

На правах рукописи

Клеванец Юлия Евгеньевна

**Клиническая безопасность и эффективность эндоваскулярной
механической фрагментации с локальным тромболизисом при
острой тромбоэмболии легочных артерий
промежуточно – высокого риска ранней смерти**

14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия;

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подпись
соискателя

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в Центре сосудистой и гибридной хирургии
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Научный руководитель д-р мед. наук, профессор, **Карпенко Андрей Анатольевич**
Научный руководитель д-р мед. наук, профессор **Мироненко Светлана Павловна**

Официальные оппоненты:

Медведев Александр Павлович, д-р мед. наук профессор (кафедра госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой (г.Нижний Новгород, пл Минина и Пожарского, д 10/1) специальность 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия)

Васильцева Оксана Ярославна, д-р мед.наук, доцент (отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», старший научный сотрудник», (г. Томск , пер. Кооперативный, д.5), специальность 14.01.05 – кардиология).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, Островитянова, 1).

Защита состоится **11.09. 2019** года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
Адрес: 630055, г.Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
e-mail: v_usoltseva@meshalkin.ru
http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertationnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertationnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан «11» августа 2019 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 208.063.01
д-р мед. наук

С.А.Альсов

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АД – артериальное давление

АПГ – ангиопульмография

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭО – венознотромбоэмбологические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ГИТ – гепарин – индуцированная тромбоцитопения

КЗК – клинически значимые кровотечения

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МНО – международное нормализованное отношение

МСКТА – мультиспиральная компьютерная томоангиография

МНП – мозговой натрийуретический пептид

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПОАК – новые пероральные антикоагулянты

НФГ – нефракционированный гепарин

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

Тест 6 – МХ – тест 6 минутной ходьбы

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

ТЛП – тромболитические препараты

ТЛТ – тромболитическая терапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТЛГ – хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭМФ – эндоваскулярная механическая фрагментация

ЭхоКГ – эхокардиография

ФК NYHA – функциональный класс Нью – Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности

ФР – фактор риска

BNP – Brain natriuretic peptide

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острая ТЭЛА остается одной из наиболее сложных проблем кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии. С одной стороны это обусловлено сложностью прижизненной диагностики заболевания, с другой – отсутствием безопасного и эффективного метода быстрой дезобструкции сосудов малого круга кровообращения при «массивном» эмболическом его поражении.

Выделение Европейским обществом кардиологов трех категорий риска ранней смерти при этом заболевании позволили стандартизировать оказание помощи больным высокого и низкого риска ранней смерти [Torbicki A., 2014]. В то же время стратегия лечения больных промежуточно – высокого риска ранней смерти до конца не определена. К этой категории относят гемодинамически стабильных пациентов с дисфункцией ПЖ и положительными сердечными биомаркерами, среди которых риск ранней смерти достигает 15 %. Применение системного тромболизиса у этих больных остается дискутабельным, в связи со значительным риском геморрагических осложнений, достигающим 20 %, из которых 3 – 5 % приходится на геморрагические инсульты. Многоцентровое рандомизированное исследование (Pulmonary Embolism Thrombolysis 2014 год) показало, что применение системной ТЛГ у больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти имеет преимущество по эффективности (2,6% по сравнению с плацебо 5,6% p <0,015), однако характеризуется повышением риска клинически значимых кровотечений (КЗК) (6,3% по сравнению с плацебо 0,2 %; p <0,03) [Meyer G., 2014].

В связи с тем, что тромболитическая терапия предотвращает общую смертность и гемодинамическую декомпенсацию у данной категории больных, но повышает риск кровотечений и геморрагического инсульта, она не рекомендована к применению в рутинной клинической практике.

Применение ТЛТ должно быть эффективным, с целью снижения неблагоприятных клинических событий и в то же время безопасным, без увеличения частоты осложнений по сравнению с использованием антикоагулянтной терапии. Существует мнение, что применение интервенционного лечения с локальным тромболизисом с целью быстрого восстановления проходимости сосудов малого круга кровообращения, нормализации функции ПЖ, внешнего дыхания и др. может быть полезным у данной категории больных [Engelberger R., 2014]. Однако исследований по анализу эффективности и безопасности данного подхода не проводилось.

Можно допустить, что локальное введение тромболитического препарата в уменьшенной дозе позволит снизить риск развития геморрагических осложнений и повысит безопасность, достигнув при этом клинического эффекта.

Таким образом, разработка клинически безопасного и эффективного лечения больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти является актуальной задачей. С учетом вышеизложенного, были сформулированы научная гипотеза, цель и задачи исследования.

ГИПОТЕЗА:

Эндоваскулярная механическая фрагментация (ЭМФ) с локальным тромболизисом по безопасности не увеличивает риск нежелательных явлений, а по клинической эффективности превосходит стандартную антикоагулянтную терапию гепарином у больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Оценить клиническую безопасность и эффективность применения эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у больных с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить безопасность применения метода ЭМФ с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином (первичная конечная точка).

2. Определить клиническую эффективность применения метода ЭМФ с локальным тромболизисом, выявить частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА и формирования ХТЛГ в группах сравнения (первичная конечная точка).

3. Проанализировать выживаемость, качество жизни (SF-36), динамику ФК NYHA в отдаленные сроки наблюдения в исследуемых группах больных (вторичная конечная точка).

4. Определить предикторы нежелательных явлений в анализируемых группах (вторичная конечная точка).

5. Проанализировать динамику эхокардиографических признаков дисфункции ПЖ, до и после лечения в выделенных группах сравнения (вторичная конечная точка).

Научная новизна исследования

1. Впервые в рандомизированном исследовании дана сравнительная оценка клинической безопасности и эффективности метода ЭМФ с локальным тромболизисом в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином у больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти.

2. Дано сравнительная оценка выживаемости, качества жизни в отдаленном периоде наблюдения в выделенных группах сравнения.

3. Определены частота, характер и предикторы развития нежелательных явлений в отдаленные сроки наблюдения в группах сравнения.

4. Проанализирована динамика эхокардиографических маркеров дисфункции ПЖ в группах сравнения до и после ЭМФ с локальным тромболизисом и стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

На сегодняшний день по литературным данным лечение пациентов острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти остается дискутабельным. Риск летальных исходов при лечении стандартной антикоагулянтной терапии данной категории больных сохраняется до 15%, Применение системной ТЛТ позволяет повысить эффективность лечения, но при этом повышается риск клинически значимых кровотечений и в том числе с летальными исходами [Becattini C., 2010].

В выполненном исследовании научно обоснована клиническая безопасность и эффективность нового подхода к лечению больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска, разработан протокол проведения эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом, решена актуальная задача кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии, оптимизация лечения данной категории больных. Выполненная работа носит пилотный проспективный исследовательский характер.

Результаты настоящего исследования показали, что в сравнении с больными, находящимися на стандартной антикоагулянтной терапии, применение метода эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом способствует предотвращению рецидивов ТГВ/ТЭЛА, снижению нежелательных явлений и летальных исходов, формированию ХТЛГ. Данный подход к дезобструкции сосудов малого круга кровообращения достоверно приводит к снижению ФК NYHA и улучшению качества жизни больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в отдаленном периоде наблюдения.

Сведений об этом в мировой литературе нет, что позволяет отнести полученные результаты исследования к новым научным данным.

Достоверность выводов и рекомендаций

Дизайн исследования, использование современных и высокоинформативных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного компьютерного обеспечения свидетельствуют о высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы, представленные в настоящей работе, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Научная и практическая значимость полученных новых научных знаний

В результате проведенного исследования сформирован и научно обоснован новый безопасный и эффективный тактический подход в лечении больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти, позволяющий улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Установлена клиническая безопасность и эффективность метода ЭМФ с локальным тромболизисом в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином. Разработанный протокол проведения метода ЭМФ с локальным тромболизисом облегчит его внедрение в клиническую практику при лечении данной категории больных. Применение метода ЭМФ с локальным тромболизисом при острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти способствует оптимизации лечения, уменьшению частоты ранних осложнений, рецидивов ТГВ/ТЭЛА, снижению смертности и формирования ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования.

В исследование включено 60 больных с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти, соответствующие критериям включения и исключения, которые находились на лечении в Центре сосудистой и

гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ за период с 2010 – 2016гг.

Критерии включения в исследование: пациенты с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти с ЭхоКГ признаками дисфункции ПЖ и положительными сердечными биомаркерами (тропонин I, BNP – brain natriuretic peptide).

Критерии исключения: возраст < 18 лет или > 80 лет; продолжительность симптомов ТЭЛА > 14 дней; значительный риск кровотечения; введение ТЛП в течении предыдущих 4 – х дней; активное кровотечение; геморрагический диатез; нарушения свертывающей системы; тромбоцитопения (тромбоциты менее $100*10^9/\text{л}$); использование антагонистов витамина К (АВК) при МНО > 2,5; в анамнезе наличие внутричерепного кровотечения или травмы; артериовенозной мальформации или аневризмы; внутричерепного новообразования; желудочно-кишечных (ЖКТ) кровотечений < 3 месяцев; любые инвазивные процедуры < 10 дней; аллергии на контрастное вещество и гепарин; наличие право – левого шунта; тромбов в правых отделах сердца; гемодинамической декомпенсации, определяющейся как потребность в сердечно – легочной реанимации, или sistолического АД < 90 мм рт.ст., или падение АД на 40 мм рт.ст. более чем на 15 минут с признаками гипоперфузии органов, или необходимость введения катехоламинов для поддержания адекватной перфузии органов; беременность, период лактации, послеродовый период < 30 дней. Ожидаемая продолжительность жизни <90 дней; участие в другом исследовании; невозможность участия в исследовании.

Протокол подготовки и проведения лечения в зависимости от метода лечения.

При подозрении на ТЭЛА больным выполнялось зондирование правых отделов сердца и легочного ствола с тензиометрией малого круга кровообращения (МКК). Затем осуществлялась ангиопульмонография (АПГ) с введением контрастных препаратов (визипак, оптирей) в легочный ствол.

Для решения поставленных задач выделены 2 группы больных. После выполнения АПГ больным 1 – й группы была выполнена эндоваскулярная механическая фрагментация тромбоэмболов в главных ветвях ЛА катетером Pigtail 5 F с введением 50 мг актилизе (1/2 рекомендуемая доза). После завершения локального тромболизиса в течение 24 часов продолжена инфузия гепарина со скоростью 1000 ед./ч. под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Эффективность введения гепарина оценивалась по увеличению АЧТВ в 1,5—2 раза выше нормы. На 2 – е сутки к терапии добавлены низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция или эноксапарин натрия в дозе 0,1мг/кг в сутки) и при отсутствии противопоказаний назначали антикоагулянт непрямого действия – варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО), целевой диапазон МНО (2,5 -3) [1,2]. Больным 2 – й группы проводилась антикоагулянтная терапия НФГ со скоростью 1000 ед./ч. под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Эффективность введения гепарина также оценивалась по увеличению АЧТВ в 1,5—2 раза выше нормы. В дальнейшем назначали антикоагулянт непрямого действия – варфарин под контролем МНО (целевое значение 2,5 – 3).

Первичные конечные точки исследования:

Безопасность: частота клинически значимых кровотечений, перфорации структур сердца, гемодинамической декомпенсации, 30 – дневной летальности (комбинированная конечная точка).

Эффективность: частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА, формирования хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии (ХТЛГ) (комбинированная конечная точка).

Вторичные конечные точки исследования: отдаленная летальность, оценка ФК NYHA (тест 6 МХ), качество жизни (опросник SF – 36),

предикторы нежелательных явлений, динамика ЭхоКГ маркеров дисфункции ПЖ.

Все больные методом рандомизации были разделены на 2 группы в соотношении 2:1. В первой группе больным выполнялась эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом ($n=40$), во второй группе проводилась стандартная антикоагулянтная терапия гепарином ($n=20$).

Оценка безопасности проведенного лечения проводилась по следующим критериям: госпитальная летальность (30 дней), клинически значимые кровотечения (КЗК), декомпенсация гемодинамики, перфорация структур сердца.

Оценка эффективности проведенного лечения оценивалась по следующим параметрам: рецидив ТГВ/ТЭЛА, формирование хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии (ХТЛГ), отдаленная летальность, оценка ФК NYHA (тест 6 МХ), качество жизни (по данным опросника SF 36).

Клинически значимые кровотечения (КЗК) определялись по следующим критериям: падение уровня гемоглобина более 20 г/л, переливание двух и более доз эритроцитарной массы, кровоизлияния любой локализации с симптомами сдавления.

Рецидив венозной тромбоэмболии должен быть объективно подтвержден с помощью визуализированных тестов (КТ ангиография, ЭхоКГ, УЗИ вен нижних конечностей).

При применении стандартной антикоагулянтной терапии гепарином учитывали наличие возможной гемодинамической декомпенсации (сердечно – легочная реанимация, ИВЛ, необходимость введения катехоламинов, падение системной гемодинамики <90 мм рт.ст.), требующее эскалации лечения.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с учетом международных требований. Электронная база данных

пациентов, включенных в исследование, составлена в формате Microsoft Excel® 2003.

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ MS Office 2007 (Excel 2007), Statistica 6, Stata 13. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли W критерий Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение, ненормально распределенные данные представлены в виде медианы с 95% доверительным интервалом. Статистическая значимость различия между группами по количественным данным определялась с помощью U критерия Манна – Уитни, а по качественным признакам – с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для внутригруппового анализа зависимых количественных данных использовался критерий Вилкоксона, а для внутригруппового анализа качественных признаков – критерий МакНемара.

Анализ вероятности наступления исхода в изучаемый период времени проводился методом множительных оценок Каплана – Мейер и с помощью логрангового теста. Статистически значимые предикторы наступления того или иного события выявлялись методами логистической регрессии. Уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами принимали при $p < 0,05$.

Использованное оснащение, оборудование, аппаратура.

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: аппараты для записи ЭКГ «Электрокардиограф MAC 5500»; эхокардиографические аппараты «Vivid -4», «Vivid -7D» (GE, США); ангиографическая установка «Toshiba Medical Systems Corporation».

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования.

Автор лично проводила обследование и отбор пациентов с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти для лечения. Занималась сбором и оформлением полученных данных в электронную базу данных, подготовкой и ведением больных после лечения, осуществляла обследование и лечение в отдаленном периоде наблюдения. Проводила анализ клинико – функциональных, инструментальных данных пациентов. Проводила статистический анализ и интерпретацию полученных результатов. Полученные результаты опубликованы в рецензируемых изданиях.

Область применения и внедрение результатов работы.

Все практические рекомендации, изложенные в диссертации, применяются в клинической практике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации при лечении пациентов с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти. Выводы и рекомендации могут быть использованы в специализированных кардиологических, кардиохирургических центрах Российской Федерации.

Публикации по теме работы.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертации работы.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающий в себя 201 источник, в том числе 23 отечественных и 178 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 8 рисунками, включая графические диаграммы результатов исследования.

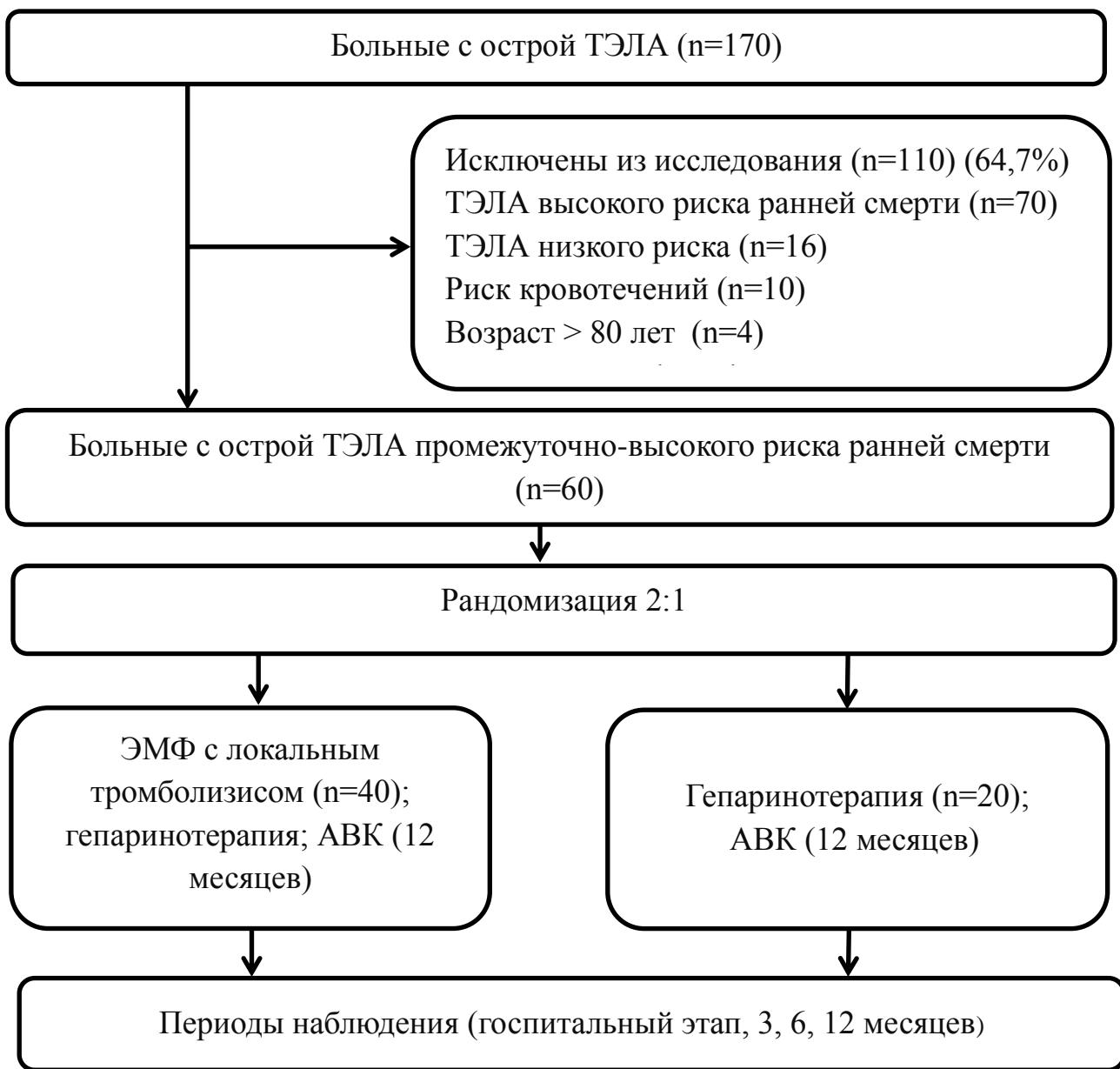
Положения, выносимые на защиту:

1. ЭМФ с локальным тромболизисом является безопасным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.
2. ЭМФ с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.
3. Применение метода ЭМФ с локальным тромболизисом способствует увеличению продолжительности жизни, снижению ФК NYHA и улучшению показателей физического и психического компонентов состояния здоровья, (SF – 36) в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином в отдаленные сроки наблюдения.
4. Метод ЭМФ с локальным тромболизисом у больных ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти позволяет снизить риск развития нежелательных явлений в 8 раз в отдаленные сроки наблюдения в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.
5. Применение метода ЭМФ с локальным тромболизисом способствует восстановлению функции ПЖ и его sistолической способности в раннем периоде наблюдения.

Особая благодарность. Автор выражает глубокую признательность и благодарность своим научным руководителям, а именно: доктору медицинских наук, профессору Карпенко А.А. и доктору медицинских наук, профессору Мироненко С.П. Сотрудникам кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, сотрудникам отделения функциональной диагностики и клинической лаборатории.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Учитывая критерии включения и исключения, был сформирован дизайн исследования (Рис.1)



Rис.1. Дизайн исследования.

Клинико – функциональная характеристика больных.

Средний возраст, включенных в исследование больных, составил $57,2 \pm 13,5$ лет. Среди них было 32 (53,3 %) женщины и 28 (46,7 %) мужчин в возрасте от 22 до 79 лет. Временной интервал от возникновения клинических симптомов заболевания до поступления в клинику в среднем соответствовал $7,8 \pm 3,8$ дней.

Обе группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, клинике заболевания, временному интервалу с момента возникновения первых клинических симптомов до госпитализации в клинику, выраженности легочной гипертензии, сопутствующей патологии, а также по объему поражения тромбоэмболами артериального русла легких и т.д.

В зависимости от выбранного метода лечения, больные распределились следующим образом (Табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в зависимости от метода лечения

Параметр	Первая группа	Вторая группа	p
Пол, мужской / женский, n (%)	19 (47,5) / 21 (52,5)	9 (45) / 11 (55)	1,0
Средний возраст, лет	57,4 ± 13,0	56,8 ± 14,4	0,83
Период с момента эпизода тромбоэмболии легочных артерий, дней	7,5 ± 4,1	7,5 ± 3,6	0,29
Индекс Миллера, баллы	25,6 ± 3,5	24,8 ± 2,8	0,34
Сатурация, %	87,48 ± 1,5	87,35 ± 1,74	0,97
Частота дыхательных движений	24,6 ± 2,2	23,9 ± 1,1	0,4
Частота сердечных сокращений	95,2 ± 10,2	93,3 ± 11,4	0,5
Расчетное систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	50,1 ± 8,6	52,6 ± 10,2	0,6
Расчетное среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	35,5 ± 8,8	35 ± 6,2	0,7
Онкология, n (%)	6 (15)	3 (15)	1
Венозный тромбоз, n (%)	37 (92,5)	19 (95)	1

Примечание: сравнительный анализ проводился с применением U – критерия Манна – Уитни, критерия Фишера, Т- критерия Стьюдента.

Анализ непосредственных результатов применения двух методов лечения продемонстрировал положительную клиническую динамику больных обеих групп, однако, у больных 1 – й группы, эти показатели были достоверно лучше.

Так регресс клинических проявлений острой ТЭЛА отмечен в раннем послеоперационном периоде у 60 (100 %) больных. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика показателей (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений) до и после лечения

Параметр	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Частота дыхательных движений	$24,6 \pm 2,2$	$16,8 \pm 0,6^*$	$23,9 \pm 1,1$	$17,6 \pm 1,2^*$
Частота сердечных сокращений	$95,2 \pm 10,2$	$70,7 \pm 4,8^*$	$93,3 \pm 11,4$	$73,2 \pm 5,2^*$

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$; критерий Вилкоксона.

Отмечалось статистически значимое снижение средних значений частоты дыхания у больных обеих групп ($p < 0,05$; $p = 0,0001$). Такая симптоматика как кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка в покое были купированы у всех больных к моменту выписки из клиники. Установлено статистически значимое снижение средних значений частоты сердечных сокращений у больных обеих групп ($p < 0,05$; $p = 0,0001$).

Изменения линейных и объемных показателей правых и левых отделов сердца, а также внутрисердечной гемодинамики (ЭхоКГ) в раннем послеоперационном периоде в зависимости от метода лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика эхокардиографических показателей (до и после лечения)

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правое предсердие, см	4,4 ± 0,5	3,7 ± 0,5*	4,6 ± 0,4	4,2 ± 0,2
Конечный диастолический размер правого желудочка, см	3,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2*	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,3
Фракция выброса правого желудочка, %	46,8 ± 9,1	54,1 ± 4,3*	46,6 ± 6,4	48,0 ± 5,3
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	30,6 ± 7,9	38,0 ± 3,6*	30,7 ± 6,4	33,3 ± 3,2
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, см	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,4*	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,3
Диаметр ствола легочной артерии, см	3,2 ± 0,4	2,7 ± 0,3*	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	50,1 ± 8,7	34,4 ± 4,2*	51,1 ± 6,7	42,2 ± 3,7
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	35,5 ± 8,8	21,1 ± 5,6*	33,8 ± 6,3	26 ± 2,4
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,3
Фракция выброса левого желудочка, %	61,4 ± 6,8	63,2 ± 5,9	61,4 ± 7,7	63,3 ± 5,8

Примечание: * – сравнение внутри группы, до и после лечения, уровень статистической значимости $p < 0,05$; критерий Вилкоксона.

Как видно из таблицы 3 исходно по данным ЭхоКГ имело место увеличение средних размеров правых отделов сердца, которые достоверно уменьшились в раннем послеоперационном периоде у больных 1 – й группы. В этой же группе установлено достоверно значимое снижение средних значений как систолического, так и среднего давления в ЛА, улучшение систолической функции ПЖ: увеличение ФВ ПЖ, ФИП ПЖ, ТАРСЕ, также достоверное уменьшение средних размеров диаметра ствола ЛА. Во 2 – й группе достоверного улучшения легочной и внутрисердечной гемодинамики в раннем периоде не выявлено. Линейные и объемные параметры ЛЖ исходно соответствовали нормальным значениям у больных обеих групп.

Систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ) исходно соответствовала норме и не менялась после лечения у больных в обеих групп.

Анализ первичной конечной точки по критериям безопасности

При анализе первичной конечной точки по безопасности ни в одном случае не наблюдалось клинически значимых кровотечений у больных обеих групп. Не было зафиксировано случаев перфорации структур сердца, гемодинамической декомпенсации, ранней (30 – дневной) летальности.

Сравнительный анализ выживаемости среди больных 1 –й и 2 –й групп в ранние сроки наблюдения (30 дней) после лечения не обнаружил достоверных различий. Таким образом, можно заключить, что метод эндоваскулярной механической фрагментация с локальным тромболизисом при лечении больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти, является безопасным методом лечения. Данные представлены на рисунке 2.

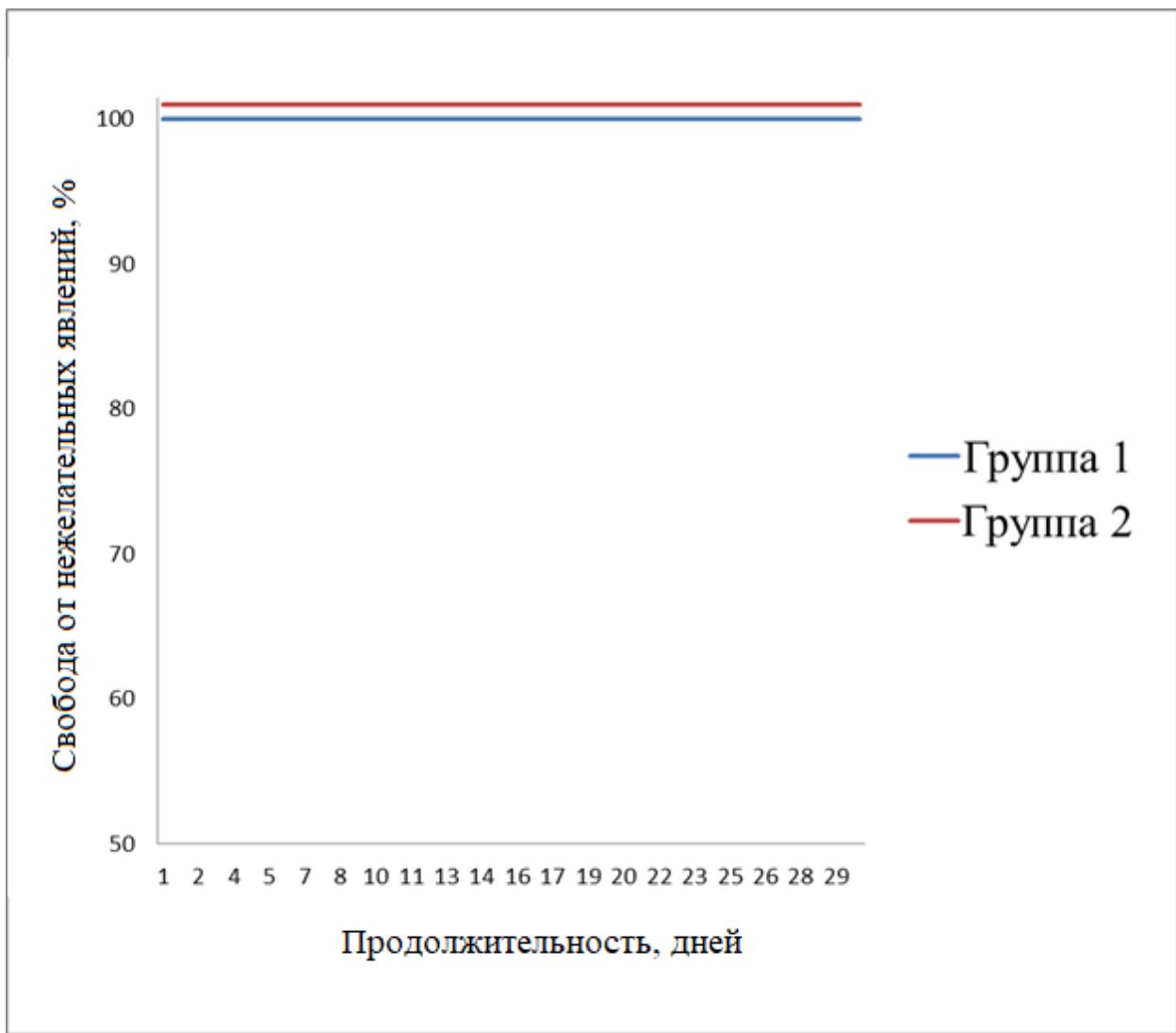


Рис. 2. Свобода от нежелательных явлений в исследуемых группах.

Во время лечения больных с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в исследуемых группах не было зафиксировано случаев клинически значимых кровотечений (КЗК); перфорации структур сердца; 30 – дневной летальности.

Оценка клинической эффективности

При анализе первичной (комбинированной) конечной точки получены следующие результаты: – клиническая эффективность (логранговый тест).

Свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА у больных 1 –й группы наблюдалась в 100 % случаях, в то время как во 2 – й группе только в 16 (80%) ($p < 0,05$; $p = 0,003$). Данные представлены на рисунке 3.

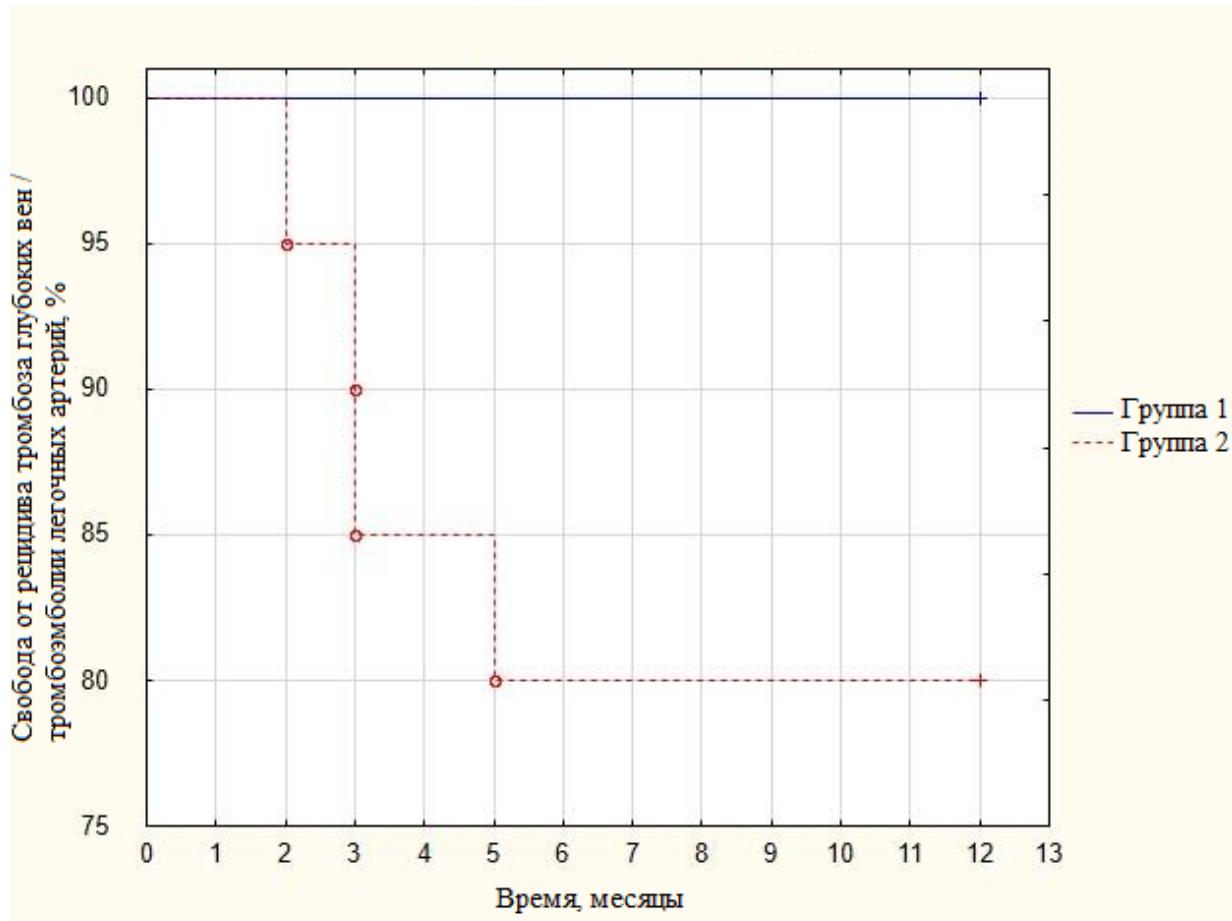


Рис. 3 Свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА. Логранговый критерий; p= 0,003

У больных 1– й группы формирование ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения выявлено в 2 (5 %) случаях, в то время как во 2 – й группе в 6 (30%) ($p <0,05$; $p= 0,007$). Данные представлены на рисунке 4.

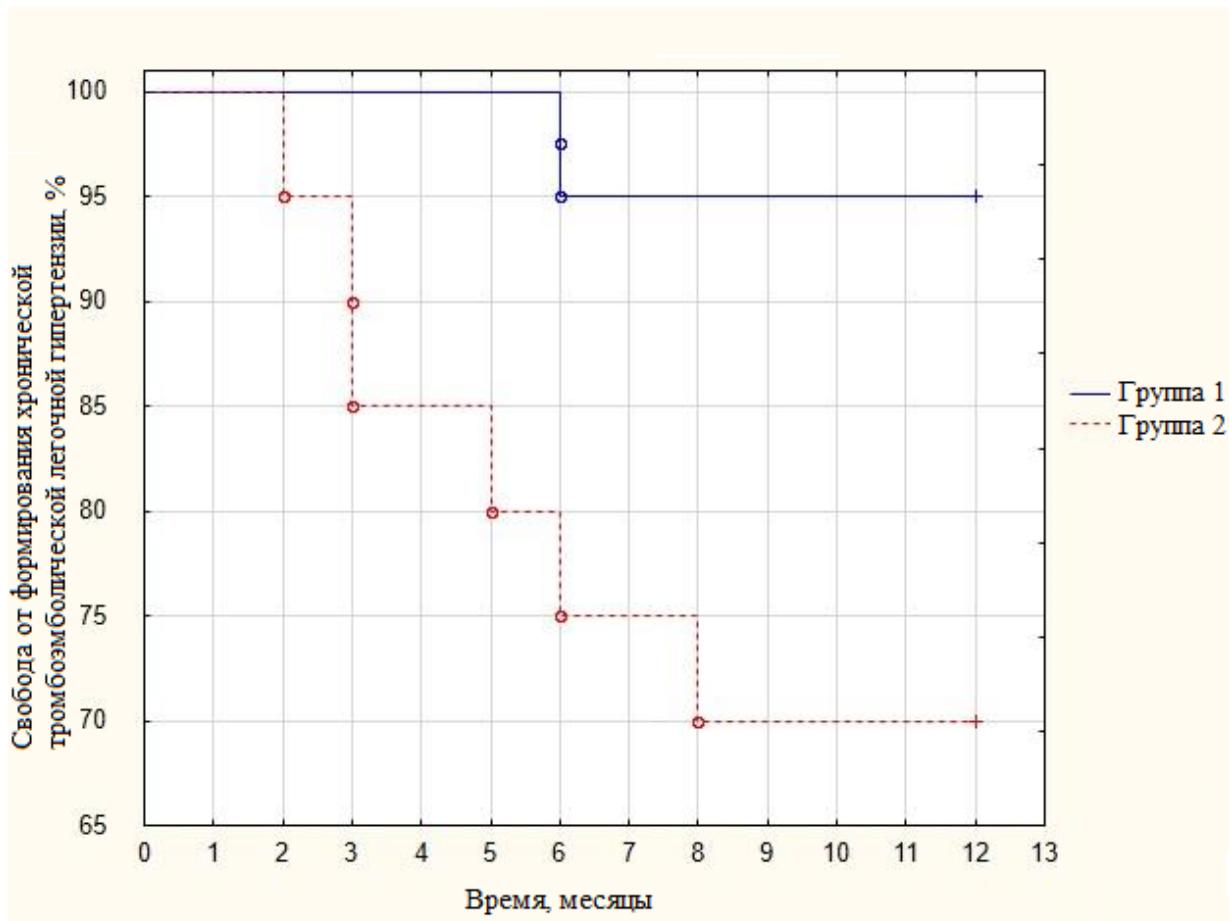


Рис. 4 Свобода от формирования ХТЛГ. Логранговый критерий; $p=0,007$

Анализ вторичных конечных точек.

При анализе вторичных конечных точек: отдаленная летальность наблюдалась только у больных 2 –й группы и составила 2 (10%) случая ($p <0,05$; $p= 0,04$).

Свобода от ФК NYHA в 1 –й группе отмечена в 32 (80%) случаях, во 2 –й группе – 7 (35 %), ($p <0,05$; $p= 0,006$).

При анализе вторичных конечных точек: качество жизни (опросник SF – 36) у больных 1 –й группы физический компонент состояния здоровья составил $52,2 \pm 5,2$, психический компонент состояния здоровья – $53,5 \pm 4,3$; у пациентов 2 –й группы физический компонент состояния здоровья составил $44,4 \pm 9$, психический компонент состояния здоровья – $44,4 \pm 10,3$ ($p <0,05$; $p= 0,001$).

Таким образом: у больных 1 – й группы достоверно реже наблюдалась отдаленная летальность, достоверно выше была свобода от ФК NYHA и достоверно лучше были показатели физического и психического компонентов состояния здоровья, согласно опроснику, SF – 36.

Учитывая важную роль нарушения систолической функции ПЖ в формировании риска ранней смерти, были подвергнуты анализу ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ в динамике до и после лечения в выделенных группах сравнения.

Таблица 4 – Динамика частоты выявления дисфункции правого желудочка по эхокардиографии

Дисфункция правого желудочка, n (%)	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	40 (100)	6 (15)*	20 (100)	12 (60)

*- p <0,05

Как видно из таблицы 4, исходно у больных 1 – й и 2 – групп по данным ЭхоКГ была выявлена дисфункция ПЖ в 100 % случаях. Однако после лечения у больных 1 – й группы в послеоперационном периоде дисфункция ПЖ сохранялась у 6 (15%), в то время как у больных 2 – й группы в 12 (60%) случаях ($p =0,007$).

Частота восстановления функции ПЖ у больных 1 – группы, после ЭМФ с локальным тромболизисом достоверно выше, чем во 2 – группе, после применения стандартной антикоагулянтной терапии гепарином. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика показателя систолической функции правого желудочка (фракционное изменение площади) до и после лечения по эхокардиографии

Нарушение систолической функции правого желудочка (фракционное изменение площади <35 %), n (%)	Первая группа		Вторая группа		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	16 (40)	2 (5)*	8 (40)	5 (25)	

*- p <0,05

Таким образом, можно заключить что, в раннем послеоперационном периоде метод ЭМФ с локальным тромболизисом, способствует улучшению систолической функции ПЖ.

Для выявления предикторов возникновения нежелательных явлений у больных с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти, был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализы. В результате полученных данных выявлен лишь один статистически значимый предиктор – «метод лечения» (p <0,05, p = 0,009; ОШ 8,14). Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Предикторы возникновения нежелательных событий у пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска ранней смерти в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев)

Предиктор	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
Ожирение	0,59	[0,12; 2,86]	0,51
Возраст >40 лет	1,27	[0,13; 12,36]	0,83
Онкология	2,14	[0,34; 13,29]	0,42
Гормоны (эстрогены)	0,94	[0,02; 1,39]	0,22
Заболевания вен	1,14	[0,39; 3,47]	0,27
Эпизод рецидива тромбоэмболии легочных артерий	0,69	[0,12; 3,90]	0,66
Инфаркт-пневмония	1,63	[0,29; 6,82]	0,64
Одышка	0,39	[0,03; 2,78]	1,00
Кровохарканье	0,13	[0,01; 1,21]	0,11
Тахикардия	8,51	[1,89; 18,76]	0,22
Слабость	1,14	[0,37; 9,83]	0,27
Кашель	0,79	[0,17; 3,63]	0,76

Боль в грудной клетке	1,23	[0,25; 5,97]	0,79
Пол	0,47	[0,09; 2,27]	0,33
Метод лечения (1-я против 2-й группы)	8,14	[1,41; 46,87]	0,009

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал, что выбор в пользу стандартной антикоагулянтной терапии гепарином при лечении больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти сопровождается в 8 раз увеличением риска возникновения нежелательных событий (смерть, рецидив ТГВ/ТЭЛА, формирование ХТЛГ) по сравнению с методом эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом.

Своевременное применение метода ЭМФ с локальным тромболизисом у данной категории больных позволяет снизить летальность, частоту формирования ХТЛГ, способствует предотвращению рецидивов ТГВ/ТЭЛА, восстановлению функции ПЖ и нормализации давления в ЛА более чем в 95 % случаев, снижению ФК NYHA, повышению выживаемости и качества жизни в отдаленные сроки наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных проведенного исследования свидетельствует о том, что метод эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом является клинически безопасным и эффективным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в отличие от метода лечения стандартной антикоагулянтной терапии гепарином.

ВЫВОДЫ

1. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом является безопасным методом лечения больных с острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией. При сравнении этих методов ни в одном случае не наблюдалось клинически значимых кровотечений (КЗК),

специфических осложнений связанных с катетеризацией правых отделов сердца и легочных артерий, гемодинамической декомпенсации и 30 – дневной летальности.

2. Метод ЭМФ с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения, чем стандартная антикоагулянтная терапия гепарином по следующим показателям: свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА ($p <0,05$; $p= 0,003$); свобода от формирования ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения ($p <0,05$; $p= 0,007$).

3. При применении ЭМФ с локальным тромболизисом в отдаленные сроки наблюдения достоверно выше выживаемость ($p <0,05$; $p= 0,04$), отмечается достоверное снижение ФК NYHA ($p <0,05$; $p= 0,006$), и достоверно лучше показатели физического и психического компонентов состояния здоровья ($p <0,05$; $p= 0,001$), согласно опроснику SF – 36.

4. ЭМФ с локальным тромболизисом позволяет снизить риск развития нежелательных явлений в 8 раз в отдаленные сроки наблюдения в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

5. Метод ЭМФ с локальным тромболизисом способствует достоверному восстановлению функции ПЖ и улучшению его систолической способности (ФИП более 35%) в раннем послеоперационном периоде, в отличие от пациентов группы сравнения ($p <0,05$; $p= 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе тактики лечения больных с острой ТЭЛА необходимо провести стратификацию риска ранней смерти по существующим критериям с целью выявления больных промежуточно - высокого риска ранней смерти для обоснования применения метода ЭМФ с локальным тромболизисом.

2. Критериями принадлежности больных к категории промежуточно - высокого риска ранней смерти являются: стабильная системная гемодинамика, наличие ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ и положительных сердечных биомаркеров.

3. При острой ТЭЛА необходима ЭхоКГ оценка линейных и объемных показателей правых и левых отделов сердца, выраженности ЛГ, наличие маркеров дисфункции ПЖ .

4. Метод ЭМФ с локальным тромболизисом целесообразно применять больным острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти. Данный метод зарекомендовал себя как безопасный и клинически эффективный, предотвращающий рецидив ТГВ/ТЭЛА и снижающий формирование ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения, способствующий улучшению качества жизни, согласно опросника, SF–36.

Публикации всего опубликованных работ – 25, из них по теме диссертации – 4, среди них:

1. Работ, опубликованных в отечественных ведущих журналах и изданиях, определенных ВАК – 2
2. Монографий (0)
3. Работ в зарубежных научных изданиях – 0
4. Патентов – 0
5. Работ, опубликованных в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов (тезисов) – 1
6. Публикаций в электронных научных изданиях и депонированных рукописей – 1

Работы по теме диссертации

1.1.Работы, опубликованные в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных в действующем перечне ВАК

1 Карпенко, А. А. Ближайшие и отдаленные результаты эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у больных групп высокого и промежуточно-высокого риска ранней смерти при тромбоэмболии легочных артерий / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, С. П. Мироненко, А. Н. Шилова // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 27-34.

2. Клеванец, Ю. Е. Оценка безопасности и клинической эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом в

уменьшенной дозе у больных с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти / Ю. Е. Клеванец, А. А. Карпенко, С. П. Мироненко, А. Н. Шилова, А. А. Гостев, Ш. Б. Саая // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 73-81.

2.1. Монографии

(отсутствуют)

3.1. Работы, опубликованные в зарубежных научных изданиях

(отсутствуют)

4.1. Патенты, свидетельства, дипломы

(отсутствуют)

5.1. Работы, опубликованные в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов (тезисов).

3. XXX Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления в лечении сосудистых больных»; устный доклад «Эффективность и безопасность эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у пациентов с острой ТЭЛА», Сочи, 2015 г.

6.1. Публикации в электронных научных изданиях и депонирование рукописи, включенные в реестр электронных научных изданий <http://www.inforeg.ru>

4. Клеванец, Ю.Е. Функция правых отделов сердца и качество жизни у больных острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно – высокого риска ранней смерти после эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом / Ю.Е. Клеванец, А.А. Карпенко, С.П. Мироненко, О.Ю. Малахова, А.Н. Шилова // Современные проблемы науки и образования»:электронный научный журнал . – 2019. – № 3. [Электронный ресурс].URL:<http://www.science-education.ru/article/view?id=28824> (дата обращения: 22.05.2019

ИННЫЕ ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ (отсутствуют)