они имели меньшую продолжительность госпитализации ( $7,56 \pm 8,98$  койко-дней) по сравнению с хирургическими ( $14,25 \pm 15,89$  койко-дней,  $p < 0,001$ ), то есть умирали в более ранние сроки. Гендерных различий при сопоставлении групп не обнаружено.

Артериальная гипертензия и ИБС закономерно чаще выявлялись в отделениях терапевтического профиля (80,1% против 68,1%,  $p = 0,001$  и 83,5% против 69%,  $p < 0,001$ ). В отношении инфаркта миокарда в целом существенных различий между группами мы не выявили, при этом трансмуральный инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз чаще регистрировались у больных, лечившихся в терапевтических отделениях (7,4% против 0,9%,  $p = 0,001$  и 37,75% против 27,7%,  $p = 0,021$ , соответственно). В отношении наличия аневризм ЛЖ существенных различий между группами не выявлено.

При анализе нарушений ритма умерших оказалось, что фибрилляцией предсердий в целом, а также её хронической формой закономерно чаще страдали терапевтические пациенты (36,8% против 21,1%,  $p < 0,001$  и 32,5% против 19,2%,  $p = 0,001$ , соответственно).

Хроническая сердечная недостаточность также чаще регистрировалась у лиц, лечившихся в терапевтических отделениях (89% против 63,4%;

$p < 0,001$ ). Причём в неоперирующих отделениях по сравнению с оперирующими чаще встречались лица с ХСН 2 стадии (30% против 56,9%,  $p < 0,001$ ) и в стадии декомпенсации (31,5% против 14,2%,  $p < 0,001$ , соответственно).

Пациенты с ОНМК лечились только на терапевтических койках и составили 29,4% от общего числа нехирургических больных.

Изложенные факты позволяют заключить, что терапевтические пациенты имели более разнообразную сердечно-сосудистую патологию, которая в большинстве случаев имела более серьёзные проявления и более тяжёлую стадию.

В то же время, онкологическими заболеваниями чаще страдали лица, лечившиеся в хирургических отделениях. Они были зафиксированы у 36,6% этих больных против 25% у терапевтических ( $p = 0,006$ ). Более того, и злокачественные новообразования чаще встречались у пациентов хирургических отделений (25,4% против 13,2% у нехирургических больных,  $p = 0,001$ ).

Заболевания лёгких в целом и ХОБЛ, как одно из наиболее частых их проявлений закономерно чаще наблюдались у пациентов неоперирующих отделений (47,8% против 33,8%,  $p = 0,006$  и 22,5% против 15%,  $p = 0,03$ ).

В отношении сахарного диабета и степени его тяжести не обнаружено различий у пациентов, лечившихся на койках хирургического и нехирургического профиля.

В то же время в группах имелись отличия, связанные с особенностями развившейся ТЭЛА. Рецидивирующее течение тромбоэмболии чаще наблюдалось у терапевтических пациентов (24,7% против 14,6% хирургических;  $p = 0,003$ ). Поражение крупных ветвей легочной артерии зафиксировано при аутопсии у 46,7% больных нехирургического профиля против 32,4% хирургических пациентов ( $p = 0,015$ ). В отношении поражений ветвей более мелкого калибра межгрупповых различий не выявлено. При сравнении источников первичного тромбообразования оказалось, что

развитие тромбозмболии из ушка правого предсердия было более характерно для терапевтических пациентов, по сравнению с хирургическими (26,8% против 18,3%;  $p=0,033$ ). В то же время тромбозмболия из ВПВ и вен малого таза чаще развивалась у пациентов хирургических отделений (4,7% против 1,3%;  $p=0,04$  и 12,7% против 2,2%, соответственно). Значимых различий в отношении профиля коек среди лиц с эмболией из вен нижних конечностей нам выявить не удалось.

Следует обратить внимание, что в отношении развития фатальной ТЭЛА существенных различий между оперирующими и неоперирующими отделениями не найдено, однако по другим причинам летального исхода между группами также обнаружались некоторые отличия (таблица 55). Так, у лиц, лечившихся в хирургических отделениях причина смерти чаще была связана с инфекционно-токсическим шоком, желудочно-кишечными кровотечениями, злокачественными новообразованиями. В то же время летальный исход у терапевтических пациентов чаще наступал в связи с развитием отёка мозга с вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие и ХСН. При этом в отношении инфаркта миокарда и развившейся вследствие него ОСН существенных межгрупповых различий не выявлено.

Диагностика ТЭЛА вызывала существенные трудности у лечащих врачей как хирургических, так и терапевтических отделений. При этом в терапевтических отделениях лёгочная эмболия распознана в 41,1% случаев, а в хирургических – в 39,4% случаев. Таким образом, профиль коек не влиял на качество диагностики тромбозмболии. Следует обратить внимание, что, и успешная верификация основного заболевания у умерших с ТЭЛА составила менее 50% случаев. Правильный диагноз был поставлен в 41,6% у лиц, лечившихся в нехирургических отделениях и в 38,5% у лиц, лечившихся в оперирующих отделениях. Возможно, ТЭЛА, развиваясь у больных с тяжёлой множественной патологией различных систем и органов и внося свои, часто неспецифические симптомы, в клиническую картину, серьёзно

затрудняла лечащим врачам процесс идентификации как ведущей нозологии, так и самой эмболии.

Таблица 55

Причины летального исхода в группе умерших с ТЭЛА  
в зависимости от профиля отделений

Причины летального исхода / Группы пациентов	Нехирургические пациенты, n=538; n/ %	Хирургические пациенты, n=213; n/ %	Всего 2003–2012 гг., n=751; n/ %
ТЭЛА	297/55,2%	122/57,1%	419/55,8%
Отёк мозга с вклинением	<b>75/13,9%***</b>	<b>9/4,2%***</b>	84/11,2%
ОИМ/ОСН	67/12,5%	15/7,0%	82/10,9%
ИТШ	<b>34/6,3%***</b>	<b>35/16,4%***</b>	69/9,2%
ХСН	<b>38/7,1%**</b>	<b>6/2,8%**</b>	44/5,8%
Желудочно-кишечное кровотечение	<b>3/0,6%***</b>	<b>13/6,1%***</b>	16/2,1%
Злокачественные новообразования	<b>2/0,4%*</b>	<b>8/3,8%*</b>	10/1,4%
Полиорганная недостаточность	7/1,3%	2/0,9%	9/1,2%
ОДН	5/0,9%	-	5/0,7%
ХПочН	3/0,6%	1/0,5%	4/0,5%
ХПН	3/0,6%	1/0,5%	4/0,5%
ДВС	3/0,6%	1/0,5%	4/0,5%
Диабетическая кома	1/0,2%	-	1/0,2%

Примечание: *n* – абсолютные цифры; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОИМ/ОСН – острый инфаркт миокарда или связанная с его развитием острая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИТШ – инфекционно-токсический шок; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; ХПочН – хроническая почечная недостаточность; ХПН – хроническая печёночная недостаточность; ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами,  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

При анализе профилактических мероприятий оказалось, что немедикаментозные методы профилактики ВТЭО регулярнее применялись у пациентов хирургического профиля. В то же время в отношении профилактического использования антикоагулянтов не удалось выявить существенных различий между оперирующими и неоперирующими отделениями.

#### **4.2. Сравнительный анализ нозологических форм у пациентов с ТЭЛА в группах с летальным и нелетальным исходом**

Изучение данных Регистра ТЭЛА позволило провести сравнительный анализ между группами пациентов с летальным и нелетальным исходом в отношении патологии, на фоне которой развивалась ТЭЛА. Сравнительная характеристика основных нозологических форм и синдромов/состояний у пациентов этих групп представлены в таблице 56. Согласно имеющимся данным в группе умерших значительно преобладали женщины (60,5% против 47,9%,  $p < 0,003$ ). При этом пациенты с нелетальным исходом были существенно моложе ( $59,29 \pm 14,32$  против  $66,93 \pm 13,43$  лет,  $p < 0,001$ ) и более длительно находились в стационаре ( $17,65 \pm 10,93$  против  $8,13 \pm 8,37$  койко-дня,  $p < 0,001$ ). В группе лиц с летальным исходом чаще встречались такие сердечно-сосудистые заболевания как АГ, ИБС, наличие ПИКС и инфаркта миокарда. Вследствие чего они закономерно чаще страдали ХСН и ОНМК. Заболевания лёгких, обширные воспалительные процессы различной локализации, онкологические заболевания, в том числе злокачественные, также чаще регистрировались у этих пациентов. Таким образом, в группе умерших ТЭЛА развивалась на фоне более тяжёлого соматического состояния.



Сравнительная характеристика основных нозологических форм и синдромов/состояний у пациентов с летальным и нелетальным исходом по данным госпитального Регистра ТЭЛА г. Томска

НФ и состояния	Группа с летальным исходом, $n=751$ ; $n/\%$	Группа с нелетальным исходом, $n=142$ ; $n/\%$	Статистическая значимость различий (p)
ИБС	<b>593/79%</b>	<b>68/47,9%</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПИКС	<b>261/34,7%</b>	<b>17/12%</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОИМ	<b>135/18%</b>	<b>11/7,7%</b>	<b>0,003</b>
АГ	<b>573/76,3%</b>	<b>93/65,5%</b>	<b>0,037</b>
Пороки сердца	47/6,3%	4/2,8%	—
врождённые	6/0,8%	1/0,7%	—
приобретённые	41/5,4%	3/2,1%	—
Ревматическая болезнь сердца	20/2,6%	2/1,4%	—
Инфекционный эндокардит	11/1,5%	1/0,7%	—
ФП	242/32,2%	43/30,3%	—
постоянная	198/26,4%	28/19,7%	—
пароксизмальная	<b>44/5,4%</b>	<b>15/10,6%</b>	<b>0,039</b>
Экстрасистолия	46/6,1%	8/5,6%	—
Блокада правой ножки пучка Гиса	<b>25/3,4%</b>	<b>13/9,2%</b>	<b>0,004</b>
Другие НРС	24/3,2%	8/5,6%	—
Имплантация ЭКС	9/1,2%	6/4,2%	—
Диффузный миокардит	1/0,1%	—	—
ХСН 1-3 ст.	614/81,7%	119/83,8%	—
В ст. декомпенсации	<b>201/43,6%</b>	<b>27/19%</b>	<b>0,025</b>
Дилатационная кардиопатия	18/2,38%	2/1,4%	—
Стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	7/0,9%	1/0,7%	—

Таблица 56 (продолжение)

НФ и состояния	Группа с летальным исходом, $n=751$ ; $n/\%$	Группа с нелетальным исходом, $n=142$ ; $n/\%$	Статистическая значимость различий (p)
ОНМК	<b>158 /21,1%</b>	<b>2 /1,4%</b>	<b>&lt;0,001</b>
ишемический тип	<b>119/15,9%</b>	<b>2/1,4%</b>	<b>0,012</b>
геморрагический тип	<b>34/5,2%</b>	—	<b>0,014</b>
СД 2 тип	192/25,3%	31/21,8%	—
в ст. декомпенсации	55/7,3%	1/0,7%	—
инсулин зависимый	14/1,9%	1/0,7%	—
Анемия	84/11,2%	18/12,7%	—
Синдром Пиквика	2/0,3%	1/0,7%	—
Диссеминированный туберкулёз	2/0,3%	—	—
Сепсис	4/0,5%	—	—
Заболевания лёгких в целом	<b>329/43,9%</b>	<b>30/ 21,1%</b>	<b>&lt;0,001</b>
пневмония	41/5,5%	2/1,4%	—
ХОБЛ	153/20,3%	25/17,6%	—
Воспалительный процесс	<b>350/46,6%</b>	<b>27/19%</b>	<b>&lt;0,001</b>
ХВН	<b>29/3,9%</b>	<b>72/50,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Клинические проявления тромбоза глубоких вен НК	<b>113/15,1%</b>	<b>62/47%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Хр. легочное сердце	<b>79/10,4%</b>	<b>29/20,4%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Онкологические заболевания в целом	<b>210/28%</b>	<b>19/13,4%</b>	<b>0,001</b>
доброкачественные	85/11,3%	12/8,5%	—
злокачественные	<b>125/16,7%</b>	<b>6/4,2%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Опийная наркомания	3/0,4%	—	—
Кава-фильтр	<b>2/0,3%</b>	<b>11/7,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры; НФ – нозологические формы; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ст. – стадия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛА – легочная артерия; ХОБЛ – хроническая обструктивная

болезнь лёгких; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертония, ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, НК – нижние конечности; \* – статистически значимое различие между мужчинами и женщинами,  $p < 0,05$ .

При этом представляет интерес, что ХВН и клинические проявления тромбоза вен нижних конечностей чаще выявлялись у лиц с нелетальной ТЭЛА. Рецидивирующее течение тромбоэмболии также чаще регистрировалось в группе с нелетальным исходом, однако оно было связано с поражением мелких ветвей. Клинико-инструментальные показатели, позволяющие диагностировать хроническое легочное сердце существенно чаще регистрировались у лиц с нелетальной тромбоэмболией (20,4% против 10,4% в группе с летальным исходом ( $p < 0,001$ )).

Кроме того, именно лицам с нелетальной ТЭЛА значимо чаще имплантировали в прошлом кава-фильтры (7,7% против 0,3%,  $p < 0,001$ ), которые, вероятно, тоже сыграли некоторую позитивную роль с точки зрения предотвращения рецидивов и снижения их клинической значимости.

#### **4. 3. Сравнительный анализ объёма поражения русла легочной артерии у пациентов с лёгочной эмболией в группах с летальным и нелетальным исходом по данным госпитального Регистра ТЭЛА г. Томска**

*При сравнении лиц с массивным тромботическим поражением легочной артерии в группах с летальным и нелетальным исходом обнаружили существенные гендерные различия – в группе с летальным исходом женщины преобладали и составили 63,1% против 18,8% в группе выживших ( $p = 0,001$ ). Также наблюдались, статистически значимые различия в отношении сердечно-сосудистых и тяжёлых воспалительных заболеваний, которые существенно чаще регистрировались среди умерших. Так, ИБС выявлена у 6,3% в группе выживших против 80,6% в группе умерших ( $p < 0,001$ ), постинфарктный кардиосклероз не встречался у выживших и*

имелся у 31,1% в группе умерших ( $p=0,04$ ), АГ – соответственно, у 43,8% против 75,3% ( $p=0,009$ ). Серьёзные воспалительные процессы отсутствовали у выживших с массивной ТЭЛА и имели место у 43,5% умерших.

Рецидивы при массивном поражении также значимо чаще встречались в группе выживших по сравнению с группой умерших (60% против 41,9%,  $p=0,02$ ), но касались поражения мелких ветвей. При этом поражение магистральных артерий (ствола, бифуркации и крупных ветвей) среди лиц с массивной ТЭЛА чаще встречалось в группе умерших (86% против 62,5%,  $p=0,049$ ). Возможно именно этот факт, а также более тяжёлое состояние с точки зрения сопутствующей патологии определили исход у пациентов этой группы. По поражению ветвей среднего калибра существенных различий не выявлено. Массивная ТЭЛА обусловленная множественным поражением только мелких ветвей чаще наблюдалась у лиц с нелетальным исходом. В то же время между группами выявлены статистически значимые различия по поражению мелких ветвей в целом. В группе выживших мелкие ветви в целом были задействованы в процессе у 26,7% в группе с нелетальным исходом против 64,3% в группе умерших ( $p=0,005$ ). Таким образом, у лиц с массивной ТЭЛА в группе умерших поражение было практически тотальным по ходу ветвей легочной артерии и касалось крупных, средних и мелких артерий на протяжении, в то время как у лиц с массивной ТЭЛА и нелетальным исходом тромбы располагались преимущественно в артериях крупного и среднего калибра, в меньшей мере затрагивая мелкие ветви.

*При сравнении лиц с субмассивным тромботическим поражением* легочной артерии в группах с летальным и нелетальным исходом также найдены гендерные различия – в группе с летальным исходом женщины преобладали и составили 63,8% против 45,5% в группе выживших ( $p=0,036$ ). Обнаружены статистически значимые различия в отношении кардиологической патологии, сахарного диабета 2 типа, ОНМК, онкопатологии, которые существенно чаще регистрировались среди умерших с субмассивной эмболией. ИБС выявлена у 45,5% в группе выживших против

82,6% в группе умерших ( $p < 0,001$ ), постинфарктный кардиосклероз встречался у 4,5% выживших и у 41,9% в группе умерших ( $p < 0,001$ ), АГ – соответственно, у 63,6% против 79,6% ( $p = 0,043$ ) и ХСН 2 Б стадии – у 9,1% против 27% ( $p = 0,013$ ). Тяжёлый сахарный диабет имел место у 2,3% выживших и у 13,7% в группе умерших ( $p < 0,044$ ), злокачественные онкологические заболевания – у 4,7% выживших и у 17,4% лиц с летальным исходом ( $p = 0,045$ ). Однако, рецидивы при субмассивном поражении также существенно чаще встречались в группе с нелетальным исходом (57,1% против 23,9%,  $p < 0,001$ ), но касались они в большей степени поражения мелких ветвей. Возможно именно этот факт, а также более благополучное состояние с точки зрения сопутствующей патологии помогли выжить пациентам этой группы. При этом нами не было выявлено статистически значимых различий по калибру участвующих в патологическом процессе сосудов среди лиц, подвергшихся субмассивной эмболии.

*При сравнении лиц с сегментарным поражением* в группах с летальным и нелетальным исходом статистически значимых гендерных различий не найдено, но обнаружено существенное преобладание ПИКС (37,1% в группе умерших против 20,5% в группе выживших,  $p = 0,011$ ), ОИМ (в 28,6% в группе умерших против 5,5% в группе выживших,  $p < 0,001$ ), ХСН в стадии декомпенсации (36,7% против 18,1%,  $p = 0,005$ ) в группе умерших. При этом по наличию ИБС и АГ группы значимо не отличались, но ОНМК существенно чаще встречалось в группе умерших – в 26,2% против 2,9% среди выживших,  $p < 0,001$ ). Кроме того, выявлено значимое преобладание сахарного диабета 2 типа, серьёзных воспалительных процессов, онкологических заболеваний в группе умерших с сегментарной эмболией. Так, сахарный диабет 2 типа в стадии декомпенсации не зарегистрирован в группе выживших и выявлен у 9,3% пациентов в группе умерших ( $p < 0,006$ ), тяжёлые воспалительные процессы встречались у 20,5% выживших и у 56,5% в группе умерших ( $p < 0,001$ ), злокачественные онкологические заболевания – соответственно у 2,7% против 11,9% ( $p = 0,027$ ). Однако

рецидивы при сегментарном поражении также значительно чаще встречались в группе с нелетальным исходом (39,4% против 5,5%,  $p < 0,001$ ) и касались поражения мелких ветвей. При этом нами не найдено статистически значимых различий по калибру участвовавших в патологическом процессе сосудов среди лиц, подвергшихся сегментарной эмболии. ХВН, варикозная болезнь ВНК, тромбофлебит и клинические проявления тромбоза вен нижних конечностей и у лиц с массивной, и у лиц с субмассивной, и у лиц с сегментарной ТЭЛА с нелетальным исходом, как и в группе в целом, встречались существенно чаще, чем среди умерших с аналогичным объёмом тромботического поражения (для всех подгрупп  $p < 0,001$ ). При этом следует заметить, что во всех случаях сегментарного поражения ТЭЛА не являлась основной причиной смерти.

При изучении типа кровоснабжения сердца оказалось, что среди лиц с массивной и субмассивной ТЭЛА в группе выживших все пациенты имели правый тип кровоснабжения сердца, в то время как среди умерших с аналогичным объёмом поражения русла легочной артерии лиц с правым типом кровоснабжения не выявлено.

Изучение источников тромбоэмболии и внутрисердечного тромбообразования показало, что в группе умерших тромбообразование в ушке правого предсердия и в левых камерах сердца встречалось чаще, чем в группе выживших с ТЭЛА (24,4% против 11,9%,  $p = 0,021$ ). Сравнение групп согласно объёму поражения показало, что у лиц с массивным поражением легочной артерии значимых различий в отношении источников ТЭЛА не выявлено. При субмассивном и сегментарном поражении между выжившими и умершими выявлены статистически значимые различия: в группе с летальным исходом как при субмассивном, так и при сегментарном поражении существенно чаще выявлялись тромбы в ушке ПП и в левых камерах сердца (6,7% против 26,5%,  $p = 0,042$  и 2,5% против 25,4%,  $p < 0,001$  при субмассивной эмболии; 17,2% против 38,6%,  $p = 0,033$  и 4,1% против 24,5%,  $p < 0,001$  при сегментарной эмболии). Однако по данным Регистра

тромбообразование этих локализаций не оказывало серьёзного влияния на летальный исход (таблица 29).

#### **4.4. Сравнительный анализ факторов риска развития лёгочной эмболии в группах с летальным и нелетальным исходом по данным госпитального Регистра ТЭЛА г. Томска**

Проведён сравнительный анализ количества и состава факторов риска развития ТЭЛА, предложенных Рекомендациями ESC 2008 г., в группах с летальным и нелетальным исходом тромбоэмболии по данным Регистра ТЭЛА в г. Томске.

*В группе с летальным исходом* ТЭЛА (n=751) факторы высокого риска зарегистрированы у 141 пациента, факторы умеренного риска – у 749 пациентов и факторы низкого риска – у 727 пациентов. При этом к категории высокого риска, согласно Рекомендациям ESC, были отнесены 141 пациент (18,8%), к категории умеренного риска – 534 пациента (71,3%) и к категории низкого риска – 79 пациентов (10,5%). В то же время 77,4% пациентов имели 3 и более ФР различной степени значимости. Не удалось выявить факторов риска у 2 пациентов (идиопатическая ТЭЛА). На одного пациента в группе в среднем приходилось 4 фактора риска.

*В группе с нелетальным исходом* ТЭЛА (n=142) факторы высокого риска зарегистрированы у 13 пациентов, факторы умеренного риска – у 115 пациентов и факторы низкого риска – у 127 пациентов. При этом к категории высокого риска, согласно Рекомендациям ESC, были отнесены 13 пациентов (9,2%), к категории промежуточного риска – 113 пациентов (79,6%) и к категории низкого риска – 23 пациента (16,2%). В то же время 40,8% пациентов группы имели 3 и более ФР различной степени значимости. Не удалось выявить факторов риска у 1 пациента (идиопатическая ТЭЛА). На одного пациента в группе в среднем приходилось 2,6 фактора риска.

При сравнении группы умерших с группой нелетальной тромбоземболии как по количеству факторов риска на одного пациента, так и в отношении распределения по категориям риска были выявлены статистически значимые различия. Так, в группе умерших на одного пациента приходилось большее количество ФР по сравнению с группой нелетальной ТЭЛА ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе умерших большее количество пациентов имели факторы высокого и низкого риска ТЭЛА ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$ , соответственно). При этом по количественному распределению факторов среднего риска группы существенно не различались.

При сравнительном анализе отдельных факторов риска развития ТЭЛА у пациентов группы умерших и лиц с нелетальной ТЭЛА также выявлены статистически значимые различия. Сравнительная характеристика распределения факторов риска у пациентов с летальной и нелетальной ТЭЛА представлена в таблице 57.

Следует отметить, что существенные различия в отношении предрасполагающих факторов высокого риска развития ТЭЛА выявлены только по объёмным оперативным вмешательствам, которые значимо чаще производились в группе умерших. При анализе умеренных предрасполагающих факторов оказалось, что в группе умерших чаще имели место рецидивы тромбоземболии. Пациенты этой группы чаще страдали инсультами, злокачественными новообразованиями, дыхательной недостаточностью. Ввиду тяжести состояния у них чаще производилась катетеризация подключичной вены, им чаще назначался постельный режим.

Изложенная информация позволяет сделать обоснованный вывод, что в группе умерших пациенты имели более тяжёлое состояние с точки зрения уже имеющейся фоновой патологии, при которой развивалась ТЭЛА.



Таблица 57

Сравнительная характеристика факторов риска развития лёгочной эмболии в группах с летальным и нелетальным исходом по данным госпитального

Регистра ТЭЛА г. Томска

Факторы риска развития ТЭЛА	Группа с летальным исходом, n=751; n/%	Группа с нелетальным исходом, n=142; n/%	Статистическая значимость различий (p)
<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>			
Переломы костей бедра, голени	11/1,5%	5/3,5%	—
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	1/0,1%	—	—
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	2/0,2%	1/0,7%	—
Объёмная операция	127/16,9%	7/5,2%	0,001
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>			
Приём КОК	2/0,2%	2/1,4%	—
ОНМК	158/21,1%	2 /1,4%	<0,001
Рецидивирующее течение тромбоемболии	164/21,9%	61/43%	<0,001
Тромбофилия	1/0,1%	5/3,5%	—
Злокачественные онкологические заболевания	125/16,7%	6/4,2%	<0,001
Катетеризация центральной вены	401/53,4%	24/16,9%	0,045
ХСН 2-3 стадии	412/54,9%	61/43%	-
ДН	161/21,4%	8/5,6%	0,028
ГЗТ	3/0,4%	3/2,1%	—
Беременность/постнатальный период	2/0,2%	1/0,7%	—
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>			
Беременность/родовый период	2/0,2%	—	—
Тромбофлебит	69/9,2%	47/33,1%	<0,001

Таблица 57 (продолжение)

Количество пациентов / Факторы риска	Группа с летальным исходом, $n=751$ ; $n/\%$	Группа с нелетальным исходом, $n=142$ ; $n/\%$	Статистическая значимость различий (p)
Варикозная болезнь ВНК	38/5,1%	44/31%	<0,001
Постельный режим более 3 дней	646/86%	16/11,3%	<0,001
Пожилой возраст	533/71%	75/52,8%	—
Ожирение	158/21%	55/38,7%	—
<i>Идиопатическая ТЭЛА</i>	2 /0,2%	1/0,7%	—

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГЗТ – гормональная заместительная терапии; ДН – дыхательная недостаточность; ВНК – вены нижних конечностей.

Мы также посчитали необходимым провести сравнительный анализ факторов, влияющих на летальный исход, согласно данным нашего исследования, в группах с фатальной ТЭЛА и с нелетальным исходом ТЭЛА (таблицы 29, 58). Согласно полученным данным не обнаружено различий между группами по показателю доброкачественные онкологические заболевания, однако он имел пограничные значения. Также не выявлено статистически значимых различий по показателям двухсторонняя ТЭЛА и рецидивирующее течение тромбоэмболии. Возможно, два последних показателя имеют достаточно общие формулировки и не учитывают объём тромботического поражения (при двухсторонней ТЭЛА) и калибр задействованных артерий (при рецидивирующей тромбоэмболии). В отношении остальных показателей обнаружили существенные различия (таблица 58).

Таблица 58

Сравнительный анализ факторов влияющих на летальный исход в группах с фатальной ТЭЛА и ТЭЛА с нелетальным исходом по данным госпитального Регистра г. Томска

Факторы, влияющие на летальный исход ТЭЛА	Группа с фатальной ТЭЛА, $n=419$ ; $n/\%$	Группа с нелетальным исходом ТЭЛА, $n=142$ ; $n/\%$	Статистическая значимость различий (p)
Массивная ТЭЛА	<b>307/73,3%</b>	<b>16/11,3%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Поражение крупных ветвей	<b>268/64%</b>	<b>22/15,5%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Двухсторонняя ТЭЛА	272/64,9%	93/65,5%	–
Рецидивирующее течение тромбоэмболии	129 / 30,8%	61/ 43%	–
Доброкачественные онкологические заболевания	64 / 15,3%	12 / 8,5%	0,052
Сахарный диабет тяжёлой степени	<b>44/ 10,6%</b>	<b>3 / 2,1%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Переломы костей бедра, голени	10 / 2,4%	5/3,5%	–
Тромбофлебит	<b>54 / 12,9%</b>	<b>47 / 33,1%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Клинические проявления ТГВНК	<b>83 / 19,8%</b>	<b>62 / 47%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ожирение	<b>130 / 31%</b>	<b>55 / 38,7%</b>	<b>0,01</b>
Ожирение 3 степени	<b>55/13,1%</b>	<b>12/8,5%</b>	<b>0,04</b>

Примечание:  $n$  – абсолютные цифры; ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

#### 4.5. Сравнительный анализ профилактических мероприятий у пациентов с ТЭЛА в группах с летальным и нелетальным исходом

По данным Регистра ТЭЛА мы изучили использование у пациентов рекомендуемых в отношении ВТЭО профилактических мероприятий (Рекомендации ESC 2008 г. и Российские клинические Рекомендации 2009г.).

При анализе немедикаментозных мер профилактики выяснилось, что бинтование ног и эластический трикотаж применялись у большинства оперированных больных с факторами риска ТЭЛА как в группе умерших, так и в группе с нелетальным исходом. Однако, среди хирургических пациентов, не подвергавшихся оперативному вмешательству, и у нехирургических пациентов в обеих группах такие меры профилактики использовались в единичных случаях. Применение дополнительной активизации пациентов, имеющих постельный режим, в виде занятий лечебной физкультурой, проводимых инструктором, также использовались в единичных случаях. Другие меры немедикаментозной профилактики у исследуемого контингента больных не применялись.

В группе умерших антикоагулянты назначались 28% лиц (210 пациентов) с зарегистрированными случаями тромбоза. Однако с точки зрения целенаправленной профилактики ТЭЛА они использовались только у 7,8% больных (59 человек). В остальных случаях антикоагулянты назначались либо как средство лечения ТЭЛА, либо как средство лечения других заболеваний (прежде всего прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда). При анализе 7-летнего (2003–2009 гг.) периода до выхода Российских клинических рекомендаций в этой группе оказалось, что с точки зрения целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты применялись у 9,3% больных (46 случаев) при наличии абсолютных противопоказаний к их назначению лишь у 6,2 % пациентов. Анализ 3-летнего периода 2010–2012 гг. после выхода Российских клинических рекомендаций показал, что как средство целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты использовались у 15,8% (27) больных при наличии абсолютных противопоказаний в 4,1 % случаев. При этом статистически значимых различий между группой умерших и группой ТЭЛА с нелетальным исходом не обнаружено. Обобщая изложенное, можно сделать вывод, что у лиц с развившейся в период с 2010 по 2012 гг. ТЭЛА применение антикоагулянтов только с целью профилактики ВТЭО проводилось в 15,2% случаев.

Не выявлено корреляционных связей между проведением фармакологических профилактических мероприятий и профилем коек. Между имевшимися у пациентов факторами риска и применением антикоагулянтов в группе умерших нам удалось выявить слабую корреляционную связь только при наличии у пациентов тромбоза глубоких вен нижних конечностей (в обоих случаях  $r=0,25$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Таким образом, требуется дальнейшая работа по внедрению описанных в Российских клинических рекомендациях мер профилактики ВЭТО, которые способны существенно снизить риск развития ТЭЛА у госпитальных пациентов.

Описывая ситуацию с лечением диагностированной в стационарах города лёгочной эмболией (305 случаев прижизненной диагностики в группе умерших и 147 случаев в группе с нелетальным исходом), следует отметить, что как в группе с летальным исходом, так и в группе с нелетальным исходом лечащими врачами выбиралась преимущественно консервативная тактика ведения. Так из 452 анализируемых пациентов хирургическое лечение (тромбэктомия) проводилась трём пациентам, тромболитические средства применялись у 12 больных. В остальных случаях назначалась только антикоагулянтная терапия.

#### **4.6. Оценка вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА**

На основании данных представленных в таблицах 8, 9, 12, 13, 14, 40, 41, 43, 44, 45 создана математическая модель для расчёта вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА. При создании модели учитывались общие данные о пациенте (возраст, масса тела, рост), условия госпитализации (продолжительность постельного режима и госпитализации в целом). Кроме того, использовались клинические данные о наличии и выраженности ХСН; зарегистрированных у пациента НРС; объёме

поражения русла легочной артерии; рецидивирующем течении тромбоэмболии. Нами учитывались и другие показатели, которые представлены в указанных таблицах. Также использовались данные об изменении митрального, трикуспидального, аортального клапанов и клапана легочной артерии; толщине стенок левого и правого желудочков; дилатации полостей; наличии рубцовых изменений и острого ишемического повреждения стенок левого и правого желудочков, межжелудочковой перегородки и их локализации; наличии аневризмы и её локализации; наличии и локализации тромбов в сердце по данным аутопсии. На основании перечисленных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель – формула для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА. В формулу вошли 10 показателей, которые можно определить при госпитальном обследовании: режим; факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких; факт наличия/отсутствия ХВН; СДПЖ >36 мм рт ст по данным ЭхоКГ; факт наличия/отсутствия симптомокомплекса легочного сердца; факт наличия/отсутствия дилатации ПП; факт наличия/отсутствия ожирения; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации ПЖ; факт наличия/отсутствия ПИКС левого желудочка. Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 59.

На первом этапе определяли значение функции  $Z(x)$  по формуле:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8 + \beta_9 * X_9 + \beta_{10} * X_{10},$$

где  $a$  – свободный член уравнения,  $a = 14,592$ ;

$X_1$  – наличие/отсутствие постельного режима: 1 – есть; 2 – нет;

$X_2$  – наличие/отсутствие заболеваний лёгких: 1 – есть; 2 – нет;

$X_3$  – наличие/отсутствие ХВН: 1 – есть; 2 – нет;

$X_4$  – наличие/отсутствие лёгочной гипертензии: 1 – есть; 2 – нет;

$X_5$  – наличие/отсутствие легочного сердца;

- $X_6$  – наличие/отсутствие дилатации ПП по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;
- $X_7$  – наличие/отсутствие ожирения: 1 – есть; 2 – нет;
- $X_8$  – наличие/отсутствие жидкости в перикарде по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;
- $X_9$  – наличие/отсутствие дилатации ПЖ по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;
- $X_{10}$  – признаков ПИКС левого желудочка: 1 – есть; 2 – нет.

Таблица 59

## Коэффициенты регрессионной функции

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	$\chi^2$ Вальда	Достигнутый уровень значимости
Свободный член уравнения	14,592	4,443	10,785	0,001
Режим	-5,067	0,947	28,616	<0,001
Заболевания лёгких	-2,815	0,794	12,579	<0,001
ХВН	5,439	1,010	29,007	<0,001
Лёгочная гипертензия	5,742	1,101	27,227	<0,001
Легочное сердце	-2,893	0,962	9,045	0,003
Дилатация ПП	4,962	1,295	14,686	<0,001
Наличие ожирения	-2,370	0,799	8,792	0,003
Жидкость в перикарде	-3,694	1,086	11,563	0,001
Дилатация ПЖ	-2,746	1,184	5,375	0,02
ПИКС левого желудочка	-4,995	1,217	16,850	<0,001

Примечание: ХВН – хроническая венозная недостаточность; процент правильной классификации (Percent Concordant) – 95,2; значение теста согласия Hosmer and Lemeshow =2,243.

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8, \beta_9, \beta_{10}$  представляют собой коэффициенты переменных  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}$  и имеют значения:

$$\beta_1 = (-5,067);$$

$$\beta_2 = (-2,815);$$

$$\beta_3 = 5,439;$$

$$\beta_4 = 5,742;$$

$$\beta_5 = (-2,893);$$

$$\beta_6 = 4,962;$$

$$\beta_7 = (-2,370);$$

$$\beta_8 = (-3,694);$$

$$\beta_9 = (-2,746);$$

$$\beta_{10} = (-4,995).$$

Далее оценивали вероятность развития летального исхода у пациента с помощью формулы:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z},$$

где  $P$  – вероятность летального исхода;

$e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,7183$ ).

Проверка модели проводилась на независимой группе пациентов ( $n=159$ ). Для оценки качества модели использовался ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,993. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности». В результате чувствительность (Se) составила 0,95, специфичность (Sp) – 0,96 при пороге отсечения  $P=0,55$  (рисунок 14).

Таким образом, значения  $P < 0,55$  свидетельствовали о низкой вероятности летального исхода у пациента. Следует подчеркнуть, что все вошедшие в формулу показатели не требуют высокоспециализированного обследования, их можно определить в общетерапевтических, общехирургических стационарах.



Кривые ROC

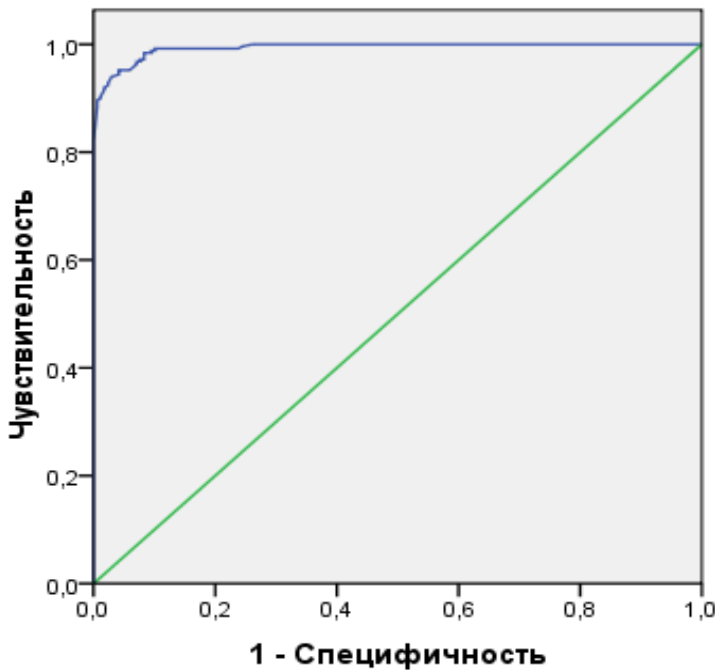


Рисунок 14. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели.

Для практического применения полученной функции приведем клинические примеры.

*Пример 1.* Больная Н., 55 лет, госпитализирована в отделение терапии в экстренном порядке с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при ходьбе на расстояние около 100 метров, общую слабость, сухой кашель в течение 1-2 дней.

На основании обследования диагностировано комбинированное основное заболевание:

Клинический диагноз: Основное заболевание: 1) Внебольничная пневмония нижней доли правого лёгкого средней степени тяжести. 2) ИБС. Стенокардия напряжения 3 ф.к. Атеросклероз коронарных артерий. ПИКС. ХСН 2 Б стадии, ф.к. 3 по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Варикозная болезнь вен нижних конечностей. ХВН 2 степени. Ожирение 3 степени.

На фоне указанной патологии у пациентки развилась ТЭЛА. Показатели, учитываемые при расчёте, вероятности летального исхода представлены в

таблице 60.

Таблица 60

Показатели больной Н., учитываемые при расчёте

Показатель	Значение
Режим	есть (1)
Заболевания лёгких	есть (1)
ХВН	есть (1)
Лёгочная гипертензия	нет (2)
Легочное сердце	нет (2)
Дилятация ПП	нет (2)
Наличие ожирения	есть (1)
Жидкость в перикарде	есть (1)
Дилятация ПЖ	нет (2)
ПИКСлевого желудочка	есть (1)

Примечание: ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Для больной Н. проведём расчёты с использованием созданной модели.

Определяем значение функции Z:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8 + \beta_9 * X_9 + \beta_{10} * X_{10}.$$

Затем, подставляя значения в формулу, получаем:

$$Z = 14,592 + (-5,067) * 1 + (-2,815) * 1 + 5,439 * 1 + 5,742 * 2 + (-2,893) * 2 + 4,962 * 2 + (-2,370) * 1 + (-3,694) * 1 + (-2,746) * 2 + (-4,995) * 1 = 11,22.$$

Теперь подставляем значение функции Z=11,22 в формулу:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{e^{11,22}}{1 + e^{11,22}} = \frac{74613,37}{1 + 74613,37} = \frac{74613,37}{74614,37} = 0,9999 ;$$

По результатам модели значение  $P = 0,9999 > 0,55$ , следовательно, у больной Н. высокая вероятность летального исхода ТЭЛА.

*Пример 2.* Больной С., 45 лет, госпитализирован в отделение неотложной

кардиологии в порядке скорой помощи с жалобами на боли в грудной клетке давящего характера, чувство нехватки воздуха, слабость, потливость, выраженное головокружение, немотивированное снижение артериального давления. На основании обследования диагностировано комбинированное основное заболевание:

1. ИБС: прогрессирующая стенокардия. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. ПИКС.

Фон: Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. Ожирение 1 ст.

2.ХОБЛ средней степени тяжести, стадия обострения. Хроническое легочное сердце.

Осложнения: ХСН 2 Б стадии, ф.к. 3 по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

ХВН 1 степени. Ожирение 1 степени.

Показатели, учитываемые при расчёте, представлены в таблице 61.

Таблица 61

Показатели больного С., учитываемые при расчёте

Показатель	Значение
Режим	нет (2)
Заболевания лёгких	есть (1)
ХВН	есть (1)
Лёгочная гипертензия	есть (1)
Легочное сердце	есть (1)
Дилатация ПП	есть (1)
Наличие ожирения	есть (1)
Жидкость в перикарде	нет (2)
Дилатация ПЖ	есть (1)
ПИКС левого желудочка	есть (1)

Примечание: ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Проведём расчёты для больного С. с использованием созданной модели.

Определяем значение функции Z:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8 + \beta_9 * X_9 + \beta_{10} * X_{10}.$$

Затем, подставляя значения в формулу, получаем:

$$Z = 14,592 + (-5,067) * 2 + (-2,815) * 1 + 5,439 * 1 + 5,742 * 1 + (-2,893) * 1 + 4,962 * 1 + (-2,370) * 1 + (-3,694) * 2 + (-2,746) * 2 + (-4,995) * 1 = -5,352.$$

Теперь подставляем значение функции Z = - 5,352 в формулу:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{e^{-5,352}}{1 + e^{-5,352}} = \frac{0,004738}{1 + 0,004738} = \frac{0,004738}{1,004738} = 0,0047.$$

По результатам модели значение  $P = 0,0047 < 0,55$ . Следовательно, больной С. имеет низкую вероятность летального исхода ТЭЛА.

## 5 ГЛАВА. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ряд исследователей отмечают волнообразное колебание количества случаев ТЭЛА с его постепенным увеличением в течение последнего десятилетия [208, 307]. Sakuma M. с соавторами установили, что лёгочная эмболия стала наиболее частой причиной смерти лиц 20-39 лет в Японии [402].

Причин этому, по-видимому, несколько:

1. Изменилась жизнь людей. Их перемещения на дальние расстояния стали более частыми и привели большему количеству длительных переездов, авиаперелётов. Для лиц, уже имеющих предрасполагающие факторы, связанное с этими перемещениями ограничение подвижности может стать достаточной провокацией к развитию ТЭЛА.
2. В большинстве стран мира растёт оперативная активность, которая является общепризнанным фактором развития ТЭЛА. Однако врачи нередко избегают рекомендуемых по поводу эмболии профилактических мероприятий ввиду риска большего объёма кровопотери в процессе операции, более длительных сукровичных выделений из послеоперационной раны.
3. Сами операции становятся всё более сложными и продолжительными. Большой объём вмешательства часто связан и с большим объёмом раневого поля. Увеличилось количество используемых при операционном лечении металлических конструкций (электрокардиостимуляторы, электроды, металлические стержни, катетеры, различные имплантаты и др.), являющихся по сути инородными телами, нередко остающимися в организме на длительное время. Эти факторы стимулируют гиперкоагуляцию.
4. После сложных операций часто необходим более длительный постельный режим, также являющийся общепризнанным фактором риска ТЭЛА. При

этом профилактические мероприятия нередко отсутствуют или, ввиду риска кровотечений, проводятся в минимальном объёме.

5. Во многих странах прослеживается тенденция к постарению населения. Это приводит к увеличению удельного веса людей, имеющих различную, нередко многоплановую соматическую патологию, которая сама или через связанные с ней осложнения провоцирует развитие ТЭЛА. Кроме того, возраст, как понятие собирательное, включает в себя не только увеличение количества заболеваний и принимаемых лекарств, но связан и с гиподинамией, которая сама способствует развитию тромбоэмболии.

6. Определённую роль, видимо, сыграло увеличение возможностей медицины в плане оказания более высокотехнологичной помощи. Это привело к увеличению в популяции доли лиц, которым прежде ввиду тяжести патологии не удавалось продлить жизнь. Большинство из них имеют ограниченную двигательную активность и принимают лекарства, так или иначе воздействующих на систему гемостаза. В том числе увеличилась выживаемость на фоне тяжёлой сердечно-сосудистой патологии. В большинстве своём это лица с ХСН, нарушениями ритма, систематической мочегонной терапией, неустойчивой гемодинамикой.

7. Растёт удельный вес онкопатологии, сопровождающейся во многих случаях патологическим тромбообразованием. Сахарный диабет и ожирение приобретают в последние десятилетия масштабы пандемии. Увеличивается число женщин, использующих фармакологические способы контрацепции, в том числе комбинированные оральные контрацептивы [13, 103, 157, 312].

Вероятно, есть и другие причины. Например, не определена роль генетических мутаций и вариаций полиморфизмов, связанных с системой гемостаза. В связи с этим неизвестно, какие генетические изменения, кроме общепризнанных (мутация V фактора, протромбина, дефицит антитромбина III, протеинов C и S) способствуют патологическому тромбообразованию. Сведения о роли отдельных генетических полиморфизмов и их сочетаний в одном организме пока отрывочные. Вопрос находится на стадии изучения.

Таким образом, во многих случаях число провоцирующих факторов в одном организме увеличилось, а используемые профилактические мероприятия несовершенны в силу разных причин. Кроме того, до настоящего времени существует понятие идиопатическая ТЭЛА. Это означает, что есть факторы риска лёгочной эмболии, которые науке не известны, либо их значимость в отношении развития патологии пока оценивается необъективно. При этом не исключено, что использующиеся методы лечения и иные воздействия могут их активировать, приводя к развитию заболевания.

Большинство учёных придерживается мнения, что значимость ТЭЛА в танатогенезе недооценивается ввиду низкой диагностики, которая по-прежнему является камнем преткновения для этой патологии. В то же время по результатам 23 796 аутопсий исследователи выявили ТЭЛА у 1706 пациентов (7,2%) при том, что вскрытию подвергались 84% умерших в стационарах [394]. Другие авторы при анализе частоты госпитальных случаев ТЭЛА, ставших причиной летального исхода обнаружили на 9100 патологоанатомических исследований 202 случая ТЭЛА, составившей 2,2% [180]. Одна из групп минских авторов в своём исследовании выявила ТЭЛА в 5,6% случаев всех госпитальных аутопсий, другая – в 3,1% [148, 208]. При этом данные нашего Регистра занимают промежуточное место. По результатам 16993 аутопсий в нашем исследовании удалось выявить ТЭЛА в 751 случае, что составило 4,4%. Однако необходимо подчеркнуть, что работы, охватывающие несколько лечебных учреждений региона и содержащие данные анализа значительного аутопсийного материала по ТЭЛА в настоящее время становятся редкостью в связи со снижением частоты вскрытий, прослеживающейся во многих странах [55, 106, 303]. В большинстве своём встречаются исследования на базе 1–2 стационаров, которые не показывают ситуацию в целом, поскольку могут расцениваться как особенности ведения пациентов, существующие в рамках отдельно взятого медицинского учреждения [15, 105, 133, 216, 304 и др.]. В то же

время существующий в мире опыт организации Регистров по ТЭЛА в большинстве своём имеет узкую направленность – Регистры создаются как инструмент для изучения эффективности какого-либо способа лечения лёгочной эмболии, эффективности того или иного препарата или сочетания препаратов [297, 341, 350, 382, 400, 443 и др.]. При этом в основном для решения таких задач выбираются специализированные центры, хорошо оснащённые лечебные учреждения, имеющие значительно более высокие диагностические и лечебные возможности и, что также важно, ориентированные в момент проведения исследования на контроль за лечением и профилактикой ВТЭО. Возможно, на данном этапе развития медицинской помощи пациентам с лёгочной эмболией эта тактика оправдана. Однако, отвечая полностью или частично на вопрос о целесообразности использования того или иного метода лечения в определённых условиях, такие Регистры не позволяют увидеть ситуацию с ТЭЛА в практическом здравоохранении, составляющем основную часть учреждений, оказывающих населению медицинскую помощь. Кроме того, следует подчеркнуть, что в них включены пациенты преимущественно с нелетальным исходом тромбоэмболии и отсутствует сопоставимое количество летальных случаев сопровождавшихся патологоанатомическим исследованием. В то же время обзорные проспективные Регистры, показывают ситуацию, существующую в реальной клинической практике. Они дают возможность определить динамику новых случаев патологии в течение нескольких лет, позволяют понять сильные и слабые стороны организации лечебной помощи пациентам, оценить применение в практической медицине действующих стандартов и Рекомендаций. Следует подчеркнуть, что в мировой практике имеются единичные случаи таких Регистров, посвящённых исследованию лёгочной эмболии. До настоящего времени мы не встречали работ, описывающих создание в России обзорных городских или региональных Регистров, посвящённых изучению этой патологии. Регистр ТЭЛА в г. Томске оснащён специально созданным для



этой цели программным обеспечением. Он включил 10-летний период с 2003 по 2012 гг. и дал возможность изучить зарегистрированные в повседневной клинической практике случаи лёгочной эмболии. Именно в этот временной промежуток (2007 г.) в нашей стране впервые произошло утверждение «Стандартов медицинской помощи больным с лёгочной эмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи)», которые позволили идентифицировать выявляемые случаи ТЭЛА, предоставив единые требования к описанию «стандартного случая» лёгочной эмболии. В 2008 г. – опубликованы новые Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоземболии ветвей легочной артерии, а в 2009 г. на их основании составлены «Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений», описывающие этапы врачебных действий при диагностике ТЭЛА. Однако вопросы практического применения этих основополагающих документов в России остаются малоизученными либо практически неизвестными. В то же время принятие указанных документов, утвердивших единые критерии распознавания тромбоземболии и оказания медицинской помощи при её развитии, открыло возможности для изучения стандартных случаев нелетальной ТЭЛА. Созданный нами Регистр включил все новые случаи лёгочной эмболии, произошедшие в стационарах г. Томска за исследуемый период и установленные согласно стандартам и Рекомендациям либо по результатам патологоанатомического вскрытия. При этом период с 2003 по 2012 годы включил все случаи госпитальной ТЭЛА согласно данным аутопсии, а период с 2010 по 2012 годы включил, кроме того, случаи с нелетальным исходом. Таким образом, на основании данных Регистра появилась возможность изучить практическое использование Рекомендаций по диагностике и лечению ТЭЛА в типичном среднеурбанизированном городе Западной Сибири. Полученные в исследовании объёмы данных позволяют изучить оказание медицинской помощи пациентам с ТЭЛА, более детально

изучать влияние различных факторов на развитие ТЭЛА и особенности её дальнейшего течения, строить прогнозные модели [25, 152, 150]. При этом следует подчеркнуть, что совершенствование имеющихся стратификаций риска, связанных как с развитием лёгочной эмболии, так и с её вероятным исходом, является основой для повышения качества диагностики, лечения и профилактики этой патологии [81, 440].

В настоящее время общепризнано, что наиболее эффективным путем снижения связанной с ТЭЛА летальности является разработка подходов к раннему установлению диагноза. В связи с этим предпринимаются многочисленные попытки создания алгоритмов распознавания тромбоемболии, которые позволили бы оптимизировать действия врача и повысить качество диагностики. Однако привлечение специфических более дорогостоящих методов обследования (МСКТ, МРТ, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии) по данным нашего исследования не позволила разительно изменить ситуацию с верификацией этой патологии, и этому есть несколько причин:

- 1) Недостаточная доступность указанных методов (финансовая, территориальная) не позволяет использовать их в кратчайшие сроки даже в случаях явной необходимости. Таким образом, во многих клинических ситуациях предлагаемые этапы диагностики неприменимы в реальной клинической практике при поступлении пациента в стационары, не обладающие соответствующим оборудованием.
- 2) Диагностическая ценность предлагаемых Рекомендациями инструментальных методов базируется на объективной клинической оценке вероятности лёгочной эмболии, которая, ввиду отсутствия специфических симптомов и сходству течения с рядом других заболеваний далеко не всегда адекватна.
- 3) Предлагаемые лабораторные тесты для исследования D-димера обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Поэтому могут рассматриваться только как вспомогательные методы диагностики.

- 4) До настоящего времени не решён вопрос о том, какую тактику избрать при выявлении по данным МСКТ одиночного субсегментарного дефекта перфузии лёгких: нужно ли лечить ТЭЛА, назначать ли в дальнейшем пациенту профилактическую терапию и как долго [315].
- 5) Не определено, какую тактику следует избрать лечащему врачу при высокой клинической вероятности ТЭЛА, если верифицирующие методы диагностики, такие как вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, МСКТ – ангиография дают отрицательные результаты [315].
- 6) Неясно, какую коррекцию в общепринятые профилактические мероприятия и лечение следует вносить при ведении пациентов с патологией гемостаза, в том числе различными генетическими мутациями и носителями полиморфизмов, антифосфолипидным синдромом [97].
- 7) Не определена тактика ведения пациентов, у которых стандартная терапия гепаринами и варфарином сопровождается рецидивами тромбоэмболии при достижении целевых значений МНО либо кровотечениями при МНО не более 2, больных с тромбоцитопатиями различного генеза.
- 8) Не разработана тактика ведения пациентов с идиопатической ТЭЛА.

Таким образом, вышедшие Рекомендации не решают многие вопросы диагностики и лечения ТЭЛА. Их совершенствование, по-прежнему, является важнейшей задачей для успешного ведения пациентов с лёгочной эмболией.

По нашим данным ТЭЛА диагностирована у 40,6% пациентов с летальным исходом, причём из 419 больных, у которых она стала непосредственной причиной летального исхода, тромбоэмболия диагностирована лишь в 49,6% случаев. Однако даже в части этих случаев постановка диагноза имела формальный характер, поскольку ТЭЛА была диагностирована за несколько часов до летального исхода. При этом клинические проявления, позволяющие проводить дифференциальный диагноз с тромбоэмболией имели место в течение нескольких дней, но лечащие врачи объясняли их ухудшением течения основного заболевания.

С другой стороны, у 294 умерших с ТЭЛА (39,1%) обследование согласно действующим Рекомендациям было трудноосуществимо, в том числе у 167 пациентов летальный исход наступил в течение суток с момента госпитализации. У части пациентов находившихся в стационарах более длительный период времени (более суток) ТЭЛА развилась стремительно, и они погибли через несколько часов с момента появления первых симптомов. Организовать в такие сроки проведение специального обследования в другом учреждении нереально. Даже в оснащённом соответствующим образом стационаре это не всегда возможно, поскольку приоритетом в таких случаях становится неотложная медицинская помощь пациенту, а его транспортировка в столь тяжёлом состоянии в другой стационар представляет непосредственную угрозу жизни. Подобные мнения высказывают и другие авторы [205]. Таким образом, экспресс-методы диагностики ТЭЛА насущно необходимы, однако пока практическая медицина их не имеет.

Согласно данным, полученным при проведении трансторакальной ЭхоКГ по специальному протоколу (таблица 53) у 76 пациентов с ТЭЛА (1 группа) значения СДПЖ были более высокими по сравнению с контрольной группой (2 группа) и пациентами с ХОБЛ (3 группа). Эти данные соответствуют исследованиям других авторов [23]. Также у пациентов с ТЭЛА обнаружены большие, чем в других группах размеры правого предсердия. Эти изменения, вероятно, следует объяснять ответной реакцией ПП, как структуры более податливой, по сравнению с ПЖ, на большую нагрузку давлением, что согласуется с указанными выше данными СДПЖ. Кроме того, при использовании режима strain rate у перенесших ТЭЛА выявлена более высокая скорость деформации базально-перегородочного сегмента ПЖ. Также у лиц с лёгочной эмболией значения  $ivrt$  (времени изоволюмического расслабления) по TDI превышали соответствующие значения в других группах. Вероятно, зарегистрированные у пациентов с ТЭЛА, особенности объясняются перегрузкой ПО на тканевом уровне. Также

в отличие от больных ХОБЛ и лиц контрольной группы у лиц с ТЭЛА зафиксирована более быстрая синхронизация ПП от наружной стенки.

При сравнении групп с ТЭЛА и ХОБЛ оказалось, что  $ivc$  (времени изоволюмического сокращения) по TDI базально-перегородочного сегмента ПЖ у лиц с тромбоэмболическим поражением легочной артерии короче, чем у пациентов с патологией лёгких. В режиме strain rate пик  $e$  у лиц с ТЭЛА был ниже, чем у больных ХОБЛ. Синхронизация верхнее-перегородочного сегмента ПП также была короче у лиц перенесших ТЭЛА.

При изучении влияния изменений давления в ЛА, геометрии и работы правых отделов на левые камеры сердца обнаружено, что и размеры, и объём ЛП в группе с ТЭЛА больше, чем у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы. Также большие значения имела EPSS, что возможно, следует расценивать как ранние проявления происходящего ремоделирования левых камер сердца. При этом период наполнения ЛЖ у перенесших ТЭЛА был короче, чем в контрольной группе, но продолжительнее, чем у лиц с ХОБЛ. В систолу strain среднего задне-перегородочного сегмента ЛЖ у пациентов с ТЭЛА имел меньшие значения, по сравнению с другими группами. В то же время пиковая скорость ранне-диастолического наполнения от фиброзного кольца МК и в группе ХОБЛ, и у лиц с ТЭЛА была ниже, то есть быстрое диастолическое наполнение в этих группах происходило медленнее, чем в контрольной группе.

Таким образом, выявленные изменения линейных размеров и объёмов правых отделов сердца, временных интервалов, показателей скорости движения их структур в систолу и диастолу, выявленные особенности деформации и скорости деформации у пациентов 1 группы, вероятно, следует расценивать как ранние этапы формирования диастолической дисфункции ПП и ПЖ на тканевом уровне.

Представляется любопытным, что в группе с летальным исходом, по нашим данным, возраст до 60 лет повышал шансы врачей диагностировать ТЭЛА в 2,5 раза (ОШ=2,5; 95% ДИ [1,64–4,08];  $p < 0,001$ ). При этом возраст 60

лет и старше практически не влиял на качество диагностики. Однако группа пациентов с нелетальным исходом, куда вошли лица с диагностированной ТЭЛА оказалась существенно моложе группы умерших ( $59,29 \pm 14,32$  против  $66,93 \pm 13,43$  лет,  $p < 0,001$ ). Возраст менее 60 лет в ней имели 50,7% пациентов. Таким образом, в возрастном диапазоне до 60 лет ситуация с диагностикой ТЭЛА, по данным Регистра, была более благополучной. Возможно, это связано с тем, что лица старшего возраста чаще страдают хроническими заболеваниями и врачу сложнее распознать проявления ТЭЛА на фоне другой, часто сочетанной патологии. С другой стороны, следует признать, что этот факт является в некотором смысле неожиданным, поскольку возраст старше 60 лет и в Российских, и в Европейских Рекомендациях рассматривается как самостоятельный фактор риска тромбоэмболии и сам по себе должен настраивать врачей на дифференциальный диагноз с ТЭЛА.

До настоящего времени нет однозначного ответа, свойственна ли ТЭЛА гендерная специфичность. В то же время для ряда артериальных тромбоэмболий выявлены существенные зависимости частоты эмболий от пола больных [15, 26]. Некоторыми авторами высказывается мнение, что риск ВТЭО и ТЭЛА, в том числе у женщин, меняется с возрастом и связан с приёмом оральных контрацептивов, беременностью, родами, гормонзаместительной терапией [406]. Возможно, именно с этой динамикой связаны достаточно разноречивые данные, публикуемые по обсуждаемому вопросу.

Представляет интерес, что в нашем исследовании в группе с летальным исходом преобладали женщины (60,5% против 47,9%,  $p < 0,003$ ). В то же время в группе с нелетальным исходом не обнаружено значимых гендерных различий. У мужчин зарегистрировано 52,1% случаев (74 человека), у женщин 47,9% случаев (68 человек). Таким образом, между мужчинами и женщинами случаи распределились более равномерно по сравнению с группой, где пациенты с ТЭЛА имели летальный исход. Однако при

интерпретации этих результатов необходимо учитывать, что, по данным динамики среднегодовой численности населения Томской области, начиная с возрастного интервала 55 лет и старше, количество женщин систематически превышало количество мужчин в течение нескольких десятилетий. При этом в возрастном интервале 65 лет и старше количество женщин систематически превышало количество мужчин в два раза и более [68]. Таким образом, вероятно, на территории проводимого нами исследования мужчины с ТЭЛА выживали чаще, чем женщины.

Как в группе умерших, так и в группе с нелетальным исходом терапевтические больные преобладали, что соответствует данным других авторов [53, 148, 173, 319, 356]. При этом в группе с нелетальным исходом наличие у пациентов ИБС, ПИКС, ФП (независимо от формы) по нашим данным увеличивало шансы на развитие сегментарной тромбоэмболии (ОШ=1,67; 95% ДИ [1,15–2,44];  $p=0,006$ ; ОШ=6,00; 95% ДИ [1,43–25,22];  $p=0,024$ ; ОШ=2,33; 95% ДИ [1,28–4,22];  $p=0,003$ , соответственно), что соответствует данным других авторов [32, 180, 130, 323, 422]. Несмотря на то, что в группе умерших ИБС и АГ встречались значительно чаще, у лиц с летальным исходом такой закономерности выявить не удалось (таблица 56). Не обнаружилось также влияния этих показателей на связанный с ТЭЛА летальный исход у госпитальных больных.

В группе нелетальной ТЭЛА наличие тромбоза также, как и клинических проявлений ТГВ НК повышало шансы развития субмассивной ТЭЛА почти в 2 раза (ОШ=1,87; 95% ДИ [1,20–2,89];  $p=0,011$  и ОШ=1,98; 95% ДИ [1,40–2,79];  $p<0,001$ , соответственно). Однако в отношении массивной тромбоэмболии таких закономерностей выявить не удалось.

Предикторы риска смерти при тромбоэмболии остаются малоисследованными, однако выявление такого риска исключительно важно для разработки специфических подходов к их лечению [270].

Согласно полученным в нашей работе данным, на развитие фатальной, то есть ставшей причиной смерти, ТЭЛА закономерно оказывали влияние

объём поражения русла легочной артерии (массивная эмболия) и поражение крупных ветвей. Кроме того, летальному исходу способствовали рецидивирующее течение тромбоэмболии, двухстороннее тромботическое поражение ветвей легочной артерии, сахарный диабет. При этом как массивное поражение, так и поражение крупных ветвей являются очевидными факторами эмболической летальности.

Однако по данным статистического анализа также повышали риск связанного с ТЭЛА летального исхода тромбофлебит, и, независимо от его присутствия, наличие клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей. Видимо, ввиду того, что переломы костей бедра и голени способствуют тромбообразованию в венах нижних конечностей, наличие переломов также оказалось фактором, повышающим шансы на летальный исход. При этом на первый взгляд представляется парадоксальным, что по нашим данным клинические проявления ТГВ НК чаще выявлялись у лиц с нелетальной эмболией по сравнению с умершими (47% против 19,8% ( $p < 0,043$ ), соответственно). Однако возможно, в этой информации нет противоречия: тех случаях, когда клинические симптомы ввиду классических представлений об источниках эмболии, помогали быстрее диагностировать ТЭЛА у пациентов и назначить им соответствующее лечение, они оказывали помощь в спасении их жизни. В тех же случаях, когда они своевременно не выявлялись, ТЭЛА при отсутствии лечения имела летальный исход.

Самостоятельное влияние на неблагоприятный исход имело также наличие у пациентов ожирения, причём главным образом - ожирения 3 степени. Полученные данные в отношении ожирения в целом совпадают с результатами работ других авторов. Однако исследований, целенаправленно изучающих влияние ожирения на риск ВТЭО, немного, и данные в них достаточно противоречивы [47, 140]. При этом мы встретили единичные работы, посвящённые роли ожирения в летальном исходе ТЭЛА с учётом степени его выраженности [266, 277].



Нам также не удалось найти работ, посвящённых изучению особенностей факторов риска развития и летального исхода ТЭЛА в различных возрастных группах. Учитывая неоднозначное отношение к ним до настоящего времени, мы проанализировали выявленные в исследовании факторы риска летального исхода с точки зрения их роли в развитии неблагоприятного течения эмболии у лиц разного возраста на основании данных Регистра ТЭЛА. При изучении полученного материала оказалось, что значимость факторов, имевших определяющее значение, для группы в целом и в выделенных возрастных категориях была неодинаковой.

Универсальными факторами риска летального исхода, проявившими себя, во всех подгруппах у пациентов 30 лет и старше закономерно были массивное тромботическое поражение легочной артерии и тромбы в крупных ветвях легочной артерии. Однако в остальном наборы факторов риска в возрастных подгруппах отличались.

**В подгруппе 30–39 лет** нам не удалось выявить других предикторов летального исхода. Возможно, отсутствие значимого влияния двухстороннего тромботического поражения легочной артерии, рецидивирующего течения тромбоэмболии объясняется более устойчивой к стрессовым воздействиям гемодинамикой у лиц более молодого возраста. Однако следует заметить, что у пациентов этой группы встречался только СД легкой степени тяжести. Переломы костей нижних конечностей имелись у одного человека. Варикозной болезни ВНК и ХВН в этой группе не зарегистрировано.

**В подгруппе 40–49 лет** помимо универсальных факторов риска летальной ТЭЛА, встречавшихся во всех группах, статистически значимым было двухстороннее поражение ветвей легочной артерии (ОШ=4,84; 95% ДИ [1,37-17,10];  $p<0,001$ ). Показатели, характеризующие ожирение имели пограничные значения ( $p=0,06$ ). Переломов костей нижних конечностей в этой группе не было.

**В подгруппе 50–59 лет** кроме факторов риска, выявленных в предыдущих подгруппах (подгруппы 30-39 лет и 40-49 лет), повышали шансы летального исхода рецидивирующее течение тромбоза (ОШ=4,05; 95% ДИ [1,25-13,03];  $p<0,001$ ) и наличие клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей (ОШ=4,72; 95% ДИ [1,17-19,18];  $p=0,036$ ).

**В подгруппе 60–69 лет** кроме универсальных факторов риска летальной ТЭЛА, встречавшихся во всех группах, статистически значимые показатели имели рецидивирующее течение ТЭЛА (ОШ=6,48; 95% ДИ [2,41 - 17,40];  $p<0,001$ ), и наличие СД 2 типа тяжёлой степени (ОШ=5,33; 95% ДИ [1,24-22,93];  $p<0,001$ ). При изучении литературы мы встречали сообщения, где авторы также указывают на значимость патологии углеводного обмена в развитии тромбоза, что, по-видимому, обусловлено связанными с нею нарушениями эндотелиальной дисфункции и изменениями реологических свойств крови [52, 58, 74]. Однако данные эти в подавляющем большинстве своём посвящены артериальным тромбозам по большому кругу кровообращения, в отношении артерий малого круга они отрывочны и нуждаются в дальнейшей детализации.

**В целом в подгруппе лиц до 60 лет** помимо универсальных для всех подгрупп факторов риска статистически значимыми были ожирение в целом и ожирение 3 степени (ОШ=1,84; 95% ДИ [1,13–3,01];  $p=0,005$  и ОШ=4,37; 95% ДИ [1,06–18,06];  $p=0,009$ , соответственно), двухсторонняя ТЭЛА и рецидивирующее течение (ОШ=2,96; ДИ [1,79–4,91];  $p<0,001$  и ОШ=2,26; ДИ [1,08–4,56];  $p<0,001$ ), а также клинические проявления ТГВНК (ОШ=3,36; ДИ [1,38–8,20]  $p=0,003$ ). Связь между клиническими проявлениями ТГВНК и летальным исходом ТЭЛА, вероятно, объясняется тем, что клинические симптомы венозного тромбоза имели место у лиц с окклюзирующим тромбозом и/или крупными тромбами в венах нижних конечностей. Это предположение подтверждает выявленная слабой степени корреляционная связь между этой локализацией тромбов и развитием массивной ТЭЛА, поражением крупных ветвей, а также

патологоанатомическим заключением о признании тромбоэмболии основной причиной смерти ( $r=0,23$ ;  $p<0,001$  во всех случаях). В отношении остальных факторов статистически значимых результатов нами не получено.

**В подгруппе лиц старше 60 лет** статистическую значимость имели все исследуемые показатели, за исключением двухстороннего тромботического поражения лёгких и наличия клинических проявлений ТВНК. Возможно, в этой подгруппе, ТВНК был малосимптомный или имел стёртую клиническую картину. Однако значимое влияние на развитие фатальной ТЭЛА у этих лиц оказывал тромбофлебит (ОШ=3,17; 95% ДИ [1,41–7,14];  $p=0,004$ ). Показатель наличие ожирения слабо влиял на летальный исход, однако ожирение 3 степени сохраняло своё влияние (ОШ=2,56; 95% ДИ [1,24–5,25];  $p=0,004$ ). В отношении остальных факторов статистически значимых результатов не получено.

**В подгруппе лиц старше 70 лет** в отношении статистически значимых показателей мы имели аналогичную ситуацию. Кроме того, не показали влияния на летальный исход ожирение в целом и ожирение 3 степени.

Таким образом, согласно полученным данным, в возрастных категориях старше 60 лет и старше 70 лет клинические проявления ТВНК теряли роль прогностического фактора летального исхода. Возможно, этот факт обусловлен, прежде всего, снижением специфичности этого признака, ввиду появления других причин отёков нижних конечностей, дифференциальная диагностика которых не всегда проходила успешно.

Представляется интересным, что показатели ожирение и двухстороннее поражение ветвей легочной артерии также утрачивали свою значимость, как маркёры неблагоприятного исхода тромбоэмболии у лиц этого возраста.

Согласно полученным данным, важную роль в отношении исхода развившейся тромбоэмболии, независимо от её источника, играет наличие и тяжесть нозологической патологии, при которой она развивалась, в том числе ожирение, тромбофлебит, сахарный диабет. Кроме того, по нашим данным в

группе умерших чаще встречались такие сердечно-сосудистые заболевания как АГ, ИБС, ПИКС и острый инфаркт миокарда. Они чаще страдали ХСН и ОНМК, заболеваниями дыхательной системы, обширными воспалительными процессами различной локализации, онкологическими заболеваниями, в том числе злокачественными. Следовательно, в группе умерших ТЭЛА развивалась на фоне более тяжёлого соматического состояния, которое в целом, снижая возможности адаптации в условиях стрессового воздействия, вероятно, также внесла серьёзный вклад в развитие летального исхода. При этом нам не удалось выявить решающего влияния на летальный исход каждого из перечисленных факторов в отдельности.

Ряд авторов также отмечают в своих наблюдениях, что ТЭЛА у многих пациентов развивалась на фоне ИБС, АГ, массивных воспалительных процессов, онкологических заболеваний и другой серьёзной соматической патологии [33, 143, 148, 180, 216, 333, 476 и др.].

Учитывая эти данные, с помощью уравнения множественной линейной регрессии проведена оценка степени влияния совокупности нозологических форм, на фоне которых развивалась тромбоэмболия и врачебной тактики на исход ТЭЛА. Проанализировав имеющиеся данные за десятилетний период (2003–2012 гг.), мы выяснили, что у пациентов, для которых ТЭЛА, согласно патологоанатомическим протоколам, стала основной причиной смерти, в 81,5% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 18,2% – вариациями врачебных ошибок, связанных с непосредственным лечением тромбоэмболии.

Следует обратить внимание, что в течение исследования при расчёте промежуточных значений этих показателей за 5-летний период (2003–2007гг.), 7-летний период (2003–2009гг.), 8-летний период (2003–2010 гг.) мы получили другие соотношения вклада фоновой патологии и врачебной тактики в летальный исход. По данным 5-летнего наблюдения (2003–2007гг.) в 44,9% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических

форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 54,1% – вариациями врачебных ошибок, связанных с непосредственным лечением тромбоэмболии. По данным 7-летнего наблюдения (2003–2009 гг.) в 52,6% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 46,6% – вариациями врачебных ошибок, связанных с непосредственным лечением тромбоэмболии. По данным 8-летнего наблюдения (2003–2010 гг.) в 56% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, на фоне которых развилась ТЭЛА, и в 43,9% – вариациями факторов, связанных с непосредственным лечением тромбоэмболии. Таким образом, прослеживается направленное изменение данных. Учитывая направленную динамику вклада показателей в течение периода наблюдения мы проанализировали их причины. Оказалось, что в течение исследуемого периода имеет место рост числа заболеваний и, соответственно, факторов риска у пациента, рассматриваемых как врачами, так и патологоанатомической службой в качестве основной патологии, при которой развивалась ТЭЛА, то есть прослеживается утяжеление соматического статуса пациентов с ТЭЛА. Так, по данным 5-летнего периода на одного пациента приходилось в среднем 1,4 заболевания, рассматриваемых в рубрике основной патологии, по данным 7-летнего периода – 1,8 заболевания, по данным 8-летнего периода – 1,96, а по результатам расчётов на 10-летний период – уже 3,34 единицы нозологий, на фоне которых развивалась ТЭЛА. Таким образом, в течение периода наблюдения имеет место систематический рост числа нозологической патологии у пациентов с тромбоэмболией.

Полученные результаты подчёркивают глобальную важность препятствию прогрессирования имеющихся у пациентов хронических заболеваний, а также значимость адекватной оценки необходимого объёма профилактических мероприятий при ведении больных с различными нозологическими формами на фоне которых развивается ТЭЛА [47, 140, 421]. Существенная роль фоновой патологии в развитии летального исхода

была показана и другими исследователями, по данным которых проведение комбинированной профилактики ВТЭО (низкомолекулярные гепарины и эластические чулки) у лиц с факторами риска тромбоэмболии не сопровождалось снижением уровня случаев смерти от любой причины [359].

Следует также обратить внимание на некоторое снижение случаев ТЭЛА за исследуемый период при увеличении случаев её фатального течения (таблица 3). Так если в 2003 г. 49,4% случаев эмболии расценены как фатальные, то в 2012 г. – 67,4 %.

Согласно полученным данным, прослеживается некоторая динамика снижения показателя вариации диагностики и применявшейся врачебной тактики в отношении их вклада в летальный исход. При этом мы не наблюдали существенного улучшения качества диагностики лёгочной эмболии или изменения порядка и способов оказания медицинской помощи пациентам. Возможно, определённую позитивную роль в отношении снижения частоты новых случаев тромбоэмболии и снижения вклада вариаций врачебных ошибок сыграло изменение тактики ведения пациентов с риском тромбоэмболических осложнений. В течение последних лет произошло расширение показаний для длительного приёма варфарина по другим, не связанным непосредственно с ТЭЛА причинам. Так, согласно современным рекомендациям длительный приём варфарина показан пациентам с протезированными клапанами сердца, для вторичной профилактики коронарных осложнений при непереносимости аспирина и клопидогрела, при наличии хронической формы фибрилляцией предсердий, одного из наиболее распространённых нарушений ритма в настоящее время [83, 107, 255, 318].

На основании протоколов патологоанатомических вскрытий и проведённой коронарографии мы проанализировали имеющиеся данные о типе кровоснабжения сердца в группах выживших и умерших с ТЭЛА. Оказалось, что в группе выживших в целом правый тип кровоснабжения имели 83,3% пациентов, 11,1% – смешанный тип и 5,6% – левый тип. В

группе умерших, 42,7% имели смешанный тип кровоснабжения сердца, 55,7% – левый и только 1,6% пациентов – правый тип. Однако выяснилось, что у умерших с правым типом кровоснабжения (1,6%) ТЭЛА, согласно данным аутопсии была фактором, утяжеляющим состояние, но не причиной смерти. Летальный исход у этих пациентов был обусловлен инфекционно-токсическим шоком, развившимся на фоне тяжёлых воспалительных процессов. При этом среди лиц с массивной и субмассивной ТЭЛА в группе выживших все пациенты имели правый тип кровоснабжения сердца, в то время как среди умерших с аналогичным объёмом поражения русла легочной артерии лиц с правым типом кровоснабжения не выявлено. Различия между выжившими и умершими по типу кровоснабжения были статистически значимы ( $p < 0,001$ , 95% ДИ [0,302–0,321]). Таким образом, возможно, правый тип кровоснабжения сердца повысит устойчивость гемодинамики миокарда в остром периоде ТЭЛА, что и позволяет пациентам с соответствующими анатомическими характеристиками выжить и использовать компенсаторные механизмы (развитие хронического легочного сердца) при легочной артериальной гипертензии.

При изучении материалов Регистра ТЭЛА в г. Томске, содержащего значительное количество случаев тромбоэмболии, закончившихся летально и сопровождавшихся аутопсией, тромбоз правых отделов сердца выявлен в 25,8%. В то же время другие исследователи приводят цифры от 4 % (в условиях случайной выборки) до 7-18% среди лиц с ТЭЛА [174, 394, 362, 425]. Однако при детальном изучении этих исследований оказалось, что их выводы базируются преимущественно на результатах инструментальных методов исследования (ЭхоКГ, реже ЧП ЭхоКГ). При этом часть исследователей, анализируя источники ТЭЛА, в своих трудах вообще не упоминают сердце [180], а другие, руководствуясь обзорными материалами приводят цифры 4–19%. Однако при аутопсии примерно у 75% пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне ФП, удается выявить внутрисердечный тромбоз левых отделов. В то же время, исследователи,

использовавшие несколько инструментальных верифицирующих методов, обнаружили признаки тромбоза в ушке левого предсердия у 25% пациентов с ФП [34, 120, 283, 353, 373, 457]. В отношении правого ушка мы подобных работ не встречали. Тем не менее, имеются все основания полагать, что реальная частота обнаружения тромбов в сердце и развития тромбоэмболии из правых камер у госпитальных больных значительно больше, чем принято считать. Эту мысль подтверждают результаты нашего исследования. По данным Регистра внутрисердечный тромбоз в правых отделах сердца выявлен при жизни у 12% пациентов (группа с нелетальной ТЭЛА), что соответствует данным других авторов, использовавших в качестве основной визуализирующей методики трансторакальную ЭхоКГ, а также цифрам, опубликованным в Рекомендациях ESC 2008 г. [255, 306, 307, 315, 393, 412]. В то же время по результатам аутопсии лёгочная эмболия с тромбозом правых отделов сердца зарегистрирована в 25,8% случаев. Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод, что реальная частота внутрисердечных тромбозов правых камер в настоящее время, вероятно, недооценивается. При этом в отношении развития эмболического инсульта из различных отделов сердца мы можем использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> [317, 318]. Однако в отношении развития ТЭЛА из камер сердца подобных шкал до настоящего времени не существует. Наиболее используемые в мире шкалы оценки вероятности наличия у пациентов лёгочной эмболии (шкала Wells и Женевская шкала) не учитывают сердце как возможный источник эмболии.

Факторы риска развития ТЭЛА из правых камер сердца не определены. В то же время, очевидно, что эти пациенты представляют собой особый контингент больных, имеющих свои характерные особенности, которые систематически не учитываются при их ведении с точки зрения профилактики внутрисердечного тромбообразования. Группа исследователей разработала способ оценки вероятности развития ТЭЛА у лиц с электрокардиостимуляторами [102].



Нам удалось разработать формулу, позволяющую рассчитывать вероятность развития ТЭЛА из правых камер сердца у любого пациента, независимо от наличия электрокардиостимуляторов или других имплантированных устройств. Эта возможность актуальна и ввиду того, что между известными методами исследования, претендующими на роль эталонных, встречается немало разночтений при проведении параллельных исследований, что подчёркивает важность дальнейшего изучения факторов, способствующих внутрисердечному тромбообразованию и развитию последующих эмболических осложнений [120].

Следует также отметить, что, по-видимому, прогноз у пациентов с внутрисердечными тромбами во многом определяется их величиной, структурой и мобильностью фрагментов. Поэтому в большинстве случаев тромбоз ушка менее опасен с точки зрения летального исхода, чем тромбоз полостей сердца, который по данным литературы может достигать 6–8 см [411, 458].

Результаты нашего исследования подтверждают это мнение. Так, при субмассивном и сегментарном объёме поражения между выжившими и умершими выявлены статистически значимые различия: в группе с летальным исходом как при субмассивном, так и при сегментарном поражении существенно чаще выявлялись тромбы в ушке правого предсердия и в левых камерах сердца (26,5% против 6,7%,  $p=0,042$  и 25,4% против 2,5%,  $p<0,001$  при субмассивной эмболии; 38,6% против 17,2%,  $p=0,033$  и 24,5% против 4,1%,  $p<0,001$  при сегментарной эмболии, соответственно). Однако, тромбы в ушке ПП и в левых отделах сердца у пациентов, причиной смерти которых стала ТЭЛА, встречались реже, чем у лиц, которые умерли по другим причинам (в 18,3% против 32,7%,  $p<0,001$  и в 17,4% против 26%,  $p=0,012$ , соответственно), и наличие тромбов в сердце, по данным нашего исследования, не влияло на развитие летального исхода (таблица 29).

Европейская рабочая группа по эхокардиографии в 1989 году предложила классифицировать тромбы правых отделов сердца на 3 типа. **Тромбы типа А** – длинные, тонкие, серповидные тромбы чрезвычайно мобильные, похожие на червя или змею. Пациенты с тромбами такого типа имеют высокую частоту тромбоза глубоких вен. Предполагается, что тромбы типа А – это сгустки, эмболизовавшие из крупных вен и захваченные структурами правых отделов сердца. Предрасполагающими факторами для их захвата считаются Евстахиевы клапаны, свойственная правым отделам развитая сеть Хиари, аномально расположенные хорды, низкий сердечный выброс и наличие легочной гипертензии. **Тромбы типа В** – формируются непосредственно в сердце. Их появление связывается с наличием у пациентов сердечной патологии, нарушений ритма, ХСН.

Пациенты с тромбами типа А являются группой высокого риска и ассоциируются с высокой ранней смертностью (42%). У них, как правило, развивается массивная легочная эмболия. Пациенты с тромбами типа В имеют намного более благоприятный прогноз, легочная эмболия у них развивается часто (40%), но обычно не является смертельной. Ранняя смертность, связанная с этим типом тромбов составляет около 4%. Выделяется так же третий тип тромбов, который классифицирован как **«ни А, ни В»** или **тип С**, потому что он имеет промежуточные свойства: тромбы очень мобильны (не В), но не имеют червеобразную форму (не А) [305, 346].

При анализе данных летальных случаев ТЭЛА из камер сердца оказалось, что в 26,4% (48 случаев) тромбы в правых камерах сердца сочетались с тромбозом вен (нижних конечностей, малого таза, системы верхней полой вены). Вероятно, это были тромбы типа А. В 64,6% (31 случай) причиной смерти этих пациентов была ТЭЛА.

В 51,6% (94 случая) тромбоз правых камер сердца сочетался с тромбами в левых отделах. Эти тромбы располагались преимущественно в ушке ПП. У всех пациентов с сочетанием тромбоза правых и левых полостей сердца имели место сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ХСН различной

степени тяжести, АГ, постоянная ФП, ПИКС и острый инфаркт миокарда. Вероятно, это были пациенты с тромбами типа В и С. Согласно данным аутопсии у них ТЭЛА признана основной причиной смерти лишь в 38,3% (54 случая).

По данным Регистра у 305 пациентов диагноз ТЭЛА был поставлен при жизни. В 98,4% случаев лечащими врачами выбиралась консервативная тактика ведения этих пациентов. Трём больным была проведена тромбэктомия из ветвей легочной артерии. У одного из них оперативное вмешательство окончилось летально. В то же время у 39,5% лиц (120 человек) с прижизненно поставленным диагнозом имело место поражение ствола и крупных ветвей. Однако методы, верифицирующие объём поражения лёгочного русла (МСКТ, ВПС) при обследовании этих пациентов не использовались ввиду отсутствия в стационарах соответствующего оборудования и тяжести состояния пациентов. Следовательно, они не рассматривались как кандидаты на использование хирургических методов лечения и велись консервативно с назначением только антикоагулянтов.

Следует отметить, что из тех случаев, когда выбиралось консервативное лечение в 12 использовались тромболитические средства и в 285 назначалась только антикоагулянтная терапия. Таким образом, следует признать, что во многих случаях выбранная тактика ведения пациента не соответствовала объёму тромбоэмболического поражения легочной артерии выявленному при аутопсии.

Мы изучили использование рекомендуемых в отношении ВТЭО профилактических мероприятий (Рекомендации ESC 2008 г. и Российские клинические Рекомендации 2009 г.) у пациентов по данным Регистра ТЭЛА. В качестве немедикаментозных мер профилактики у больных, включенных в Регистр, использовались только бинтование ног/эластический трикотаж и лечебная физкультура. При этом независимо от исхода госпитализации бинтование ног/эластический трикотаж применялись практически у всех

оперировавшихся больных с факторами риска ТЭЛА, а у пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению, они использовались в единичных случаях. Применение дополнительной активизации пациентов, имеющих постельный режим, в виде занятий лечебной физкультурой, проводимых инструктором, также назначались в единичных случаях.

В группе умерших антикоагулянты назначались 28% лиц (210 пациентов) с зарегистрированными случаями тромбоза. Однако с точки зрения целенаправленной профилактики ТЭЛА они использовались только у 9,7% больных (73 человека). В остальных случаях антикоагулянты назначались либо как средство лечения ТЭЛА, либо как средство лечения других заболеваний (прежде всего прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда). При анализе 7-летнего (2003-2009 гг.) периода до выхода Российских клинических рекомендаций в этой группе оказалось, что с точки зрения целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты применялись у 9,3% больных (46 случаев) при наличии абсолютных противопоказаний к их назначению лишь у 6,2 % пациентов. Анализ 3-летнего периода 2010–2012 гг. после выхода Российских клинических рекомендаций показал, что как средство целенаправленной профилактики ТЭЛА антикоагулянты использовались у 15,8% (27) больных при наличии абсолютных противопоказаний в 4,1 % случаев. В группе с нелетальным исходом антикоагулянты в качестве целенаправленной профилактики ВТЭО согласно руководящим документам использовались у 14,1% пациентов. Однако в целом по любому поводу их получали 100% пациентов. Возможно, именно этот факт способствовал меньшему объёму поражения русла легочной артерии и позволил этим больным избежать летального исхода ТЭЛА.

Как в группе умерших, так и в группе с нелетальным исходом не обнаружено корреляционных связей между проведением фармакологических профилактических мероприятий и профилем коек. В отношении имевшихся у пациентов факторов риска и применением антикоагулянтов нам удалось

выявить слабую корреляционную связь только при наличии тромбоза и тромбоза и клинических проявлений тромбоза глубоких вен (в обоих случаях  $r=0,25$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Результаты нашего исследования совпадают с данным других исследований, в том числе крупного международного Регистра ENDORS, показавшего, что в стационарах большинства стран-участниц этого проекта профилактика ВТЭО была недостаточной и охватывала менее 50% нуждающихся в ней нехирургических пациентов [158, 182, 338, 470]. В то же время в российских стационарах по данным исследования профилактика ВТЭО проводилась лишь у 20% нехирургических пациентов.

Таким образом, недостаточное использование рекомендованных консервативных методов и средств профилактического воздействия у госпитальных пациентов, несмотря на их медицинскую и экономическую обоснованность, имеет место во многих странах мира [98, 105, 205, 271, 449, 296, 472 и др.]. При этом следует признать, что в ряде случаев, вероятно, оно связано с теми осложнениями, с которыми сталкиваются врачи при их практическом использовании [26, 72, 217, 229, 299, 300, 445, 423 и др.]. В то же время правильное определение уровня угрозы ВТЭО и применение адекватных мер профилактики способны существенно снизить частоту осложнений, что наглядно показано в проекте «Территория безопасности» на примере оперируемых больных [119].

По данным Регистра 13 пациентам с ТЭЛА были имплантированы постоянные кава-фильтры во время предыдущих госпитализаций в качестве меры вторичной профилактики. В 6 случаях они не предотвратили тромбоэмболию, однако, согласно патологоанатомическим протоколам летальный исход у пациентов наступил по другим причинам, а ТЭЛА усугубила течение основного заболевания. В 7 случаях устройство было эффективно, но источником повторной ТЭЛА стали другие источники – камеры сердца и ветви верхней полой вены.

Несомненно, современные технологии профилактики ТЭЛА нуждаются в дальнейшем совершенствовании. В настоящее время ведётся активный поиск новых препаратов влияющих на систему гемостаза и предотвращающих патологическое тромбообразование [183, 274]. Разрабатываются новые тромболитические средства и определяются схемы их применения, совершенствуются конструкции кавафильтров, технологии оперативного вмешательства [104, 192, 332,439]. Тем не менее, именно своевременная диагностика и проведение адекватных многоуровневых профилактических мероприятий, согласно современным представлениям, являются объединяющей основой для успешного ведения больных с факторами риска тромбоэмболии, предотвращения рецидивов и связанного с ТЭЛА летального исхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоэмболические осложнения являются серьёзной проблемой современной медицины, поскольку способствуют усугублению тяжести состояния пациента и являются во многих случаях непосредственной причиной летального исхода.

Тромбоэмболия легочной артерии как универсальное осложнение различных по этиологии и патогенезу заболеваний развивается у пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля, нередко определяя клинический исход. Поэтому важность накопления и систематизации фактической информации о закономерностях её развития и течения трудно переоценить. В связи с этим не вызывает сомнения актуальность создания Регистров - информационных баз, сформированных в соответствии с действующими регламентирующими документами и содержащих данные, подлежащие статистическому анализу. Такой подход дает возможность детально изучить факторы риска развития и варианты течения ТЭЛА, выработать оптимальные подходы к ведению пациентов с различным по объёму тромбоэмболического поражения и учётом вариаций сочетанной фоновой патологии, создавать прогнозные математические модели.

Созданный нами Регистр ТЭЛА имеет программное обеспечение, отвечающее требованиям новизны и приоритетности и зарегистрированное в объединённом фонде электронных ресурсов «Наука и образование» в 2011 году. Он включает 893 новых случая лёгочной эмболии в городе Томске, являющемся типичным представителем среднеурбанизированных городов Западной Сибири. Таким образом, полученные в исследовании данные могут быть экстраполированы на другие аналогичные территории и пригодны для принятия на них соответствующих административных и управленческих решений.

На основании данных Регистра проанализированы факторы риска тромбоэмболии, клиническая картина заболевания, фоновая патология пациентов с ТЭЛА. Изучены применявшиеся методы диагностики, профилактики и лечения. Обобщение полученной информации позволило использовать регрессионный анализ для понимания роли заболеваний, на фоне которых развивалась ТЭЛА, математическое моделирование для обоснования закономерностей тромбообразования в правых камерах сердца.

Проведённая аналитическая работа показала несовершенство ситуации с диагностикой, лечением, профилактикой и даже качеством Рекомендаций по ТЭЛА. Крайне важно искать пути для сокращения временных затрат и технического упрощения, технической и финансовой доступности диагностики ТЭЛА при обследовании пациента. Ранняя верификация тромбоэмболии позволяет снизить гемодинамические последствия тромботических нарушений кровоснабжения и минимизировать их последствия. В большинстве случаев это звено оказания медицинской помощи является одним из ключевых с точки зрения дальнейшего течения заболевания и прогноза пациента. Однако полученные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что качество диагностики ТЭЛА не претерпела явного позитивного изменения в течение изучаемого периода.

По данным Регистра удалось выявить некоторые возрастные особенности в отношении факторов риска летального исхода у пациентов с ТЭЛА, которые могут помочь более объективно планировать объём необходимых профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ТЭЛА, использовать в ряде случаев более агрессивные методы лечения. Обобщение результатов информации по применяемым методам профилактики показало, что в отношении ВТЭО целенаправленные профилактические мероприятия используются нерегулярно и без учёта градации риска развития ТЭЛА изложенных в Рекомендациях ESC и Российских клинических рекомендациях.



На основании полученных данных следует признать, что оказание медицинской помощи пациентам как с факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений, так и с уже развившейся ТЭЛА далеко от оптимального и требует дальнейшего совершенствования. Результаты исследования должны лечь в основу разработки мер по совершенствованию диагностики, лечебной и профилактической помощи пациентам с лёгочной эмболией.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанные методологические подходы, включившие глубокое изучение научной литературы, действующих европейских и российских рекомендаций, приказов Минздравсоцразвития Российской Федерации по изучаемой патологии, согласованную работу с Департаментом здравоохранения и лечебно-профилактическими учреждениями города, сотрудничество с высококвалифицированными специалистами в области комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем ТУСУР позволили создать в городе Томске функционирующий в течение 10 лет автоматизированный госпитальный Регистр ТЭЛА, информационно-аналитическая база которого обеспечила возможность обобщить данные в отношении особенностей клинического течения лёгочной эмболии, уровня диагностики, применяемых способов лечения и мер профилактики, выявить имеющиеся закономерности.
2. По данным аутопсии 10-летнего госпитального Регистра ТЭЛА удельный вес случаев фатальной лёгочной эмболии составил 56%, в том числе, и у пациентов в возрасте до 60 лет. Определены возрастные категории лиц (60–69 лет у мужчин и 70–79 лет у женщин) наиболее подверженных тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом. Наиболее типичные случаи легочной эмболии связаны с женщинами, поступившими в стационар в порядке скорой медицинской помощи и занимавшими специализированные и неспециализированные койки терапевтического профиля (45%).
3. Установлено влияние на летальный исход лёгочной эмболии наличия сахарного диабета 2 типа и ожирения 3 степени, а также влияние на развитие массивной ТЭЛА ожирения 3 степени.
4. В течение 10-летнего периода не выявлено существенной динамики верификации ТЭЛА, причин расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов и влияния профиля коек на летальный

исход. У лиц с летальным исходом наиболее эффективная прижизненная диагностика ТЭЛА ассоциирована с возрастным диапазоном 40–49 лет. При обследовании госпитальных умерших с ТЭЛА действующие Европейские Рекомендации и Российские клинические рекомендации соблюдались у 7% пациентов.

5. По данным 10-летнего госпитального Регистра ТЭЛА при использовании уравнения множественной линейной регрессии выявлено, что у пациентов с фатальной ТЭЛА в 81,5% случаев летальный исход был обусловлен основной нозологической патологией, при которой развивалась ТЭЛА, и в 18,2% - ошибками в диагностике лёгочной эмболии и неадекватностью выбранной врачебной тактики.

6. Правый тип кровоснабжения сердца в группе выживших с ТЭЛА имели 83,3% пациентов, в том числе все пациенты с массивным и субмассивным объёмом поражения легочной артерии и лишь 1,6% пациентов в группе умерших.

7. Тромбоэмболия из правых отделов сердца по данным аутопсии составила 25,8%, а по данным ЭхоКГ у лиц с нелетальной ТЭЛА – 12%. Тромбоэмболия из ушка правого предсердия чаще развивалась у пациентов нехирургических отделений, по сравнению с пациентами хирургических отделений (26,8% против 18,3%;  $p=0,033$ ), в то время как тромбоэмболия из системы верхней полой вены и вен малого таза чаще развивалась у пациентов хирургических отделений по сравнению с пациентами нехирургических отделений (4,7% против 1,3%;  $p=0,04$  и 12,7% против 2,2%, соответственно).

8. У пациентов с источником ТЭЛА в правых камерах сердца как в группе с летальным исходом, так и в группе с нелетальным исходом фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и постинфарктная аневризма левого желудочка регистрировались существенно чаще по сравнению с пациентами с источниками ТЭЛА в венах нижних конечностей, венах малого таза и системе верхней полой вены.

9. Для определения индивидуального прогноза развития тромбоэмболии легочной артерии из правых камер сердца с помощью логистической регрессии создана математическая модель, включившая в качестве предикторов массу тела; рост; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия; толщину стенки правого желудочка; факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза верхушки левого желудочка; факт наличия/отсутствия массивного воспалительного процесса; факт наличия/отсутствия сахарного диабета. Применение модели даёт возможность выявить группу пациентов с высоким риском развития ТЭЛА из правых камер сердца, которым требуется более детальное обследование для исключения тромбоза правых камер сердца.

10. С целью дифференциальной диагностики немассивной ТЭЛА на основании эхокардиографического исследования с использованием тканевой доплеровской визуализации выявлены маркёры повышенной нагрузки на правые отделы сердца: увеличение длинных и поперечных размеров предсердий, ускорение синхронизации отдельных боковых сегментов правого предсердия, увеличение скорости деформации отдельных сегментов свободной стенки правого желудочка и укорочение периода предызгнания правого желудочка.

11. По данным проведённого исследования (2010–2012) гг. выбор тактики лечения пациентов не зависел от объёма тромботического поражения легочной артерии. Основным лекарственным средством у лиц с диагностированной ТЭЛА были антикоагулянты. Тромболитическая терапия применялась у 1,4% пациентов, а хирургические методы лечения – у 0,1 %. Немедикаментозные методы профилактики использовались только у оперировавшихся пациентов хирургических отделений, целенаправленная фармакологическая профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в стационарах проводилась у 15,4% пациентов.

12. Создание математической модели с помощью логистической регрессии позволило выявить в качестве предикторов летального исхода у пациентов с ТЭЛА: факт наличия/отсутствия постельного режима; факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких; факт наличия/отсутствия хронической венозной недостаточности; систолическое давление в правом желудочке 36 мм рт. ст. и более по данным ЭхоКГ; факт наличия/отсутствия симптомокомплекса хронического легочного сердца; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия; факт наличия/отсутствия ожирения; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого желудочка; факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза левого желудочка.

### **Практические рекомендации**

1. Разработанное для ведения Регистра ТЭЛА программное обеспечение (электронный ресурс № 1763) рекомендуется использовать в других регионах для систематизации и обобщения данных по диагностике и ведению пациентов с лёгочной эмболией.
2. При верификации диагноза пациентов, поступающих в стационары в порядке скорой помощи необходимо учитывать, что наиболее типичными для медицинских учреждений города являются случаи легочной эмболии у женщин, госпитализирующихся в отделения терапевтического профиля.
3. У пациентов с факторами риска ТЭЛА необходимо учитывать влияние на летальный исход ожирения 3 степени, сахарного диабета 2 типа и соответствующим образом планировать меры профилактического воздействия.
4. При оказании медицинской помощи населению города необходимо учитывать возраст 60 лет и старше как фактор риска развития легочной эмболии.

5. Для снижения высокой летальности при ведении пациентов с ТЭЛА рекомендуется выбирать тактику лечения согласно объёму тромботического поражения легочной артерии, в том числе использовать тромболитическую терапию и хирургические методы лечения при наличии показаний согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (2009 г.).

6. При проведении эхокардиографического исследования для дифференциальной диагностики ТЭЛА следует использовать выявленные ультразвуковые маркёры повышения нагрузки на правые отделы сердца: ускорение синхронизации боковых сегментов правого предсердия, увеличение скорости деформации сегментов свободной стенки правого желудочка и укорочение периода предызгнания правого желудочка.

7. Рекомендуется проводить оценку вероятности развития ТЭЛА из правых камер сердца в несколько этапов: 1) Определить массу тела пациента (кг); его рост (см); факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия; толщину стенки правого желудочка; факт наличия/отсутствия признаков постинфарктного кардиосклероза верхушки левого желудочка; факт наличия/отсутствия массивного воспалительного процесса; факт наличия/отсутствия сахарного диабета. 2) Ввести соответствующие значения в формулу, позволяющую рассчитать вероятности развития ТЭЛА из правых камер сердца:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z}, \text{ где}$$

$$Z = 21,512 + 0,08 * X_1 + (-0,16) * X_2 + 2,542 * X_3 + (-3,918) * X_4 + 12,556 * X_5 + (-4,690) * X_6 + (-3,985) * X_7 + 5,154 * X_8,$$

$e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,718$ ).

3) При значении  $p > 0,14$  у пациентов имеется высокий риск развития ТЭЛА из правых камер сердца, в связи с чем им показано проведение более специфических и дорогостоящих исследований (чреспищеводной ЭхоКГ,

магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии) с целью уточнения наличия тромбов в сердце и, в зависимости от результатов обследования, принимать индивидуальные решения об оптимальном объёме и составе медицинской помощи для каждого пациента.

8. Для прогнозирования фатального течения ТЭЛА рекомендуется использовать формулу, позволяющую оценить вероятность летального исхода у пациентов с лёгочной эмболией:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z}, \text{ где}$$

$$Z = 14,592 + (-5,067) * X_1 + (-2,815) * X_2 + 5,439 * X_3 + 5,742 * X_4 + (-2,893) * X_5 + 4,962 * X_6 + (-2,370) * X_7 + (-3,694) * X_8 + (-2,746) * X_9 + (-4,995) * X_{10},$$

$e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,718$ ).

Подставляя в формулу значения показателей: факт наличия/отсутствия постельного режима ( $X_1$ ); факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких ( $X_2$ ); факт наличия/отсутствия хронической венозной недостаточности ( $X_3$ ), факт наличия/отсутствия систолического давления в правом желудочке 36 мм рт. ст. и более по данным ЭхоКГ ( $X_4$ ); факт наличия/отсутствия симптомокомплекса хронического легочного сердца ( $X_5$ ); факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия ( $X_6$ ); факт наличия/отсутствия ожирения ( $X_7$ ); факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом ( $X_8$ ); факт наличия/отсутствия дилатации правого желудочка ( $X_9$ ); факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза левого желудочка ( $X_{10}$ ) – рассчитывается значение  $P$ , на основании которого делается прогноз. Если значение  $P < 0,55$ , то это свидетельствует о низком риске неблагоприятного исхода ТЭЛА. При значении  $P > 0,55$  делают вывод о высоком риске летального исхода при развитии лёгочной эмболии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р.Я. Ультразвуковое исследование при диагностике легочной гипертензии и способ определения ее тяжести / Р.Я. Абдуллаев, В.В. Никонов // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 3. – С. 77–79.



2. Адамян, К.Г. Ремоделирование правого желудочка при инфарктах миокарда различной локализации / К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян, Л.Р. Тумасян // Кардиология. – 2010. – № 3. – С. 16–21.
3. Алехин, М.Н. Возможности и ограничения эхокардиографии в оценке давления в легочной артерии и правых камерах сердца / М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 106–116.
4. Алехин, М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1) / М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 105–117.
5. Аметов, А.С. Ожирение – эпидемия XXI века / А.С. Аметов // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 5–7.
6. Анализ причин гиподиагностики тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе / А.А. Ермолаев, Н.Ф. Плавунцов, Е.А. Спиридонов и др. // Кардиология. – 2012. – № 6. – С. 40–47.
7. Антикоагулянтная терапия в лечении острых проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей / А.М. Шулутко, А.Ю. Крылов, Э.Г. Османов и др. // Хирургия. – 2011. – № 1. – С. 52–55.
8. Арутюнов, Г.П. Роль жировой ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Г.П. Арутюнов, К.Б. Шавгулидзе, Н.А. Былова // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 128–136.
9. Бабак, О.Я. Новые подходы к изучению особенностей морфофункционального состояния правого желудочка сердца. Ремоделирование правого желудочка при тромбоэмболии легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии / О.Я. Бабак, Е.О. Крахмалова // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 283–298.

10. Бабак, О.Я. Современные подходы к диагностике и лечению постэмболической лёгочной гипертензии / О.Я. Бабак, Е.О. Крахмалова // Украинський кардіологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 114–125.
11. Баешко, А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболия легочной артерии // Эпидемиология. Этиопатогенез. Профилактика. – М.: Триада-Х, 2000. – 136 с.
12. Бакшеев, В.И. Клиническое значение современных методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец, Г.Ф. Турсунова // Клиническая медицина. – 2006. – № 10. – С. 16–23.
13. Баранов, И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие / И.И. Баранов // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 14. – С. 745–751.
14. Барсуков, В.Ю. Состояние коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных узловой формой рака молочной железы в динамике опухолевой прогрессии / В.Ю. Барсуков, Н.П. Чеснокова, В.Н. Блохов // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 4. – С. 7–11.
15. Беликов, Л.Н. Сравнительный анализ результатов патологоанатомического вскрытия и прижизненной диагностики тромбоемболии легочной артерии у больных хирургического профиля / Л.Н. Беликов, Б.С. Суковатых, М.В. Шестакова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 41–42.
16. Богачев, В.Ю. Варикозная болезнь вен малого таза / В.Ю. Богачев // Consiliummedicum. – 2006. – № 1. – С. 20–23.
17. Богачев, В.Ю. Новые рубежи флебологии. Обзор материалов XXIII Всемирного конгресса Международного общества ангиологов / В.Ю. Богачев // Флебология. – 2008. – № 4. – С. 84–89.

18. Бокарев, И.Н. Венозный тромбозмбализм и тромбозмболия легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. – М.: МИА, 2005. – 205 с.
19. Бокарев, И.Н. Венозный тромбозмбализм: лечение и профилактика / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, Т.Б. Кондратьева // Consilium Medicum. Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 44–52.
20. Бокарев, И.Н. Применение варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов / И.Н. Бокарев, Т.В. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 116 с.
21. Бокарев, И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, Т.В. Козлова. – М.: МИА, 2009. – 512 с.
22. Буданов, П.В. Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных / П.В. Буданов, В.А. Лебедев // Трудный пациент. – 2008. – № 1. – С. 10–14.
23. Венозные мальформации (ангиодисплазии) – возможности современных методов диагностики и лечения / В.Н. Дан, С.В. Сапелкин, Г.Г. Кармазановский, И.Е. Тимина // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 42–48.
24. Венозные тромбозмболии у онкологических больных в послеоперационном периоде / С.А. Ходоренко, А.Н. Шилова, З.С. Баркаган, А.Ф. Лазарев, А.В. Россоха, А.В. Назаров, В.Д. Азикаев, Н.П. Новикова, А.А. Чернов, И.Н. Дубинина Сибирский онкологический журнал. 2008, №4 (28) с. 59-61.
25. Власов, В.В. Эпидемиология: учебное пособие / В.В. Власов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 462 с.
26. Влияние гендерных факторов на характер антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / Н.А. Новикова, Е.Г. Сорокина, М.Ю. Гиляров, Н.Д. Саркисова // Вестник аритмологии. – 2010. – Вып. 58. – С. 21–25.

27. Возможности эхокардиографии у пациентов с тромбозом легочной артерии / Г.Е. Ройтберг, И.Д. Сланикова, М.А. Варганова, Л.К. Мерзвяко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 74–80.
28. Воробей, А.В. Профилактика и лечение тромбозов в хирургической практике / А.В. Воробей // Медицинская панорама. – 2006. – № 2. – С. 90–95.
29. Воробьев, П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2004. – 140 с.
30. Воробьев, П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза / П.А. Воробьев. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2011. – 410 с.
31. Воробьева, Н.А. Эпидемиология тромбозов легочной артерии / Н.А. Воробьева, И.А. Пономарева, М.Г. Анисимов // Хирургия. – 2008. – № 8. – С. 73–77.
32. Воробьева, Н.А. Венозный тромбоз – мифы и реальность / Н.А. Воробьева, И.А. Пономарева // Трудный пациент. – 2009. – № 6-7. – С. 36–42.
33. Воронов, С.Н. Профилактика венозного тромбоза при хроническом холецистите / С.Н. Воронов, Д.А. Миллер, А.А. Голубев // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 42–47.
34. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска развития тромбозов: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии / М.Ю. Исаева, И.В. Зотова, М.Н. Алехин и др. // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 5. – С. 40–45.
35. Гаврилов, С.Г. Варикозная болезнь вен малого таза: когда и как лечить? / С.Г. Гаврилов // Флебология. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 48–54.

36. Гаврилов, С.Г. Варикозные вены таза как причина тромбоэмболических осложнений / С.Г. Гаврилов, В.Ф. Кузнецова, А.М. Янина // *Анналы хирургии*. – 2011. – № 6. – С. 75–79.
37. Гавриленко, А.В. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике: современное состояние и перспективы развития / А.В. Гавриленко, Д.А. Воронов, Е.Ю. Аликин // *Хирургия*. – 2010. – № 11. – С. 62–70.
38. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. – 2010. – Т. 25, № 2–1. – С. 44–48.
39. Гиляревский, С.Р. Современные подходы к диагностике и лечению эмболии легочной артерии: основные положения европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Часть I. Подходы к диагностике эмболии легочной артерии / С.Р. Гиляревский // *Сердце*. – 2009. – № 5. – С. 270–289.
40. Гмурман, В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В.Е. Гмурман. – М.: Высшая школа, 2003. – 479 с.
41. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / А.Д. Макацария, Р.А. Саидова, В.О. Бисадзе и др. – М.: Триада-Х, 2004. – 240 с.
42. Гриневич, Т.Н. Венозные тромбозы в травматологии и ортопедии: трудности диагностики / Т.Н. Гриневич // *Новости хирургии*. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 124–132.
43. Гусина, А.А. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина // *Медицинские новости*. – 2006. – № 9. – С. 10–14.

44. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.
45. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: методические рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. – М., 2002. – 87 с.
46. Диагностическая ценность индекса  $Tei$  в выявлении хронической сердечной недостаточности у пожилых больных / Б.Я. Барт, В.Н. Ларина, М.Н. Алехин, Е.Н. Дергунова // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 4. – С. 15–21.
47. Дибиров, М.Д. Профилактика и лечение тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей / М.Д. Дибиров // Хирург. – 2005. – № 2. – С. 15–19.
48. Добавление уровня цистатина С к подсчету баллов по шкале GRACE повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом / М.С. Харченко, А.Д. Эрлих, Е.И. Косенков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 6. – С. 38–43.
49. Доброхотова, Ю.Э. Проблема венозных тромбозов в гинекологической практике / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Аллахвердиев // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2008. – № 5. – С. 368–376.
50. Драпкина, О.М. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Ю.С. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 287–291.
51. Дроздов, В.Ф. Сравнительная характеристика новых случаев тромбозов ветвей легочной артерии в стационарах г. Томска в 2003-2007 гг. и причины диагностических ошибок: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 35 с.

52. Дубоссарская, З.М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Медицинские аспекты здоровья женщины: Видання для лікаря практика. – 2008. – № 1. – С. 26–29.
53. Егорова, Е.А. Диагностика хронической тромбоэмболии легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии / Е.А. Егорова, Д.В. Макарова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 6. – С. 53–57.
54. Завадовский, К.В. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / К.В. Завадовский, А.Н. Панькова // Медицинская визуализация. – 2009. – № 3. – С. 24–30.
55. Зайратьянц, О.В. Клинико-морфологические сопоставления как неотъемлемая часть врачебного мастерства / О.В. Зайратьянц, Е.И. Вовк, А.Л. Верткин // Фарматека. – 2009. – № 10. – С. 76–79.
56. Затевахин, И.И. Тромболитическая терапия у больных с тромбоэмболией легочной артерии и тромбозом глубоких вен / И.И. Затевахин, В.Н. Золкин, Ю.В. Кривцов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 3. – С. 85–90.
57. Значимость Д-димера, как маркера декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Н.М. Воробьёва, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Сердечная недостаточность. – 2011. – № 1. – С. 36–42.
58. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / А.М. Шилов, А.С. Авшалумов, Е.Н. Сеницина и др. // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 200–205.
59. Изучение тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим калькулезным холециститом для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений после лапароскопической

- холецистэктомии / С.Н. Воронов Д.А. Миллер, А.А. Голубев и др. // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 22–27.
60. Информационное письмо № 2510/11891-02-32 Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика тромбоэмболии легочной артерии в акушерской практике» от 27 ноября 2002 г. – М., 2002. – 15 с.
61. Калинина, А.М. Долгосрочная экономическая эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи / А.С. Калинина, А.В. Концевая, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 60–66.
62. Кардиореспираторные нарушения и кислородное обеспечение головного мозга при хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии / О.В. Каменская, А.М. Чернявский, И.Ю. Логинова и др. // Кардиология. – 2013. – № 6. – С. 35–39.
63. Карнабеда, О.А. Венозная тромбоэмболия у пациентов с онкопатологией / О.А. Карнабеда // Клиническая онкология. – 2012. – № 5, № 1. – С. 1355–1373.
64. Касюк, А.А. Особенности операции и послеоперационного периода у онкологических пациентов, умерших от тромбоэмболии легочной артерии / А.А. Касюк // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 39–45.
65. Кириенко, А.И. Послеоперационные тромбозы глубоких вен нижних конечностей Диагностическое значение ультразвукового сканирования / А.И. Кириенко, М.Ш. Цициашвили, В.Ф. Агафонов // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 8-9. – С. 385–387.
66. Кияшко, В.А. Тромбофлебиты поверхностных вен: диагностика и лечение / В.А. Кияшко // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 24. – С. 1344–1347.



67. Кияшко, В.А. Хроническая венозная недостаточность: вопросы диагностики и лечения / В.А. Кияшко // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 16. – С. 733–738.
68. Кладов, С.Ю. Факторы демографической нестабильности населения Томской области / С.Ю. Кладов, И.Н. Конобиевская, Р.С. Карпов. – Томск: Печатная мануфактура, 2009. – 216 с.
69. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Д.Ю. Белоусов, А.В. Варданын, Р.Б. Мумладзе, Е.В. Ройтман // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 51–63.
70. Клиническая и ультразвуковая диагностика острых венозных тромбозов / В.Л. Леманев, Е.В. Кунгурцев, И.М. Гольдина и др. // Хирургия. – 2008. – № 5. – С. 11–16.
71. Клиническая оценка шкалы «Саргини» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, В.В. Бояринцев, И.В. Счастливец // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12 (часть 1). – С. 11–16.
72. Козлова, Т.В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии варфарином / Т.В. Козлова, Т.В. Таратута // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 11. – С. 1532–1536.
73. Копенкин, С.С. Проблемы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов / С.С. Копенкин, А.В. Скороглядов // Вестник травматологии и ортопедии. – 2009. – № 3. – С. 15–20.
74. Копенкин, С.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии / С.С. Копенкин // Consilium medicum. Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 15–20.

75. Королева, И.М. Спиральная и мультиспиральная компьютерная томография в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / И.М. Королева // Медицинская визуализация. – 2003. – № 2. – С. 50–54. 45.
76. Королук, И.П. Медицинская информатика / И.П. Королук. – 2-е изд. Самара: ООО «Офорт». 2012. – 244 с.
77. Котельников, М.В. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии / М.В. Котельников, Н.Ю. Котельникова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 17. – С. 1110–1115.
78. Крахмалова, Е.О. Оптимизация подходов в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / Е.О. Крахмалова, В.И. Блажко, А.А. Алтухов // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1. – С. 92–102.
79. Крахмалова, Е.О. Сравнительный анализ диастолической и систолической функции правого желудочка у больных хронической постэмболической лёгочной гипертензией ХОЗЛ различной степени тяжести / Е.О. Крахмалова, В.И. Блажко, В.В. Ефимов // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 16–19.
80. Крахмалова, Е.О. Хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия: терапевтические аспекты. Особенности течения, диагностики и современные подходы к лечению / Е.О. Крахмалова // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 45–61.
81. Кропачева, Е.С. Эволюция системы стратификации риска тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией / Е.С. Кропачева // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 22. – С. 1307–1312.
82. Куракина, Е.А. Сравнение эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапии гепарином при тромбоэмболии легочной артерии промежуточного риска / Е.А. Куракина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 1). – С. 69–73.
83. Кэмм, А.Дж. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов: пер. с англ. / А.Дж. Кэмм, Т.Ф. Люшер, П.В.

- Серрукс ; под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 911–939.
84. Лапина, Т.В. Методы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Т.В. Лапина, А.А. Вишневский // Хирургия. – 2007. – № 4. – С. 58–61.
85. Легочная артериальная гипертензия: изменяющиеся подходы к лечению / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2011 – № 1. – С. 100–108.
86. Лёгочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Д.А. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Т.А. Батыралиев. – М.: Ньюдиамед, 2009. – 374 с.
87. Лёгочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. Часть XIII. Хирургические методы лечения при различных формах лёгочной артериальной гипертензии / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 67–73.
88. Маджуга, А.В. Патогенез, диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных злокачественными новообразованиями / А.В. Маджуга, О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова // Мат. V Всероссийской онкологической конференции. – М., 2001. – С. 235–236.
89. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем – МКБ-10: пер. с англ.: в 3 т. Т. 1. Часть 1 / ВОЗ. - 10-й пересмотр. – М.: Медицина, 1995. – 698 с.
90. Миокардиальный индекс общей дисфункции сердца (Tei-индекс), возможности и ограничения / М.Н. Алехин, Б.Я. Барт, В.Н. Ларина, Ю.В. Барт // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 119–125.
91. Мишалов, В.Г. Современное состояние проблемы тромболизиса в лечении тромбоэмболии легочной артерии / В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова, А.И. Осадчий // Хірургія України. – 2006. – № 1. – С. 96–101.

92. Мишалов, В.Г. Тромболитическая терапия тромбоэмболии легочной артерии / В.Г. Мишалов, О.И. Осадчий // "Практична медицина". – Львів, 2008, Т. 14, випуск 5. – С. 152–155.
93. Моисеев, С.В. Антикоагулянты в лечении ВТЭО / С.В. Моисеев // Флебология. – 2012. – № 1. – С. 32–36.
94. Моисеев, С.В. Применение эноксапарина для длительной профилактики тромбоза глубоких вен в ортопедии и травматологии / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 15–20.
95. Моисеев, В.С. Ривароксабан – новый прямой ингибитор фактора Ха для приёма внутрь / В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 4. – С. 11–16.
96. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
97. Момот, А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и её роли в патологии человека / А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1-4. – С. 10–15.
98. Мурашко, А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности / А.В. Мурашко // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 1-2. – С. 5–10.
99. Насонов, Е.Л. Антифосфолипидный синдром / Е.Л. Насонов. – М.: Литерра, 2004. – 440 с.
100. Неймарк, М.И. Интенсивная терапия тромбоэмболии легочной артерии / М. И. Неймарк, А. В. Акатов // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 3/4. – С. 17–22.
101. Неклюдова, Г.В. Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии / Г.В. Неклюдова, Е.Н. Калманова // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 1–18.
102. Немассивная тромбоэмболия легочной артерии при постоянной электрокардиостимуляции в клинике внутренних болезней / под редакцией Л.И. Тюкаловой, И.Н. Посохова, С.В. Попова. – Томск: STT, 2006. – 173 с.

103. Нечипасова, Д.И. Сахарный диабет 2-го типа или пандемия XXI века / Д.И. Нечипасова, Е.Е. Зацепина, М.Н. Ивашев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 6. – С. 73–74.
104. Никишин, Л.Ф. Актуальные вопросы профилактики тромбоэмболии легочной артерии с помощью имплантации кава-фильтров / Л.Ф. Никишин, А.Л. Никишин, С.В. Пасечный // Кардиология от науки к практике. – 2012. – № 2. – С. 82–95.
105. Никонов, В.В. Ретроспективный анализ причин возникновения фатальных ТЭЛА в многопрофильной больнице / В.В. Никонов, С.А. Шарпанюк // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 1, № 8. – С. 69–72. П
106. Никулина, Н.Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учёта причин смерти / Н.Н. Никулина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 91–96. охорович
107. Новикова, Н.А. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии / Н.А. Новикова, Д.В. Регушевская // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 147–152.
108. Новые возможности антитромботической терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, К.Ю. Колосова, С.Г. Нестерова и др. // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 93–98.
109. Носова, А.В. «Молчащая эпидемия»: тромбоэмболия легочной артерии в практике клинициста / А.В. Носова, Е.А. Прохорович, И.С. Родюкова // Врач скорой помощи. – 2011. – № 6. – С. 4–11.
110. Оганов, Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

111. О диагностической ценности исследования Д-димера при немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором / И.Н. Посохов, Л.И. Тюкалова, А. Н. Афанасьева и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 18–20.
112. Ольбинская, Л.И. Современные аспекты профилактики тромбозов у больных хронической сердечной недостаточностью и возможности эноксапарина / Л.И. Ольбинская, Ю.Б. Кочкарева, К.Ю. Колосова // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 127–130.
113. Онищенко, Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике / Е.Ф. Онищенко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005 – 192 с.
114. Опыт комбинированного лечения тромбоэмболии легочной артерии и фибромиомы матки / Б.М. Годуров, А.В. Хохлов, А.А. Максаков, М.В. Хоррам Сохраб // Кардиохирургия и интервенционная кардиология. – 2012.– № 1.– С. 45–49.
115. Организация стандартизированной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в многопрофильном стационаре / Ю.Э. Восканян, А.К. Жане, Р.В. Шнюков и др. // ConsiliumMedicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 62–66.
116. Особенности диагностики и течения тромбоэмболии легочной артерии у больных саркоидозом органов дыхания / О. Баранова, В. Перлей, А. Гичкин и др. // Врач. – 2012. – № 2. – С. 82–88.
117. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии / А.Н. Шилова, А.А. Карпенко, Н.А. Кармадонова и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – № 3. – С. 71–74.
118. Особенности течения флеботромбоза и тромбоэмболии легочной артерии у больных с тромбофилиями / А.А. Карпенко, В.Б. Гервадиев, З.С. Баркаган, Л.П. Цивкина // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – № 1. – С. 59–64.
119. Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений (по результатам проекта «Территория безопасности») / А.И. Кириенко, В.В.

- Андрияшкин, И.А. Золотухин и др. // *Анналы хирургии*. – 2011. – № 6. – С. 68–73.
120. Оценка риска тромбоэмболии при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы / И.В. Зотова, М.Ю. Исаева, М.Н. Алехин и др. // *Атеротромбоз*. – 2013. – № 1. – С. 21–32.
121. Оценка эффективности терапии нарушений гемостаза у больных сахарным диабетом типа II и без него / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева, М.И. Титова и др. // *Хирургия*. – 2010. – № 11. – С. 29–33.
122. Ощепкова, Е.В. Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения / Е.В. Ощепкова, П.Я. Довгалецкий, В.И. Гриднев // *Кардиология*. – 2006. – № 3. – С.43–44.
123. Панченко, Е.П. Венозные тромбозы в терапевтической клинике. Факторы риска и возможности профилактики / Е.П. Панченко // *Сердце*. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 177–179.
124. Панченко, Е.П. Профилактика тромбоэмболии ветвей легочной артерии у больных терапевтического профиля эноксапарином (по результатам исследования MEDENOX) / Е.П. Панченко // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 23–25.
125. Папаян, Л.П. D-димеры в клинической практике: пособие для врачей / Л.П. Папаян, Е.С. Князева; под ред. Н.Н. Петрищева. – М., 2002. – 20 с.
126. Парфенов, В.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ишемическом инсульте / В.А. Парфенов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – № 3. – С. 49–54.
127. Патологоанатомическая анатомия. Национальное руководство / гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Заратьянц. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011 г. – 1264 с.
128. Перепечин, Д.В. Комплексная профилактика тромбоэмболических осложнений у урологических больных / Д.В. Перепечин, И.В. Чернышев // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2012. – № 1. – С. 57–62.

129. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
130. Подольская, А.А.Тромбоэмболия легочной артерии в клинике неотложной кардиологии / А.А. Подольская, З.Ф.Ким, Г.З.Афандиева//Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 71–75.
131. Полякова, О.В. Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть I / О.В. Полякова, Г.Г. Арабидзе // CardioСоматика. – 2011. – № 1. – С. 81–86.
132. Полякова, О.В. Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть II / О.В. Полякова, Г.Г. Арабидзе // CardioСоматика. – 2011. – № 2. – С. 31–35.
133. Пономарева, И.А. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии по данным аутопсии / И.А. Пономарева, Н.А. Воробьева // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 54–57.
134. Послеоперационная тромбоэмболия легочной артерии / А.А. Баешко, А.Г. Крючок, С.И. Корсак, В.А. Юшкевич // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 45–49.
135. Поташев, С.В. Эхокардиографическая оценка правого желудочка в клинической практике / С.В. Поташев // Сердцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 25–33.
136. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 233 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии ветвей легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах»». – М., 2003г. – 39 с.
137. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 446 от 27 июня 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с лёгочной



тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи)». – М., 2007 г. – 12 с.

138. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 599 от 19 августа 2009 г. «Об утверждении порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению РФ при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля». – М., 2009 г. – 28 с.
139. Прокубовский, В.И. Эндovasкулярная ротерная дезобструкция при массивной тромбоэмболии легочной артерии / В.И. Прокубовский, С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 31–39.
140. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений послефлебэктомии / А.И. Боренштейн, Е.Н. Миронова, А.В. Андрияшкин, И.А. Золотухин // *Флебология*. – 2012. – № 4. – С. 30–34.
141. Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений у пациентов с внутречерепными кровоизлияниями / А.И. Хрипун, С.Н. Шурыгин, А.Б. Миронков и др. // *Хирургия*. – 2010. – № 12. – С. 4–8.
142. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей / под ред. А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: Триада Х, 2008. – 152 с.
143. Прохорова, И.В. Диагностика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений / И.В. Прохорова, В.А. Марков. – Томск: STT, 2010. – 204 с.
144. Прохорова, И.В. Роль эхокардиографического исследования в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / И.В. Прохорова, И.Ю. Стукс, В.А. Марков // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2005. – № 3. – С. 100–104.
145. Птушкин, В.В. Современные подходы к лечению и профилактике тромботических осложнений в онкологии / В.В. Птушкин // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 83–91.

146. Пути оптимизации антикоагулянтной профилактики венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: результаты российского регистра РЭТРО-СН / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Н.Х. Багманова, И.В. Шевченко // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 12. – С. 953–601.
147. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии (диагностика, лечение, профилактика). Методическое пособие для врачей / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, В.А. Елыкомов и др. – Барнаул: Краевой справочно-информационный фармацевтический центр. – 53 с.
148. Распространённость летальной тромбозмболии легочной артерии в Минске / А.А. Баешко, А.Ю. Подрез, А.Ф. Пучков и др. // Здравоохранение. – 2012. – № 9. – С. 18–22.
149. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
150. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Е.В. Ефимова, К.Н. Борель // Сердце. – 2013. – № 1. – С. 37–41.
151. Регистр ENDORSE: международный проект по выявлению госпитальных больных, имеющих риск венозных тромбозмболических осложнений. Результаты российского Регистра у больных хирургического профиля / В.А. Сулимов, В.М. Беленцов, Н.И. Головина и др. // Флебология. – 2009. – № 1. – С. 54–62.
152. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 4–9.

153. Ремоделирование правых камер сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование / А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 3. – С. 258–264.
154. Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клиничко-патофизиологические корреляции / Н.С. Бусленко, Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 23–31.
155. Решетников, Е.А. Кава-фильтр и пликация бедренной вены в комплексной профилактике тромбоэмболии легочной артерии / Е.А. Решетников, А.В. Иванов, В.П. Тетерин // Кремлевская медицина. – 2003. – № 1. – С. 70–71.
156. Решетников, Е.А. Профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей / Е.А. Решетников, А.И. Городиченко, А.А. Борискин//Хирургия. – 2009. – № 8. – С. 15–20.
157. Родионова, Т.И. Ожирение – глобальная проблема современного общества / Т.И. Родионова, А.И. Тепаева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 132–136.
158. Российские данные международного регистра ENDORSE по выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен, госпитализированных в стационары, располагающие возможностями оказания экстренной медицинской помощи / В.А. Сулимов, С.М. Беленцов, Н.И. Головина, и др. // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 122–128.
159. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – № 1. – С. 2–37.

160. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений». – М., 2000. – 20 с.
161. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С.850-892.
162. Руководство по контрацепции/ под ред. В.Н. Прилепской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 448 с.
163. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / пер. с англ. под общ. ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд. – М.: Литерра, – 2011. – С. 548–562.
164. Руксин, В.В. Тромбозы в кардиологической практике / В.В. Рускин. – 2-е изд. – СПб.: Невский Диалект; М.: BINOM, 2001. – 125 с. 96.
165. Рыбакова, М.К. Эхокардиография: практическое руководство по ультразвуковой диагностике / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Видар-М, 2008. – 544 с.
166. Савельев, В.С. Клинические аспекты флебологии / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, С.Г. Гаврилов // Проблемы клинической медицины. – 2007. – Т. 2, № 10. – С. 10–14.
167. Савельев, В.С. Массивная эмболия легочных артерий / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
168. Савельев, В.С.Флебологические проблемы клинической практики / В.С.Савельев, А.И. Кириенко// Флебология. 2007. – Т. 1, № 1. – С. 5–7.
169. Савельева,И.С. Критерии приемлемости использования низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (2-я редакция ВОЗ) / И.С. Савельева // Гинекология. – 2002. – № 2. – С. 55–60.
170. Саидова, Р.А. Выбор методов контрацепции в группах риска / Р.А. Саидова, А.Д. Макацария // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 6. – С. 218–222.
171. Самородская, И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения / И.В. Самородская // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 170–176.

172. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА, 2011. – 800 с.
173. Сердечная недостаточность и венозные тромбозы: встречаемость, прогноз и профилактика в период госпитализации / Ж.Д. Кобалава, О.В. Аверков, А.С. Воробьев, Л.Г. Александрия // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 313–318.
174. Сердюков, Д.А. Тромботические осложнения постоянной электрокардиостимуляции / Д.А. Сердюков, Д.Ф. Егоров, О.В. Юдина // Вестник аритмологии. – 2008. – Вып. 54. – С. 48–54.
175. Синкопе при немассивной тромбоз легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода / Е.А. Куракина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Г.С. Козупица // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Т. 8, 2. – С. 158–162.
176. Случай успешного лечения тромбоз легочной артерии с помощью инвазивных методов / Ю.М. Алексеева, В.И. Потиевская, Д.П. Лебедев, Э.В. Агагулян // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 22–25.
177. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / под ред. А.П. Момота. – Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета, 2011. – 136 с.
178. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению посттромботической обструкции легочной артерии / А.П. Медведев, И.В. Кринина, С.В. Немирова и др. // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 116–118.
179. Стойко, Ю.М. Низкомолекулярные гепарины в комплексной профилактике тромботических осложнений у больных хирургического профиля / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, В.Г. Гудымович // Флебология. – 2008. – № 3. – С. 42–48.

180. Структура летальности при тромбоэмболии легочной артерии в стационарах Витебска за 15 лет / Ю.С. Небылицин, С.А. Сушков, И.В. Самсонова, Ю.В. Крылов // Новости хирургии. – 2008. – № 1. – С. 62–66.
181. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С.А. Бойцов, В.В. Кухарчук, Ю.А. Карпов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 82–86.
182. Сулимов, В.А. Профилактика венозных тромбоэмболий / В.А. Сулимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с.
183. Сычёв, Д.А. Обоснование кратности приёма «новых» оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычёв, А.В. Рябова, М.И. Савельева // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – № 1. – С. 75–80.
184. Терещенко, С.Н. Тромбоэмболические осложнения при хронической сердечной недостаточности и их профилактика / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, А.Г. Кочетов // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 202–205.
185. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность в реальной клинической практике / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, О.С. Акимова // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 9–11.
186. Терновой, С.К. Алгоритмы обследования пациентов с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии / С.К. Терновой, И.М. Королева // Медицинская визуализация. – 2003. – № 4. – С. 6–9.
187. Тишкова, Н.В. Возможности применения метода доплеровской визуализации тканей в кардиологии / Н.В. Тишкова // Медицинские новости. – 2008. – №7. – С. 68–72.
188. Тканевая миокардиальная доплерография в оценке функционального состояния правого желудочка у больных лёгочной гипертензией различной этиологии / Ю.А. Андреева, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк и

- др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №2. – С. 27–35.
189. Тлеубаева Н.В. Патогенетические аспекты послеоперационных тромботических осложнений при деформирующем артрозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Тлеубаева. – Кемерово, 2009. – 23 с.
190. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения / М.Ю. Максимова, Л.А. Попова, Ю.В. Рябинкина и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 77–81.
191. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях / Д.А. Затейщиков, И.В. Зотова, Е.Н. Данковцева, Б.А. Сидоренко. – М.: Практика, 2011. – С. 118–125.
192. Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантной проурокиназой / А.А. Карпенко, М.В. Старосоцкая, М.А. Чернявский и др. // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 4. – С. 16–20.
193. Тромбофилические состояния в акушерстве и гинекологии / под ред. К.У. Вильчука, О.Н. Харкевич. – Минск: РНПЦ «Мать и дитя», 2005. – 98 с.
194. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечнососудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов / Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2011. – № 2. – С. 10–16.
195. Тромбоэмболия легочной артерии в терапевтическом стационаре – мифы и реалии / А.Л. Вёрткин, А.В. Тополянский, Е.И. Вовк и др. // Терапевт. – 2010. – № 3. – С. 6–13.
196. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение / А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Д. Санадзе, И.Л.

- Сиротина // Русский медицинский журнал. – 2003: – Т. 11, № 9. – С. 1205–1208.
197. Тромбоэмболия лёгочной артерии: руководство / под редакцией С.Н. Терещенко. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 96 с.
198. Тромбоэмболия легочной артерии: факторы риска, диагностика, лечение / Б.М. Корнев, Л.В. Козловская, Е.Н. Попова, В.В. Фомин // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 27–34. 52.
199. Улимбашева, Э.С. Клинико-эпидемиологическое исследование повторных инсультов при артериальной гипертензии (Регистр инсульта в городе Нальчике): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.С. Улимбашева. – М., 2007. – 30 с.
200. Успешное хирургическое лечение тромбоза системы нижней полой вены и правых камер сердца / В.А. Порханов, К.О. Барбухатти, А.А. Завражный, и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 2. – С. 68–71.
201. Фадеенко, Г.Д. Ожирение как проблема клинической медицины / Г.Д. Фадеенко, Л.В. Масляева // Ліки України. – 2009. – Т. 132, № 6. – С. 31–37.
202. Фармакоэкономический анализ тромбопрофилактики после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов / В.В. Омеляновский, И.С. Крысанов, М.А. Малыгина и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 85–90.
203. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений) / Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева, А.И. Кириенко и др. // Качественная клиническая практика. – 2013. – № 2. – С. 2–17.
204. Флебология. Руководство для врачей / под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
205. Фломин, Ю.В. Профилактика венозного тромбоемболизма у лежачих больных: пропасть между наукой и практикой / Ю.В. Фломин, Н.Н.



- Кожина // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 3. – С. 111–116.
206. Харкевич, О.Н. Ведение беременности и родов у женщин с тромбоэмболией легочной артерии / О.Н. Харкевич, И.В. Курлович, Р.Л. Коршикова // Медицинские новости. – 2007. – №2. – С. 19–28.
207. Харченко, М.С. Оценка прогностического значения шкалы CRUSADE у больных с острым коронарным синдромом в стационаре, не имеющем возможности осуществить инвазивное лечение / М.С. Харченко, А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 27–32.
208. Характеристика причин смерти по данным патологоанатомических вскрытий / Э.А. Вальчук, М.Г. Зубрицкий, Н.И. Прокопчик и др. // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2008. – № 4. – С. 22–25.
209. Хирургическое лечение тромбоэмболии легочной артерии / Б.М. Тодуров, Г.И. Ковтун, А.Н. Дружина и др. // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 62–69.
210. Хоменко, Н.Е. Варикозная болезнь вен малого таза (этиопатогенез, диагностика, лечение) / Н.Е. Хоменко, Ю.Э. Восканян, С.А. Гаспарян // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 1. – С. 44–47.
211. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей как общемедицинская проблема / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев и др. // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 433–436.
212. Хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования / А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова, И.В. Новиков // Клиницист. – 2011. – № 1. – С. 14–17.
213. Хубулава, Г.Г. Непосредственные и отдалённые результаты эндоваскулярной профилактики ТЭЛА / Г.Г. Хубулава, Е.В. Шайдаков, А.Н. Шишкевич // Новости хирургии. – 2009. – № 1. – С. 36–38.

214. Ценность шкал Geneva и Wells в прогнозировании клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии / Е.А. Кукарина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Т.В. Павлова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т.4, № 4 – С. 85–88.
215. Чарная, М.А. Тромбозы в клинической практике / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. – М.: ГОЭТАР Медиа, 2009. – 224 с.
216. Частота фатальной и нефатальной тромбоэмболии легочной артерии в многопрофильном стационаре / Р.Э. Асамов, Б.А. Магруппов, Т.А. Вerveкина и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 3. – С. 21–24.
217. Частота мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5-, 10-метиленгидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е.А. Калашникова, С.Н. Кокаровцева, Т.Ф. Коваленко и др. // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 27–29.
218. Черкашин, М.А. Нежелательные кожные реакции на фоне антикоагулянтной терапии / М.А. Черкашин, Е.А. Илюхин // Флебология. – 2009. – № 4. – С. 47–52.
219. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объемных образований сердца и паракардиального пространства / И.Е. Рыкунов, В.А. Сандриков, Т.А. Буравихина и др. // Кардиология. – 1996. – № 12. – С. 95–101.
220. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
221. Шиффман, Ф.Д. Патопфизиология крови: пер. с англ. / Ф.Д. Шиффман. – М.; СПб., 2000. – С. 191–282.
222. Шишкова, В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения / В.Н. Шишкова // Земский врач. – 2012. – № 3. – С. 5–11.

223. Шишкова, В.Н. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением / В.Н. Шишкова, А.Ю. Ременник, Л.И. Зотова // Кардиология. – 2012. – № 2. – С. 59–65.
224. Шишкова, В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов / В.Н. Шишкова // Журнал международной медицины. – 2013. – № 1. – С. 56–61.
225. Эрлих, А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основании данных регистра РЕКОРД) / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2010. – № 10. – С. 11–16.
226. Эффективность тромболитической терапии при тромбоэмболии легочной артерии / Н.Н. Малиновский, Д.В. Сальников, А.К. Груздев и др. // Хирургия. – 2008. – № 7. – С. 4–7.
227. Явелов, И.С. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 2) / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2010. – № 1. – С. 55–86.
228. Явелов, И.С. Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии у нехирургических больных / И.С. Явелов // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 40. – С. 177–185.
229. Явелов, И.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями / И.С. Явелов // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 7. – С. 4–12.
230. Явелов, И.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: позиции 2012 г. / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2012. – Т.10, № 1. – С. 26–44.
231. Яковлев, В.Б. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика / В.Б. Яковлев, М.В. Яковлева // Российские медицинские вести. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 4–18.

232. Яковлев, В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии / В.Б. Яковлев, М.В. Яковлева // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 75–82.
233. Якуш, Н.А. Сердечные тропонины в клинической практике / Н.А. Якуш, Э.Ч. Шанцило, И.Э. Адзериho // Медицинские новости. – 2007. – № 10. – С. 7–10.
234. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The RISTOS project / G. Agnelli, G. Bolis, L. Capussotti et al. // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243. – P. 89–95.
235. A more aggressive approach to emergency embolectomy for acute pulmonary embolism / B. Sareyyupoglu, K.L. Greason, R.M. Suri et al. // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85. – P. 785–790.
236. A new self-convertible inferior vena cava filter: experimental in-vitro and in-vivo evaluation / X. Gao, J. Zhang, B. Chen et al. // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2011. – Vol. 22, N 6. – P. 829–834.
237. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing / S.E. Kimmel, B. French, S.E. Kasner et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 2283–2293.
238. A populationbased perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study / F.A. Anderson, H.B. Wheeler, R.J. Goldberg et al. // Arch. Intern. Med. – 1991. – Vol. 151. – P. 933–938.
239. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients / G. le Gal, M. Righini, O. Sanchez et al. // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 95. – P. 963–966. 75
240. A Prospective Long-term Study of 220 Patients With a Retrievable Vena Cava Filter for Secondary Prevention of Venous Thromboembolism / P. Mismetti, K. Rivron-Guillot, S. Quenet et al. // Chest. – 2007. – P. 223–229.

241. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism / C. Becattini, G. Agnelli, P. Prandoni et al. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 77–83.
242. A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin / M. Pirmohamed, G. Burnside, N. Eriksson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 2294–2303.
243. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score / S. Barbar, F. Noventa, V. Rosetto et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 2450–2457.
244. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study / H.D. Sostman, P.D. Stein, A. Gottschalk et al. // *Radiology.* – 2008. – Vol. 246. – P. 941–946.
245. Adiponectin and essential hypertension / F. Mallamaci, C. Zoccali, F. Cuzzola et al. // *J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 15, N 2. – P. 507–511.
246. Adiponectin and Metabolic Syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, N 3. – P. 29–33.
247. Ageno, W. Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalized acutely ill medical patients / W. Ageno, A.C. Spyropoulos, A.G.G. Turpie // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1027–1034.
248. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 5490–5505.
249. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injures vascular walls / Y. Okamoto, Y. Arita, M. Nishida et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2000. – Vol. 32. – P. 47.
250. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines /

- S.R. Kahn, W. Lim, A.S. Dunn et al. // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – Suppl. – P. e195S–e226S.
251. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score / J. Wicki, T.V. Perneger, A.F. Junod et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 92–97.
252. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefit of thromboprophylaxis in medical patients / A.T. Cohen, R. Alikhan, J.I. Arcelus et al. // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94. – P. 750–759.
253. Association of Persistent Right Ventricular Dysfunction at Hospital Discharge After Acute Pulmonary Embolism With Recurrent Thromboembolic Events / S. Grifoni, S. Vanni, S. Magazzini et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2151–2156.
254. Baglin, T.P. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients / T.P. Baglin, K. White, A. Charles // *J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 50. – P. 609–610.
255. Bălăceanu, A. Right atrium thrombosis in nonvalvular permanent atrial fibrillation / A. Bălăceanu // *J. Med. Life.* – 2011. – Vol. 4. – P. 352–355.
256. Becattini, C. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis / C. Becattini, M.C. Vedovati, G. Agnelli // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 427–433.
257. Bergqvist, D. Venous thromboembolism: a review of risk and prevention in colorectal surgery patients / D. Bergqvist // *Dis. Colon Rectum*. – 2006. – Vol. 49. – P. 1620–1628.
258. Bigdelu, L. Assessment of Right Ventricular Function by Tissue Doppler, Strain and Strain Rate Imaging in Patients with Left-Sided Valvular Heart Disease and Pulmonary Hypertension / L. Bigdelu, A. Azari, A. Fazlinezhad // *Arch. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 2. – P. 1337–1342.
259. Blessberger, H. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications / H. Blessberger, T. Binder // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 2032–2040.

260. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M.M. Hoeper, T. Kramm, H. Wilkens et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2363–2367.
261. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism / M. Ten Wolde, I.I. Tulevski, J.W. Mulder et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2082–2084.
262. Burgess, M.I. Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function / M. I. Burgess, R. J. Bright-Thomas, S. G. Ray // *Eur. J. Echocardiography*. – 2002. – Vol. 3. – P. 252–262.
263. Caprini, J.A. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach [Electronic resource] / J.A. Caprini. – URL: <http://www.venousdisease.com/Publications/Approach3-10-05.pdf> (датаобращения: 20.11.13)
264. Cardiac thrombi in a patient with protein-C and S deficiencies: a case report / E. Ertugrul, T. Istemihan, C. Sekuri, et al. // *Thromb. J.* – 2004. – Vol. 2. – P. 1-4.
265. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism / P. Pruszczyk, A. Bochowicz, A. Torbicki et al. // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 1947–1952.
266. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology / A.W. Tsai, M. Cushman, W.D. Rosamond et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 1182–1189.
267. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman et al. // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149. – P. 209–216.
268. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism / S. Iles, A.M. Hodges, J.R. Darley et al. // *QJM*. – 2002. – Vol. 96. – P. 211–215.

269. Clinical Outcomes of Thromboendarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: 12-Year Experience / Se Jin Oh, Jin San Bok, Ho Young Hwang et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Se Jin Oh, M.D., Jin San Bok, M.D., Ho Young Hwang et al. – 2013. – Vol. 46. – P. 41–48.
270. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism. Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry / S. Laporte, P. Mismetti, H. Décousus et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1711-1716.
271. CLOTS (Clots in Legs Or Tockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153.– P. 553–562.
272. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial / M. Dennis, P.A. Sandercock, J. Reid et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1958–1965.
273. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12. – P. 167–205.
274. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.
275. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. Kakkar et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – Vol. 24. – P. 2342–2352.



276. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review / P.D. Stein, R.D. Hull, K.C. Patel et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 589–602.
277. Death from pulmonary thromboembolism in severe obesity: lack of association with established genetic and clinical risk factors / H. Blaszyk, P.C. Wollan, A.K. Witkiewicz et al. // *Virchows Arch.* – 1999. – Vol. 434. – P. 529–532.
278. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism / D. Aujesky, D.S. Obrosky, R.A. Stone et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med* – 2005. – Vol. 172. – P. 1041–1046.
279. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer / P.S. Wells, D.R. Anderson, M. Rodger et al. // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 416–420.
280. Development and testing of a DVT risk assessment tool: providing evidence of validity and reliability / R. McCaffrey, M. Bishop, M. Adonis-Rizzo et al. // *Worldviews Evid. Based Nurs.* – 2007. – Vol. 4. – P. 14–20.
281. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study / A. Perrier, P.M. Roy, D. Aujesky et al. // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 291–299.
282. Diagnosis and differential assessment of arterial hypertension / R.J. Barst, M. McGoon, A. Torbicki et al. // *JACC.* – 2004. – Vol.12. – P. 40–47.
283. Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation / I. Gottlieb, A. Pinheiro, J.A. Brinker et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 247–251.
284. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review / M. Di Nisio, A. Squizzato, A.W. Rutjes et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 296–304.

285. Dual-Energy CT for Assessment of the Severity of Acute Pulmonary Embolism: Pulmonary Perfusion Defect Score Compared With CT Angiographic Obstruction Score and Right Ventricular/Left Ventricular Diameter Ratio / Eun Jin Chae, Joon Beom Seo, Yu Mi Jang et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2010. – Vol. 194. – P. 604–610.
286. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / C.L. Bennett, C. Angelotta, D. Bergqvist et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 975–980.
287. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography / M. Bajc, J.B. Neilly, M. Miniati et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – Vol. 36. – P. 1356–1370
288. Effect of different observers on the interpretation of pulmonary perfusion scintigraphy (Spanish) / J.R. Infante, M. Torres-Avisbal, F.M. Gonzalez et al. // *Revist. Esp. Med. Nucl.* – 2002. – Vol. 21. – P. 93–98.
289. Effect of two doses of aspirin on thromboxane biosynthesis and platelet function in patients undergoing coronary surgery / M. Brambilla, A. Parolari, M. Camera et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 516–524.
290. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years / A. Rumley, J.R. Emberson, S.G. Wannamethee et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 982–987.
291. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study / The PREPIC Study Group // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 416–422.
292. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients / N. Kucher, S. Koo, R. Quiroz et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 969–977.

293. Elting, L.S. Outcomes and cost of deep vein thrombosis among patients with cancer / L.S. Elting // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1653–1661.
294. Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients / R. Alikhan, F. Peters, R. Wilmott et al. // *Blood.* – 2002. – Suppl. 100. – P. 276.
295. Eriksson BI, Lassen MR. The PENTasccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled double-blind study / B.I. Eriksson, M.R. Lassen // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1337–1342.
296. Examining the rate of appropriate, ACCP-recommended VTE prophylaxis use in heart failure patients / A.N. Amin, J. Lin, G. Yang, S. Stemkowski // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14. – P. S83.
297. EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study / A.G. Turpie, R.D. Hull, S.M. Schellong et al. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 249–251.
298. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer / P.S. Wells, D.R. Anderson, M. Rodger et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 98–107.
299. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study / R.D. Hull, S.M. Schellong, V.F. Tapson et al. // *J. Thromb. Thromb.* – 2006. – Vol. 22. – P. 31–38.
300. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial / R.D. Hull, S.M. Schellong, V.F. Tapson et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153. – P. 8–18.

301. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators / H. Decousus, V.F. Tapson, J.F. Bergmann et al. // *Chest*. – 2011. – Vol. 139. – P. 69–79.
302. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study / H.T. Sorensen, A.H. Riis, L.J. Diaz et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9. – P. 320–324.
303. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review / R. Alikhan, F Peters, R. Wilmott et al. // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 1254–1257.
304. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center [Electronic resource] / P.H. Sweet, T. Armstrong, J. Chen et al. // *JRSM Short Rep.* – 2013. – Vol. 4. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767072/>.
305. Finlayson, G.N. Right heart thrombi: Consider the cause / G.N. Finlayson // *Can. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 888.
306. Free floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management / L. Capoutot, P. Naseyrollas, D. Meez et al. // *Cardiology*. – 1996. – Vol. 87. – P. 169–174.
307. Free floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients / I. Chartier, J. Bera, M. Delomez et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2779–2783.
308. Free floating thrombus in the right heart causing pulmonary embolism / Calvin Woon-Loong Chin, Soo Teik Lim, Kay Woon Ho, Zee Pin Ding // *Postgrad Med. J.* – 2010. – Vol. 86. – P. 307–308
309. Free-Floating Thrombus in Right Heart and Massive Pulmonary Embolism Migrating Into Pulmonary Artery / Yoshihiro Noji, Tohru Kojima, Takahiko Aoyama et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 438–439
310. Gibson, N.S. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism / N.S. Gibson, M.

- Sohne, H.R. Buller // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 380–384.
311. Gliklich, R.E. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* / R.E. Gliklich. – 2010. – 348 p.
312. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis / C. de Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 607–615.
313. Goldhaber, S.Z. Acute pulmonare embolism: part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis / S.Z. Goldhaber // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2726–2729.
314. Goldhaber, S.Z. Pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and cor pulmonale // *Primary cardiology* / eds. E. Braunvald, L. Goldman. – Saunders company, 2003. – P. 673–690.
315. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2276–2315.
316. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
317. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
318. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology / A.

- Torbicki, E.J.R. van Beek, B. Charbonnier et al. // *Eur. HeartJ.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1301–1336.
319. Haas, S.K. Venous Thromboembolic Risk and Its Prevention in Hospitalized Medical Patients / S.K. Haas // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2002. – Vol. 28. – P. 577–583.
320. Haddad, T.F. Chemotherapy-induced thrombosis / T.F. Haddad, E.W. Greeno // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol. 118. – P. 547–666.
321. Hann, C.L. The role of vena cava filter in the management of venous thromboembolism / C.L. Hann, M.B. Streife // *Blood Rev.* – 2005. – Vol. 19, N 4. – P. 573–578.
322. Hart, R.G. Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials / R.G. Hart, S. Palacio, L.A. Pearce // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2722–2727.
323. Heart Disease May Be a Risk Factor for Pulmonary Embolism Without Peripheral Deep Venous Thrombosis / H.T. Sorensen, E. Horvath-Puho, T.L. Lash, et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1435–1441.
324. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J.A. Heit // *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 370–372.
325. Heit, J.A. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community / J.A. Heit // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 370–372.
326. Heit, J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management / J.A. Heit // *Semin Thromb. Hemost.* – 2002. – Vol. 28, suppl. 2. – P. 3–13.
327. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, G. Heusel et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1143–1150.
328. Hirsh, J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy – 8th ed. – Accp Guidelines / J. Hirsh, P. Chair, G. Guyatt. // *Chest.* – 2008. – 133. – P. 71–109.

329. Identification of residual risk factors for the development of venous thromboembolism in medical inpatients receiving subcutaneous heparin therapy for prophylaxis / S. Kato, Y.J. Shimada, P. Friedmann, et al. // *Coron Artery Dis.* – 2012. – Vol. 23. – P. 294–297.
330. Imaging in Acute Pulmonary Embolism With Special Clinical Scenarios / R. Hunsaker, M.T. Lu, S.Z. Goldhaber, F.J. Rybicki // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 491–500.
331. Impacts of acute severe pulmonary regurgitation on right ventricular geometry and contractility assessed by tissue-Doppler echocardiography / J. Kjaergaard, K.K. Iversen, N.G. Vejlstrup et al. // *Eur. J. Echocard. Suppl.* – 2010. – Vol. 11. – P. 19-26.
332. Impending Paradoxical Embolism. Systematic Review of Prognostic Factors and Treatment / P.O. Myers, H. Bounameaux, A. Panoset al. // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, N 1. – P. 164–170.
333. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, M. Olschewski et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1263–1268.
334. Incidence and Diagnosis of Thrombosis in Children With Short-Term Central Venous Lines of the Upper Venous System / A. Hanslik, K. Thom, M. Haumer et al. // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – P. 1284–1291.
335. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism / F. Dentali, M. Donadini, M. Gianni et al. // *Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 124. – P. 256–258
336. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: A prospective multicentre study / A. Cortelezzi, M. Moia, A. Falanga et al. // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – P. 811–881.
337. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer / A.Y. Lee, M.N. Levine, G. Butler et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1404–1408.

338. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil / D. Deheinzelin, A.L. Braga, L.C. Martins et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1266–1270.
339. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism / I.I. Tulevski, A. Hirsch, B.J. Sanson et al. // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1193–1196.
340. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism / E. Giannitsis, M. Muller-Bardorff, V. Kurowski et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 211–217.
341. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients / S. Laporte, J. Liotier, L. Bertolotti et al. // *Tromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 9. – P. 464–472.
342. International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT / J.H. Reid, E.E. Coche, T. Inoue et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – Vol. 36. – P. 505–521.
343. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer / D. Farge, P. Debourdeau, M. Beckers et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – P. 56–70.
344. Kearon, C. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis / C. Kearon, E.W. Salzman, J. Hirsh // *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice* / ed. J.N. George. – 4th ed. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 1153–1177.
345. Kreit, J.W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism / J.W. Kreit // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 1539–1545.



346. Kronik, G. The European cooperative study on the clinical significance of right heart thrombi / G. Kronik // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10. – P. 1046–1059.
347. Kruger, S. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism / S. Kruger, M.W. Merx, J. Graf // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 94–95.
348. Kucher, N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities / N. Kucher // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 861-869.
349. Kucher, N. Hearted markers for patient risk- stratifications with acute by Pulmonary embolism / N. Kucher, S.Z. Goldhaber // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2191–2194.
350. Kucher, N. Management of Massive Pulmonary Embolism / N. Kucher, S.Z. Goldhaber. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 28–32.
351. Kucher, N. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism / N. Kucher, G. Printzen, S.Z. Goldhaber // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2545–2547.
352. Lazar, L. Dilemma of Right Atrial Thrombi, to Dissolve or to Extract / L. Lazar, R. Dave, R. Tabibiazar // *Proceedings of UCLA Healthcare.* – 2012. – Vol. 16. – P. 806–814.
353. Left atrial appendage filling defects on 64-slice multidetector computed tomography in patients undergoing pulmonary vein isolation: predictors and comparison to transesophageal echocardiography / N.K. Singh, N. Nallamothe, V.P. Zuck, Z.F. Issa // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2009. – Vol. 33. – P. 946–951.
354. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS(2) scores / T. Azemi, V.M. Rabdiya, S.R. Ayirala et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1327–1332.
355. Left atrial strain rate as a predictor of low exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy patients / A.C. Pinheiro, V.L. Dimaano, L. Sorensen et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1294–1294.

356. Lindblad, B. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years / B. Lindblad, N.H. Sternby, D. Bergqvist // *BMJ*. – 1991. – Vol. 302. – P. 709–711.
357. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism / G.V. Shanna, E.D. Folland., K.M. McIntyre, A.A. Sasahara // *Vase Med*. – 2000. – Vol. 5. – P. 91–95.
358. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism / N. Kucher, G. Printzen, T. Doernhoefer et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1576–1578.
359. Low-Molecular-Weight Heparin and Mortality in Acutely Ill Medical Patients / A.K. Kakkar, C. Cimminiello, S.Z. Goldhaber et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 365. – P. 2463–2472.
360. Lung Ventilation/Perfusion SPECT in the Artificially Embolized Pig / M. Bajc, U. Bitzen, B. Olsson et al. // *J. Nuc. Med*. 2002 Vol. 43 №. 5 P. 642–647.
361. Malignancies, prothrombotic mutations, and risk of venous thrombosis / J.W. Blom, C.J. Doggen, S. Osanto, F.R. Rosendaal // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 715–722.
362. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the american heart association / M.R. Jaff, M.S. McMurry, S.L. Archer et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1788–1830.
363. Management of Unsuccessful Thrombolysis in Acute Massive Pulmonary Embolism / N. Meneveau, M.-F. Seronde, M.-C. Blonde et al. // *Chest*. – 2006. – Vol. 129. – P. 1043–1050.
364. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians / V. Snow, A. Qaseem, P. Barry; Joint American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Deep Venous

- Thrombosis/Pulmonary Embolism // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 204–210.
365. Massive Pulmonary Embolism / N. Kucher, E. Rossi, M. de Rosa, S.Z. Goldhaber // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 577–582.
366. Mayer, E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / E. Mayer // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 64–67.
367. Mayor, S. Hospital patients should be assessed for risk of thromboembolism / S. Mayor // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 868–869.
368. Menna, P. Cardiotoxicity of antitumor drug / P. Menna, E. Salvatorelli, G. Minotti // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 978–989.
369. Mertens, I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L.F. Van Gaal // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 85–101.
370. Mobile right heart thrombus and massive pulmonary embolism / E.A. de Vrey, J.J. Bax, D. Poldermans et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 8. – P. 229–231.
371. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment / E. Ferrari, M. Benhamou, F. Berthier, M. Baudouy // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1051–1053.
372. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism / P.D. Stein, S.E. Fowler, L.R. Goodman et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2317–2327.
373. Multidetectorrow computed tomography for identification of left atrial appendage filling defects in patients undergoing pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: comparison with transesophageal echocardiography / A. Patel, E. Au, K. Donegan et al. // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5. – P. 253–260.
374. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism / A. Perrier, P.M. Roy, O. Sanchez et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1760–1768.

375. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the Patient Safety in Surgery study / S.O. Rogers, R.K. Kilaru, P. Hosokawa et al. // *Am. Coll. Surg.* – 2007. – Vol. 204. – P. 1211–1221.
376. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment / S.Z. Goldhaber, K. Dunn, R.C. MacDougall et al. // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – P. 1680–1684.
377. Nodstrom, M. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population – the city of Malmo, Sweden / M. Nodstrom, B. Lindblant // *APMIS.* – 1998. – Vol. 106. – P. 378–384.
378. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients / A. Perrier, S. Desmarais, M.J. Miron et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 190–195.
379. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism / P. Pruszczyk, M. Kostrubiec, A. Bochowicz et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 649–653.
380. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism / L. Binder, B. Pieske, M. Olschewski et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1573–1579.
381. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France / E. Oger; EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 657–660.
382. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H.R. Büller, M.H. Prins, A.W. Lensin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1287–1297.
383. Patient characteristics associated with venous thromboembolic events: a cohort study using pooled electronic health record data / D.C. Kaelber, W.

- Foster, J. Gilder et al. // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P.965–972.
384. Perrier, A. Acute pulmonary embolism: diagnosis / A. Perrier, H. Bounameaux // *Pulmonary Circulation* / eds. A.J. Peacock, L. Rubin. – London: Arnold, 2004. – P. 414–428.
385. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death / M. Kostrubiec, P. Pruszczyk, A. Kaczynska, N. Kucher // *Clin. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 382. – P. 124–128.
386. Peter, B. Thrombolytic therapies: the current state of affairs / B. Peter // *J. Endovasc. Ther.* – 2005 – Vol. 12. – P. 224–232.
387. Piazza, G. Management of Submassive Pulmonary Embolism / G. Piazza, S.Z. Goldhaber // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 1124–1129.
388. Pierre-Justin, G. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series / G. Pierre-Justin, L.A. Pierard // *Cardiology.* – 2005. – Vol. 99, N 3. – P. 381–388.
389. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA / A. Chandratheva, Z. Mehta, O.C. Geraghty et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 1941–1947.
390. Prandoni, P. Cancer and venous thromboembolism / P. Prandoni, A. Falanga, A. Piccioli // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 401–410.
391. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score / G. Le Gal, M. Righini, P.M. Roy, O. Sanchez et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 165–171.
392. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism / A. Duszanska, T. Kukulski, I. Skoczylas et al. // *Eur. J. Echocardi. Suppl.* – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 2. – P. 1144.
393. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism / F. Casazza, A. Bongarzone, F. Centonze, M. Morpurgo // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 1433–1435.

394. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies / M. Ogren, D. Bergqvist, H. Eriksson et al. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1108–1114.
395. Prevention of venous thromboembolism / W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo et al. // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 381S–453S.
396. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W.H. Geerts, G.F. Pineo, J.A. Heit et al. // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 338–400.
397. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction / M.L. Antoni, S.A. Mollema, V. Delgado et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1640–1647.
398. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction / Y.H. Park, S.J. Kang, J.K. Song et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 262–267.
399. Prospective Longterm Study of 220 Patients With a Retrievable Vena Cava Filter for Secondary Prevention of Venous Thromboembolism / P. Mismetti, K. Rivron Guillot, S. Quenet et al. A // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 223–229.
400. Prospective randomized comparison of early and late results of a carbonized stent versus a high-grade stainless steel stent of identical design: the PREVENT Trial / P.B. Sick, O. Brosteanu, M. Ulrich et al. // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149. – P. 681–688.
401. Pulmonary arterial hypertension – contemporary management strategy / P. Janca, D. Ambroz, J. Maresova et al. // *Bratisl Lek Listy.* – 2009. – Vol. 110. – P. 603–608.
402. Pulmonary Embolism is an Important Cause of Death in Young Adults / M. Sakuma, M. Nakamura, T. Takahashi et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 71. – P. 1765–1770.

403. Ramzi, D.W. DVT and Pulmonary Embolism: Part I. Diagnosis / D.W. Ramzi, K.V. Leeper // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 69. – P. 2829–2836.
404. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery / G. Agnelli, D. Bergqvist, A.T. Cohen et al. // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1212–1220.
405. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism / N. Kucher, P. Boekstegers, O.J. Müller et al. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 479.
406. Rathbun, S. Venous thromboembolism in women / S. Rathbun // *Vasc. Med.* – 2008. – Vol. 13. – P. 255–266.
407. Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients / G. Gussoni, E. Foglia, S. Frasson et al. // *Thrombosis Research.* – 2013. – Vol. 131. – P. 17–23.
408. Relationship of plasma brain-type natriuretic peptide levels to left ventricular longitudinal function in patients with congestive heart failure assessed by strain Doppler imaging / A. Yoneyama, J. Koyama, T. Tomita et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 130. – P. 56–63.
409. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism / T. Chechi, S. Vecchio, G. Spaziani et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2009. – Vol. 73. – P. 506–513.
410. Rickles, F.R. Epidemiology of thrombosis in cancer / F.R. Rickles, M.N. Levine // *Acta Haematol.* – 2001. – Vol. 106, N 1-2. – P. 6–12.
411. Right atrial thrombus migrating to the superior vena cava during surgery/ D.F. van de Gevel, M.A.S. Hamad, J. Schonberger et al. // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2011. – Vol. 19. – P. 363–366.
412. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry / A. Torbicki, N. Galie, A. Covezzolli et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2245–2251.

413. Right ventricle Tei-index: A tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases / M.C. Vonk, M.H. Sanderb, F.H.J. van den Hoogena et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 8. – P. 317–321.
414. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism / S. Dresden, P. Mitchell, L. Rahimi et al. // *Ann. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 63. – P. 16–24.
415. Right ventricular strain and strain rate properties in patients with right ventricular myocardial infarction / S. Sevimli, F. Gundogdu, E. Aksakal et al. // *Echocardiography.* – 2007. – Vol. 24. – P. 732–738.
416. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients / M.E. Tesselaar, J. Ouwerkerk, M.A. Nooy et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40. – P. 2253–2259.
417. Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study / S.Z. Goldhaber, D.D. Savage, R.J. Garison et al. // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 74. – P. 1023–1028.
418. Risk factors for venous and arterial thrombosis / E. Previtali, P. Bucciarelli, S.M. Passamonti, I. Martinelli // *Blood Transfus.* – 2011. – Vol. 9. – P. 120–138.
419. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting / L. Smeeth, C. Cook, S. Thomas et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 1075–1079.
420. Risk of major bleeding in unselected patients with venous thromboembolism / A. Bigaroni, A. Perrier, P. de Moerloose et al. // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2000. – Vol. 11. – P. 199–202.
421. Risk of Venous Thromboembolism and Efficacy of Thromboprophylaxis in Hospitalized Obese Medical Patients and in Obese Patients Undergoing



- Bariatric Surgery. Systematic Review / A.T. Rocha, Â.G. de Vasconcellos, E.R. da Luz Neto et al. // *Obesity Surgery*. – 2006. – Vol.16. – P. 1645–1655.
422. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure / A. Beemath, P.D. Stein, E. Skaf et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 793–795.
423. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations / E.R. Pomp, S. le Cessie, F.R. Rosendaal, C.J. Doggen // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 139, N 2. – P. 289–296.
424. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients / A.T. Cohen, T.E. Spiro, H.R. Büller et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 513–523.
425. Rose, P.S. Treatment of right heart thromboemboli / P.S. Rose, N.M. Punjabi, D.B. Pearse // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 806–814.
426. Rosovsky, R.P. Catheterrelated thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management / R.P. Rosovsky, D.J. Kuter // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2005. – Vol. 19. – P. 183–202.
427. Sabharwal, S. Impact of Obesity on Orthopaedics / S. Sabharwal, M.Z. Root // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94, N 11. – P. 1045–1052.
428. Sallh, S. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics / S. Sallh, J.Y. Wan, N.P. Nguyen // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 87. – P. 575–579.
429. Samad, F. Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice / F. Samad, D.J. Loskutoff // *Mol. Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 568–582.
430. Samama, M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study / M.M. Samama // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 3415–3420.
431. Sandler, D.A. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? / D.A. Sandler, J.F. Martin // *J. R. Soc. Med.* – 1989. – Vol. 82. – P. 203–205.

432. Stein, P.D. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans / P.D. Stein, J.W. Henry // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 1246–1248.
433. Strain and strain rate imaging by Echocardiography – basic concepts and clinical applicability / M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Konsalla et al. // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2009. – Vol. 5. – P. 133–148.
434. Strom, B.L. *Pharmacoepidemiology* / B.L. Strom, S.E. Kimmel, S. Hennessy. – 5th ed. – 2012. – 976 p.
435. Successful thrombolysis of right atrial and ventricular thrombi in a patient with massive pulmonary embolism / I. Vogiatzis, I. Dapcevic, V. Sachpekidis et al. // *Hippokratia*. – 2009. – Vol. 13, N 3. – P. 178–180.
436. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach / British Thoracic Society // *Thorax*. – 2003. – Vol. 52. – P. 18–53.
437. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography / H.T. Winer-Muram, J. Rydberg, M.S. Johnson et al. // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233. – P. 806–815.
438. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism / P.M. Roy, I. Colombet, P. Durieux et al. // *Br. Med. J.* – 2005. – Vol. 331. – P. 259.
439. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters / L.F. Angel, V. Tapson, R.E. Galgon et al. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1522–1530.
440. Tapson, V.F. Acute pulmonary embolism / V.F. Tapson // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1037–1052.
441. Taşzi, I. Mobile right heart thrombus as a manifestation of homozygous mutation of MTHFR 1298 A>C / I. Taşzi // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2012. – Vol. 12. – P. 526–532.

442. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin is an effective and safe treatment for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 657–662.
443. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2499–2510.
444. The Right Atrial Thrombus: The Sword of Damocles With Real Risk of Massive Pulmonary Embolism / M. Kirin, R. Ceric, M. Spoljaric, et al. // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59. – P. 415–420.
445. The role of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism / S.S. Comert, B. Caglayan, U. Akturk et al. // *Ann. Thorac Med.* – 2013. – Vol. 8. – P. 99–104.
446. Thigh-Length Versus Below-Knee Stockings for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Stroke: A Randomized Trial The CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration / M. Dennis, P. Sandercock, J. Reid et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153. – P. 553–562.
447. Thors, A. Resorbable inferior vena cava filters: trial in an in-vivo porcine model / A. Thors, P. Muck // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 330–335.
448. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials / S. Wan, D.J. Quinlan, G. Agnelli, J.W. Eikelboom // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 744–749.
449. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? / A. Amin, S. Stemkowski, J. Lin, G. Yang // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1610–1616.
450. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis / J.A. Zonder, B. Barlogie, B.G. Durie et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 403–406.

451. Tissue Doppler global function index and strain imaging estimation of right ventricular function in typ 2 diabetic patients / A. Stevanovic, A. Toncev, S. Dimkovic et al. // *Eur. J. Echocard. Suppl.* – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 2. – P. 1135.
452. Todd, J.L. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a critical appraisal / J.L. Todd, V.F. Tapson // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – P. 1321–1329.
453. Torbicki, A. Echocardiography / A. Torbicki, M. Kurzyna // *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / eds. A.J. Peacock, L.J. Rubin. 2 ed. – London: Arnold, 2004. – P. 89–99.
454. Turpie, A.G. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial / A.G. Turpi // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 48M–52M.
455. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism / F. Pieralli, I. Olivotto, S. Vanni et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1386–1390.
456. Usefulness of biological markers for detection of right ventricular dysfunction in non-massive pulmonary embolism / A. Gonzalez Mansilla, J. Torres Macho, V. Sanchez Sanchez et al. // *Eur. J. Echocard. Suppl.* – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 2. – P. 1143.
457. Utility of nongated multidetector computedtomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation / M.W. Martinez, J. Kirsch, E.E. Williamson et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – № 2. –C. 69–76.
458. Vacuum Thrombectomy of Large Right Atrial Thrombus / Y.Dudiy, I. Kronzon, H.A. Cohen et al. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* – 2012. – Vol. 79. – P. 344–347.

459. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism / D. Aujesky, P.M. Roy, C.P. le Manach et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 476–481.
460. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators // *JAMA.* – 1990. – Vol. 263. – P. 2753–2759.
461. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients / M. Miniati, S. Monti, L. Pratali et al. // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 110. – P. 528–535.
462. Vena cava filter migration: an unappreciated complication. About four cases and review of the literature / P. Bélénotti, G. Sarlon-Bartoli, M.A. Bartoli et al. // *Ann. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 25. – P.9–14.
463. Venous thromboembolism - management in general practice / N.H. Chapman, T. Brighton, M.F. Harris et al. // *Aust. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 38. – P. 36–40.
464. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study / H.T. Sorensen, E. Horvath-Puho, L. Pedersen et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1773–1779.
465. Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen, G. Agnelli, F.A. Anderson et al. // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 98. – P. 756–764.
466. Venous thromboembolism in the outpatient setting / F.A. Spencer, D. Lessard, C. Emery et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1471–1475.
467. Venous Thromboembolism in Young Female While on Oral Contraceptives: High Frequency of Inherited Thrombophilia and Analysis of Thrombotic Events in 400 Czech Women / P. Dulíček, J. Maly', M. Pecka et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 567–573.

468. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines / C.M. Samama, P. Albaladejo, D. Benhamou et al. // *Eur. J. Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 23. – P. 95–116.
469. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression / D.L. Clarke-Pearson, R.K. Dodge, I. Synan et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 157–163.
470. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study / A.T. Cohen, V.F. Tapson, J.F. Bergmann et al. // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 387–394.
471. Venous thromboprophylaxis in medical patients: an application review / M.N. Kerbauy, F. Y. de Moraes, L.N. Kerbauy et al. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2013. – Vol. 59. – P. 441–466.
472. Venous thromboprophylaxis in UK medical inpatients / S.T. Rashid, M.R. Thursz, N.A. Razvi et al. // *J. R. Soc. Med.* – 2005. – Vol. 98. – P. 507–512.
473. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey / A.K. Kakkar, M. Levine, H.M. Pinedo et al. // *Oncologist.* – 2003. – Vol. 8. – P. 381–388.
474. Vulvar varices: an uncommon entity in surgical pathology / D. Bell, P.B. Kane, S. Liang et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 99–101.
475. Which are the best echocardiographic predictors of right ventricular systolic dysfunction? Assessment with cardiovascular magnetic resonance / A.M. Maceira Gonzalez, J. Cosin-Sales, E. Dalli et al. // *Eur. J. Echocard. Suppl.* – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 2. – P. 1135.
476. White, R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism / R.H. White // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 14–18.
477. Wittine, L.M. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / L.M. Wittine, W.R. Auger // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 12. – P. 131–141.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1****Карта больного для учёта сведений о случае ТЭЛА****I. Общие сведения о пациенте**

1. Регистрационный номер больного \_\_\_\_\_
2. Дата регистрации (число, месяц, год) \_\_\_\_\_
3. Фамилия Имя Отчество \_\_\_\_\_
4. Пол: 1-мужской, 2-женский
5. Дата рождения (число, месяц, год) \_\_\_\_\_
6. Полное количество лет на момент регистрации \_\_\_\_\_
7. Адрес места проживания (Область, Район, Город, Улица, Дом, Квартира)  
\_\_\_\_\_
8. Тел: сотовый \_\_\_\_\_ домашний \_\_\_\_\_

**II. Догоспитальный этап**

1. Жалобы при обращении за медицинской помощью (одышка, боли в грудной клетке, кашель (при отсутствии других причин), кровохарканье, появление общей слабости, отёки на ногах, другое) \_\_\_\_\_
2. Время появления жалоб (число, месяц, год) \_\_\_\_\_
3. Время обращения за помощью (число, месяц, год) \_\_\_\_\_
4. Учреждение, куда обратился за медицинской помощью: \_\_\_\_\_
5. Диагноз врача, осмотревшего больного: \_\_\_\_\_
6. Дальнейшая тактика: госпитализация/ амбулаторное лечение \_\_\_\_\_
7. Диагноз СМП: \_\_\_\_\_
8. Стационар, куда был госпитализирован больной: \_\_\_\_\_
9. Отделение, где пациент проходил лечение \_\_\_\_\_
10. Диагноз при госпитализации: \_\_\_\_\_

### III. Госпитальный этап

#### А) Факторы риска ТЭЛА согласно Европейским рекомендациям (2008 г.)

<i>Значительные предрасполагающие факторы</i>	
Переломы костей бедра, голени	
Компрессионный перелом Th 10 позвоночника	
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	
Объёмная операция	
<i>Умеренные предрасполагающие факторы</i>	
Приём комбинированных оральных контрацептивов	
Острое нарушение мозгового кровообращения	
Рецидивирующее течение тромбоэмболии	
Тромбофилия (с указанием генетических нарушений)	
Злокачественные онкологические заболевания	
Катетеризация центральной вены	
Хроническая сердечная недостаточность 2-3 стадии	
Дыхательная недостаточность	
Гормональная заместительная терапия	
Беременность/ постнатальный период	
<i>Незначительные предрасполагающие факторы</i>	
Беременность/ дородовой период	
Тромбофлебит	
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	
Постельный режим более 3 дней	
Пожилой возраст	
Ожирение	



**Б) Данные анамнеза**

1. Путешествия в течение месяца до начала заболевания: \_\_\_\_\_
2. Изменение состояния в течение месяца до начала заболевания: \_\_\_\_\_
3. Дальнейшие действия \_\_\_\_\_
4. Лечение \_\_\_\_\_
5. Хирургическое вмешательство, предшествующее появлению одышки и другой симптоматики \_\_\_\_\_
6. Оперативные вмешательства в прошлом \_\_\_\_\_
7. Повторные «пневмонии» в анамнезе \_\_\_\_\_
8. Тромбофлебит в анамнезе \_\_\_\_\_
9. Наличие хронической венозной недостаточности \_\_\_\_\_
10. Заболевания лёгких \_\_\_\_\_
11. Венозные тромбоэмболии в анамнезе \_\_\_\_\_
12. Артериальные тромбоэмболии в анамнезе \_\_\_\_\_
13. Наличие онкологического заболевания \_\_\_\_\_
14. Наличие фибрилляции предсердий \_\_\_\_\_
15. Другие нарушения ритма сердца \_\_\_\_\_
16. ЭКС \_\_\_\_\_
17. ПИКС с локализацией \_\_\_\_\_
18. Наличие аневризмы \_\_\_\_\_
19. Сердцебиение \_\_\_\_\_
20. Потеря сознания на фоне одышки и слабости \_\_\_\_\_
21. Курение \_\_\_\_\_
22. Изменения на ЭКГ: \_\_\_\_\_
23. Изменения по Эхо-КГ \_\_\_\_\_
24. Сцинтиграфия лёгких, КТ-ангиопульмонография \_\_\_\_\_

25. D-димер \_\_\_\_\_

**В) Параклинические данные**

1. Рост: \_\_\_\_\_

2. Вес: \_\_\_\_\_

3. ИМТ: \_\_\_\_\_

4. ЭКГ: \_\_\_\_\_

5. ЭхоКГ \_\_\_\_\_

6. Сцинтиграфия лёгких, КТ-ангиопульмонография \_\_\_\_\_

7. D-димер \_\_\_\_\_

8. МНО \_\_\_\_\_

9. Рентген лёгких \_\_\_\_\_

10. Spiрограмма \_\_\_\_\_

11. Коагулограмма (фибриноген, РФМК, АЧТВ) \_\_\_\_\_

12. Общий анализ крови (лейкоциты с формулой, тромбоциты, эритроциты, СОЭ, гемоглобин) \_\_\_\_\_

**Г) Профилактика и лечение ТЭЛА в стационаре**

1. Немедикаментозная профилактика \_\_\_\_\_

2. Медикаментозная профилактика \_\_\_\_\_

3. Лечение консервативное (тромболизис, антикоагулянты) \_\_\_\_\_

4. Оперативное лечение \_\_\_\_\_

**Д) Заключение**

1. Категория риска по согласно Европейским рекомендациям (2008 г.) \_\_\_\_\_

2. Клинический диагноз по истории болезни:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3. Патологоанатомический диагноз (в случае летального исхода)

---

---

---

4. Причина смерти \_\_\_\_\_

5. Причины расхождения диагноза:

---

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Основные руководящие документы по тромбоэмболии легочной артерии, используемые в диссертации

1. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 233 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии ветвей легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах»». – М., 2003г. – 39 с.
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 446 от 27 июня 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с лёгочной тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи)». – М., 2007 г. – 12 с.
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 599 от 19 августа 2009 г. «Об утверждении порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению РФ при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля». – М., 2009 г. – 28 с.
4. Патологоанатомическая анатомия. Национальное руководство / гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Заратьянц. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011 г. – 1264 с.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – № 1. – С. 2–37.
6. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.R. Kahn, W. Lim, A.S. Dunn et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141. – Suppl. – P. e195S–e226S.
7. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism

of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2276–2315.

8. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.

9. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology / A. Torbicki, E.J.R. van Beek, B. Charbonnier et al. // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1301–1336.