

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

СУХОВА СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.131-005.6/.7-06:616.123-073.432.19-085.273-047.44

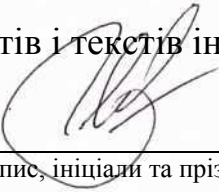
ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ
ДИСФУНКЦІЇ ТА ДЕФОРМАЦІЇ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА У
ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.


С. М. Сухова

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Целуйко Віра Йосипівна,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

Харків – 2017

АНОТАЦІЯ

Сухова С. М. Діагностичне і прогностичне значення показників дисфункції та деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія» – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України;

Державна установа «Національний науковий центр Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2017.

У дисертаційній роботі запропоновано покращення ефективності лікування хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) шляхом поліпшення діагностики дисфункції правого шлуночка (ДфПШ) на підставі вивчення патогенетичного та прогностичного значення показників скорочувальної функції правого шлуночка (ПШ), які визначені за результатами ультразвукової двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії (2D-СТ-ЕхоКГ). Актуальність задачі обумовлена зростанням захворюваності на ТЕЛА, тяжким клінічним перебігом та високою летальністю.

Обстежено 104 хворих на гостру ТЕЛА, віком від 21 до 87 років, середній вік становив $62,9 \pm 13,5$ років. Динаміку клініко-інструментальних показників відстежували протягом $4,2 \pm 0,9$ місяців на тлі проведення антикоагулянтної терапії (АКТ). Групу контролю склали 15 співставних за основними клініко-анамнестичними показниками осіб без легеневої гіпертензії будь-якої етіології.

У хворих на гостру ТЕЛА встановлене порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ, яке було об'єктивізоване за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ. Найбільш чутливими та специфічними показниками щодо оцінки ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА виявились сегментарна фракція викиду (СФВ) апікального правошлуночкового сегмента (АПШС) та ступінь повздовжньої деформації вільної стінки (глобальний стрейн) ПШ. Зниження сегментарної

скорочуваності було доведене навіть у хворих на гостру ТЕЛА без ознак ДфПШ за даними стандартної трансторакальної ультразвукової ехокардіографії (ЕхоКГ).

Через $4,2 \pm 0,9$ місяців лікування і варфарин, і ривароксабан виявилися однаково ефективними щодо зниження показників середнього тиску у легеневій артерії (СТЛА) та зменшення розмірів правих порожнин серця за даними ЕхоКГ. Поряд з цим, за результатами регресійного аналізу встановлено, що незалежними чинниками щодо наявності резидуальної дисфункції правого шлуночка у хворих на гостру ТЕЛА через $4,2 \pm 0,9$ місяців АКТ є застосування варфарину, супутній цукровий діабет 2 типу, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше за $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ та при затримці терміну початку лікування більше ніж 9 діб.

У хворих в гострому періоді ТЕЛА розвиток лікарняної летальності був асоційованим з наявністю ожиріння, артеріальною гіпотензією, збільшенням рівня креатиніну, прискоренням частоти дихальних рухів (ЧДД) та жіночою статтю.

Ризик рецидиву венозного тромбоемболізму (ВТЕ) був підвищеним за наявності таких чинників, як стегнова локалізація тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен (ДУЗС), фібриляції передсердь (ФП), наявності варикозного розширення вен (ВРВ) або рецидивів ТЕЛА в анамнезі та показника СФВ АПшС менше за 65%. Ризик виникнення кровотеч у хворих на гостру ТЕЛА був пов'язаний з наявністю системної артеріальної гіпертензії (АГ), а також асоціювався з застосуванням таких препаратів, як стрептокіназа та варфарин.

Наукова новизна полягає у тому, що вперше визначені показники 2D-СТ-ЕхоКГ (глобальний стрейн ПШ та СФВ АПшС), які свідчать про наявність ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА. Ці показники були вперше використані для оцінки ефективності терапії, як у найближчий, так і у віддалений період та визначена оптимальна схема терапії ТЕЛА, що забезпечить найбільш значний вплив на відновлення функціонального стану міокарда ПШ та зниження рівня легеневої гіпертензії.

Практична значимість отриманих результатів полягає у тому, що використання таких показників 2D-СТ-ЕхоКГ, як глобальний стрейн ПШ та СФВ АПШС, дозволить більш точно стратифікувати хворих помірному ризику ранньої смерті від ТЕЛА та індивідуалізувати підходи до терапії. Обґрунтована необхідність призначення АКТ з використанням прямого інгібітору активованого фактору X ривароксабану при наявності у хворих цукрового діабету (ЦД) 2 типу, зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м² та при затримці терміну початку АКТ більше ніж 9 діб.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, дисфункція правого шлуночка, спекл-трекінг ехокардіографія, ефективність лікування, прогноз.

SUMMARY

Sukhova S. M. Functional state of the right ventricle myocardium according to the speckle tracking echocardiography in diagnostics and for evaluation the effectiveness of pulmonary embolism treatment. Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 “cardiology” – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine;

State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

The aim of the thesis was to improve the effectiveness of treatment of patients with acute pulmonary embolism (PE) by improving the right ventricular dysfunction (RVD) diagnostics based on the study of pathogenic and prognostic value of the right ventricular (RV) contractile function indicators using two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2D STE). Relevance of the work is determined by an increase in the incidence of pulmonary embolism, severe clinical course and high mortality.

104 patients with acute pulmonary embolism, aged 21 to 87 years (an average age of 62.9 ± 13.5 years), were examined. Dynamics of clinical and instrumental indices was monitored for 4.2 ± 0.9 months during anticoagulant therapy (ACT). The control group involved 15 people without pulmonary hypertension of any etiology comparable by main indicators.

Contractile dysfunction of RV myocardium in patients with acute PE was determined with help of 2D STE. The most sensitive and specific indicators for assessing RVD in patients with acute PE were the segmental ejection fraction (SEF) of the right ventricular apical segment (RVAS) and the degree of global longitudinal deformation of the RV free wall (longitudinal strain). Decrease of segmental contractility was proved even in patients with acute PE without signs of RVD according to transthoracic echocardiogram (TTE).

After 4.2 ± 0.9 months of treatment, warfarin and rivaroxaban were equally effective in reducing the mean pulmonary arterial pressure (PAP) and reducing dimensions of the right cavities of the heart according to TTE. At the same time, according to the results of 2D STE it was found that RV contractile reserve was clearly improved during using rivaroxaban, especially in the presence of type 2 diabetes mellitus or a decrease in the velocity of glomerular filtration for less than 60 ml. min. 1.73 m^2 and with a delay of the start of the ACT more than 9 days.

In patients with acute PE, the growth of hospital mortality was associated with the presence of obesity, arterial hypotension, increased levels of creatinine, increased respiratory frequency and female sex.

The risk of recurrent venous thromboembolism (VTE) was increased in the presence of factors such as thoracic localization of thrombosis according to venous duplex ultrasound (VDUS), atrial fibrillation (AF), varicose veins (VV) or recurrence of PE in the anamnesis and index of SEF RVAS up to 65%. The risk of bleeding in patients with acute PE was associated with the presence of arterial hypertension (AH), and the use of drugs such as streptokinase and warfarin.

The scientific novelty is that for the first time it has been defined that the most informative indicators of 2D STE for the determining RVD in patients with acute PE

are the RV longitudinal strain rate and SEF RVAS. For the first time these indicators were used to assess the effectiveness of ACT and the optimal scheme of PE treatment was defined, what will provide the most significant effect on the restoration of functional state of RV myocardium and decrease in pulmonary hypertension.

The value of research results is in the usage 2D STE indexes such as RV longitudinal strain and SEF RVAS what helps to stratify patients with moderate risk of early death from PE more accurately and individualize approaches to therapy. The necessity of ACT with the usage of rivaroxaban's direct inhibitor of activated factor X with the presence of type 2 diabetes mellitus (DM), reduction of glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml. min. 1.73 m² and the delayed onset of ACT for more than 9 days, was substantiated.

Key words: pulmonary embolism, right ventricular dysfunction, speckle tracking echocardiography, treatment effectiveness, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сухова С. М. Чинники, що асоціюються з відновленням функції правого шлуночка за даними 2D-спекл-трекінг ехокардіографії, у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2017. №6 (85). С. 90–97.
2. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Ефективність антикоагулянтної терапії щодо відновлення функції правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №2 (31). С. 16–20 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).
3. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1. С. 70–75. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та написання тексту, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).
4. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Діагностичні можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки функції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Серце і судини*. 2017. № 1. С. 26–32. (Здобувачем зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз літературних джерел, виконане статистичне опрацювання даних з їх аналізом, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).
5. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний*

журнал. 2017. №5. С. 75–84 (Автором зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз фахової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та їх аналіз, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).

6. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М. Короткостроковий прогноз та гендерні особливості клінічних проявів тромбоемболії легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 6. С. 102–110. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку, висновки сформульовано спільно з керівником).

7. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії. *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє*. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. Харків, 04 листопада 2016 р. С. 233. (Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).

8. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Фактори ризику рецидивів венозних тромбоемболій протягом 4 місяців у хворих, що перенесли тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №3(32). Офіційний каталог VI міжнародного наукового конгресу з питань профілактичної медицини «Профілактика. Антиейджинг. Україна», Харків, 28-29 вересня 2017 р. С. 16 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки сформульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).

9. Sukhova S. M., Kinoshenko K. U., Yakovleva L. M., Tseluyko V. I. 2D Speckle tracking echocardiography as an additional method of early diagnosis of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism.

Eurothrombosis 2016, from research to better care: Annual Scientific Meeting of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology, London, United Kingdom, 29 Sep–01 Oct 2016. P. 28 (Автором проведений відбір пацієнтів та їх обстеження, виконана статистична обробка даних, аналіз даних проведений разом з керівником, самостійно сформульований текст тез та підготовлена стендова доповідь).

10. Деклараційний патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) А61В 8/00 «Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії». Целуйко В. Й., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М., Сухова С. М.; патентовласник ХМАПО – заявка № u 2016 13385; заявлено 26.12.2016р, опубліковано 10.05.2017 г., бюл. №9. (Дисертантом зібрано переважний об'єм матеріалу, проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, виконано статистичне опрацювання даних з їх аналізом, спільно з керівником визначено формулу та сутність корисної моделі, викладено технічний результат).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ	13
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЧИННИКИ, ЩО МАЮТЬ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	22
1.1. Загальна поширеність та фактори ризику тромбоемболії легеневої артерії.	22
1.2. Дисфункція правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії	28
1.3. Аспекти антикоагулянтної терапії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії	33
1.4. Короткостроковий та віддалених прогноз у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії	37
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	44
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	44
2.2. Методи дослідження	52
2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження.....	53
2.2.2. Інструментальні методи дослідження.....	55
2.2.3. Методи лікування.....	62

2.2.4.	Кінцеві точки дослідження	64
2.2.5.	Методи статистичної обробки отриманих даних	65

РОЗДІЛ 3.	ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА КОРОТКОСТРОКОВИЙ ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ.....	67
-----------	---	----

РОЗДІЛ 4.	ДЕФОРМАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ.....	79
-----------	---	----

4.1.	Показники деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії порівняно з групою контролю.....	79
------	--	----

4.2.	Показники деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії залежно від наявності ознак дисфункції.....	85
------	---	----

РОЗДІЛ 5.	ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ.....	94
-----------	---	----

5.1.	Чинники, що асоціюються з відновленням функції правого шлуночка за даними 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії	94
------	--	----

5.2.	Вплив антикоагулянтної терапії на відновлення функції правого шлуночка у динаміці лікування.....	102
------	--	-----

РОЗДІЛ 6.	ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ	108
-----------	---	-----

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 120

ВИСНОВКИ..... 134

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 136

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 137

ДОДАТКИ..... 162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ

АВК – антагоністи вітаміну К
АГ – артеріальна гіпертензія
АКТ – антикоагулянтна терапія
АПС – апікальний перегородковий сегмента
АПшС – апікальний правошлуночковий сегмент
АФС – антифосфоліпідний синдром
БПС – базальний перегородковий сегмент
БПшС – базальний правошлуночковий сегмент
ВРВ – варикозне розширення вен
ВТЕ – венозний тромбоемболізм
ВШ – відношення шансів
ГС ПШ – глобальний стрейн правого шлуночка
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДІ – довірчий інтервал
ДУЗС – дуплексна ультразвукова сонографія вен
ДфПШ – дисфункція правого шлуночка
ЕКГ – електрокардіографія
ЕхоКГ – стандартна трансторакальна ультразвукова ехокардіографія
іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.
ІЛ – інтерлейкін
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДО – кінцево-діастолічний об'єм
КДР – кінцево-діастолічний розмір
КСО – кінцево-сistolічний об'єм
КСР – кінцево-сistolічний розмір
ЛА – легенева артерія

ЛС – легеневий стовбур

ЛШ – лівий шлуночок

МКТ-ангіографія ЛА – мультиспіральна комп'ютерна томографічна
ангіографія легеневих артерій

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЗПШ – повздовжнє зміщення вільної стінки ПШ

ПШ – правий шлуночок

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СПС – середній перегородковий сегмент

СПшС – середній правошлуночковий сегмент

СТЛА – середній тиск у легеневій артерії

СФВ – сегментарна фракція викиду

ТГВ – тромбоз глибоких вен

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТЛТ – тромболітична терапія

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки

ФВ – фракція викиду

ФП – фібриляція передсердь

ФР – фактори ризику

ЦД – цукровий діабет

ЧДР – частота дихальних рухів

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

2D-СТ-ЕхоКГ – двовимірна-спекл-трекінг ехокардіографія

ESC – European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіологів)

FX – фактор X

FHa – активований фактор X

PAR – протеаз-активовані рецептори

PIVKA – білки, індуковані відсутністю та/або антагоністами вітаміну K

PIVKA-Ha – фактор X, індукований відсутністю чи антагоністами вітаміну K

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) за показниками захворюваності та смертності становлять близько половини від усієї неінфекційної патології як в Україні, так і у всьому світі, та, за даними статистичних прогнозів, їх питома вага буде зберігати тенденцію до зросту [13, 22]. ВТЕ займає третє місце в структурі ССЗ після ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту, а його найбільш небезпечне ускладнення – ТЕЛА – вважається однією з основних причин раптової смерті. Незважаючи на всі заходи, що вживаються, проблема ТЕЛА продовжує зберігати високу ступінь актуальності внаслідок розвитку нових випадків ВТЕ на тлі найрізноманітніших захворювань, що супроводжуються тимчасовою чи постійною гіперкоагуляцією, та через утримання частоти післяопераційних і посттравматичних тромбоемболій [8, 22, 117].

Основною причиною смерті від ТЕЛА є розвиток гострої правошлуночкової недостатності внаслідок різкого перевантаження тиском через раптове зменшення ємкості судинного русла та підвищення судинного опору у малому колі кровообігу [81]. Гемодинамічне перевантаження ПШ часто не корелює з об'ємом анатомічної обструкції легеневої артерії (ЛА), та більшою мірою обумовлене вираженою вазоконстрикцією у відповідь на вивільнення численних вазоактивних медіаторів [39, 96, 148]. Непрекондиційований ПШ на тлі підвищеної потреби у кисні та зниження градієнта коронарної перфузії дуже швидко декомпенсується з розвитком ДфПШ. Внаслідок цього, на етапі ранньої діастолі ускладнюється наповнення лівого шлуночка (ЛШ) зі зниженням серцевого викиду, що зумовлює гемодинамічну нестабільність та розвиток системної гіпотензії [29, 96].

Достатньо інформативним методом щодо встановлення ДфПШ вважається стандартна трансторакальна ультразвукова ехокардіографія (ЕхоКГ), однак існують суттєві технічні обмеження методу через особливості розташування та

будови ПШ. Також описова частина методу доволі суб'єктивна, що має вплив як на внутрішньо-, так і на міжлабораторну відтворюваність показників.

Нівелювати ці обмеження можливо за допомогою нової перспективної методики – 2D-СТ-ЕхоКГ, яка широко застосовується для якісного оцінювання сегментарної скорочуваності ЛШ при коронарогенних та некоронарогенних захворюваннях [61, 93, 94, 165]. Порівняно зі стандартною ЕхоКГ, цей метод дозволяє отримати об'єктивні та детальні дані, що співставні з показниками магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, за допомогою яких можливо оцінити регіональну скоротливість міокарда не тільки шлуночків, а і передсердь, та виявити зони пошкодження [61, 94, 108, 165]. Переваги 2D-СТ-ЕхоКГ перед МРТ серця полягають у тому, що метод швидкий у використанні, економічний, може бути проведений, за необхідності, безліч разів. Також дане обстеження можна застосовувати у хворих з протипоказами до інвазивних обстежень, такі як імплантовані металеві пристрої, клаустрофобія або важка ниркова недостатність, що виключає використання контрасту.

Дослідження щодо можливостей 2D-СТ-ЕхоКГ для оцінки функції ПШ поодинокі, водночас його використання у хворих на ТЕЛА може бути перспективним щодо кількісної оцінки посеgmentарної скорочуваності ПШ та виявлення порушень регіонарної скоротливості, що є важливим для визначення як діагностичних, так і лікувальних стратегій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (номер державної реєстрації 0115U000141).

Мета і завдання дослідження. покращення діагностики дисфункції правого шлуночка та підвищення ефективності лікування хворих на гостру ТЕЛА на підставі вивчення патогенетичного та прогностичного значення показників скорочувальної функції ПШ, які визначені за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ.

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Визначити діагностичні можливості 2D-СТ-ЕхоКГ в оцінці ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА.
2. Оцінити чутливість та специфічність показників 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА.
3. Вивчити динаміку показників 2D-СТ-ЕхоКГ у процесі лікування хворих на гостру ТЕЛА та опрацювати схеми терапії, що забезпечать поліпшення скоротливості міокарда ПШ.
4. Визначити гендерні відмінності клінічного перебігу гострої ТЕЛА.
5. Оцінити клініко-анамнестичні фактори та інструментальні показники, які асоційовані з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих на гостру ТЕЛА.

Об'єкт дослідження: гостра тромбоемболія легеневої артерії.

Предмет дослідження: клінічний стан хворих, фактори ризику ВТЕ, особливості перебігу залежно від статі, показники 2D-СТ-ЕхоКГ, показники ЕхоКГ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), лікування та прогноз захворювання у хворих на гостру ТЕЛА.

Методи дослідження:

Загальноклінічні з опитуванням хворих, їх фізикальним обстеженням, стратифікація раннього ризику смерті від ТЕЛА та оцінка прогнозу хворого за шкалою індексу важкості ТЕЛА, заповнення карти довгострокового спостереження; антропометричні з вимірюванням маси тіла, росту, розрахунок індексу маси тіла.

Лабораторні – визначення у крові маркерів пошкодження міокарда (тропоніну І), розрахунок ШКФ за формулою MDRD, визначення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Інструментальні – електрокардіографія (ЕКГ), рентгенографія органів грудної клітини, ЕхоКГ та 2D-СТ-ЕхоКГ, мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія легеневих артерій (МКТ-ангіографія ЛА), ДУЗС.

Статистичні методи обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі представлено вирішення наукової задачі щодо об'єктивізації порушення скорочувальної здатності ПШ при ТЕЛА на підставі вивчення інформативності ультразвукового методу 2D-СТ-ЕхоКГ.

Вперше вивчено діагностичне значення оцінки сегментарної скорочуваності ПШ при ТЕЛА за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ порівняно з ЕхоКГ. Доведено, що у хворих на гостру ТЕЛА використання показників 2D-СТ-ЕхоКГ дозволяє виявити більш ранні ознаки порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ, навіть при відсутності ознак дисфункції за даними ЕхоКГ.

Вперше встановлено, що найбільш інформативними показниками 2D-СТ-ЕхоКГ щодо встановлення порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ у хворих на гостру ТЕЛА є показник ступеню повздовжньої деформації вільної стінки ПШ або глобального стрейну ПШ (чутливість 72,5% та специфічність 85,7%, $p < 0,0001$) та сегментарна фракція викиду апікального правощлуночкового сегмента (СФВ АПШС) (чутливість 64,9%, специфічність 100%, $p < 0,0001$).

Вперше встановлено, що резидуальна ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА на 62,6% обумовлена наявністю таких чинників, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м², використання варфарину та затримка термінів початку лікування більше за 9 діб. Визначена оптимальна схема терапії ТЕЛА, що забезпечує найбільш значний вплив на відновлення функціонального стану міокарда ПШ та зниження рівня легеневої гіпертензії.

Вперше досліджена можливість використання показників 2D-СТ-ЕхоКГ ПШ для оцінки ефективності терапії, як у найближчий, так і у віддалений період. Доведено, що ривароксабан та варфарин мають подібний позитивний вплив щодо зменшення розмірів правих порожнин серця та зниження СТЛА за даними ЕхоКГ. Встановлено, що при застосуванні ривароксабану відбувається більш виразне відновлення скоротливої здатності ПШ, особливо у повздовжньому напрямку, за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ.

Практичне значення отриманих результатів. Включення до комплексного обстеження хворих на гостру ТЕЛА таких високочутливих та специфічних показників ДфПШ, як СФВ АПШС та показника глобального стрейну ПШ, дозволить більш точно стратифікувати хворих до групи помірно-високого або помірно-низького ризику ранньої смерті від ТЕЛА та розробити індивідуальні підходи до терапії.

При наявності у хворих на гостру ТЕЛА зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м², ЦД 2 типу та початку АКТ пізніше ніж через 9 діб від поточного епізоду ВТЕ, обґрунтована доцільність призначення прямого інгібітору активованого фактору X ривароксабану, що дозволить знизити ризик розвитку резидуальної ДфПШ через $4,2 \pm 0,9$ місяців лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційного дослідження було впроваджено в практичну роботу відділення інтенсивної терапії та реанімації та кардіологічного відділення Харківської міської клінічної лікарні №8, кардіологічного, терапевтичного відділень та відділення інтенсивної терапії Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, кардіологічного відділення Харківської міської клінічної лікарні №25, кардіологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні – центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, кардіологічного відділення Сумської міської клінічної лікарні №1 та Сумського обласного кардіологічного диспансеру. Основні положення роботи використовуються в педагогічному процесі кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно визначила актуальність роботи і виконала пошук та аналіз літературних джерел. Сумісно з науковим керівником сформулювала мету та завдання дослідження. Автор була лікарем-куратором усіх пацієнтів, які були включені у дослідження. Приймала участь у проведенні ехокардіографічних досліджень. Автором самостійно створена база даних, проаналізовані та узагальнені отримані результати

дослідження, виконана їх статистична обробка. Висновки сформульовані разом з науковим керівником. Матеріали роботи були оформлені автором у вигляді статей і наукових доповідей. Здобувачем не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій. Автором самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були викладені та обговорені на XVIII Національному конгресі кардіологів України, Київ, 20–22 вересня 2017 р., щорічній науковій нараді робочої групи з вивчення тромбозів Європейського товариства кардіологів «Eurothrombosis 2016, from research to better care», м. Лондон, 29 вересня–01 жовтня 2016 р, науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів “Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє”, м. Харків, 04 листопада 2016 р, VI міжнародному науковому конгресі з питань профілактичної медицини «Профілактика. Антиейджинг. Україна», Харків, 28-29 вересня 2017 р.

Апробація дисертаційної роботи відбулася на спільному засіданні кафедри кардіології та функціональної діагностики, кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології, кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини, кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол №8 від 22.06.2017 р).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 10 опублікованих наукових роботах, з них 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України (в тому числі 1 стаття особисто, 3 статті опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель, 3 тези доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних наукових конференцій та конгресів.

РОЗДІЛ 1

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЧИННИКИ, ЩО МАЮТЬ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальна поширеність та фактори ризику тромбоемболії легеневої артерії

ТЕЛА – поширене захворювання, яке займає третє місце в структурі ССЗ після інфаркту міокарда та інсульту та вважається однією з основних причин захворюваності, госпіталізації та смертності серед населення [13, 22].

Статистичні дані щодо захворюваності та смертності від ВТЕ коливаються залежно від країни та року проведення. Так, за даними 25-річного популяційного дослідження Silverstein et al, показник оцінюється як 117 випадків на 100 000 людино-років [145]. У проведеному Heit J.A. популяційному дослідженні наведені показники загальної щорічної захворюваності на ВТЕ у осіб європейського походження на рівні від 104 до 183 випадків на 100 людино-років. Згідно цього дослідження, показники захворюваності на ТЕЛА з/або без тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тільки на ТГВ без ТЕЛА коливаються від 29 до 78 та від 45 до 117 на 100 000 людино-років відповідно [71]. Водночас захворюваність була вищою у афро-американській, та нижчою в азіатській, латино-американській та індіанській популяціях [71, 120].

ВТЕ спостерігається у людей переважно дорослого та похилого віку, у осіб старше 75 років показник загальної щорічної захворюваності досягає 1 на 100 чоловік, та майже не трапляється у підлітків [22, 46]. Існує вікова гендерна залежність: до 44 років показник захворюваності вищий у жінок, у віці старше 45 років – вищий у чоловіків. В той час, як скорегований за віком показник загальної щорічної захворюваності вище для чоловіків, ніж для жінок, 130 проти 110 на 100 000 людино-років [71, 145].

Летальність при ТЕЛА складає близько 30%, досягаючи 70% у групі високого ризику ранньої смерті. Це третій по частоті показник серед причин смерті, другий – серед причин раптової смерті, та найбільш часта причина внутрішньо-госпітальної летальності. [13, 22].

За даними, які накопичені в останні роки, встановлено, що ризик ТЕЛА різко зростає в осіб, котрі знаходяться на стаціонарному лікуванні незалежно від діагнозу [67, 153]. У дослідженні Stein P. D. et al. встановлено, що в США серед госпіталізованих пацієнтів поширеність ТЕЛА досягає 0,4% [153]. Інші дослідження підтверджують, що в європейських країнах ситуація серед хворих стаціонарів приблизно така ж [71, 73, 128, 145]. Поряд з цим кількість нефатальних асимптомних тромбоемболій легеневого русла визначити не вдається, оскільки облік ведеться, в основному, за частотою нових випадків у госпітальних пацієнтів, а також за даними патологоанатомічних розтинів [128].

Оцінити справжню поширеність легеневої емболії неможливо, оскільки частина випадків є клінічно «німими» або супроводжується мінімальними проявами, вони не можуть бути виявлені без інструментального обстеження, для проведення якого часто немає обґрунтувань. Так, за даними одного з регіональних реєстрів Швеції, ТЕЛА виявлялася при проведенні аутопсії в 18%. У 13,1% випадків вона була причиною смерті. Водночас діагностована за життя ТЕЛА склала лише 2% [128]. У проспективному дослідженні, критерієм включення до якого був ізолюваний ТГВ нижніх кінцівок, у 51% пацієнтів при проведенні вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії легень виявили зміни, характерні для ТЕЛА [115].

Окремих епідеміологічних досліджень щодо ТЕЛА у нашій країні не проводили. Відносно організації таких досліджень слід зауважити, що облік госпітальних випадків через офіційні органи медичної статистики, навіть при успішній її діагностиці, складний, бо частіше вона ставиться в рубрику ускладнень, а не основного захворювання. Тому необхідно створювати цілеспрямовані реєстри або популяційні дослідження для вивчення істинної частоти ТЕЛА.

Встановлені чіткі групи ФР виникнення ВТЕ, що постійно поповнюються внаслідок отримання нових даних [22, 67, 71, 138]. До найбільш значущих ФР виникнення ВТЕ відносять переломи нижніх кінцівок, заміну стегнового або колінного суглобу, поширені травми тулуба, кінцівок та спинного мозку. Невдовзі до цієї групи ФР було включено госпіталізацію через серцеву недостатність, інфаркт міокарда або фібриляцію передсердь та наявність в анамнезі епізоду венозного тромбозу [22, 71, 138].

Окрему групу ризику займає онкологічна патологія, щодо якої є дані, згідно до яких ступінь вірогідності виникнення ВТЕ значною мірою залежить від типу онкологічного процесу: найвищий ризик притаманний пухлинам системи крові, ШКТ, раку підшлункової залози, мозку та легень [22, 44, 67]. Щодо гендерних особливостей, у ФР виникнення ВТЕ у жінок репродуктивного віку виділяють застосування пероральних контрацептивів, вагітність, особливо третій триместр, та післяпологовий період [73, 128]. У жінок постменопаузального віку дані за провокуючі фактори різняться, є окремі повідомлення, що застосування деяких гормонозамісних препаратів може підвищувати ризик виникнення ВТЕ [156].

Після встановлення асоціативного зв'язку сімейного ВТЕ з дефіцитом антитромбіну було вперше сформульоване уявлення про вроджену тромбофілію як генетично обумовлений стан гіперкоагуляції [77]. Пізніше був доведений зв'язок дефіциту протеїнів С та S, поліморфізму V фактора (Лейдена) та гену протромбіну зі схильністю до ВТЕ [150]. На сучасному етапі досліджень спадкова схильність може бути діагностована у 50 – 75% хворих на ТЕЛА [77, 150]. За даними декількох реєстрів, у загальній популяції приблизно 3-5% людей є носіями поліморфних генів Лейдена, близько 2% – генів протромбіна, дефіцит протеїнів S чи C спостерігається у 0,3%, а 0,02% мають ген дефіциту антитромбіну [147, 154]. Розрізняють два механізми дії поліморфних генів: мутації з посиленням функції (фактор Лейдена, протромбін) та мутації з втратою функції (антитромбін, протеїн С, протеїн S). Поліморфізм гену фактора Лейдена викликає резистентність до інактивації V фактору

протеїном С, поліморфізм гену протромбіну супроводжується надмірним синтезом цього протеїну, а поліморфізм генів антитромбіну та протеїну С призводить до дефіциту натуральних антикоагулянтів, якими є ці білки [113].

Незважаючи на те, що дані мутації зустрічаються в популяції часто та принаймні 30% пацієнтів із ТЕЛА є гетерозиготами поліморфного гену фактора Лейдена чи гена протромбіна, відносний ризик ВТЕ порівняно з нормальним генотипом збільшений незначно. Відомо, що відношення шансів (ВШ) для першого епізоду ВТЕ для поліморфного гену Лейдена становить 4, для поліморфного гену протромбіна – 2,5, частота рецидивів ВТЕ при наявності поліморфного гену Лейдена становить близько 10% та 16% за 2 та 5 років відповідно. В той час, як за наявності більш рідкісних поліморфних гетерозигот ризик тромбоутворення стає незрівнянно вищим: при дефіциті антитромбіну ВШ досягає 25, при дефіциті протеїну С або протеїну S перевищує 10 [48, 146]. Оскільки наслідування є аутосомно-домінантним, то гомозиготи поліморфних генів вищезгаданих факторів мають незначне збільшення відносного ризику рецидивів порівняно з гетерозиготами [110].

Встановлено, що близько 3% пацієнтів з ВТЕ мають поєднання кількох поліморфних генів, які асоційовані з тромбофілією, щодо лікування таких хворих немає одностайної думки про тривалість терміну призначення АКТ [159]. На теперішній час на теренах вивчення спадкових тромбофілій простежуються дві суперечливі тенденції: з'являється маса нових даних відносно нових генів-кандидатів тромбофілій, уточнюються механізми вже відомих поліморфізмів, але, водночас накопичується кількість публікацій, що вказують на обмежену клінічну значимість тестування на тромбофілію. Сумнів у необхідності проведення генетичного дослідження на тромбофілію виникли внаслідок того, що в практиці результати цих аналізів мало впливають на подальшу терапію та лікування. Раніше передбачалося, що інформація про наявність спадкової тромбофілії сприятиме більш адекватній стратегії первинної та вторинної профілактики ВТЕ, однак проведені дослідження показали хибність цієї думки [110, 159].

Фактори схильності до ВТЕ включають низку автоімунних станів, передусім, антифосфоліпідний синдром (АФС), при яких виявляють наявність високоавідних антитіл до одного чи одразу декількох антигенів. До них відносять фосфоліпіди (кардіоліпін, фосфатиділсерин, фосфатиділінозітол, фосфатидилова кислоти та β -2-глікопротеїд I), а також протромбін, протеїн С, протеїн S, β -2-глікопротеїд I (β 2GPI), анексин V, тромбомодулін та фактор XII [129]. В декількох популяційних дослідженнях вивчена можлива генетична схильність до розвитку АФС з продукцією антифосфоліпідних антитіл (АФА) [43, 109]. Встановлено зв'язок АФС і АФА з генетичними дефектами в системі IgA та комплементу, поліморфізмом гену β 2GPI та генів, які кодують тромбоцитарні глікопротеїни чи лейкоцитарні антигени DR і DQ [43, 109].

За думкою деяких дослідників, виникнення ВТЕ може бути спровоковане збігом генетичних та тимчасових ФР протягом тримісячного періоду до маніфестації захворювання [82]. Однак відомо, що не всі пацієнти, позитивні на наявність цих антитіл, переносять бодай один епізод ВТЕ протягом життя. Одним з вірогідних пояснень цього феномену є гіпотеза «подвійного удару», висловлена Pengo V. et al. Відповідно до неї, окрім підвищеного ризику тромботичних явищ, індукованого наявністю високоавідних антитіл через активацію клітинної коагуляційної ланки («перший удар»), потрібен ще й інший спусковий фактор для ініціації тромбоутворення («другий удар») [129]. Застосування стимуляторів еритропоезу, глюкокортикостероїдів, пероральних контрацептивів, препаратів для проведення хіміотерапії та деяких інших ліків, а також проведення таких медичних втручань, як переливання крові, постановка центрального венозного катетеру, екстракорпорального запліднення можуть бути тими самими тимчасовими факторами, що врешті-решт призведуть до виникнення ВТЕ [73, 128, 156].

З огляду на збільшення частки людей з надмірною вагою тіла та ожирінням у розвинутих країнах світу, а також на появу даних про функцію жирової тканини, як ендо- та паракринного органу, потребує подальшого вивчення вплив надмірної ваги тіла на розвиток чи погіршення перебігу ВТЕ [5,

12, 98]. Одним з ключових промоторів протизапального фенотипу макрофагів, фактором стимуляції виділення окису азоту та зменшення ендотеліальної дисфункції з супресорним впливом на симпато-адреналову систему вважається сигнальний поліпептид адипонектин, який секретується виключно адипоцитами [74, 83, 111]. Зниження рівнів адипонектину встановлено у хворих на АГ та метаболічний синдром, а також визнано незалежним діагностичним предиктором ЦД 2 типу [74].

Встановлено, що пацієнти з ожирінням, як правило, мають більш високі рівні фібриногену, фактора VII, фактора VIII, фактора Von Willebrand та інгібітора активатора плазминогену порівняно з особами з нормальною вагою [111]. Водночас підвищення концентрації інгібітор активатора плазміногену-1 позитивно корелює з судинними захворюваннями, які супроводжуються підвищеним тромбоутворенням, зокрема інфаркт міокарда та ТГВ. На думку експертів, це пов'язано з пригніченням деградації фібрину, ремоделюванням судинної стінки та клітинною міграцією. Стимулюючими факторами, що впливають на рівень інгібітор активатора плазміногену-1, визнано тромбін, трансформуючий фактор росту- β , тромбоцитарний фактор росту, інтерлейкін-1 (ІЛ-1), фактор некрозу пухлини α , інсуліноподібний фактор росту, глюкокортикоїди і ендотоксини [141]. Також відомо, що ізомери трансформуючого фактору росту- β ($\beta 1$, $-\beta 2$, $-\beta 3$), які приймають участь у ембріональному розвитку та проліферації, диференціюванні та апоптозі клітин, суттєво підвищують і проліферацію преадипоцитів, особливо при високій концентрації фактору некрозу пухлини α , який асоційований з ожирінням [133, 141].

Незважаючи на те, що добре відомі групи ризику виникнення ТЕЛА, недостатньо опрацьованим залишається питання щодо їх впливу на короткостроковий прогноз у хворих.

1.2. Дисфункція правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії

Дуже важливим для вибору як діагностичної, так і терапевтичної стратегії при ТЕЛА, є стратифікація ризику ранньої смерті [22]. Найважливішим клінічним критерієм, який дозволяє стратифікувати пацієнта до групи високого ризику, є наявність шоку чи артеріальної гіпотензії [3, 22]. Іншим важливим критерієм, що асоціюється з гемодинамічною нестабільністю, та вважається найбільш значимим предиктором внутрішньогоспітальної летальності, є наявність ДфПШ [143]. Так, за даними реєстру MAPPET, внутрішньогоспітальна летальність у пацієнтів з ТЕЛА при наявності ДфПШ, навіть без артеріальної гіпотензії, складає 8,1%, при наявності артеріальної гіпотензії – 15,2%, кардіогенного шоку – 24,5% [81].

Гостра правошлуночкова недостатність пов'язана, як зі зменшенням ємкості русла ЛА через механічну обтурацію тромбоемболами, так і з вираженою вазоконстрикцією з підвищенням судинного опору у малому колі кровообігу внаслідок вивільнення, насамперед, тромбоксану А₂ та серотоніну [39, 148]. Основною фізіологічної роллю тромбоксану А₂, що синтезується активованими тромбоцитами, є посилення їх агрегації через підвищення рівня експресії глікопротеїнового комплексу GP IIb/IIIa на мембранах та індукція вазоспазму для ефективного гемостазу. Серотонін, який через стимуляцію 5-HT₃ рецепторів судин є системним вазодилатором, при взаємодії з рецепторами 5-HT₂ легеневих судин, навпаки, викликає їх виражений спазм. У роботах з експериментальною масивною ТЕЛА доведено, що поєднання інгібіторів тромбоксану А₂ та серотоніну призводило до зниження смертності з 50% до 0% [39, 148]. Поряд з цим, при діагностичному зондуванні правих відділів серця чи моніторингу центральної гемодинаміки в системі ЛА катетером Swan-Ganz, що за діаметром порівняний з розмірами емболів, клініки ТЕЛА не спостерігається [34, 163]. Це пояснює, чому ступінь ДфПШ часто не корелює з об'ємом анатомічної обструкції гілок ЛА. Також з'являються нові дані стосовно впливу на формування значного та стійкого звуження ЛА таких

медіаторів, як ендотелін 1 підтипу, простагландини F2a, -H2, -d2, -e2 та лейкотрієн D4 [39, 148, 167].

Перевантаження ПШ об'ємом призводить до його дилатації з короточасним збільшенням скорочувальної здатності за рахунок механізму Франка-Старлінга, а також внаслідок іно- та хронотропної стимуляції через нейрогуморальну активацію [103]. У експериментальній моделі продемонстровано, що тимчасова стабілізація системної гемодинаміки відбувається завдяки цим компенсаторним механізмам, а також системній вазоконстрикції внаслідок активації симпато-адреналової системи, через підвищення тиску у ЛА та поліпшення локального кровотоку [116].

Непідготовлений ПШ, на тлі підвищеного споживання кисню та зниження тиску ефективної коронарної перфузії, дуже швидко декомпенсується з розвитком ДфПШ. Внаслідок цього на початку діастоли ускладнюється наповнення ЛШ, що призводить до зниження серцевого викиду та обумовлює розвиток системної гіпотензії та гемодинамічну нестабільність [105].

Активація запального процесу також розглядається в якості однієї з провідних причини ДфПШ. У експериментальній моделі ТЕЛА показано, що експресія прозапальних генів (підвищення концентрації цитокін-індукованого хемоаттрактанту нейтрофілів-1 та циклооксигенази-2) визначається вже через 6 годин після початку захворювання, через 12 годин значно підвищується активація молекул адгезії (Е-селектин та молекули міжклітинної адгезії) [167]. Це зумовлює акумуляцію лейкоцитів до зони пошкодження, прикріплення їх до ендотеліальної стінки та екстравазацію, що призводить до прогресування асептичного запалення мікроциркуляторного русла [57, 59].

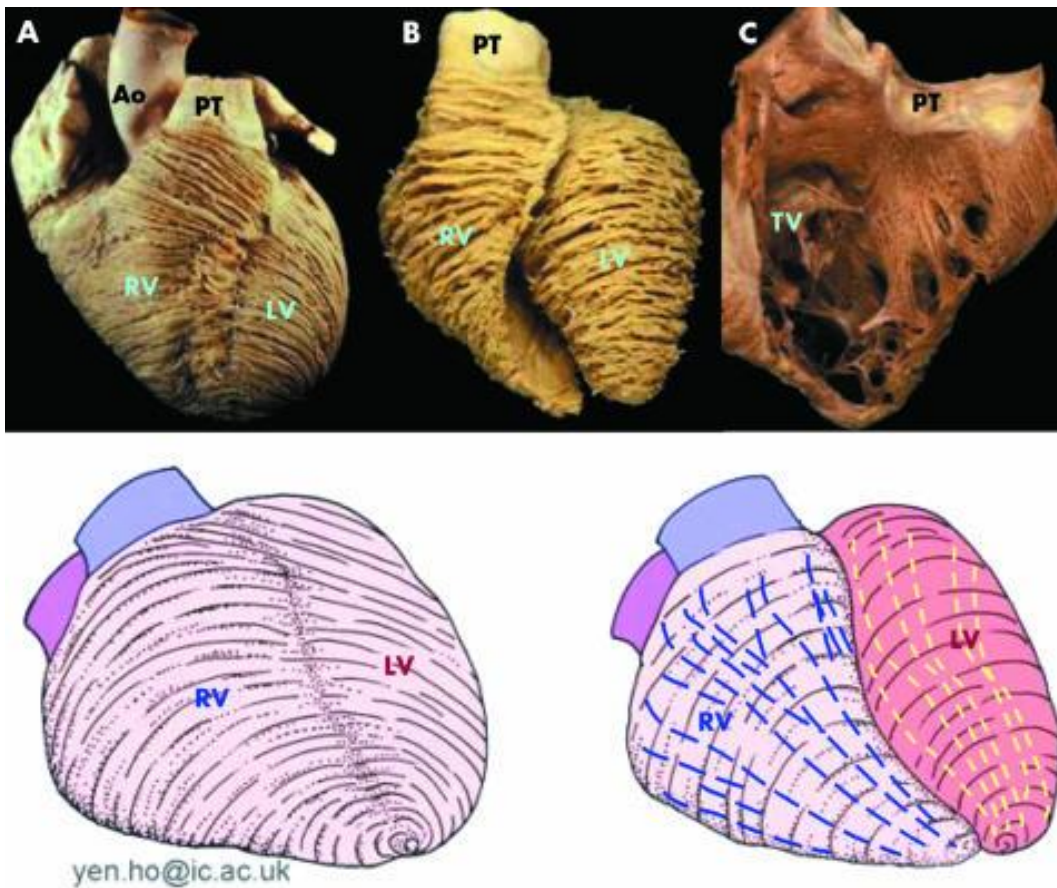
ДфПШ є одним з вирішальних факторів, що впливають на довгостроковий прогноз у хворих на гостру ТЕЛА, за даними мета-аналізу Cho J.H. et al [45]. Навіть у гемодинамічно-стабільних хворих наявність ДфПШ асоціювалась зі збільшенням летальності у 2,29 рази, порівняно з пацієнтами без ДфПШ, за даними ЕхоКГ [45].

У зв'язку з цим дуже важливим є вичерпано оцінити роботу ПШ, згідно до рекомендацій ESC 2014 р., найбільш доступним та інформативним методом, на теперішній час, визнана стандартна ЕхоКГ [22]. Водночас діагностичні можливості стандартного протоколу ЕхоКГ щодо визначення ДфПШ є обмеженими через низку факторів.

Особливості анатомічного положення ПШ (загрудинна локалізація) та будови (серповидна форма та розташування його трактів у різних площинах) зумовлюють відсутність адекватної геометричної моделі при ЕхоКГ, навіть при дослідженні інтактних камер серця [61, 94]. Менша товщина стінок ПШ, а також їх «нерівність» за рахунок множинних великих волокнистих трабекул та наявність поперечного модераторного пучка в апікальному відділі ПШ складають підґрунтя труднощів візуалізації під час оцінки істинних розмірів ПШ.

Оскільки ПШ має більшу, ніж лівий, площу поверхні на одиницю об'єму, тому він пристосований перекачувати відносно великий об'єм крові проти низького опору при незначному скороченні. У ПШ найбільш розвинутими є внутрішній та зовнішній повздожні міокардіальні прошарки, які й забезпечують скорочення шлуночка переважно у повздожньому напрямку (рисунок 1.1.).

Особливою відмінністю його функціонування є дуже короткі періоди ізоволюмічного скорочення (чи його відсутність) та релаксації, а також скорочення «перистальтичною хвилею» від приносного тракту до конусу. До того ж, через недостатньо розвинутий циркулярний прошарок, ПШ виявляється більш чутливим до гострого або хронічного перевантаження тиском чи об'ємом. Слід зазначити, що взаємодія правого та лівого шлуночків є взаємозалежною через тиск у ЛА та міжшлуночкову перегородку [61, 94].



D. Sanchez-Quintana, University of Extremadura, Іспанія

Рис. 1.1. Розташування м'язових волокон правого шлуночка

На теперішній час не встановлено єдиного окремого ехокардіографічного критерію, який надавав би надійну інформацію щодо функції чи розміру ПШ. Відомі методи визначення сегментарної скоротливості (зокрема ознака Мак-Конела) мають якісний характер оцінювання та досить суб'єктивні [89, 106, 108]. Також відомо, що чутливість переважної кількості показників ЕхоКГ, що дозволяють оцінити ДфПШ, є низькою: для ознаки 60/60 вона складає лише 25%, для ознаки Мак-Конела – 19% [92, 102, 106].

З огляду на це, перспективним є використання можливостей 2D-СТ-ЕхоКГ, який є визнаним методом щодо оцінки стану ЛШ при коронарогенних та некоронарогенних захворюваннях [93]. Метод базується на кількісному визначенні деформації міокарда під час окремого серцевого циклу за допомогою відстеження руху спеклів (природних акустичних маркерів) на стандартному ехокардіографічному зображенні в В-режимі, що дозволяє

оцінити скоротливість міокарда, як у кожному сегменті, так і глобально. Метод 2D-СТ-ЕхоКГ напівавтоматичний, що забезпечує задовільну відтворюваність даних, обробляє показники деформації міокарда у трьох просторових напрямках: повздовжньому, радіальному та циркулярному. За допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ проводять оцінку СФВ, фіксують ступені зміщення і деформації міокарда в усіх трьох площинах та вимірюють швидкість цих показників, а також обертання (закручування та розкручування) ЛШ. Порівняно зі стандартною ЕхоКГ, цей метод дозволяє об'єктивно та детально оцінити регіональну скоротливість міокарда не тільки шлуночків, а і передсердь, та виявити зони їх пошкодження [94].

Лише МРТ серця з використанням контрасту дозволяє виконати подібний детальний аналіз просторової деформації для оцінки динаміки міокарда. Незважаючи на те, що цей метод обстеження і до тепер вважається «золотим» стандартом, його рутинне використання обмежує висока собівартість технічної апаратури, обмежена доступність для широкого кола хворих, відносна складність отримання зображення і тривалий аналіз даних.

ДфПШ може бути встановлена і під час проведення МКТ-ангіографії ЛА, вентиляційно-перфузійної скінтиграфії, а також при ангіопульмонографії [72]. Але кожний з цих методів дослідження також має відомі обмеження: це і чимала кількість протипоказів до введення контрастних речовин, і достатньо високе променеве навантаження, і висока собівартість витратних матеріалів, і відсутність поширеної мережі спеціалізованих лабораторій та досвідченого медичного персоналу.

Дослідження щодо можливостей 2D-СТ-ЕхоКГ для оцінки функції ПШ є поодинокими, проте використання у хворих на ТЕЛА може бути перспективним щодо кількісної оцінки посегментарної скорочуваності ПШ та об'єктивізації ДфПШ, що є важливим для стратифікації ризику та визначення тактики лікування [89].

1.3. Аспекти антикоагулянтної терапії у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії

В Україні щорічно відбувається щонайменше 75 – 100 тисяч нових випадків ТЕЛА, яка майже в двох третинах епізодів не діагностується та є причиною високого рівня смертності, що загалом досягає 30% [3]. Проте при своєчасній діагностиці та проведенні адекватної терапії, насамперед антикоагулянтної та, при наявності показань, реперфузійної, смертність може бути знижена до 2 – 8% [131]. За результатами численних рандомізованих досліджень RE-COVER, EINSTEIN та AMPLIFY нові оральні антикоагулянти (НОАК) є більш безпечними, ніж варфарин, але переваг щодо ефективності лікування та профілактики рецидивів ТЕЛА не доведено [40, 53, 62]. Найбільш вивченим з групи НОАК є ривароксабан, щодо застосування якого проведена низка досліджень вивчення ефективності та безпечності при ТГВ та ТЕЛА. Оцінювали такі жорсткі кінцеві точки, як рецидиви фатальних та нефатальних тромбозів, великих та малих кровотеч, загальну смертність та смертність від різних причин. Ефективність препарату щодо рецидивів тромбозу була порівняна з стандартною терапією з використанням еноксапарину та варфарину, однак були отримані беззаперечні переваги у безпеці застосування, особливо у зниженні частоти масивних кровотеч [27, 37]. Досліджень щодо впливу того чи іншого препарату з групи антикоагулянтів на функціонування ПШ та його зворотне ремоделювання у хворих на гостру ТЕЛА не проводились.

На сьогодні з групи антагоністів вітаміну К (АВК) найбільш часто використовується препарат варфарин з підгрупи монокумаролів. Щонайменше 30 генів залучені до механізму його антикоагулянтної дії, у фармакокінетиці найважливішим з них є ген цитохрому P450 2C9 (CYP2C9), тоді як у фармакодинаміці центральним ланцюгом є ген субодиниці-1 комплексу вітамін К епоксидредуктази (VKORC1) [125, 166]. Вітамін К епоксидредуктаза (VKOR) – це трансмембранний білок ендоплазматичного ретикулюма гепатоцитів, що відновлює неактивний вітамін К-епоксид в активну форму вітамін К

гідрохінон. CYP2C9 – фермент родини цитохрому P450 печінки, що метаболізує більше 85% S-ізомеру варфарину до 6- та 7-гідроксivarфарину (переважний метаболіт), що виводяться через жовч [136]. Тоді, як метаболізм R-ізомеру є більш складнішим, з утворенням 6-, 7-, 8- та 10- гідроксильованих метаболітів та відновленням до спирту з використанням цитохромів CYP1A2, CYP2C19 та CYP3A4 [30, 136]. Вітамін К-залежні фактори згортання крові (такі, як II, VII, IX та X, а також білки C і S) синтезуються з утворенням GLA - домену (gamma-carboxyglutamic acid (GLA)-rich domain), від якого залежить подальша мембранозв'язуюча активність цих білків [125, 166]. Подальша посттрансляційна модифікація відбувається шляхом карбоксилування залишків глутамінової кислоти у GLA -домені ферментом гамма-глутаміл карбоксилазою, ко-фактором якої є активна форма вітаміну К. Внаслідок утворюється неактивна форма вітаміну К та активується GLA -домен. У присутності АВК блокується активність VKOR з гальмуванням реакції карбоксилування та формується не-декарбоксильований GLA-домен зі зниженою функціональною активністю, тоді як синтез усіх зазначених факторів згортання не змінюється [125, 166]. Такі фактори іменуються PIVKA (англ. Proteins induced [by] vitamin K absence/antagonism – білки, індуковані відсутністю та/або антагоністами вітаміну К), де кожен позначається PIVKA-х, де х – номер (наприклад, PIVKA-II).

Фактор X (FX) – це спільна точка у внутрішньому і зовнішньому шляхах каскаду згортання крові, він відноситься до групи серинових протеїназ, та в активованій формі (FXa) перетворює протромбін в тромбін. Але, крім участі в каскаді згортання крові, даний фермент розщеплює протеаз-активовані рецептори (protease-activated receptor, PAR) 1 і 2 типів, що є ключовим в прогресуванні фібропроліферативних порушень [33, 36, 144, 172]. Протеїнази через розщеплення пептидних зв'язків у білках та пептидах генерують або руйнують агоністи рецепторів та активують чи інактивують самі рецептори, зумовлюючи незлічену кількість фізіологічних процесів, такі, як прогресія клітинного циклу, проліферація клітин або їх загибель, ДНК-реплікація,

ремоделювання тканин, гемостаз, регуляція артеріального тиску, загоєння ран і імунна відповідь [21, 36, 144, 172]. У таблиці 1.1. наведені активуючі та інактивуючі протеїнази разом з типами PAR та їх локалізацією.

Таблиця 1.1.

Протеїнази, що активують та інактивують PARs

	PAR-1	PAR-2	PAR-3	PAR-4
Активуючі протеїнази	Тромбін, FXa, активований протеїн C, гранзим A, трипсин	Трипсин, триптаза, FVIIa, FXa, протеїназа 3, акрозин	Тромбін, катепсин G	Тромбін, трипсин, катепсин G
Инактивуючі протеїнази	Катепсин G, плазмін, еластаза, протеїназа 3, трипсин	Еластаза, катепсин G		
Локалізація	Тромбоцити, ендотелій, епітелій, фібробласти, моноцити, нерви, астроцити	Ендотелій, епітелій, фібробласти, моноцити, нерви, астроцити	Тромбоцити, ендотелій, моноцити, астроцити	Тромбоцити, ендотелій, моноцити, астроцити

Ярова Г.А., Блохіна Т.Б., Нешкова Е.А., 2009

Доведено, що надмірна активація PAR-2 сприяє патологічному ремоделюванню, фіброзу та запаленню, та бере участь в різних захворюваннях, зокрема колагенозах, фіброзних захворюваннях легень та атеросклерозі. У експериментальній роботі з використанням специфічних антитіл показано, що одночасна активація PAR-2 и PAR-1 бере участь у PAR-1-опосередкованій міграції клітин меланоми та її метастазування [144].

Прямі клітинні ефекти FXa (рис. 1.2.) обумовлюють трансендотеліальну міграцію лейкоцитів з прогресуванням вазоспазму та запалення, сприяють міграції фібробластів та їх диференціації в міофібробласти та, як наслідок, проліферації гладко-м'язових клітин ендотелію з патологічним ремоделюванням не тільки легневих артеріол, але і венул, що призводить до прогресування фіброзу та неоангіогенезу [69, 140, 152, 169].

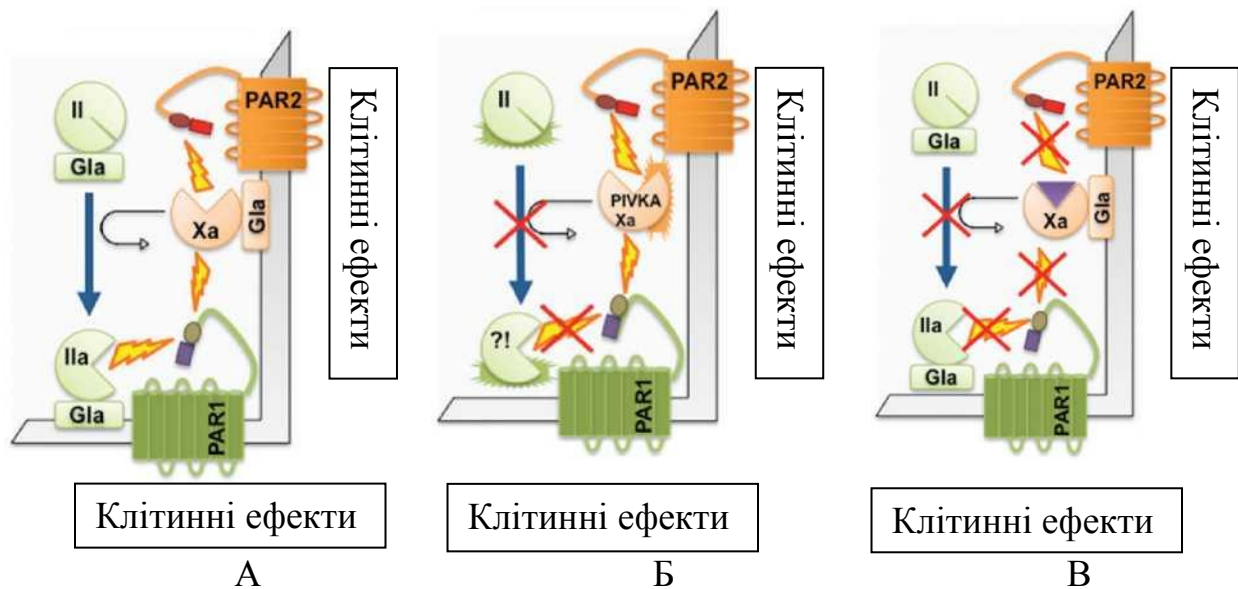


Рисунок 1.2. Схематичне зображення процесів коагуляції та активації PAR

А – за фізіологічних умов

Б – у присутності АВК

В – у присутності інгібітору FXa

H. M.H. Spronk, Laboratory for Clinical Thrombosis and Haemostasis, Department of Internal Medicine, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University Medical Center

Надмірна активація FXa має мітогенні властивості та індукує PAR-1-опосередкований процес фіброзу у фібробластах серця та легень, тоді як, активація PAR-2 приймає участь у фіброзі тканин легень та нирок [32]. У серії експериментальних робіт Esmon C.T., Zhou Q. et al та Zuo P. et al доведено, що FXa через активацію PAR-2 діє як потужний індуктор прозапальної експресії цитокінів [ІЛ-6, ІЛ-8, і білок хемоаттрактанту моноцитів-1] фібробластами,

лімфоцитами та ендотеліальними клітинами, а також молекул адгезії в моноцитах [59, 169, 172]. Проте у серії експериментів з ген-нокаутними тваринами доведено, що дефіцит FX є летальним, як і фенотипи протромбін- та PAR-2-нульових тварин. Ці три фенотипи, на відміну від нелетального фенотипу дефіциту фібриногену, слугують підґрунтям до гіпотези, що FX поряд з тромбіном є життєво-необхідними факторами у сигнал-опосередкованих процесах на стадії розвитку організму, а не у якості ланки коагуляції [32].

Наявність у ривароксабану плеiotропного протизапального ефекту підтверджено у експериментальній моделі гострого коронарного синдрому, де призначення ривароксабану забезпечувало суттєве зниження рівнів ІЛ-6 і колагенів 1 α 2 и 3 α 1 типів, а також покращення функції ЛШ [69]. У іншому експерименті Sparkenbaugh E. M. et al встановили протизапальні ефекти ривароксабану при серповидно-клітинній анемії [151]. У дослідженні Rosenkranz A. C. et al довели пригнічення спровокованої експресії запальних генів у культурі клітин гладких м'язів судин людини у присутності прямого інгібітора FXa [140]. Отже, у пацієнтів, що отримують варфарин, забезпечується антикоагулянтний ефект, але синтезований PIVKA-FXa зберігає здатність активувати PAR-2, що запускає прозапальний каскад. В той час, як у пацієнтів, що отримують прямий пероральний інгібітор FXa, пригнічується і перетворення протромбіну в тромбін, і FXa -обумовлена активація PAR-1 і PAR-2. Таким чином реалізується плеiotропний протизапальний ефект ривароксабану.

1.4. Короткостроковий та віддалених прогноз у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії

Характер клінічної картини та варіанти перебігу ТЕЛА є важливими аспектами, які мають вирішальний вплив на тактику лікування хворих. Виникає багато спірних питань обґрунтування проведення тромболітичної терапії (ТЛТ) при ТЕЛА помірного ризику, перевагах чи недоліках ТЛТ порівняно з

застосуванням консервативних методів лікування (гепарини та АВК), режимах АКТ, особливо у деяких груп пацієнтів (наприклад, при термінальній нирковій недостатності або у породіль), застосуванні НОАК, а також визначення групи показань до оперативного лікування ТЕЛА [3, 22]. Переважна більшість сучасних досліджень мають на меті визначення оптимального обсягу та тактики лікування, а також визначення низки предикторів ускладненого перебігу або несприятливого віддаленого прогнозу при ТЕЛА.

За умов своєчасного лікування, летальність при ТЕЛА визначається переважно первинним станом серцево-судинної та легеневої систем, наявністю супутньої патології, а також ступенем обструкції та вазоспазму ЛА.

Найбільш вирішальним фактором, що впливає на короткостроковий прогноз у хворих на гостру ТЕЛА, є гостре перевантаження ПШ об'ємом, що проявляється гемодинамічною нестабільністю та кардіогенним шоком та супроводжується підвищенням ризику ранньої смерті [45, 81, 143].

Для проведення прогностичного аналізу дуже корисним є використання шкал з різноманітними клінічними параметрами. На теперішній час найбільш визнаною є шкала PESI (англ. Pulmonary Embolism Severity Index) [55] для додаткової стратифікації хворих помірного ризику ранньої смерті від ТЕЛА (таблиця 1.2.).

Таблиця 1.2.

Шкала PESI (оригінальна версія)

Вік	Вік в роках
1	2
Чоловіча стать	+ 10
Злоякісне новоутворення	+ 30
Хронічна серцева недостатність	+ 10
Хронічне захворювання легень	+ 10
Частота серцевих скорочень більше за 110 ударів у хвилину	+ 20
Систолічний артеріальний тиск (САТ) < 100 мм. рт. ст.	+ 30

1	2
Частота дихальних рухів більша за 30 у хв	+ 20
Температура тіла менша за 36 С	+ 20
Порушення психічного статусу	+ 60
Сатурація кисню менша за 90%	+ 20
Клас I: ≤ 65 балів дуже низький ризик смертності за 30 днів (0 – 1,6%) Клас II: 66-85 балів низький ризик смерті (1,7 – 3,5%) Клас III: 86-105 балів середній ризик смерті (3,2 – 7,1%) Клас IV: 106-125 балів високий ризик смертності (4,0 – 11,4%) Клас V: > 125 балів дуже високий ризик (10,0 – 24,5%)	

Шкала дозволяє виділити когорту пацієнтів, які не потребують госпіталізації та можуть бути проліковані в амбулаторних умовах. Згідно до шкали, проводиться оцінювання двох демографічних показників, трьох супутніх захворювань та шести клінічних показників. До того ж, не потрібно ні лабораторних показників, ні технологій візуалізації.

Однак, шкала не враховує такої поширеної патології, як хронічне захворювання нирок та ниркова недостатність. Групою дослідників на чолі з Osak G. були проаналізовані причини смерті пацієнтів, що знаходилися на хронічному гемодіалізі. Дані реєстру European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry свідчать, що смертність пацієнтів на діалізі у 8,9 разів вища порівняно зі всією європейською популяцією, та, насамперед, зумовлена ССЗ. Показники смертності від ТЕЛА у таких хворих вище у 12,2 рази, від інфаркту міокарда в 11,0 разів, від інсульту – в 8,4 рази, та в 8,3 рази – від інших серцево-судинних причин порівняно з загальною популяцією [124].

У дослідженні Altinsoy B. та співавт., доведене суттєве погіршення короткострокового прогнозу у хворих на ТЕЛА при ШКФ меншій за 60 мл/хв/1,73 м² та запропоновано розглядати цей показник у якості потенційного

додаткового прогностичного маркеру у пацієнтів помірного ризику [26].

Дані щодо довгострокового прогнозу дещо різняться. Згідно до реєстру RIETE, що включав більше 15 тисяч пацієнтів з ВТЕ, ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом найближчих 3х місяців був в 17,5 разів вищий у хворих на ТЕЛА високого ризику, у 5 разів – помірного ризику, порівняно з пацієнтами тільки з ТГВ. Також незалежними предикторами були онкологічні захворювання, вік старше ніж 75 років та пролонгована іммобілізація через неврологічне захворювання [97]. Jime'nez D. et al. повідомили, що окремим негативним прогностичним маркером летальних наслідків протягом перших трьох місяців після поточного епізоду ТЕЛА є супутній ТГВ [78].

Попри те, що ожиріння визнано одним з основних факторів ризику виникнення таких ССЗ, як АГ, ІХС та серцева недостатність (СН), а також ЦД 2 типу, та дані Framingham Heart Study [134] підвищують показники ризику СН на 5 – 7% на кожен 1 кг/м², у низці досліджень повідомляється, що пацієнти з надмірною вагою тіла мають більш сприятливі коротко- та довгострокові прогнози, вірогідно внаслідок «парадоксу ожиріння» [98]. У дослідженні Uretsky S. та співавт. зі спостереження та лікування пацієнтів з АГ та ІХС, смертність від усіх причин була на 30% нижче у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, незважаючи на менш ефективний контроль артеріального тиску, порівняно з групою пацієнтів з нормальною вагою. U-подібний зв'язок між ІМТ та смертністю від серцево-судинних причин також відмічався у дослідженні хворих с ІХС, де було продемонстровано підвищення смертності при екстремальних значеннях ІМТ [139]. Надмірна вага тіла пов'язана зі зниженням рівню лептину крові та асоціюється з більш високим ризиком захворюваності на ВТЕ, у проспективному дослідженні Dellas C. та співавт. виявлено, що низький рівень лептину був незалежним предиктором ускладненого перебігу ТЕЛА та негативно впливав на короткостроковий прогноз хворих, навіть у групі низького ризику [51].

Ribeiro A. та співавт. вивчали довгостроковий прогноз виживання хворих на ТЕЛА, використовуючи такі показники ЕхоКГ як СТЛА та ДфПШ.

Авторами проаналізоване 5-річне виживання хворих та встановлено, що підвищення СТЛА понад 35 мм. рт. ст. на 6-й тиждень після поточного епізоду ТЕЛА асоціюється з підвищенням ризику хронічної післятромботичної легеневої гіпертензії через рік. Були отримані переконливі дані, що рівень 5-річного виживання, який у даному дослідженні склав 83,6%, тісно корелює з наявністю супутньої патології. Найбільш частою причиною летальних наслідків були злякисні новоутворення та жоден з них не був пов'язаним з рецидивом ТЕЛА. За думкою авторів, предикторами негативного прогнозу у хворих на ТЕЛА є наявність злякисного новоутворення, старечій вік та СТЛА більша за 35 мм. рт. ст. [137].

Суттєвий вплив на прогноз хворих на ТЕЛА мають кровотечі, особливо масивні. Згідно до даних ZATPOL Registry, масивна кровотеча, нарівні з гіпотензією, шоком та раком, була окремим незалежним потужним предиктором негативного прогнозу з підвищенням як внутрішньогоспітальної, так і 90-денної летальності [35].

Активно вивчається роль лабораторних показників, які можуть бути корисними щодо прогнозу, як найближчих, так і віддалених наслідків у хворих на ТЕЛА з різним ступенем ризику. Підвищення рівнів серцевих тропонінів та натрійуретичного пептиду свідчить про наявність пошкодження кардіоміоцитів, ДфПШ та гемодинамічного перевантаження і асоціюється з підвищенням внутрішньогоспітальної летальності [123]. Чутливість методу визначення рівня серцевих тропонінів, як предиктора негативного найближчого та віддаленого прогнозу, перевищує 90% [28, 79]. Konstantinides et al. одними з перших встановили, що підвищення рівню тропоніну I та тропоніну T, що нерідко спостерігається у хворих на ТЕЛА (від 37 до 41%), асоціюється з ДфПШ, зростанням внутрішньогоспітальних ускладнень та підвищенням рівню летальності [87]. Kaeberich A. et al. виявили, що у підгрупі осіб з 2-кратним підвищенням рівня тропоніну I ризик летального випадку у 5 разів вище, ніж у підгрупі з помірним підвищенням; та у 15,5 раз вище, ніж у підгрупі хворих з його нормальним рівнем [80].

Визначення рівню серцевих тропонінів включено до алгоритму стратифікації ризику ранньої смерті у хворих на гостру ТЕЛА [41, 80, 123].

Велике прогностичне значення надається підвищенню рівня N-кінцевого поліпептиду натрійуретичного гормону В типу (NT-pro BNP), що на відміну від передсердного натрійуретичного пептиду, секретується кардіальними міоцитами та фібробластами [9]. N. Kucher et al. довели, що низький рівень NT-pro BNP є надійним предиктором неускладненого перебігу ТЕЛА, а при рівні NT-pro BNP менший за 500 пг/мл можливе не тільки зменшення термінів перебування хворого в стаціонарі, але й амбулаторне лікування [90]. У роботі Alonso-Martínez J. L. та співавт., визначено, що підвищення NT-pro BNP більше за 850 пг/мл асоціюється з погіршенням прогнозу та високою летальністю, що протягом 3-х місяців спостереження досягала 22% (ВШ 1,49, ДІ 95% 1-1,002) [25], у іншому подібному дослідженні відзначається, що чутливість даного тесту у визначенні прогнозу ТЕЛА у 3 рази перевершує дані ЕхоКГ і дорівнює 99% [56].

Ще одним високоспецифічним маркером прогнозу ТЕЛА є визначення рівня Д-димера плазми. Parent F та співавт. вивчали концентрацію цього маркера фібринолізу у 127 хворих на ТЕЛА, та відзначили 98% специфічність даного тесту при 13% чутливості. Зниження концентрації Д-димеру нижче за 270 мкг/мл може прогнозувати вкрай низький рівень летальності в госпітальному період [127].

Таким чином, пацієнти з нормальною гемодинамікою і відсутністю ДфПШ, але з високими рівнями таких біомаркерів, як серцеві тропоніни Т або І, NT-pro BNP, а також Д-димер, повинні бути кандидатами для більш ретельного спостереження, можливо за стаціонарних умов, а в подальшому, для продовження термінів проведення АКТ.

S. Konstantinides et al. повідомляли, що незарощене овальне вікно є незалежним предиктором несприятливого прогнозу при ТЕЛА. Пацієнти з даною вродженою вадою розвитку мають більш високий ризик рецидивуючої ішемії головного мозку при ТЕЛА та у 2 рази вищий ризик смерті. Також

незарощене овальне вікно є поясненням парадоксального гострого порушення мозкового кровообігу при ТЕЛА [88].

Покази до встановлення кава-фільтрів наразі є дискутабельними, та, саме по собі, втручання може виявитися прогностично несприятливим [52, 168]. За даними «каліфорнійського» дослідження відзначено 2,6-кратне зростання госпіталізації протягом першого року у пацієнтів з імплантованими кава-фільтрами, в зв'язку з чим були визначені абсолютні покази до імплантації кава-фільтра: абсолютні протипокази до проведення АКТ на тлі рецидивуючого перебігу ТЕЛА [168].

Дослідження, що проводяться на окремих клінічних базах, часто обмежені невеликою кількістю обстежених осіб. Багатоцентрові рандомізовані дослідження щодо ТЕЛА останнім часом організовуються частіше, що, без сумніву, має велике значення для вивчення поширеності захворювання. Але, слід зауважити, що в переважній більшості їх метою є вивчення ефективності нового лікарського препарату чи медичного приладу. Тому, до таких досліджень включають пацієнтів вибірково, з чітко визначеними критеріями, та використовують у якості клінічних центрів сучасні, добре оснащені спеціалізовані стаціонари. Таким чином, подібні дослідження не відображають реальної ситуації, яка існує в клінічній практиці.

Наявні дані дозволяють зробити висновок про необхідність організації національних баз даних для подальшого виявлення і вивчення ролі різних чинників щодо впливу на прогноз хворих на госту ТЕЛА, розробки оптимальної моделі дії лікаря та застосування адекватних лікувальних заходів.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

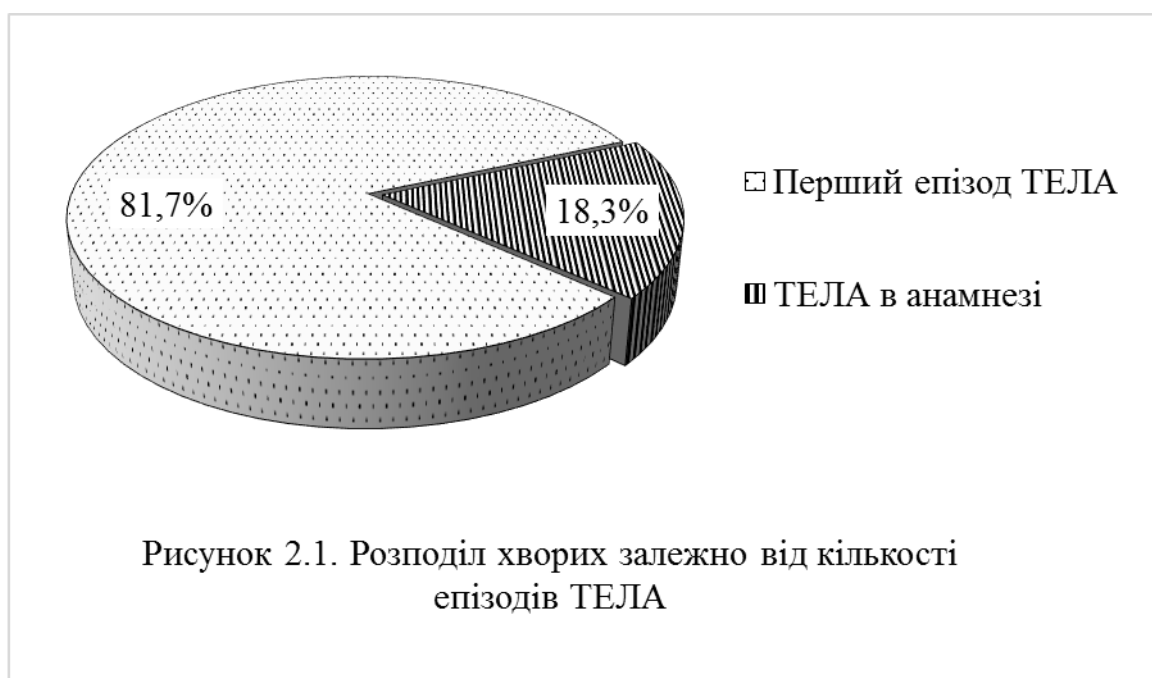
Відповідно до поставлених завдань, було обстежено та включено до дослідження 104 хворих на гостру ТЕЛА, які були послідовно госпіталізовані до КЗОЗ "Харківська міська клінічна лікарня №8", яка є клінічною базою кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, з 1 вересня 2014 року по 1 квітня 2016 року, мали критерії включення у дане дослідження і не мали критеріїв виключення. Серед них було 52 (50%) чоловіка та 52 (50%) жінки, віком від 21 до 87 років, середній вік становив $62,9 \pm 13,5$ років.

Критерієм включення до дослідження була гостра ТЕЛА, яка була встановлена за результатами МКТ-ангіографії ЛА [72].

Критеріями виключення з дослідження були легенева гіпертензія іншої етіології, відома алкогольна або наркотична залежність, психічні розлади. До дослідження не включали осіб з порушеною здатністю слідувати інструкціям або приходити на візити подальшого спостереження та пацієнтів, які беруть участь в будь-яких клінічних дослідженнях.

Перед включенням в дослідження пацієнти були поінформовані про мету, завдання, методи обстеження, надали письмову інформовану згоду у відповідності до Гельсінської декларації та діючого законодавства України про питання біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

На момент залучення до дослідження у 85 (81,7%) хворих гостра ТЕЛА була вперше діагностована, у 19 (18,3%) хворих у анамнезі був діагностований щонайменше один епізод тромбоемболії (рис. 2.1.).



Клініко-анамнестична характеристика усіх обстежених хворих наведена в таблиці 2.1. Супутня АГ встановлена у 66 (62,9%) осіб; ІХС та ЦД 2 типу – у 44 (41,9%) та 13 (12,5%) хворих відповідно. 24 (23,1%) пацієнти за попередні 3 календарні місяці були госпіталізовані за різних причин.

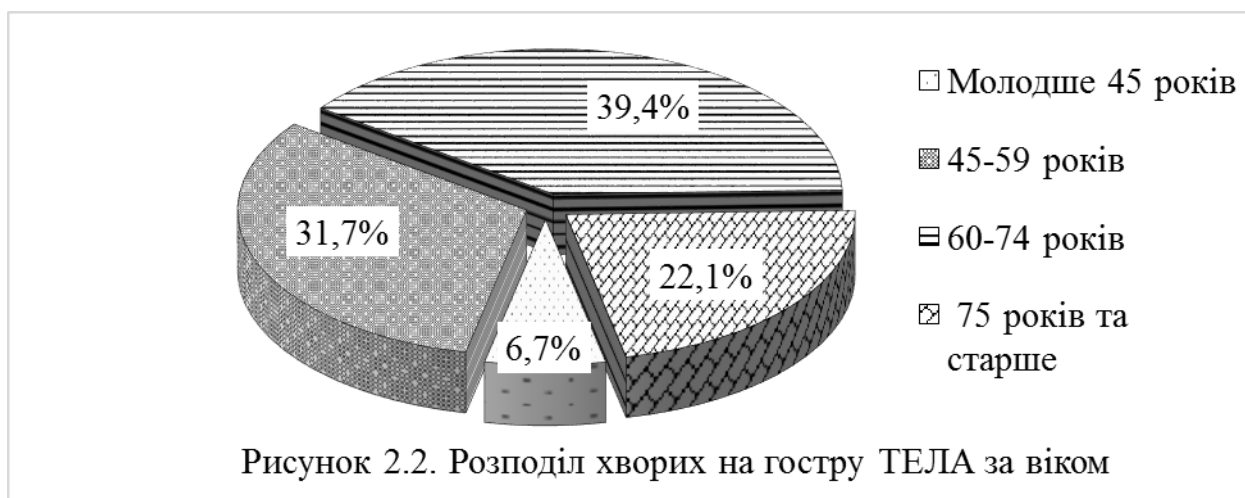
Таблиця 2.1.

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на гостру ТЕЛА

Показник	Значення
Середній вік, роки	62,9±13,5
Чоловіки	52 (50)
Жінки	52 (50)
Попередня госпіталізація	24 (23,1%)
Супутня патологія	
АГ	66 (62,9)
ІХС	44 (41,9)
ЦД	13 (12,5)

Примітки: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Розподіл за віком у групі всіх обстежених хворих відбувся наступним чином: молодше за 45 років – 7 (6,7%) хворих, 45-59 років – 33 (31,7%), 60-74 років – 41 (39,4%) та 75 та старше років – 23 (22,1%) осіб (рис. 2.2.).



У групі всіх обстежених хворих були виявлені наступні ФР виникнення ВТЕ (таблиця 2.2). В групі найбільш значущих факторів ризику, з ВШ більше 10, виявлені: венозний тромбоз чи емболія в анамнезі у 56 (53,8%) хворих, перелом шийки стегна або кінцівки 2 (1,9%), велика загальна операція 2 (1,9%), травма спинного мозку 1 (1%), протезування стегнового суглоба 1 (1%) хворих відповідно.

Значні ФР, що мають ВШ від 2 до 10, у групі обстежених хворих встановлені: раніше діагностована хронічна серцева чи дихальна недостатність у 31 (29,8%) хворих, в анамнезі відомий активний онкологічний процес або під час госпіталізації виявлена злоякісна пухлина у 11 (10,6%) хворих, тромбофілія чи АФС – у 10 (9,6%) випадках, на момент дослідження у 3 (2,9%) хворих проводилася хіміотерапія та 2 (1,9%) хворих отримували гормонозамісну терапію.

Під час дослідження у групі обстежених хворих було виявлено низку менш значимих факторів (ВШ менше 2): ВРВ та ожиріння констатоване у 54 (51,9%) та 15 (14,4%) хворих відповідно, 64 (61,5%) хворих були похилого віку (старше за 60 років), за різних причин дотримувалися ліжкового режиму більше 3 днів та тривало перебували у сидячому положенні 21 (20,2%) та 4 (3,8%) хворих

відповідно, лапароскопічні операції були проведені напередодні 2 (1,9%) хворим.

Таблиця 2.2.

Характеристика ФР у хворих на гостру ТЕЛА

Показник	Значення
Найбільш значущі ФР	
Перелом шийки стегна або кінцівки	2 (1,9)
Протезування стегнового суглоба	1 (1)
Велика загальна операція	2 (1,9)
Травма спинного мозку	1 (1)
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі	56 (53,8)
Значні ФР	
Хіміотерапія	3 (2,9)
Хронічна серцева або дихальна недостатність	31 (29,8)
Гормонозамісна терапія	2 (1,9)
Злоякісна пухлина	11 (10,6)
Тромбофілія	10 (9,6)
Менш значимі ФР	
Ліжковий режим більше 3 днів	21 (20,2)
Тривале перебування в сидячому положенні	3 (2,9)
Похилий вік ¹⁾	64 (61,5)
Лапароскопічні операції	2 (1,9)
Ожиріння ²⁾	36 (34,6)
Варикозне розширення вен	54 (51,9)

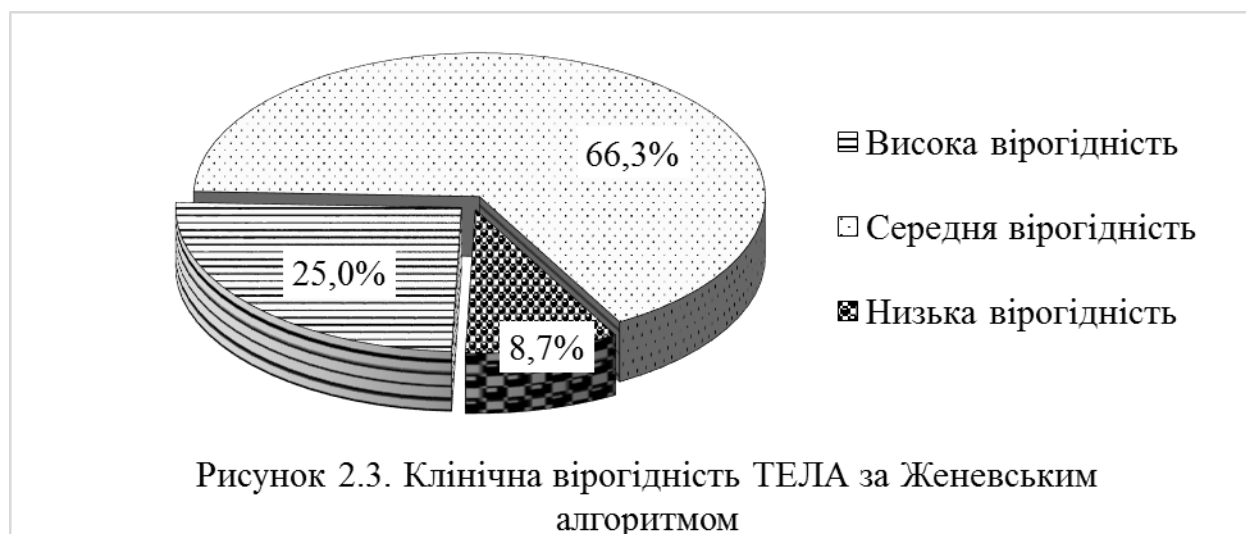
Примітки: ¹⁾ – старше за 60 років;

²⁾ – індекс маси тіла > 30 кг/м²;

Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

Під час обстеження була проведена оцінка клінічної вірогідності ТЕЛА

за переглянутим Женецьким алгоритмом (рис. 2.3.), у 69 (66,3%) пацієнтів констатована середня вірогідність, висока та низька вірогідність встановлена у 26 (25%) та 9 (8,7%) пацієнтів відповідно [99].



У групі хворих на гостру ТЕЛА спостерігались наступні клінічні симптоми (таблиця 2.3.): задишка та кашель турбували 99 (95,2%) та 39 (37,5%) хворих відповідно, на момент госпіталізації постійний біль за грудиною та біль в грудях, пов'язаний з фазами дихання відчували 45 (43,3%) та 18 (17,3%) хворих відповідно, стійка гіпотензія та ознаки тромбозу вен нижніх кінцівок були зареєстровані у 37 (35,6%) та 61 (58,7%) хворого відповідно, у 17 (16,3%) хворих була зафіксована раптова втрата свідомості, лихоманка, кровохаркання та ціаноз відмічались у 14 (13,5%), 10 (9,6%) та 9 (8,7%) хворих відповідно.

Таблиця 2.3.

Клінічні симптоми у групі всіх обстежених хворих на гостру ТЕЛА

Показник	Значення
1	2
Задишка	99 (95,2)
Ознаки ТГВ	61 (58,7)
Біль в грудях (загрудинний)	45 (43,3)
Кашель	39 (37,5)
Стійка гіпотензія ¹⁾	37 (35,6)

Продовження таблиці 2.3.

1	2
Біль в грудях (плевральний)	18 (17,3)
Непритомність	17 (16,3)
Лихоманка ²⁾	14 (13,5)
Кровохаркання	10 (9,6)
Ціаноз	9 (8,7)

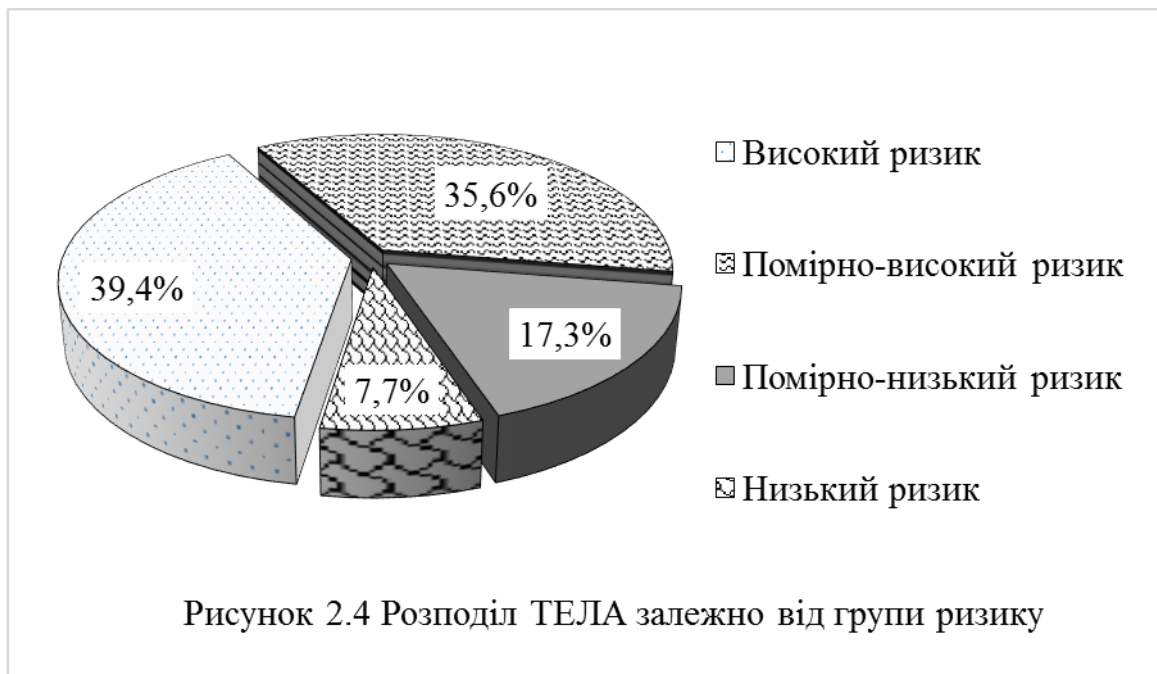
Примітки:

1) – зниження САТ менш ніж 90 мм. рт. ст.;

2) – бодай одноразове підвищення температури тіла вище 38,5 С.

Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

Усі обстежені хворі були розподілені за ступенем ризику ранньої смерті від ТЕЛА (рис. 2.4.): високий ризик встановлено у 41 (39,4%) хворого, помірно-високий ризик – у 37 (35,6%), група помірно-низького та низького ризику склала 18 (17,3%) та 8 (7,7%) пацієнтів відповідно [22].



Патологічні зміни на ЕКГ були виявлені у переважній більшості хворих

на ТЕЛА. Феномен Q III – S I спостерігали у 41 (39,4%) хворих, ознаки перевантаження ПШ та P-pulmonale у 62 (59,6%) та 12 (11,5%) пацієнтів, відповідно [6]. У 19 (18,3%) хворих була зареєстрована ФП, яка була встановлена згідно до рекомендацій ESC/EACTS (2016) [23].

У 66 (63,4%) хворих було встановлено зниження ШКФ за формулою MDRD менше за 60 мл/хв/1,73 м², серед них у 11 (16,7%) пацієнтів ШКФ була менше за 30 мл/хв/1,73 м² [142].

Клінічні ознаки ТГВ спостерігали у 61 (58,7%) пацієнта. Водночас при проведенні ДУЗС ознаки тромбозу у венах нижніх кінцівок були виявлені у 76 (73,8%) хворих, з них у 21 (27,6%) випадках на рівні загальної стегнової вени, у 44 (57,9%) – підколінної вени та у 11 (14,5%) хворих на рівні вен гомілок. У 1 (1,0%) – ізольований односторонній тромбоз вен верхніх кінцівок; одностороннє ураження зареєстроване у 61 (80,3%) пацієнтів та двостороннє – у 15 (19,7%) [158, 170].

Таблиця 2.4.

Показники ДУЗС вен нижніх кінцівок у обстеженій групі хворих

Показник	Значення
Рівень стегнових вен	21 (27,6)
Рівень підколінних вен	44 (57,9)
Рівень вен гомілок	11 (14,5)
Тромбоз вен однієї кінцівки	61 (80,3)
Тромбоз вен обох кінцівок	15 (19,7)
Тромбозу не виявлено	28 (26,2)

Примітка: Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%).

За даними МКТ-ангіографії ЛА (таблиця 2.5.), яка була проведена всім без винятку хворим на гостру ТЕЛА, було встановлено, що у 7 (6,7%) хворих на рівні біфуркації легеневого стовбура (ЛС) локалізувався тромб-вершник, у 31 (29,8%) пацієнтів дефекти контрастування відмічались у обох легених

артеріях (ЛА) з їх частковою оклюзією, у 47 (45,2%) – у більшості лобулярних та деяких сегментарних гілках ЛА, у 19 (18,3%) хворих ураження носило сегментарний характер.

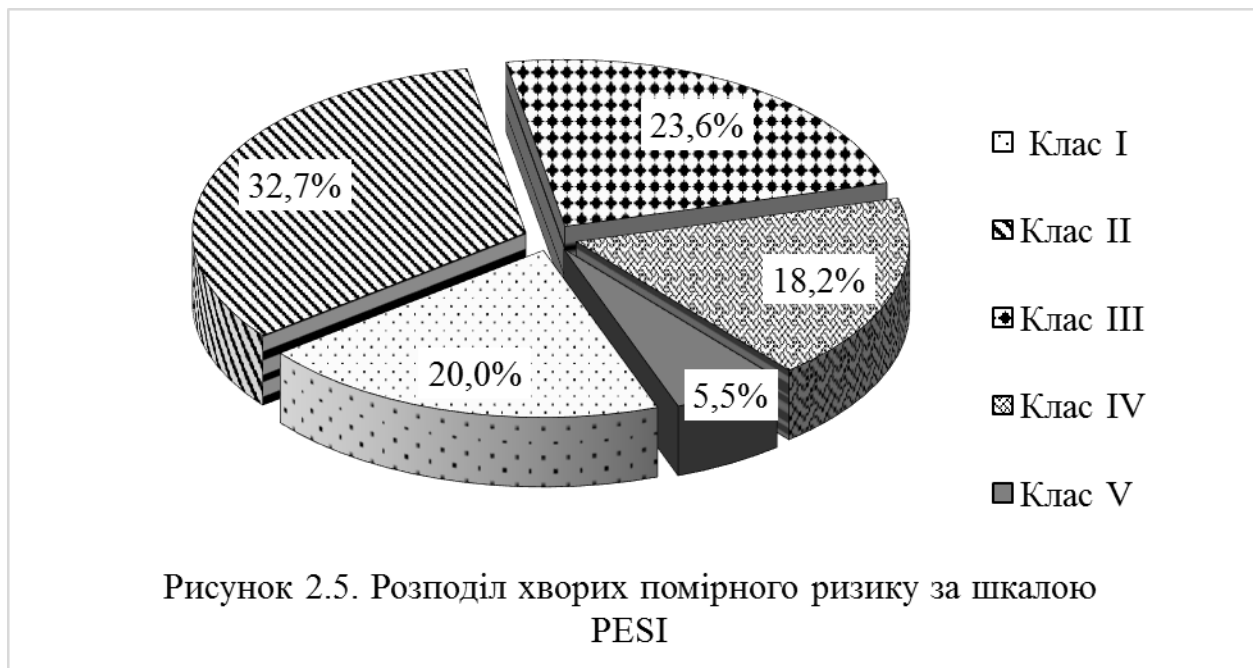
Таблиця 2.5.

Характер розповсюдження ураження за даними МКТ-ангіографії ЛА

Показник, мм	Значення
Тромб ЛС	7 (6,7%)
ТЕЛА обох ЛА з їх частковою оклюзією	31 (29,8%)
ТЕЛА лобулярних гілок ЛА	47 (45,2%)
ТЕЛА однієї лобулярної гілки ЛА та сегментарних гілок	19 (18,3%)

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

Проведено прогностичний аналіз хворих помірного ризику за оригінальною шкалою PESI (рис. 2.5): клас I склав 11 (20,0%) хворих, клас II – 18 (32,7%), клас III – 13 (23,6%), клас IV – 10 (18,2%), клас V – 3 (5,5%) хворих відповідно [55].



Групу контролю склали 15 співставних за віком, статтю, наявністю

супутньої патології осіб без жодних ознак ДфПШ та легеневої гіпертензії будь-якої етіології, у яких гостра ТЕЛА була виключена за результатами проведеної МКТ-ангіографії ЛА (таблиця 2.6.). За головними показниками клінічної характеристики групи обстежених хворих та контролю статистично не відрізнялись.

Таблиця 2.6.

Клінічна характеристика групи контролю (n=15)

Показник	Значення
Середній вік, роки	58,7±9,8
Чоловіки	8 (53,3)
Жінки	7 (46,7)
Супутня патологія	
ІХС	5 (33,3)
АГ	11 (73,3)
ЦД	1 (6,7)

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення (M±σ).

2.2. Методи дослідження

Комплексне обстеження хворих включало вивчення скарг хворих та анамнезу захворювання, фізикальне обстеження, а також лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Дослідження проводили в кардіологічному відділенні № 2 КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні № 8» (ліцензія серія АГ № 600189 Міністерства охорони здоров'я України, з 24 травня 2012 р., акредитаційний сертифікат № 0112 з 26 грудня 2012 р. по 26 грудня 2015 р., № 0261 з 11 січня 2016 р. по 11 січня 2019 р.), що є клінічною базою кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України. Лабораторну діагностику проводили у лабораторії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №8»

(свідоцтво про атестацію № 100-339/2015, чинне до 13 грудня 2018 р.)
 Функціональні дослідження проведені у відділенні функціональної та
 ультразвукової діагностики КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №8»
 (свідоцтво про атестацію № 001324, чинне до 26 грудня 2018 р.).

2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження

Загальноклінічні методи обстеження включали: збір скарг пацієнта та анамнезу захворювання, об'єктивний огляд та фізикальне обстеження, оцінку клінічної вірогідності ТЕЛА за переглянутим Женевським алгоритмом (оригінальна версія) [99], стратифікацію раннього ризику смерті від ТЕЛА [22]. Прогноз хворих помірного ризику був додатково оцінений за шкалою індексу важкості ТЕЛА PESI (оригінальна версія) [55].

Вимірювали масу тіла та зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2}$$

де: m – маса тіла в кілограмах; h — зріст в метрах.

Дані інтерпретували згідно рекомендації ВООЗ [4]: норма: 18,5 – 24,9 кг/м²; надлишкова маса тіла: 25 – 29,9 кг/м²; ожиріння I ст.: 30 – 34,9 кг/м²; ожиріння II ст.: 35 – 39,9 кг/м²; ожиріння III ст.: 40 та більше кг/м².

Лабораторні методи дослідження

Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали натщесерце, в період з 8 до 10 години ранку. Кров набирали з ліктьової вени з мінімальним тиском джгута шляхом малотравматичної венепункції короткою голкою із широким просвітом, самопливом у скляну пробірку з попередньо внесеними до неї реагентами. Сироватку крові для дослідження отримували центрифугуванням цільної крові при 4000 обертів на хвилину протягом 20 хвилин.

Визначення у крові маркера пошкодження міокарда тропоніну І проводилося імунохемілюмінісцентним методом за допомогою аналізатора Tosoh AIA2000, Японія.

Визначення рівня креатиніну проводили кінетичним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400, (Horiba ABX, Франція), визначали ШКФ розрахунковим методом за формулою MDRD [142]:

$$\text{ШКФ MDRD} = 186,3 \times (A^* \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times 0,742 B^* \times 1,21 B^*$$

де A^* – креатинін в мкмоль/л, B^* – коефіцієнт для жінок, B^* – коефіцієнт для людей негроїдної раси.

Рівень фібриногену визначали коагулометричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Sysmex CA 1500 (Японія).

Визначення рівня тромбоцитів проводили методом потокової цитофлуориметрії з використанням лазерних напівпровідників і гідродинамічного фокусування за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора ABX Pentra DF 120 (Horiba ABX, Франція).

Вищезазначені лабораторні показники оцінювали у першу добу перебування у стаціонарі.

МНВ визначали з використанням тромбопластину (Thromboplastin-SI, Human, Австрія) з міжнародним індексом чутливості (МІЧ) 1,1 (за паспортом) на автоматичному коагулометрі Sysmex CA 1500 (Японія). Розрахунок МНВ проводили зведенням в ступінь МІЧ відношення протромбінового часу (ПТЧ) пацієнта до ПТЧ контрольної плазми (Control Plasma Normal, Lot 24675):

$$\text{МНВ} = \left(\frac{\text{ПТЧ пацієнта}}{\text{ПТЧ контрольної плазми}} \right)^{\text{МІЧ}}$$

2.2.2. Інструментальні методи дослідження.

ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографічному комплексі КардіоЛаб 2000.

ЕхоКГ проводили усім хворим у першу та на 10 добу перебування в стаціонарі та через три місяці динамічного спостереження. Дослідження проводили на апараті «Acuson X2000» (Siemens, Німеччина) ехоімпульсним методом в двовимірному режимі з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц і кутом сканування 80° за стандартним протоколом [61, 93, 94].

Візуалізацію серця здійснювали по довгій осі в парастернальній позиції, по короткій осі на рівні аортального та мітрального клапанів, папілярних м'язів та верхівкових сегментів, у апікальних дво- та чотирьохкамерній, субкостальній та супрастернальній позиціях, в положенні пацієнта лежачи на лівому боці з синхронізованою ЕКГ від кінцівок [61, 93, 94]. Вимірювали розміри лівого (ЛП) та правого передсердя (ПП), розміри ПШ, кінцевий систолічний (КСРЛШ) та діастолічний (КДРЛШ) розміри ЛШ. Об'ємні показники ЛШ (КДОЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, мл та КСОЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ, мл) визначали за допомогою біпланового методу дисків в модифікації Сімпсона [121]. На підставі визначення об'ємних показників обчислювали ударний об'єм ЛШ, як різницю між кінцево-діастолічним та кінцево-систолічними об'ємами, та розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, як відношення ударного об'єму до кінцево-діастолічного об'єму, у відсотках.

Оцінювали ознаки перевантаження ПШ, які визначали, як діаметр ПШ більший за 30 мм в парастернальній позиції або співвідношення розмірів ПШ до ЛШ більш ніж 1; та/або наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки (МШП); та/або час прискорення менший, ніж 90 мсек або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК) більший за 30 мм рт.ст. при відсутності гіпертрофії ЛШ; та/або наявність ознаки «60/60» – час прискорення в ЛА менший за 60 мсек, та градієнт тиску на ТК менший за

60, але більший 30 мм рт.ст.; та/або наявність ознаки Мак-Конела – нормо- або гіперкінезія апікального сегменту ПШ при наявності гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ [61, 84, 89, 93, 94].

СТЛА визначали за формулою Kitabatake A.

$$\log_{10}(\text{СТЛА}) = -2,8 * (AT/ET) + 2,4$$

де АТ – час прискорення кровотоку в вихідному тракті ПШ, ЕТ – час вигнання крові з ПШ [84].

2D-СТ-ЕхоКГ проводили усім хворим з синусовим ритмом у першу та 10 добу перебування в стаціонарі та через три місяці проведення АКТ на апараті «Acuson X2000» (Siemens, Німеччина). З метою оцінки деформаційних характеристик міокарда реєстрували 4-камерне зображення в апікальній позиції у вигляді відеокліпу динамічної роботи серця. Проводили оцінювання повного серцевого циклу шляхом усереднення щонайменше 3 послідовних серцевих циклів. Комп'ютерний аналіз ґрунтувався на обробці цифрового сигналу динамічного зображення серця з частотою від 40 до 64 кадрів/сек з використанням програмного забезпечення Syngo® Velocity Vector Imaging™ Technology.

В апікальній 4-камерній позиції вибирали стартове зображення в кінці діастолі з задовільною візуалізацією меж епікарду та ендокарду. У зображеннях кожного пацієнта трасували рівновіддалені точки від меж ендо- та епікарду у вигляді послідовності точок у напіваавтоматичному режимі з візуальною корекцією лікарем-оператором [64, 165]. Розставляли не менше 15 точок у середині товщі міокарда ПШ та МШП, починаючи від лівого кута фіброзного кільця трикуспідального клапана і далі до протилежної стінки, щоб отримати поділ на шість сегментів. В чотирикамерній позиції з апікального доступу виділяли базальний перегородковий (БПС), середній перегородковий (СПС), апікальний перегородковий (АПС), апікальний правошлуночковий (АПшС) середній правошлуночковий (СПшС) та базальний правошлуночковий (БПшС) сегменти [94, 165]. Оцінювали показники деформаційних

характеристик міокарда в усіх шести сегментах для кожної позиції. Значення деформації і швидкості деформації міокарда реєстрували в графічному та цифровому форматах [64, 94, 165].

Оцінювали ступінь деформації (стрейн) або показник, що оцінює величину зміни довжини аналізованого сегмента відносно його початкового розміру у відсотках [61, 94, 108]. Рівняння ступеню деформації (ϵ) виражається формулою:

$$\epsilon = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

де l – довжина об'єкта після деформації, а l_0 – початкова довжина об'єкта.

Відповідно до анатомічної будови шарів міокарда розрізняли наступні види деформації: поздовжню, циркулярну та радіальну [93, 165]. Залежно від напрямку деформації, при подовженні або потовщенні значення є позитивним, в той час як при вкороченні або потоншенні значення є негативним. Поздовжня та циркулярна деформація відображає систолічне вкорочення міокардіальних волокон та має негативні значення, а радіальна – являє собою систолічне потовщення відповідних волокон і характеризується позитивними величинами [64, 93, 165].

Показник глобального стрейну ПШ обчислювали методом середнього арифметичного ступенів поздовжньої деформації кожного з трьох сегментів (апикального, середнього та базального) вільної стінки ПШ.

$$\text{ГС ПШ} = \frac{\text{Стрейн АПрС} + \text{Стрейн СПрС} + \text{Стрейн БПрС}}{3}$$

Визначали швидкість деформації або швидкість, з якою відбувається деформація в одиницю часу (с^{-1}) [93, 108, 165]:

$$SR = \frac{Va - Vb}{d}$$

де Va і Vb – миттєві значення швидкості руху міокарда в точках а і б;

відстань d визначає взаємну віддаленість обох точок вимірювання швидкості у певний момент.

Власне швидкість деформації, так само як і ступінь деформації, дає можливість оцінити величину локальної деформації міокарда. Експериментальні дослідження встановили, що швидкість деформації менш залежна від зміни навантаження міокарда, ніж ступінь деформації. Проте, оскільки сигнал швидкості деформації має більше «шуму» та складніше відтворюється, більшість клінічних досліджень використовують вимірювання деформації. [93, 108, 165].

Визначали СФВ стосовно кожного сегменту (рис. 2.6.).

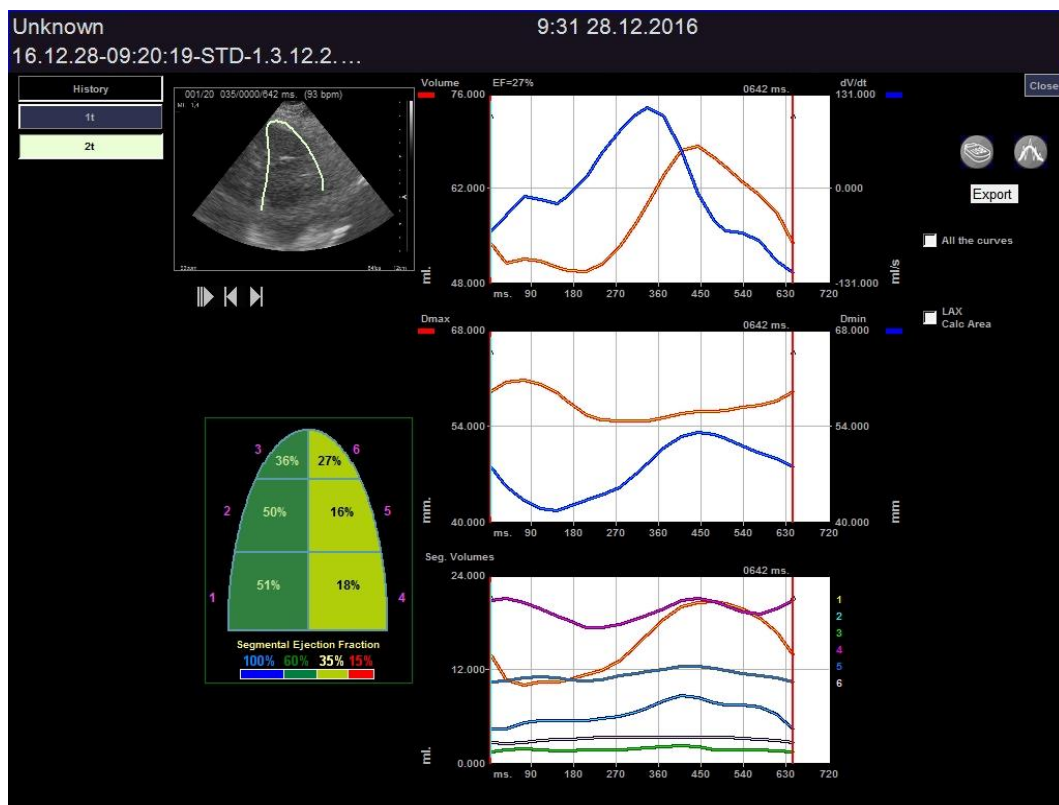


Рисунок 2.6. Апікальна 4-камерна позиція. Трасування ендокардіальних і епікардіальних меж. Графіки обчислення сегментарної фракції викиду.

Для кожного сегмента в автоматичному режимі обчислювали повздовжню (скорочення, що направлене від базальних відділів до верхівки серця) та

радіальну (скорочення, що спостерігається в площині короткої осі) швидкість руху, ступінь повздовжньої деформації відносно його початкового розміру, визначали швидкість повздовжньої деформації, а також проводили оцінку повздовжнього та радіального зміщення під час серцевого циклу відносно їх початкового положення [61, 94, 165].

Показники приведені у вигляді векторів, доданих на двовірному зображенні (рис. 2.7.).



Рисунок 2.7. Апікальна 4-камерна позиція. Трасування ендокардіальних і епікардіальних меж. Графіки обчислення повздовжньої швидкості руху кожного сегмента

МКТ-ангіографію ЛА проводили в терміні від декількох годин до 14 діб до включення хворих в дане дослідження, на комплексі Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з використанням внутрішньовенного контрастування Томогексол-350, 50 мл [72]. Контрастний препарат вводили болюсом в кубітальну вену за допомогою автоматичного

ін'єктора зі швидкістю 3 мл/сек. У зону сканування входила вся грудна клітка. Затримку сканування встановлювали автоматично за програмою Bolus tracking (автоматичне розпізнавання щільності контрасту) з установкою тригера на стовбурі легеневої артерії (150 ед.Н). Дослідження проводили в положенні пацієнта лежачи на спині, сканування проходило в краніокаудальному напрямку з затримкою дихання.

Ознаками ТЕЛА за даними МКТ-ангіографії ЛА було знаходження дефектів контрастування, що частково та/або повністю перекривали просвіт бодай однієї з гілок легеневої артерії. Ознаками дисфункції ПШ вважали збільшення кінцево-діастолічного діаметру ПШ порівняно з діаметром ЛШ зі співвідношенням ПШ/ЛШ більше за 0,95. Проводили кількісну оцінку діаметрів ЛС та легених артерій з метою оцінки легеневої гіпертензії та визначали характер розповсюдження ураження гілок [72].

ДУЗС у режимі сканування проводили у першу добу перебування у стаціонарі, при підозрі на рецидив ВТЕ, а також при рецидиві ТЕЛА. Дослідження виконували на апараті «S20Pro» в положенні лежачи хворого на спині, на животі а також стоячи. Для дослідження вен стегна, підколінних, великої та малої підшкірних вен, а також вен гомілки, використовували лінійний датчик з частотою 5-15 МГц, для візуалізації нижньої порожнистої вени та клубових вен використовували конвексний датчик з частотою 3,5 МГц.

При скануванні нижньої порожнистої вени, здухвинних, стегнових вен, великої підшкірної вени та вен дистальних відділів нижніх кінцівок пацієнт знаходився у положенні лежачи на спині. Дослідження підколінних вен, малої підшкірної вени та вен верхньої третини гомілки проводили в положенні лежачи на животі, з постановою стопи на носок для забезпечення розслаблення задньої групи м'язів гомілки і стегна [7, 9]. Сканування починали в поперечній площині, для виключення наявності флотуючої голівки тромбу. Ультразвуковими критеріями флотуючого тромбу вважали: візуалізація верхівки тромбу з наявністю вільного простору між нею та стінкою вени та/або обертальні рухи верхівки тромбу та/або поява вільного простору між верхівкою

тромбу та стінкою вени при виконанні дихальної проби та/або огинаючий тип кровотоку при кольоровому доплерівському картуванні та/або наявність спонтанного контрастування кровотоку при спектральній доплерографії. У разі відсутності флотування верхівки тромбу, компресійну пробу датчиком проводили посегментно у краніокаудальному напрямку [9, 49]. Поздовжнє сканування вен використовували для локації анатомічного злиття вен.

Використовували три режими для дослідження вен нижніх кінцівок. В В-режимі оцінювали діаметр вени, колабування стінок, просвіт та наявність клапанів. У режимі енергетичної доплерографії виявляли фарбування просвіту вени та наявність турбулентних потоків. У режимі спектральної доплерографії визначали фазність кровотоку.

У положенні пацієнта лежачи на спині в області пахової зв'язки візуалізували загальну стегнову вену, нижче пахової зв'язки – сафено-феморальне сполучення загальної стегнової і великої підшкірної вен. При переміщенні датчика вниз визначали злиття проксимального відділу глибокої стегнової вени і стегнової вени в загальну стегнову вену. Досліджували стегнову вену на всьому протязі по передньо-медіальній поверхні стегна, підколінну вену – з області підколінної ямки. Передні великогомілкові вени сканували на передньо-латеральній поверхні гомілки, між великої та малої гомілковими кістками. Задні великогомілкові вени візуалізували з передньо-медіального доступу по краю великогомілкової кістки. Малою гомілкові вени виявляли з того ж доступу, що і задні великогомілкової вени, при зміщенні датчика ближче до литкового м'яза. Дослідження великої підшкірної вени проводили від сафено-феморального соустя до рівня медіальної кісточки по передньо-медіальній поверхні стегна і гомілки. Починаючи від рівня Ахіллового сухожилля сканували малу підшкірну вену по середній лінії гомілки до підколінної вени. Обстеження нижньої порожнистої вени починали з проксимального відділу, від правого передсердя, зміщуючи датчик дистально по ходу вени, простежували на всьому протязі. Для візуалізації клубових вен датчик послідовно розміщували над проекцією правих і лівих судин. Для більш

детальної оцінки нижньої порожнистої вени і лівих клубових вен дослідження доповнювали поворотом хворого на лівий бік. Аналіз функціонування клапанного апарату проводили з застосуванням проб Вальсальви на стегні та компресійних проб Сігела на гомілці. Основним ультразвуковим критерієм виявлення венозного тромбозу була нездатність стиснення просвіту вени при легкому (10 дин/см^2) натискуванні датчика та/або втрата фазової структури кровотоку з появою безперервної позитивної відповіді при компресійних пробах [7, 9, 158, 170].

2.2.3. Методи лікування

Згідно до рекомендацій ESC 2014, 45 (42,3%) пацієнтам з ТЕЛА високого ризику та помірно-високого ризику з нестабільною гемодинамікою провели ТЛТ, з них 9 (20%) хворим тромболітик вводили двічі [22]. У 34 (75,6%) хворих тромболітичним агентом була стрептокіназа, у 11 (24,4%) застосували альтеплазу. Час до початку АКТ у середньому склав $12,3 \pm 0,05$ доби. Пацієнтам була призначена стандартна медикаментозна терапія, що представлена у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7.

Медикаментозна терапія у групі всіх обстежених хворих

Препарат	Значення
1	2
Тромболізис	45 (43,3)
Стрептокіназа	34 (75,6)
Альтеплаза	11 (24,4)
Еноксапарин	79 (76,0)
Варфарин	47 (45,2%)
Ривароксабан	57 (54,8%)
іАПФ	28 (26,9)
Амлодипін	17 (16,3)

Продовження таблиці 2.7.

1	2
Сартани	34 (32,7)
Ділтiazем	25 (24,0)
Антагоністи альдостерону	38 (36,6)
Тіазидоподібні діуретики	8 (7,7)
Петльові діуретики	27 (26,0)
β -блокатори	41 (39,5)
Івабрадин	20 (19,2)
Статини	50 (48,1)
Дігосин	10 (9,6)
Аміодарон	13 (12,5)
Силденафіл	10 (9,6)
Антибіотики	49 (47,1)
Біофлавоноїди	31 (29,8)

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%).

Після проведеної ТЛТ, до початку терапії ривароксабаном, хворі отримували еноксапарин протягом 5 діб. Варфарин на тлі введення еноксапарину був призначений на другу добу після ТЛТ. Пацієнтам, яким не проводили ТЛТ, одразу призначали або ривароксабан, або варфарин на тлі введення еноксапарину. Ривароксабан отримали 57 (54,8%) пацієнтів, варфарин – 47 (45,2%) хворих. Ривароксабан призначали 15 мг двічі на добу протягом 21 дня, потім 20 мг на добу. Титрування дози варфарину проводили на тлі призначення еноксапарину у дозі 1 мг/кг двічі на добу до досягнення цільового значення МНВ протягом двох діб поспіль. При необхідності (ШКФ менше ніж 40 мл/хв/1,73м² та вік старше за 75 років) доза еноксапарина була скорегована.

Дизайн дослідження наведено на рисунку 2.8.

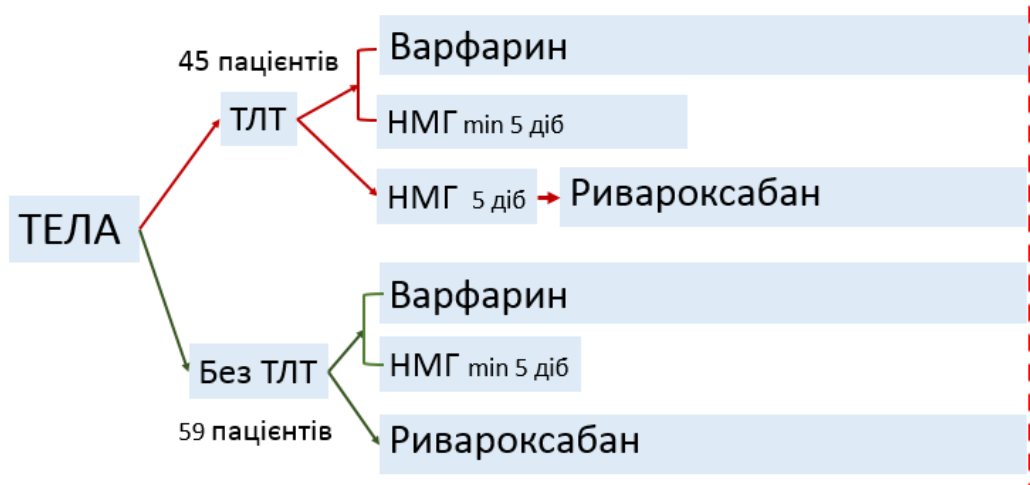


Рисунок 2.8. Дизайн дослідження

Тривалість АКТ щонайменше склала 3 місяці, середній термін $4,2 \pm 0,9$ місяців. Пацієнтам, що приймали варфарин, рівень МНВ визначали не рідше одного разу на 2 тижні, утримання показника в межах терапевтичного діапазону склав 81,9%. У всіх пацієнтів проводили розрахунок комплаєнсу, як відсоток фактично прийнятого препарату до розрахованої належної кількості, що склав у групі варфарину 94,8% та у групі ривароксабану 96,4%.

2.2.4. Кінцеві точки дослідження

Кінцевими точками дослідження були серцево-судинна смерть, рецидив венозного тромбозу та кровотеча. Рецидив ВТЕ після індексної госпіталізації визначали як виявлення ознак венозного тромбозу за даними ДУЗС та/або МКТ-ангіографії ЛА. Ризик виникнення кровотечі у хворих на гостру ТЕЛА розраховували за шкалою VTE-BLEED, яка наведена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8.

Шкала VTE-BLEED

Показник	Бали
1	2
Пацієнти чоловічої статі з неконтрольованою АГ	1
Активний рак	2
Анемія	1,5

1	2
Кровотечі в анамнезі	1,5
Порушення функції нирок (ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73 м ²)	1,5
Вік 60 років або старше	1,5

Кількість балів більше за 2 була асоційована з високим ризиком кровотеч у хворих на ВТЕ, що знаходилися на стабільній АКТ [85, 86].

Оцінку тяжкості кровотеч проводили за шкалою ТІМІ [107]. Критеріями важкої або великої кровотечі були внутрішньочерепні кровотечі, тампонада серця або будь-які видимі кровотечі (у т. ч. виявлені за допомогою різних методів візуалізації) зі зниженням рівня гемоглобіну більш ніж на 50 г/л або гематокриту на 15% та більше, а також випадки, коли кровотечу було визнано причиною смерті. Помірні кровотечі вважалися такими, якщо відбувалося зниження рівня гемоглобіну від 50 до 30 г/л, або гематокриту на 10% та більше (або на 40 г/л та 12% відповідно при відсутності видимої крововтрати). Мінімальну кровотечу встановлювали за відсутності вищезгаданих критеріїв.

2.2.5. Методи статистичної обробки отриманих даних

Показники, які були отримані під час дослідження, зберігали у цифровій базі даних, побудованій за допомогою програми Microsoft Office Excel 2013. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, США). Для визначення характеру розподілу отриманих даних використовували критерій Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса. Категорійні змінні наведені як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Для порівняння середніх двох незалежних вибірок використовували Mann-Whitney U-test або t-критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням точного критерія Фішера або з використанням критерія χ^2 Пірсона з поправкою Йетса для малих вибірок. Для усіх видів

аналізу відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між показниками, що вивчали, проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти – Бета та звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Для оцінки діагностичної значущості (співвідношення чутливість/специфічність) була побудована характеристична крива (ROC-крива). Як критерій діагностичної значущості розраховували площу під ROC-кривою. Для визначення оптимального порогу відсікання вибрали критерій «максимальної сумарної чутливості та специфічності». Як інтегральний показник прогностичної цінності отриманих даних в діагностуванні, розраховували площу під ROC-кривою (AUC). Модель вважали адекватною при площі під кривою $> 0,5$ при значенні $p < 0,05$. Значення AUC 0,5 – 0,6 оцінювали як низьку, 0,6 – 0,7 – задовільну, 0,7 – 0,8 – добру, та більше, ніж 0,8 – як відмінну прогностичну значимість методу діагностики [50, 60].

Для визначення впливу типу АКТ на розвиток кровотеч у хворих на гостру ТЕЛА залежно від методу лікування проводили аналіз виживання цих груп за Капланом-Майером з побудовою кумулятивних кривих [2, 19]. Оцінку вірогідності моделей проводили за тестами Вілкоксона-Пето, Гехана-Вілкоксона, Кокс-Мантела, Лог-ранговим критерієм та F- критерієм Кокса. Розбіжності між кумулятивними кривими груп, що порівнювали, вважали статистично значимими при $p < 0,05$ за критеріями Вілкоксона-Пето, Гехана-Вілкоксона, Кокс-Мантела, Лог-ранговим критерієм та F- критерієм Кокса [2, 19].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА КОРОТКОСТРОКОВИЙ ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

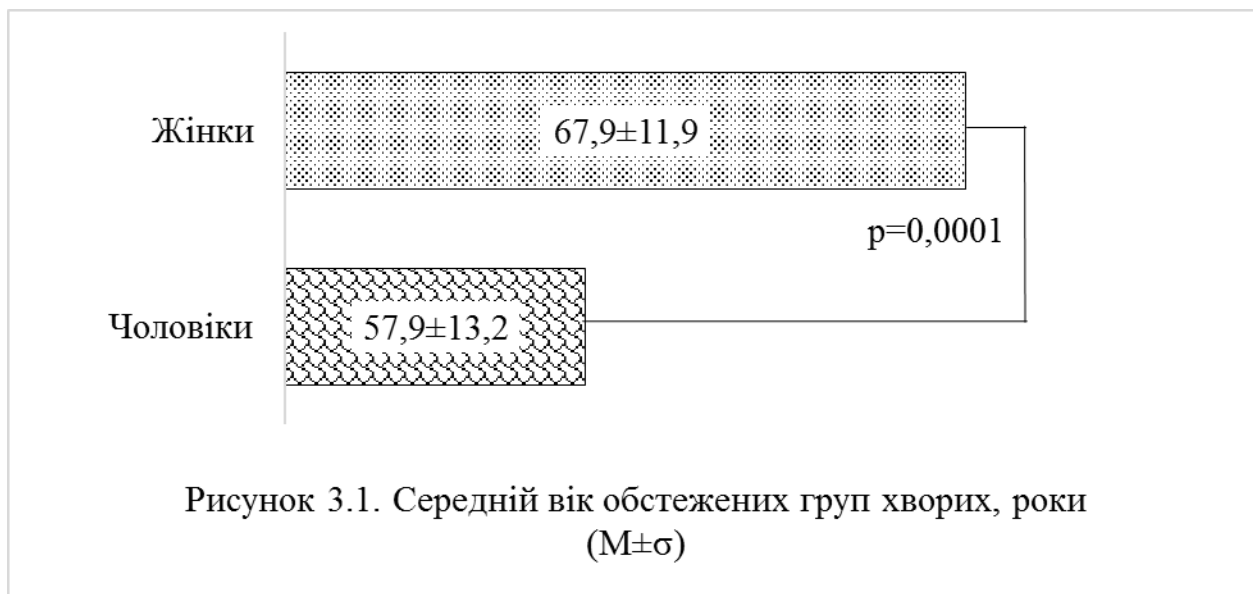
За останні роки в світі накопичено величезний досвід щодо ВТЕ та ТЕЛА, за допомогою численних епідеміологічних досліджень постійно поповнюється коло ФР виникнення ВТЕ [3, 22, 23, 43, 71]. Отримання беззаперечних доказів, що доцільне призначення антикоагулянтів в два-три рази знижує ймовірність розвитку тромбоемболічних ускладнень, призвело до кардинального перегляду стратегії лікування і тактики ведення хворих з ВТЕ та ТЕЛА за останні роки, що зменшило летальність серед пацієнтів до 2 – 8% [82, 131, 122].

У зв'язку з цим існує реальна можливість поліпшення якості життя пацієнтів та збільшення її тривалості шляхом своєчасного проведення заходів профілактики щодо ФР розвитку тромбоемболії. Значну увагу цьому аспекту приділяється в Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування ТЕЛА, в національних клінічних рекомендаціях з діагностики, лікування та профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень [3, 22, 23].

Проте відомо, що поширеність традиційних ФР може істотно змінюватися з плином часу навіть в межах однієї популяції, що обумовлює доцільність постійного моніторингу їх внеску у розвиток та перебіг ВТЕ. Вельми актуальним стає створення і забезпечення функціонування у межах країни єдиної системи обліку пацієнтів з ВТЕ з метою виявлення закономірностей клінічного перебігу та прогнозу, узагальнення даних по наявності у них ФР, заходів лікування та профілактики, що застосовувались. Існує необхідність створення національних реєстрів для оптимізації уніфікованих та створення на їхній основі локальних протоколів з ведення хворих на ВТЕ.

У зв'язку з цим метою даного фрагменту роботи було вивчити гендерні особливості клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників, які пов'язані з короткостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА.

У відповідності до поставленої мети, усі обстежені хворі були розподілені на дві групи: до I групи ввійшли 52 чоловіка (50%), до II – 52 жінки (50%). При порівняльному аналізі встановлено, що у групі жінок середній вік становив $67,9 \pm 11,9$ років та був достовірно більшим, ніж у чоловіків $57,9 \pm 13,2$ років, $p=0,0001$ (рис. 3.1.), що співпадає з даними італійського когортного дослідження, у якому середній вік жінок був також достовірно більшим [126]. Тоді як Silverstein M. та співавт. у ретроспективному когортному дослідженні, що включало більше ніж 2 тисяч спостережень, не встановили відмінностей за віком між чоловіками та жінками з гострою ТЕЛА [145].



Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих залежно від статі наведена у таблиці 3.1. Встановлено, що рецидиви ТЕЛА вірогідно частіше зустрічалися в групі чоловіків, ніж у жінок: 14 (26,9%) проти 5 (9,6%), $\chi^2=5,22$, $p=0,04$. Однак у дослідженні Worcester DVT Study асоціацію за статтю з частоти виникнення рецидивів ВТЕ та ТЕЛА не встановлено [73]. Хворі I групи вірогідно частіше, ніж у II скаржилися на плевральний біль: 13 (25,0%) проти 5 (9,6%), $\chi^2=4,30$, $p=0,04$. Також в групі чоловіків дещо частіше, ніж у жінок реєстрували лихоманку: 10 (19,2%) та 4 (7,8%), відповідно $\chi^2=2,96$, $p=0,08$. Це можна пояснити більшою часткою виявлення інфаркт-пневмонії при рентгенологічному обстеженні (16 (30,8%) у I групі проти 6 (11,6%) у II,

$\chi^2=5,76$, $p=0,02$). За іншими клініко-анамнестичними показниками групи обстежених хворих були статистично порівняними.

Таблиця 3.1.

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих.

Показник	Чоловіки, n=52	Жінки, n=52	χ^2 , p-level
Вперше виявлена ТЕЛА	38 (73,1)	47 (90,4)	2,20, p=0,1
ТЕЛА в анамнезі	14 (26,9)	5 (9,6)	5,22, p=0,04
Супутня патологія			
АГ	29 (55,8)	37 (71,9)	2,65, p=0,1
ІХС	19 (36,5)	25 (48,1)	1,42, p=0,2
ЦД	4 (7,7)	9 (17,3)	2,20, p=0,1
Клінічні дані обстежених хворих			
Задишка	50 (96,2)	49 (94,2)	0,21, p=0,7
Ознаки ТГВ	30 (57,8)	31 (59,6)	0,04, p=0,8
Плевральний біль	13 (25,0)	5 (9,6)	4,30, p=0,04
Загрудинний біль	23 (44,2)	22 (42,3)	0,04, p=0,8
Кашель	23 (44,2)	16 (30,8)	2,01, p=0,2
Гіпотензія	19 (36,5)	18 (34,6)	0,04, p=0,8
Непритомність	11 (21,2)	6 (11,6)	1,76, p=0,2
Лихоманка	10 (19,2)	4 (7,8)	2,96, p=0,08
Кровохаркання	6 (11,6)	4 (7,8)	0,44, p=0,5
Ціаноз шкіри	5 (9,6)	4 (7,8)	0,12, p=0,7
Стратифікація раннього ризику смерті від ТЕЛА у обстежених групах			
Високий	21 (40,4)	20 (38,5)	0,04, p=0,8
Помірно-високий	15 (28,8)	22 (42,3)	2,06, p=0,1
Помірно-низький	10 (19,2)	8 (15,4)	1,85, p=0,4
Низький	6 (11,5)	2 (3,8)	2,17, p= 0,2

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Аналіз поширеності факторів ризику виникнення ВТЕ (таблиця 3.2.) виявив, що у II групі достовірно частіше, ніж у I, зустрічалися такі чинники, як ожиріння (23 (44,2%) проти 13 (25%), $\chi^2=4,37$, $p=0,04$) та похилий вік (40 (76,9%) проти 24 (46,2%) $\chi^2=10,4$, $p=0,002$). Встановлено також, що розрахований показник ІМТ за формулою Кетле був вищим у групі жінок, ніж у чоловіків: $29,2\pm4,22$ кг/м² проти $27,5\pm5,77$ кг/м², $p=0,08$. Отримані дані співпадають з результатами кількох метаналізів, у яких доведений асоціативний зв'язок між основними серцево-судинними ФР (зокрема ожирінням та віком) та ВТЕ [24, 114]. За іншими чинниками ризику групи обстежених хворих були статистично порівняними.

Таблиця 3.2.

Поширеність факторів ризику виникнення ВТЕ у групах обстежених хворих

Показник	Чоловіки, n =52	Жінки, n =52	χ^2 , p-level
1	2	3	4
Похилий вік	24 (46,2)	40 (76,9,6)	10,4, $p=0,002$
Ожиріння	13 (25)	23 (44,2)	4,25, $p=0,04$
Перелом шийки стегна або кінцівки	1 (1,9)	1 (1,9)	$p=1,0$
Хіміотерапія	2 (3,8)	1 (1,9)	$p=1,0$
Попередня госпіталізація за 3 місяці	11 (21,2)	12 (23,1)	0,06, $p=0,8$
Тривале перебування в сидячому положенні	2 (3,8)	1 (1,9)	0,26, $p=0,6$
Варикозне розширення вен	25 (48,1)	29 (55,8)	0,62, $p=0,4$
Хронічна серцева та/або дихальна недостатність	17 (32,7)	14 (26,9)	0,41, $p=0,6$
Злоякісна пухлина	6 (11,6)	5 (9,6)	1,92, $p=0,1$
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі	31 (59,6)	25 (48,1)	1,39, $p=0,2$

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Тромбофілія	4 (7,7)	6 (11,5)	0,84, p=0,3
Ліжковий режим більше 3 днів	10 (19,2)	11 (21,2)	0,06, p=0,8

Примітки: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

Середній рівень ШКФ при проведенні порівняльного аналізу був достовірно нижчим у групі жінок, ніж у чоловіків: $45,0\pm 18,1$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ проти $60,4\pm 16,4$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$, $p=0,00003$ (таблиця 3.3). Водночас у хворих з рівнем ШКФ меншим за 60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ відмінностей між групами встановлено не було: 46 (88,5%) у II групі проти 28 (53,8) у I, $\chi^2=2,58$, $p=0,1$).

У роботі Altinsoy В. та співавт. доведена наявність зв'язку між порушенням функції нирок та короткостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА, та запропоновано використовувати ШКФ у якості додаткового прогностичного маркера для пацієнтів помірного ризику [26]. За іншими лабораторними показниками групи були статистично порівняними.

Таблиця 3.3.

Результати лабораторного обстеження хворих залежно від статі

Показник, ($M\pm\sigma$)	Чоловіки, n=52	Жінки, n=52	p-level
Тропонін I	$0,049\pm 0,07$	$0,043\pm 0,02$	0,6
Креатинін	$115,6\pm 30,6$	$120,0\pm 44,5$	0,3
ШКФ MDRD	$60,4\pm 16,4$	$45,0\pm 18,1$	0,00003

Примітка: дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

При порівняльному аналізі показників ЕхоКГ (таблиця 3.4.) встановлено, що розмір ПП у групі чоловіків був достовірно більшим ніж у групі жінок: $4,94\pm 0,9$ см проти $4,53\pm 0,6$ см, $p=0,01$. Вірогідним поясненням отриманих

результатів може бути більша частка рецидивів ТЕЛА у групі чоловіків ніж у жінок (див. табл. 3.1.). Розмір ПП більше за 6,0 був зареєстрований тільки у групі чоловіків з рецидивом ТЕЛА – 6 пацієнтів (11,5%). Інші показники внутрішньосерцевої гемодинаміки були статистично порівняними.

Таблиця 3.4.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у групах обстежених хворих

Показник, (М±σ)	Чоловіки, n =52	Жінки, n =52	p-level
ЛП, см	4,2±0,7	4,2±0,7	0,9
ПП, см	4,9±0,9	4,5±0,6	0,01
КДРЛШ, см	4,8±0,7	4,5±0,7	0,1
КСРЛШ, см	3,4±0,8	3,2±0,7	0,2
ПШ, см	3,5±0,8	3,3±0,7	0,3
ТМШП, см	1,0±0,1	1,0±0,1	0,6
ТЗСЛШ, см	1,0±0,1	1,0±0,2	0,4
ФВ, %	55,2±12,0	55,3±11,1	0,9
СТЛА, мм.рт.ст	56,7±19,6	54,2±13,5	0,4

Примітка: дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення (М±σ).

За даними МКТ-ангіографії ЛА (таблиця 3.5.) ураження дрібних гілок легеневої артерії достовірно частіше реєстрували у І групі обстежених, ніж у ІІ: 15 (28,8%) проти 5 (9,6%), $\chi^2=5,22$, $p=0,04$. Це логічно узгоджується з результатами рентгенологічного обстеження, згідно якого у групі чоловіків достовірно частіше, ніж у жінок виявляли інфаркт-пневмонії: 16 (30,8%) проти 6 (11,6%), відповідно, $\chi^2=5,76$, $p=0,02$. Також у групі жінок достовірно частіше, ніж у чоловіків не знаходили ніяких рентгенологічних ознак ТЕЛА: 39 (75,0%) проти 24 (46,2%), $\chi^2=9,06$, $p=0,003$.

Таблиця 3.5.

Показники результатів методів променевої діагностики органів грудної клітини залежно від статі

Показник, мм	Чоловіки, n =52	Жінки, n =52	p-level
Дані МКТ-ангіографії ЛА			
Діаметр ЛС	31,9±4,0	32,2±4,4	0,6
Діаметр ПЛА	25,3±3,6	25,8±4,1	0,5
Діаметр ЛЛА	24,0±2,8	24,7±3,9	0,3
Характер розповсюдження ураження за даними МКТ-ангіографії ЛА			
Тромб ЛС	1 (1,9)	6 (11,5)	3,83, p=0,1
ТЕЛА обох ЛА з їх частковою оклюзією	17 (32,7)	14 (26,9)	1,76, p=0,2
ТЕЛА лобулярних гілок ЛА	19 (36,5)	27 (51,9)	2,48, p=0,1
ТЕЛА однієї лобулярної гілки ЛА та сегментарних гілок	15 (28,8)	5 (9,6)	5,22, p=0,04
Дані рентгенологічного обстеження легень			
Показник, мм	Чоловіки, n =52	Жінки, n =52	p-level
Ознак ТЕЛА не виявлено	24 (46,2)	39 (75,0)	9,06, p=0,003
Ознаки ЦАЛГ	12 (23,0)	7 (13,4)	1,11, p=0,3
Ознаки інфаркт-пневмонії	16 (30,8)	6 (11,6)	5,76, p=0,02

Примітки: ПЛА – права легенева артерія, ЛЛА – ліва легенева артерія, ЦАЛГ – центральна артеріальна легенева гіпертензія. Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

При ДУЗС вен нижніх кінцівок (таблиця 3.6.) виявлено, що у I групі достовірно частіше реєстрували тромбоз вен однієї кінцівки, ніж у II: 36 (69,2%) проти 25 (48,0%), $\chi^2=4,80$, p=0,03, тоді як тромбоз вен обох кінцівок – у II групі, ніж у I: 16 (30,8%) проти 4 (7,8%), $\chi^2=3,82$, p=0,05.

Таблиця 3.6.

Показники ДУЗС вен нижніх кінцівок у обстежених групах хворих

Показник	Чоловіки, n =52	Жінки, n =52	χ^2 , p-level
Рівень стегнових вен	13 (25,0)	8 (15,4)	1,49, p=0,2
Рівень підколінних вен	23 (44,2)	21 (40,4)	0,16, p=0,6
Рівень вен гомілок	4 (7,8)	7 (13,5)	0,91, p=0,3
Тромбоз вен однієї кінцівки	36 (69,2)	25 (48,0)	4,80, p=0,03
Тромбоз вен обох кінцівок	4 (7,8)	11 (21,2)	3,82, p=0,05
Тромбозу не виявлено	12 (23,0)	16 (30,8)	0,78, p=0,3

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

При аналізі призначеного медикаментозного лікування обидві групи були статистично порівняними (таблиця 3.7.), за виключенням більш частого застосування амлодипіну в групі жінок, ніж у чоловіків: 13 (25%) проти 4 (7,7%), $\chi^2=5,73$, p=0,03, ривароксабан у дозі 30 мг частіше використовували у I групі, ніж у II: 22 (42,3%) проти 13 (25%), $\chi^2=4,37$, p=0,04).

Отримані дані логічно узгоджуються з наявними рекомендаціями ведення хворих з коморбідними станами: призначення амлодипіну було більш частим у жінок, в цій групі частіше, ніж у чоловіків реєстрували ізольовану систолічну системну артеріальну гіпертензію: 8 (15,4%) проти 3 (5,8%), відповідно, $\chi^2=2,06$, p=0,20), при якій антагоністи кальцію є препаратами першої лінії. Більш часте призначення чоловікам ривароксабану в дозі 30 мг/добу можна пояснити тим, що у жінок частіше реєстрували зниження ШКФ менше за 30 мл/хв/1,73м²: 14 (26,9%) проти 4 (7,6%), відповідно, $\chi^2=4,77$, p=0,03. За таких умов ривароксабан не може бути призначений у дозі 30 мг/добу. (див. табл. 3.1.).

Аналіз медикаментозної терапії у групах обстежених хворих

Показник	Чоловіки, n =52	Жінки, n =52	χ^2 , p-level
Час до початку АКТ	12,8±9,9	11,6±9,9	0,07, p=0,8
Альтеплаза	7 (13,4)	5 (9,6)	0,42, p=0,5
Стрептокіназа	15 (28,8)	19 (36,5)	0,7, p=0,5
Еноксапарин	38 (73,1)	41 (78,6)	0,47, p=0,6
Ривароксабан, 30 мг	22 (42,3)	13 (25)	4,37, p=0,04
Ривароксабан, 20 мг	10 (19,2)	13 (25)	0,5, p=0,6
Варфарин	20 (38,5)	27 (51,9)	1,9, p=0,2
іАПФ	12 (23,1)	16 (30,7)	0,78, p=0,3
Сартани	15 (28,8)	19 (36,5)	0,7, p=0,4
Петльові діуретики	14 (26,9)	13 (25)	0,05, p=0,9
Тіазидоподібні діуретики	2 (3,8)	6 (11,5)	2,17, p=0,1
Антагоністи альдостерону	19 (36,5)	19 (36,5)	p=1
β -блокатори	17 (32,7)	24 (46,2)	1,97, p=0,2
Статини	23 (44,2)	27 (51,9)	0,62, p=0,5
Аміодарон	6 (11,5)	7 (13,4)	0,10, p=0,7
Івабрадин	10 (19,2)	10 (19,2)	p=1
Дігосин	5 (9,6)	5 (9,6)	p=1
Амлодипін	4 (7,7)	13 (25)	5,73, p=0,03
Ділтiazем	13 (25)	12 (23,1)	0,1, p=0,7
Антибіотики	26 (50)	23 (44,2)	0,15, p=0,6
Біофлавоноїди	17 (32,7)	14 (26,9)	0,19, p=0,6
Силденафіл	7 (13,5)	3 (5,7)	1,77, p=0,3

Примітки: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

Не зважаючи на те, що за групами стратифікації ризику ранньої смерті від

ТЕЛА та отриманим медикаментозним лікуванням обидві групи були статистично порівняними, лікарняна летальність у групі жінок була вірогідно більшою, ніж чоловіків: 10 (19,2%) проти 2 (3,84%) у I, $\chi^2=6,03$, $p=0,03$.

З метою виявлення факторів, які можуть бути пов'язаними з несприятливим короткостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА був проведений покроковий регресійний аналіз (таблиця 3.8.). Отримана достовірна регресійна модель ($p<0,05$), згідно якої відносний внесок щодо розвитку лікарняної летальності у всіх обстежених хворих в гострому періоді ТЕЛА, таких показників, як наявність ожиріння становить 12,5% ($p=0,007$), прискорення частоти дихальних рухів (ЧДР) – 11,4% ($p=0,001$), артеріальна гіпотензія – 8,5% ($p=0,05$); збільшення рівня креатиніну – 7,7% ($p=0,03$), та жіноча стать – 7,5% ($p=0,03$).

Таблиця 3.8.

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників з лікарняною летальністю у групі всіх обстежених хворих на ТЕЛА (регресійний аналіз) ($R^2=0,40$)

Показник	Beta $\pm$ Std.Err	B $\pm$ Std.Err	p-level	% внеску
Ожиріння	0,31 $\pm$ 0,11	0,30 $\pm$ 0,11	0,007	12,5
Прискорення ЧДР	0,28 $\pm$ 0,08	0,01 $\pm$ 0,005	0,001	11,4
Артеріальна гіпотензія	0,21 $\pm$ 0,11	0,002 $\pm$ 0,001	0,05	8,5
Підвищення рівня креатиніну	0,19 $\pm$ 0,08	0,001 $\pm$ 0,0008	0,03	7,7
Жіноча стать	0,18 $\pm$ 0,08	0,1 $\pm$ 0,05	0,03	7,5

Примітки для табл. 3.8 – 3.9.: Представлені стандартизовані регресійні коефіцієнти – Бета та звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

За даними регресійного аналізу ($p<0,05$) розвиток лікарняної летальності в гострому періоді ТЕЛА у жінок (таблиця 3.9.) на 24,1% ($p=0,006$) обумовлений наявністю ожиріння, на 16,8% ($p=0,05$) – артеріальною гіпотензією, на 16,7%

($p=0,01$) – збільшенням рівня креатиніну, на 15,1% ($p=0,02$) – прискоренням ЧДД та на 14,1% ($p=0,03$) обумовлений підвищенням СТЛА.

Таблиця 3.9.

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників з лікарняною летальністю у групі жінок з ТЕЛА (регресійний аналіз) ($R^2=0,54$)

Показник	Beta $\pm$ Std.Err	B $\pm$ Std.Err	p-level	% внеску
Наявність ожиріння	0,45 $\pm$ 0,16	0,45 $\pm$ 0,16	0,006	24,1
Гіпотензія	0,31 $\pm$ 0,16	0,16 $\pm$ 0,08	0,05	16,8
Підвищення рівня креатиніну	0,31 $\pm$ 0,13	0,003 $\pm$ 0,001	0,01	16,7
Прискорення ЧДР	0,28 $\pm$ 0,12	0,02 $\pm$ 0,01	0,02	15,1
СТЛА	0,26 $\pm$ 0,12	0,01 $\pm$ 0,004	0,03	14,1

Примітки: див. табл. 3.8.

Таким чином, середній вік жінок, які були госпіталізовані до стаціонару з гострою ТЕЛА, є на десять років більшим, ніж у чоловіків. У жінок вірогідно частіше зустрічалися такі ФР ВТЕ, як похилий вік та ожиріння. У жінок за даними МКТ-ангіографії ЛА частіше спостерігається ураженням судин більшого калібру, в той час як питома вага ураження дрібних артерій, а також інфаркт-пневмоній, є більшими у чоловіків. При статистичній порівняльності груп чоловіків і жінок за стратифікацією ризику ранньої смерті, у жінок частіше визначали зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м², а рецидиви ТЕЛА – рідше.

Враховуючи дані регресійного аналізу щодо зв'язку індексу маси тіла та ШКФ з лікарняною летальністю, є доцільним використовувати ці показники в якості додаткових критеріїв для уточнення індивідуального ризику ранньої смерті при ТЕЛА, особливо у осіб жіночої статі.

Матеріали розділу опубліковані у науковій праці: Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М. Короткостроковий прогноз та гендерні особливості клінічних проявів тромбоемболії легеневої артерії. *Медицина невідкладних*

станів. 2016. № 6. С. 102–110. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку, висновки сформульовано спільно з керівником).

РОЗДІЛ 4

ДЕФОРМАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

4.1. Показники деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії порівняно з групою контролю.

Доцільність цього фрагменту дослідження зумовлена тим, що для вибору як діагностичної, так і терапевтичної стратегій при ТЕЛА, дуже важлива стратифікація ризику ранньої смерті [3, 22]. Основним клінічним критерієм, що дозволяє стратифікувати пацієнта до групи високого ризику, є наявність шоку чи артеріальної гіпотензії [3, 22]. Іншим важливим критерієм є наявність ДфПШ, що асоціюється з гемодинамічною нестабільністю та несприятливим короткостроковим прогнозом [143]. Так, за даними реєстру, який був проведений Kasper W. et al., 30-денна летальність у пацієнтів з ТЕЛА при наявності ДфПШ навіть без артеріальної гіпотензії складає 8,1%, при наявності артеріальної гіпотензії – 15,2%, кардіогенного шоку – 24,5% [81].

Діагностичні можливості ЕхоКГ щодо визначення ДфПШ є обмеженими через гетерогенність регіональної скоротливості та релаксації ПШ, а також значну залежність від тиску в лівих камерах серця, перед- та післянавантаження [94]. Особливості анатомічного положення ПШ (загрудинна локалізація) та будови (серповидна форма та розташування його трактів у різних площинах), зумовлюють відсутність адекватної геометричної моделі при ЕхоКГ [94]. 2D-СТ-ЕхоКГ є визнаним методом в оцінюванні стану ЛШ при різноманітних захворюваннях [61, 165]. Досвід щодо використання цього методу для оцінки ПШ при ТЕЛА та інших захворюваннях, перебіг яких супроводжується перевантаженням та ремоделюванням правих камер серця, лише накопичується [89, 94, 93], що зумовлює доцільність проведення даного дослідження.

Метою цього фрагменту роботи було вивчити чутливість і специфічність показників 2D-СТ-ЕхоКГ щодо визначення ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА.

До групи контролю було включено 15 співставних за віком, статтю, наявністю супутньої патології осіб без ознак ДфПШ та легеневої гіпертензії будь-якої етіології, у яких гостра ТЕЛА була виключена за результатами проведеної МКТ-ангіографії ЛА.

При проведенні порівняльного аналізу результатів ЕхоКГ (таблиця 4.1.) встановлено, що у обстежених хворих на гостру ТЕЛА достовірно більшими, ніж у групі контролю, були розмір ПП та поперечний розмір ПШ ($p=8,4E-07$ та $5,7E-06$, відповідно), також вірогідно вищим був СТЛА ($p=6,1E-08$). Інші показники внутрішньосерцевої гемодинаміки були статистично порівняними.

Таблиця 4.1.

Показники ЕхоКГ у обстежених групах

Показник	Хворі на ТЕЛА, n=104	Контроль, n=15	p-level
ЛП, см	4,2±0,7	3,9±0,4	0,1
ПП, см	4,8±0,8	3,5±0,2	8,4E-07
КДРЛШ, см	4,7±0,8	4,7±0,3	0,6
КСРЛШ, см	3,3±0,8	3,2±0,2	0,9
ПШ, см	3,4±0,9	2,2±0,2	5,7E-06
ТМШПД, см	1,0±0,1	1,0±0,1	0,9
ТЗСЛШД, см	1,0±0,1	0,9±0,1	0,8
ФВ, %	55,2±11,5	59,0±4,7	0,3
СТЛА, мм.рт.ст	55,5±17,0	13,8±2,4	6,1E-08

Примітка: дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

При проведенні 2D-СТ-ЕхоКГ були зареєстровані найбільш виразні зміни показників, що відображають повздовжнє скорочення ПШ, у групі хворих на ТЕЛА порівняно з групою контролю (таблиця 1. додатку В). Вірогідне погіршення показників, що характеризують повздовжню деформацію відбулося у всіх шести сегментах, що досліджувалися: БПС $-15,8\pm7,7\%$ проти $-21,4\pm6,1\%$ у контрольній групі, $p=0,01$; СПС $-14,5\pm5,9\%$ проти $-22,8\pm5,0\%$, $p=0,00005$;

АПС $-15,2 \pm 7,3\%$ проти $-23,6 \pm 5,7\%$, $p=0,0002$; БПшС $-18,4 \pm 10,4\%$ проти $-24,7 \pm 8,5\%$, $p=0,02$; СПшС $-13,0 \pm 7,6\%$ проти $-23,1 \pm 9,8\%$, $p=0,001$; АПшС $-12,9 \pm 6,2\%$ проти $-23,9 \pm 7,9\%$, $p=0,00007$ відповідно. Розрахований глобальний стрейн ПШ у групі хворих на ТЕЛА склав $-5,8 \pm 8,0\%$ і був значно більшим, ніж у групі контролю: $-23,9 \pm 6,4\%$, $p=6,7E-08$.

У проспективному дослідженні Platz E. et al у хворих на гостру ТЕЛА були отримані показники глобального стрейну ПШ $-14,17 \pm 5,96\%$ проти $-24,92 \pm 4,16\%$ у групі здорових осіб [130]. Подібні значення глобального стрейну ПШ у пацієнтів з гострою ТЕЛА були отримані у дослідженнях Vitarelli A. et al. та Tuzovic M et al. [160, 164].

Отримані у нашому дослідженні значення показників повздовжньої деформації ПШ у групі контролю (див. табл. 1. дод. В.) практично співпадають з відповідними показниками 2D-СТ-ЕхоКГ у дослідженні Forsha D et al, що включало обстеження 184 здорових осіб [64].

Встановлено також, що у групі хворих на ТЕЛА показники, що свідчать про повздовжнє зміщення, у всіх шести досліджуваних сегментах ПЖ достовірно знизилися порівняно з контролем: БПС $6,9 \pm 3,1\%$ проти $11,1 \pm 3,2\%$, $p=0,0005$; СПС $4,2 \pm 2,2\%$ проти $7,2 \pm 2,0\%$, $p=0,0004$; АПС $1,5 \pm 1,1\%$ проти $2,6 \pm 1,3\%$, $p=0,009$; БПшС $9,4 \pm 5,5\%$ проти $14,0 \pm 4,4\%$, $p=0,01$; СПшС $6,2 \pm 3,7\%$ проти $10,4 \pm 3,6\%$, $p=0,002$; АПшС $3,0 \pm 1,9\%$ проти $4,9 \pm 3,0\%$, $p=0,02$ відповідно. Розрахований показник повздовжнього зміщення вільної стінки ПШ (ПЗПШ) склав $5,9 \pm 10,3\%$ і був достовірно меншим порівняно з групою контролю: $29,4 \pm 8,3\%$, $p=1,6E-07$.

Порівняно з контролем, у групі обстежених хворих на ТЕЛА вірогідні зміни показників повздовжньої швидкості та швидкості повздовжньої деформації відбулися тільки у базальному та середньому правошлуночкових сегментах: БПшС $7,6 \pm 3,1\%$ проти $9,7 \pm 2,9\%$, $p=0,05$ та $-2,5 \pm 1,2\%$ проти $-3,4 \pm 1,3\%$, $p=0,04$ відповідно, СПшС $5,5 \pm 2,5\%$ проти $7,5 \pm 3,7\%$ $p=0,04$ та $-1,6 \pm 0,6\%$ проти $-2,3 \pm 0,8\%$, $p=0,007$ відповідно.

Отримані дані можна пояснити з точки зору функціональної анатомії ПШ. Виходячи з того, що ПШ має більшу, ніж лівий, площу поверхні на одиницю об'єму, він, згідно до рівняння Лапласа, пристосований перекачувати відносно великий об'єм крові проти низького опору при незначному скороченні переважно у повздовжньому напрямку, що забезпечують розвинуті внутрішній та зовнішній повздовжні м'язові прошарки [70]. При ТЕЛА, внаслідок суттєвого зростання тиску у легеневій артерії, ПШ стає неспроможним адекватно виконувати свою насосну функцію. Найбільш яскраво на розвиток ДфПШ відреагували показники 2D-СТ-ЕхоКГ, які відображають скорочення шлуночка, направлене від верхівки до базальних відділів серця. Таким чином, ступінь повздовжньої деформації, як сегментарна, так і глобальна, дозволяє виявити більш ранні прояви порушення скоротливої функції міокарда ПШ, ніж інші загальноприйнятні методи [61, 94].

Згідно до отриманих даних, радіальне зміщення базального перегородкового сегменту було вірогідно вищим у групі хворих на ТЕЛА, ніж у групі контролю: БПС $1,3 \pm 1,3$ мм проти $0,5 \pm 0,7$ мм відповідно, $p=0,01$. Навпроти, у середньому правошлуночковому сегменті значення цього показнику виявилось вірогідно нижчим у групі хворих, ніж у контролі, $p=0,04$. Отримані дані узгоджуються з результатами іншого дослідження, у якому доведено, що відхилення МШП вліво у хворих з ДфПШ відбувається внаслідок подовження часу скорочення ПШ до етапу ранньої діастолі у ЛШ [105].

Встановлено, що СФВ усіх правошлуночкових сегментів була вірогідно нижчою у обстежених хворих на ТЕЛА, ніж у групі контролю: АПшС $59,7 \pm 14,6\%$ проти $80,2 \pm 8,9\%$, $p=0,00002$; СПшС $46,8 \pm 12,7\%$ проти $62,5 \pm 11,7\%$, $p=0,0006$; БПшС $46,4 \pm 13,2\%$ проти $55,8 \pm 10,8\%$, $p=0,02$ відповідно. Інші показники 2D-СТ-ЕхоКГ були статистично порівняними.

Для оцінки якості побудованої діагностичної моделі, а також визначення чутливості та специфічності показників 2D-СТ-ЕхоКГ був застосований ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC).

За допомогою проведеного аналізу встановлено, що значення СФВ АПшС (рис. 4.1.) нижче за 65% є інформативним щодо виявлення ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА: чутливість та специфічність показника складають 64,9 та 100% відповідно, AUC ROC-кривої $0,89 \pm 0,04$ (95% довірчий інтервал (ДІ) $0,774 - 0,962$, $p < 0,0001$).

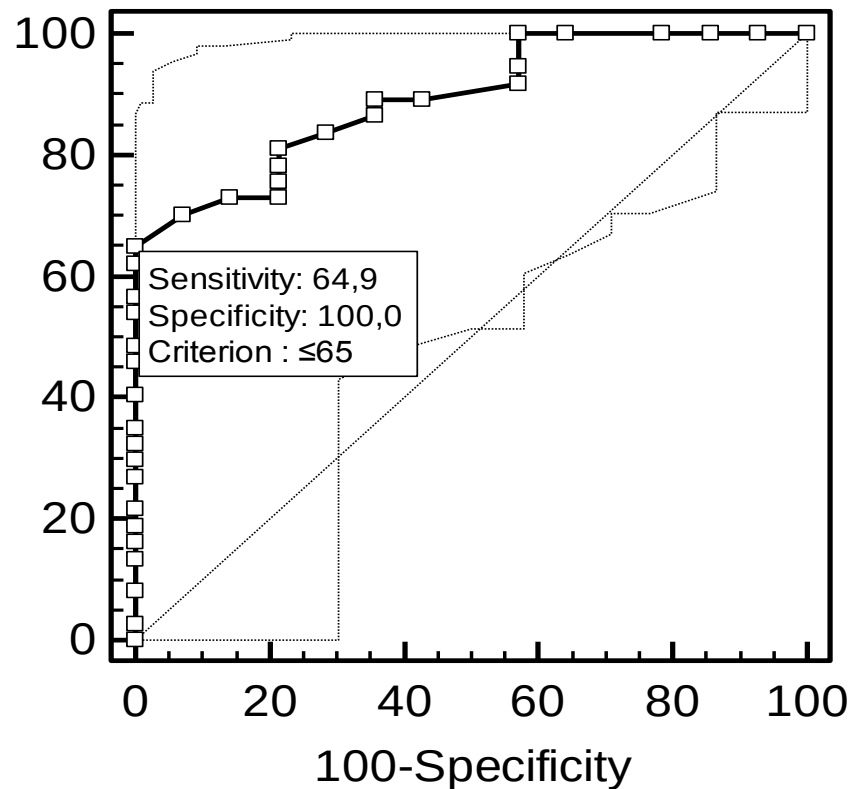


Рисунок. 4.1. Сегментарна фракція викиду апікального правошлуночкового сегмента.

Значення розрахованого глобального стрейну ПШ у хворих на гостру ТЕЛА (рис. 4.2.) більше за -18,5% з чутливістю 72,5% та специфічністю 85,7% свідчить про наявність ДфПШ (AUC ROC-кривої $0,85 \pm 0,05$; 95% ДІ $0,729 - 0,934$, $p < 0,0001$).

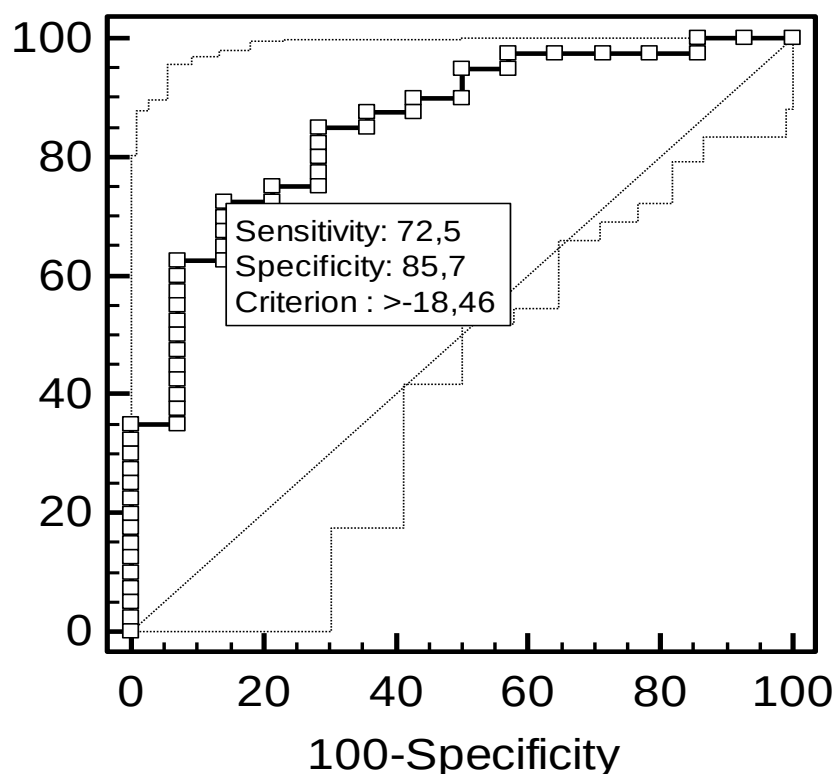


Рисунок. 4.2. Показник глобального стрейну ЛШ.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що порушення скорочувальної здатності міокарда ЛШ у хворих на гостру ТЕЛА відбувається переважно в повздовжньому напрямку та може бути об'єктивізоване за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ. Найбільш чутливими та специфічними показниками щодо оцінки зниження функції ЛШ у хворих на гостру ТЕЛА є сегментарна фракція викиду апікального правошлуночкового сегмента та глобальний стрейн ЛШ.

Отже, 2D-СТ-ЕхоКГ є інформативним методом оцінки та може бути використаний не тільки для ранньої оцінки ДфЛШ у хворих на гостру ТЕЛА. Використання методу може бути перспективним щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

Основні положення розділу та результати цього фрагменту дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Діагностичні можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки функції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Серце і судини*. 2017. № 1. С. 26–32. (Здобувачем зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз літературних джерел, виконане статистичне опрацювання даних з їх аналізом, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).

2. Деклараційний патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) А61В 8/00 «Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії». Целуйко В. Й., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М., Сухова С. М.; патентовласник ХМАПО – заявка № u 2016 13385; заявлено 26.12.2016р, опубліковано 10.05.2017 г., бюл.№9. (Дисертантом зібрано переважний об'єм матеріалу, проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, виконано статистичне опрацювання даних з їх аналізом, спільно з керівником визначено формулу та сутність корисної моделі, викладено технічний результат).

4.2. Показники деформації міокарда правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії залежно від наявності ознак дисфункції.

ДфПШ є одним із вирішальних факторів, що визначають короткостроковий та віддалений прогноз у хворих на гостру ТЕЛА. Так, за даними реєстрів ICOPER та MAPPET, 90-добова смертність за наявності артеріальної гіпотензії та ДфПШ у таких пацієнтів досягала 52,4% проти 14,7% у осіб без даних порушень [68, 81]. Навіть у нормотензивних хворих наявність ДфПШ була асоційована з погіршенням прогнозу [68, 81, 137].

Згідно до рекомендацій ESC 2014 р., інформативним та найбільш доступним методом оцінки ДфПШ є ЕхоКГ [22]. Однак варіабельність анатомічної структури та фізіологічного функціонування ПШ створюють об'єктивні труднощі у методах оцінки стану ПШ [61, 89, 94, 165]. Не існує

також єдиного окремого показника ЕхоКГ, що надавав би надійну інформацію щодо функції ПШ. Існуючі методи визначення сегментарної скоротливості, як то ознака Мак-Конела, носять суб'єктивний характер та дозволяють проводити лише якісну оцінку [92, 102, 106]. На сьогодні 2D-СТ-ЕхоКГ є визнаним методом оцінки стану ЛШ при різноманітних захворюваннях [61, 89, 93, 165]. Досвід застосування 2D-СТ-ЕхоКГ для оцінки функції ПШ обмежений, водночас його використання є корисним щодо кількісної оцінки посементарної скорочуваності ПШ у хворих на гостру ТЕЛА та об'єктивізації ДфПШ, що є важливим для стратифікації ризику та уточнення тактики лікування [89, 93, 108].

Метою цього фрагменту дослідження було вивчити діагностичні можливості 2D-СТ-ЕхоКГ щодо оцінки функціонального стану ПШ у хворих на гостру ТЕЛА.

У відповідності до поставленої мети, обстежені хворі були розподілені на дві групи: до I групи ввійшли 75 (72,2%) хворих на ТЕЛА з наявністю хоча б однієї з ознак ДфПШ за даними ЕхоКГ, до II – 29 (27,8%) пацієнтів без ДфПШ. Клінічна характеристика хворих залежно від розподілу наведена у табл. 4.2.

Таблиця 4.2.

Клінічна характеристика груп обстежених хворих на ТЕЛА

Показник	I група, n=75	II група, n=29	p-level
1	2	3	4
Середній вік, роки	63,9±12,6	60,4±15,6	0,2
Чоловіки	37(49,3)	15(51,7)	0,9
Жінки	38(50,7)	14(48,3)	0,9
Вперше виявлена ТЕЛА	62(82,7)	23(79,3)	0,7
ТЕЛА в анамнезі	13(17,3)	6(20,7)	0,7
Розподіл хворих за стратифікацією раннього ризику смерті від ТЕЛА			
Високий ризик	40(53,3)	1(3,5)	0,000003
Помірно-високий ризик	29(38,7)	8(27,6)	0,3

Продовження таблиці 4.2.

1	2	3	4
Розподіл хворих за стратифікацією раннього ризику смерті від ТЕЛА			
Помірно-низький ризик	5(6,7)	13(44,8)	0,00001
Низький ризик	1(1,3)	7(24,1)	0,0004
Показники стану гемодинаміки хворих га гостру ТЕЛА			
САТ	108±28,0	126,6±25,5	0,002
ДАТ	66,9±22,8	76,4±14,6	0,03
ЧСС	103,6±22,1	90,1±17,3	0,003

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

За головними клініко-анамнестичними показниками групи були статистично порівняними, проте хворі І групи вірогідно частіше мали високий ризик смерті від ТЕЛА та достовірно більш значущі порушення гемодинаміки.

Групу контролю склали 15 співставних за віком, статтю, наявністю супутньої патології осіб без ознак ДфПШ та легеневої гіпертензії будь-якої етіології, у яких гостра ТЕЛА була виключена за результатами проведеної МКТ-ангіографії ЛА.

Найбільш виразні зміни показників 2D-СТ-ЕхоКГ (таблиця 2 додатку В.), які характеризують повздовжню деформацію ПШ, були зареєстровані у І групі хворих на ТЕЛА. Порівняно з групою контролю відбулося вірогідне зниження повздовжньої деформації у всіх шести сегментах, що досліджувалися: БПС - 16,3±8,4% проти -21,2±6,4% відповідно, $p=0,04$; СПС - 13,1±6,1% проти -22,4±4,7% відповідно, $p=0,0002$; АПС - 12,8±7,6% проти -22,9±6,1% відповідно, $p=0,0008$; БПшС - 17,3±10,5% проти -24,7±9,5% відповідно, $p=0,03$; СПшС - 12,5±7,6% проти -22,6±11,2% відповідно, $p=0,03$; АПшС - 12,8±5,7% проти -22,2±7,5% відповідно, $p=0,001$.

У ІІ групі хворих, у яких за даними ЕхоКГ ознак ДфПШ виявлено не було, у чотирьох з шести сегментів показники повздовжньої деформацію ПШ були

вірогідно гіршими, ніж у контрольній групі, $p < 0,05$ (див. табл. 1. дод. В.). Вірогідні відмінності повздовжньої деформації виявили також при порівнянні груп хворих з та без ДфПШ стосовно середнього та апікального перегородкових сегментів ($p = 0,02$).

За результатами отриманих посегментних показників повздовжньої деформації, був розрахований ГС ПШ. Встановлено, що ГС ПШ був найгіршим у групі з ДфПШ та склав $-5,1 \pm 7,9\%$, порівняно з групою контролю $-23,2 \pm 7,1\%$, $p = 3E-06$, та $-10,0 \pm 8,9\%$ – у групі без ДфПШ ($p = 2E-05$). Оскільки ступінь деформації виражається від'ємною величиною, то збільшення показника свідчить про значуще зменшення деформації вільної стінки ПШ.

У дослідженні Meris A. et al доведено, що при значенні ГС ПШ менше за -25% , ФВ ПШ буде більшою за 50% , з чутливістю 81% [108]. Також Motoji et al повідомили, що у пацієнтів з первинною легеневою артеріальною гіпертензією значення ГС ПШ більше за $-19,4\%$ асоціюється з розвитком ДфПШ та несприятливим перебігом захворювання [104, 119].

У групі хворих з ДфПШ, порівняно з контролем, в усіх перегородкових сегментах та у СПшС зареєстровано вірогідне зменшення показників повздовжнього зміщення: БПС $6,3 \pm 3,5$ мм проти $11,0 \pm 3,6$ мм відповідно, $p = 0,005$; СПС $3,6 \pm 2,2$ мм проти $7,2 \pm 2,3$ мм відповідно, $p = 0,001$; АПС $1,2 \pm 0,9$ мм проти $2,6 \pm 1,3$ мм відповідно, $p = 0,004$; СПшС $6,6 \pm 3,7$ мм проти $9,4 \pm 3,4$ мм відповідно, $p = 0,04$. При порівнянні груп хворих на ТЕЛА встановлено, що у всіх перегородкових сегментах показники повздовжнього зміщення були вірогідно меншими у I групі, $p < 0,05$. Вірогідне зменшення відповідного показника лише у СПшС спостерігали у II групі хворих в порівнянні з групою контролю: $5,7 \pm 4,0$ мм проти $9,4 \pm 3,4$ мм, $p = 0,04$. Порівняно з контролем, у I групі відмічали таку ж спрямованість змін показників швидкості повздовжньої деформації у БПшС та СПшС, $p < 0,05$ (див. табл. 2 дод. В.).

Отримані дані логічно узгоджуються з теоретичними передумовами. Оскільки ПШ має більшу, ніж лівий, площу поверхні на одиницю об'єму, тому він пристосований перекачувати відносно великий об'єм крові проти низького

опору при незначному скороченні. У ПШ найбільш розвинутими є внутрішній та зовнішній повздожні міокардіальні прошарки, які й забезпечують скорочення шлуночка переважно у повздожньому напрямку [1, 70]. У разі гострого перевантаження ПШ високим тиском, що відбувається при ТЕЛА, найбільш яскраво та очікувано відреагували показники 2D-СТ-ЕхоКГ, які відображають скорочення, направлене від верхівки до базальних відділів серця. Ступінь повздожньої деформації, як посементна, так і глобальна, дозволяє верифікувати більш ранні прояви порушення скоротливої функції міокарда ПШ, ніж інші загальноприйнятні методи виявлення ДфПШ [130].

За отриманими даними, у групі хворих з ДфПШ показники радіального зміщення базального та середнього перегородкових сегментів були вірогідно вищими у I групі, ніж у групі контролю: БПС $1,5 \pm 1,3$ мм проти $0,6 \pm 0,7$ мм відповідно, $p=0,003$; СПС $1,2 \pm 0,8$ мм проти $0,5 \pm 0,5$ мм відповідно, $p=0,005$. Навпроти, у середньому та апікальному правошлуночкових сегментах ці показники були вірогідно нижчими у I групі, ніж у групі контролю, $p<0,01$ (див. табл. 1 дод. Б). Marcus et al. у групі хворих на первинну легеневу артеріальну гіпертензію довели, що при перевантаженні ПШ МШП відхиляється вліво внаслідок подовження часу скорочення ПШ до етапу ранньої діастолі у ЛШ [103].

Встановлено, що СФВ усіх правошлуночкових сегментів була вірогідно нижчою у I групі ніж у групі контролю: АПшС $56,3 \pm 12,3\%$ проти $80,5 \pm 9,0\%$ відповідно, $p=0,00002$; СПшС $44,7 \pm 11,9\%$ проти $61,1 \pm 12,6\%$ відповідно, $p=0,003$; БПшС $43,0 \pm 14,1\%$ проти $56,3 \pm 11,7\%$ відповідно, $p=0,01$. Тоді як у II групі обстежених, у яких за даними ЕхоКГ ознак ДфПШ виявлено не було, зниження СФВ порівняно з групою контролю зареєстровано тільки у апікальному та середньому правошлуночкових сегментах: $p<0,05$ (див. табл. 1 додатку Б). Інші показники внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними 2D-СТ-ЕхоКГ були статистично порівняними.

На другому етапі дослідження обстежені хворі були розподілені на дві групи: до I групи ввійшли 82 (78,8%) хворих на ТЕЛА з дилатацією ПШ за

даними МКТ-ангіографії ЛА, до 2 – 22 (21,2%) пацієнтів з нормальними розмірами правих порожнин серця. При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що середній вік хворих 1 групи був вірогідно більшим, ніж у 2, та становив $64,6 \pm 12,6$ проти $56,4 \pm 15,1$ років, $p=0,01$ (таблиця 4.3.).

Таблиця 4.3.

Клінічна характеристика хворих на гостру ТЕЛА залежно від розподілу

Показник	I група, n=82	II група, n=22	p-level
Середній вік, роки	$64,6 \pm 12,6$	$56,4 \pm 15,1$	0,01
Чоловіки,	42 (51,2)	10 (45,5)	0,6
Жінки	40 (48,8)	12 (54,5)	0,6
Вперше виявлена ТЕЛА	67 (81,7)	18 (81,8)	0,9
ТЕЛА в анамнезі	15 (18,3)	4 (18,2)	0,9
Стратифікація раннього ризику смерті від ТЕЛА у обстежених групах			
Хворі високого ризику	40 (48,8)	1 (4,5)	$12,42, p=0,0004$
Хворі помірно-високого ризику	31 (37,8)	6 (27,3)	$0,84, p=0,5$
Хворі помірно-низького ризику	8 (9,8)	10 (45,5)	$13,52, p=0,0002$
Хворі низького ризику	3 (3,7)	5 (22,7)	$6,4, p=0,01$

Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

У хворих 1 групи очікувано вищою була частка хворих високого ризику ранньої смерті від ТЕЛА (48,8% хворих проти 4,5%, $\chi^2=12,42, p=0,0004$), тоді як у 2 – частка хворих низького та помірно-низького ризику (3,7% проти 22,7%, $\chi^2=6,4, p=0,01$ та 9,8% проти 45,5%, $\chi^2=13,52, p=0,0002$).

За даними МКТ-ангіографії ЛА (таблиця 4.4) встановлено, що у хворих з дилатацією ПШ вірогідно більшими, ніж у групі з нормальними розмірами правих порожнин серця, були розміри ЛС та обох легеневих артерій (ЛА): $33,1 \pm 3,8$ мм проти $28,8 \pm 4,0$ мм, $p=0,0001$, $26,3 \pm 3,5$ мм проти $23,0 \pm 4,0$ мм, $p=0,002$ та $24,9 \pm 3,2$ мм проти $22,6 \pm 3,4$ мм, $p=0,007$, відповідно.

Показники результатів МКТ-ангіографії ЛА

Показник	I група, n=82	II група, n=22	p-level
Діаметр ЛС, мм	33,1±3,8	28,8±4,0	0,0001
Діаметр правої ЛА, мм	26,3±3,5	23,0±4,0	0,002
Діаметр лівої ЛА, мм	24,9±3,2	22,6±3,4	0,007
Характер розповсюдження ураження за даними МКТ-ангіографії ЛА			
Тромб ЛС	7 (8,5%)	0	0,88, p=0,3
ТЕЛА обох ЛА з їх частковою оклюзією	30 (36,6%)	1 (4,5%)	7,05, p=0,007
Характер розповсюдження ураження за даними МКТ-ангіографії ЛА, n (%)			
ТЕЛА лобулярних гілок ЛА	36 (43,9%)	11 (50,0%)	0,26, p=0,6
ТЕЛА однієї лобулярної гілки ЛА та сегментарних гілок	9 (11,0%)	10 (45,5%)	11,60, p=0,0007

Примітки: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

В I групі вірогідно вищою була частка хворих з ураженням обох ЛА з їх частковою оклюзією (36,6% проти 4,5%, $\chi^2=7,05$, $p=0,007$), тоді як у II – ураження однієї лобулярної гілки ЛА та сегментарних гілок (11,0% проти 45,5%, $\chi^2=11,60$, $p=0,0007$). При проведенні ЕхоКГ ознаки ДфПШ були наявні лише у 75 (72,2%) хворих на гостру ТЕЛА, за даними 2D-СТ-ЕхоКГ – у 80 (76,9%) пацієнтів. Використання МКТ-ангіографії ЛА, як найбільш інформативного методу щодо оцінки розмірів ПШ, дозволило встановити збільшення правих порожнин у 82 (78,8%) обстежених нами хворих. У цих хворих за даними 2D-СТ-ЕхоКГ порушення регіонарної скоротливості виявлені у 77 (93,9%), що було вірогідно більшим, ніж наявність ДфПШ за результатами ЕхоКГ – 68 (83,5%), $\chi^2=3,81$, $p=0,02$.

Таким чином, отримані результати проведеного дослідження свідчать про те, що порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ у хворих на гостру ТЕЛА відбувається переважно в повздовжньому напрямку та може бути виявлене за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ. Найбільш показовим щодо оцінки дисфункції є зниження ступеню глобального стрейну ПШ та СФВ. Навіть у хворих без ознак ДфПШ за даними ЕхоКГ доведено зниження сегментарної скорочуваності. Отже, 2D-СТ-ЕхоКГ, порівняно зі стандартною ЕхоКГ, є більш інформативним методом дослідження та може бути використаний не тільки для ранньої оцінки ДфПШ, але й як скринінговий метод діагностики гострої ТЕЛА, особливо при наявності протипоказань, або відсутності можливості проведення інвазивних методів обстеження.

Основні положення розділу та результати цього фрагменту дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1. С. 70–75. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та написання тексту, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

2. Sukhova S. M., Kinoshenko K. U., Yakovleva L. M., Tseluyko V. I. 2D Speckle tracking echocardiography as an additional method of early diagnosis of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Eurothrombosis 2016, from research to better care: Annual Scientific Meeting of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology*, London, United Kingdom, 29 Sep–01 Oct 2016. P. 28 (Автором проведений відбір пацієнтів та їх обстеження, виконана статистична обробка даних, аналіз даних проведений разом з керівником, самостійно сформульований текст тез та підготовлена стендова доповідь).

3. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії. *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє*. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. Харків, 04 листопада 2016 р. С. 233. (Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).

РОЗДІЛ 5

ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

5.1. Чинники, що асоціюються з відновленням функції правого шлуночка за даними 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії

При ТЕЛА саме ДфПШ передусім визначає короткостроковий прогноз, та за даними реєстру ICOPER, є найбільш значимим предиктором внутрішньогоспітальної летальності [68]. ДфПШ, окрім артеріальної гіпотензії та шоку, є фактором, який негативно впливає на 90-денне виживання хворих на ТЕЛА, про що свідчать результати реєстрів ICOPER та MAPPED [68, 81]. Слід підкреслити, що за даними реєстру ICOPER, проведення такого методу лікування, як ТЛТ, не мало впливу як на частоту рецидивів емболії, так і на зниження 90-денної летальності, навіть у пацієнтів високого ризику ранньої смерті від ТЕЛА [68].

Гемодинамічні порушення при ТЕЛА пов'язані зі зменшенням ємкості судинного русла та підвищенням судинного опору у малому колі кровообігу в результаті обтурації судин тромбоемболами, а також вираженого вазоспазму за рахунок вивільнення тромбоксану А2 та серотоніну [39, 148]. Перевантаження ПШ об'ємом призводить до його дилатації з короткочасним збільшенням скорочувальної здатності за рахунок механізму Франка-Старлінга а також внаслідок іно- та хронотропної стимуляції [103]. Непрекондиційований ПШ на тлі підвищеної потреби в кисні та зниження градієнта коронарної перфузії дуже швидко декомпенсується з розвитком ДфПШ [103]. В подальшому дуже швидко відбувається зрив компенсаторних механізмів з розвитком ДфПШ. Серед найвагоміших причин, які призводять до декомпенсації ПШ, розглядають вивільнення нейрогормональних медіаторів та активацію запального процесу [29, 39, 148, 167].

У експериментальній моделі ТЕЛА показано, що експресія прозапальних генів (підвищення концентрації цитокін-індукованого хемоаттрактанту нейтрофілів-1 та циклооксигенази-2) визначається вже через 6 годин після початку захворювання, через 12 годин значно підвищується активація молекул адгезії (зокрема селектин Е) [167]. Цей процес, поряд з прозапальною експресією цитокінів (ІЛ-6, -8, білок хемоаттрактанту моноцитів-1) фібробластами, лімфоцитами та ендотеліальними клітинами, обумовлює трансендотеліальну міграцію фібробластів, сприяє їх диференціації в міофібробласти та проліферації гладко-м'язових клітин ендотелію, що призводить до патологічного ремоделювання та фіброзу легневих судин мікроциркуляторного русла [69, 140, 169].

2D-СТ-ЕхоКГ є методом кількісної оцінки посегментарної скорочуваності ПШ. Цей метод дозволяє об'єктивізувати ДфПШ, що є важливим для стратифікації ризику та визначення тактики лікування при першому контакті з хворим, а також дає змогу оцінити ступінь відновлення функціонального стану ПШ та ефективність АКТ [61, 89, 94]. Найбільш інформативними показниками 2D-СТ-ЕхоКГ щодо встановлення ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА є СФВ АПшС менша за 65%, (чутливість 64,9%, специфічність 100%, $p < 0,0001$), та показник глобального стрейну ПШ більший, ніж -18,5% (чутливість 72,5% та специфічність 85,7%, $p < 0,0001$). [10].

Метою цього фрагменту дослідження було дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з відновленням функції ПШ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА в динаміці лікування.

Залежно від результатів 2D-СТ-ЕхоКГ, що були отримані через три місяці АКТ, обстежені хворі були розподілені на дві групи: до I групи увійшло 13 (12,5%) хворих, у яких сегментарна ФВ АПшС була меншою за 65% та показник глобального стрейну ПШ більший, ніж -18,5%, що було зазначене, як наявність резидуальної ДфПШ. До II групи увійшов 91 (87,5%) пацієнт, у яких на тлі терапії відбулося повне відновлення функції ПШ, про що свідчили

показник СФВ АПШС більший за 65% та/або показник глобального стрейну ПШ менший за -18,5%.

Слід зазначити, що обидві групи за всіма показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки, які оцінювалися під час госпіталізації за даними ЕхоКГ, були статистично порівняними.

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що хворі І групи, у яких через три місяці АКТ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ була наявною резидуальна ДфПШ, достовірно частіше страждали на цукровий діабет 2 типу, ніж пацієнти ІІ групи: 4 (30,7%) проти 9 (9,9%), $\chi^2 = 4,12$ $p=0,04$. Також, у І групі достовірно частіше, ніж у ІІ, зустрічався такий ФР виникнення ВТЕ, як хронічна серцева або дихальна недостатність, 6 (45,8%) проти 16 (17,6%), $\chi^2 = 4,25$ $p=0,03$ (таблиця 5.2.).

За іншими клініко-анамнестичними показниками, що оцінювались, обстежені групи хворих були статистично порівняними (див. табл. 5.1.).

Таблиця 5.1.

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих.

Показник	І група, n=13	ІІ група, n=91	χ^2 , p-level
1	2	3	4
Середній вік, роки	64,1±11,1	56,9±13,1	0,1
Чоловіки	6 (46,2)	46 (50,5)	0,03, p=0,8
Жінки	7 (53,8)	45 (49,5)	0,03, p=0,8
Вперше виявлена ТЕЛА	10 (76,6)	75 (82,4)	0,19, p=0,6
ТЕЛА в анамнезі	3 (23,4)	16 (17,6)	0,19, p=0,6
Супутня патологія			
ІХС	7 (53,8)	37 (40,7)	1,46, p=0,2
АГ	10 (76,6)	56 (61,5)	1,21, p=0,2
ЦД 2 типу	4 (30,7)	9 (9,9)	4,12, p=0,04
ФР виникнення ВТЕ			
Ліжковий режим більше 3 днів	3 (23,1)	18 (19,8)	0,03, p=0,8

Продовження таблиці 5.1.

1	2	3	4
ФР виникнення ВТЕ			
Хронічна серцева або дихальна недостатність	6 (45,8)	16 (17,6)	4,25, p=0,03
Злоякісна пухлина	2 (15,4)	6 (6,6)	0,01, p=0,8
Венозний тромбоз чи емболія в анамнезі	7 (53,9)	34 (37,4)	0,44, p=0,5
Похилий вік	9 (69,2)	54 (59,3)	1,84, p=0,1
Ожиріння	1 (7,7)	14 (15,4)	0,54, p=0,4
Варикозне розширення вен	7 (53,8)	47 (51,6)	0,03, p=0,8

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

За результатами проведеного лабораторного обстеження, у I групі рівень тропоніну I у першу добу після госпіталізації склав $0,06\pm0,01$ нг/мл та був вірогідно вищим, ніж у II групі, $0,04\pm0,02$ нг/мл, p=0,05 (таблиця 5.2.). Отримані дані співпадають з даними метааналізу, у якому підвищення рівня тропоніну I відмічалось у 50% хворих на ТЕЛІА та свідчило про наявність пошкодження міокарда ПШ, асоціювалось з наявністю ДфПШ та погіршенням прогнозу, навіть у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою [95].

Таблиця 5.2.

Результати лабораторного обстеження хворих

Показник	I група, n=13	II група, n=91	p-level
Тропонін I, нг/мл	$0,06\pm0,01$	$0,04\pm0,02$	0,05
Креатинін, мкмоль/л	$131,6\pm29,3$	$102,0\pm33,7$	0,009
ШКФ MDRD, мл/хв/1,73м ²	$42,8\pm14,2$	$62,3\pm20,9$	0,01
ШКФ MDRD < 60 мл/хв/1,73м ²	$36,4\pm9,4$	$43,3\pm11,2$	0,02
Фібриноген, г/л	$3,8\pm2,6$	$3,4\pm1,5$	0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	$229,3\pm72,3$	$272,5\pm90,2$	0,9

Примітка: дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

Середній рівень креатиніну (див. табл. 5.2.) у I групі, порівняно з II, був достовірно вищим, та склав $131,6 \pm 29,3$ мкмоль/л проти $102,0 \pm 33,7$ мкмоль/л, $p=0,009$. У групі пацієнтів з наявністю резидуальної ДфПШ середній рівень розрахованої ШКФ за формулою MDRD був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів II групи: $42,8 \pm 14,2$ мл/хв/1,73м² проти $62,3 \pm 20,9$ мл/хв/1,73м², $p=0,01$. У хворих з рівнем ШКФ меншим за 60 мл/хв/1,73 м² середній показник у I групі склав $36,4 \pm 9,4$ мл/хв/1,73 м² та був достовірно нижчим ніж у II групі, $43,3 \pm 11,2$ мл/хв/1,73 м² $p=0,02$, але відмінностей між групами встановлено не було: 9 (69,2%) у I групі проти 56 (61,5%) у II, $\chi^2 = 0,29$ $p=0,6$. Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження Altinsoy В. та співавт., у якому доведена наявність зв'язку між порушенням функції нирок та короткостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА, та запропоновано використовувати ШКФ у якості додаткового прогностичного маркеру у пацієнтів помірного ризику [26].

Також, за результатами лабораторного обстеження, достовірно вищим у I групі, ніж у II хворих був рівень фібриногену: $3,8 \pm 2,6$ г/л проти $3,4 \pm 1,5$ г/л, $p=0,05$ (див. табл. 5.2.). Подібні дані були отримані у проспективному спостереженні Bohasekova M. et al., де виділили незалежні ФР щодо розвитку хронічної посттромбоемболічної легеневої гіпертензії, як то збільшення рівнів фібриногену та фактору фон Віллебранда, зниження рівню тромбоцитів зі збільшення їх середнього об'єму та спонтанна агрегація тромбоцитів [31].

Встановлено, що термін від епізоду ТЕЛА до початку АКТ (таблиця 5.3.) у II групі хворих, у яких через три міс лікування за даними 2D-СТ-ЕхоКТ відбулося повне відновлення функції ПШ, склав $11,45 \pm 9,6$ діб та був вірогідно меншим, ніж у I групі, $18,3 \pm 11,0$ діб, $p=0,03$. Для показнику терміну госпіталізації хворих на ТЕЛА була розрахована медіана для обох груп, що склала 9,0 [3,0-14,0] діб у II групі та 20,0 [10,0-30,0] діб у I групі. Серед проаналізованих вірогідних причин щодо затримки початку АКТ було звернення хворих після 9 доби (9 (69,2%) осіб у I групі проти 31 (34,0%) у II, χ^2

= 4,5, $p=0,02$) та об'єктивні діагностичні труднощі (4 (30,7%) особи у I групі проти 5 (5,5%) у II, $\chi^2 = 6,2$, $p=0,01$).

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що у I групі хворих достовірно частіше, ніж у II, зустрічалися пацієнти, яким було призначено варфарин: 10 (76,9%) проти 37 (40,7%), $\chi^2=6,04$ $p=0,01$. Серед пацієнтів, у яких через три міс лікування відбулося, за даними 2D-СТ-ЕхоКГ, повне відновлення функції ПШ достовірно частіше зустрічались особи, які отримували ривароксабан: 54 (59,3%) проти 3 (23,1%) у групі пацієнтів з наявністю резидуальної ДфПШ, $\chi^2=6,04$ $p=0,01$ (див. табл. 5.3.). Найбільш вірогідним поясненням отриманих результатів може бути наявність у ривароксабану протизапального плейотропного ефекту.

Таблиця 5.3.

Аналіз медикаментозної терапії у групах обстежених хворих

Показник	I група, n=13	II група, n=91	χ^2 , p-level
1	2	3	4
Час до початку АКТ, доба	18,3±11,0	11,45±9,6	0,03
Тромболізис	5 (38,5)	40 (44,0)	2,04 $p=0,1$
Еноксапарин	11 (84,6)	68 (74,7)	0,6 $p=0,7$
Варфарин	10 (76,9)	37 (40,7)	6,04 $p=0,01$
Ривароксабан	3 (23,1)	54 (59,3)	6,04 $p=0,01$
іАПФ	3 (22,8)	25 (27,5)	0,56 $p=0,4$
Сартани	5 (38,5)	29 (31,9)	0,84 $p=0,3$
Ділтiazем	3 (22,8)	22 (24,2)	1,53 $p=0,2$
Амлодипін	3 (22,8)	14 (15,4)	2,56 $p=0,1$
Антагоністи альдостерону	5 (38,5)	33 (36,3)	0,58 $p=0,4$
Тіазидоподібні діуретики	2 (15,4)	6 (6,6)	1,24 $p=0,2$
Петльові діуретики	4 (30,8)	23 (25,3)	0,38 $p=0,5$
β -блокатори	6 (46,2)	35 (38,5)	2,01 $p=0,1$
Івабрадин	3 (22,8)	17 (18,7)	1,20 $p=0,2$

Продовження таблиці 5.3.

1	2	3	4
Статини	6 (46,2)	44 (48,4)	0,11 p=0,7
Дігоксин	2 (15,4)	8 (8,8)	0,04 p=0,8
Аміодарон	2 (15,4)	11 (12,1)	0,59 p=0,4
Силденафіл	1 (7,7)	9 (9,9)	0,59 p=0,4
Антибіотики	6 (46,2)	43 (47,2)	0,35 p=0,7
Біофлавоноїди	3 (22,8)	28 (30,8)	0,11 p=0,7

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Тромбін є молекулою, що має багато функцій, та її негемостатична активність добре вивчена [47, 100]. Окрім своєї центральної ролі в каскаді згортання крові та тромбоутворення, тромбін викликає множинні ефекти у різних типах клітин, включаючи клітини ендотелію. Тромбін змінює експресію генів, пов'язаних з гемостазом, адгезією клітин і запаленням і таким чином модулює функцію ендотелію. Тромбін стимулює експресію молекули адгезії на мембранах ендотеліальних клітинах і стимулює продукцію цитокінів [4]. У експериментальних роботах Bukowska A. et al., Dittmeier M. et al. та Ellinghaus P. et al доведено, що FXa, прямим інгібітором якого є ривароксабан, також діє як потужний індуктор прозапальної експресії цитокінів клітинами ендотелію через PAR-2 [36, 54, 58]. Це призводить до проліферації гладко-м'язових клітин судинної стінки з патологічним ремоделюванням легеневих артеріол та венул, що обумовлює прогресування процесів запалення та фіброзу [69, 140, 169].

Особливістю механізму дії АВК, зокрема варфарину, є утворення неактивної форми PIVKA-FXa, що не може адекватно продовжити каскад згортання крові, але зберігає здатність активувати PAR-2. На відміну від варфарину, ривароксабан повністю інактивує FXa, що припиняє як перетворення протромбіну в тромбін, так і FXa-обумовлену активацію PAR-2 [152]. У пацієнтів, що отримують варфарин, забезпечується задовільний

антикоагулянтний ефект, але синтезований PIVKA-FXa зберігає здатність активувати PAR-2, що запускає прозапальний каскад. В той час як у пацієнтів, що отримують прямий пероральний інгібітор FXa, пригнічується як коагуляція, так і активація PAR-2. Таким чином і реалізується плеiotропний протизапальний ефект ривароксабану, який й може пояснити більш ефективно відновлення скорочувальної функції ПШ.

З метою виявлення незалежних чинників, що можуть впливати на відновлення функції ПШ у хворих на ТЕЛА, був проведений покроковий регресійний аналіз (таблиця 5.4.). Отримана достовірна регресійна модель ($p < 0,05$), згідно якої відносний внесок щодо наявності резидуальної ДфПШ у обстежених хворих на ТЕЛА, таких показників, як використання в якості антикоагулянтного агенту варфарину становить 17,7% ($p = 0,05$), затримки терміну до початку АКТ більше за 9 діб (за розрахованою медіаною) від епізоду ТЕЛА – 16,7% ($p = 0,05$), наявність цукрового діабету 2 типу – 15,1% ($p = 0,02$) та ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м² – 13,1% ($p = 0,05$).

Таблиця 5.4.

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників АКТ (регресійний аналіз) з наявністю резидуальної ДфПШ у групі всіх обстежених хворих на ТЕЛА через $4,2 \pm 0,9$ місяців, $R^2 = 0,53$

Показник	Beta $\pm$ Std.Err.	B $\pm$ Std.Err.	p-level	% внеску
Призначення варфарину	0,33 $\pm$ 0,16	0,17 $\pm$ 0,08	0,04	17,7
Термін початку АКТ > за 9 діб	0,34 $\pm$ 0,12	0,01 $\pm$ 0,006	0,01	16,7
Наявність цукрового діабету 2 типу	0,30 $\pm$ 0,13	0,45 $\pm$ 0,18	0,02	15,1
ШКФ MDRD <60 мл/хв/1,73м ²	0,25 $\pm$ 0,14	0,006 $\pm$ 0,003	0,05	13,1

Примітка: представлені стандартизовані регресійні коефіцієнти – Бета та

звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

Таким чином, згідно до отриманих результатів, у 12,5% хворих на гостру ТЕЛА через три місяці АКТ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ зберігалась ДфПШ. У цій групі хворих вірогідно частіше зустрічалися цукровий діабет 2 типу та хронічна серцева або дихальна недостатність, відмічали збільшення рівнів тропоніну І, креатиніну та фібриногену, а також зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м².

Враховуючи отримані дані регресійного аналізу, більш ефективною щодо відновлення функції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА виявилася АКТ з використанням прямого інгібітору FXa ривароксабану, особливо при наявності у хворих цукрового діабету 2 типу, зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м² та при затримці терміну початку АКТ більше ніж 9 діб.

Результати цього фрагменту дослідження опубліковані:

Сухова С. М. Чинники, що асоціюються з відновленням функції правого шлуночка за даними 2D-спекл-трекінг ехокардіографії, у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2017. №6 (85). С. 90–97

5.2. Вплив антикоагулянтної терапії на відновлення функції правого шлуночка у динаміці лікування

За результатами численних рандомізованих досліджень встановлено, що застосування НОАК є більш безпечним, ніж АВК. Проте вагомість переваг щодо ефективності лікування та профілактики рецидивів ТЕЛА поки що вважається достатньо сумнівною [37, 162]. Водночас накопичуються дані про наявність у НОАК, зокрема у ривароксабана, плейотропного протизапального ефекту. Так у експериментальній моделі гострого коронарного синдрому доведено, що призначення ривароксабану забезпечувало суттєве зниження рівнів ІЛ-6 і колагенів 1 α 2 и 3 α 1 типів а також покращення функції ЛШ [69]. В іншому експерименті Sparkenbaugh E. M. et al. виявили протизапальні ефекти

ривароксабану при серповидно-клітинній анемії [151]. У дослідженні Rosenkranz A. C. et al. доведено пригнічення спровокованої експресії запальних генів у культурі клітин гладких м'язів судин людини у присутності прямого інгібітора фактора Ха [140].

У проведеному дослідженні були отримані результати регресійного аналізу, що викладені у вищенаведеному розділі, які свідчили, що прийом варфарину асоційований з менш виразним впливом на відновлення функції ПШ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ.

Метою цього фрагменту дослідження було провести порівняльний аналіз ефективності варфарину та ривароксабану щодо відновлення функції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА.

Обстежені хворі на гостру ТЕЛА були розподілені на дві групи залежно від типу АКТ, яка була призначена. І групу склали 57 (54,8%) пацієнтів, що приймали ривароксабан, II групу – варфарин (47 чоловік, 45,2%). Обидві групи хворих були статистично порівняними за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань, групою ризику ранньої смерті та класами PESI, а також за часткою хворих, яким було проведено ТЛТ.

У проведеному дослідженні, великих та малих кровотеч за шкалою ТІМІ зареєстровано не було, кількість мінімальних кровотеч у I та II групі була співставною: 3 (2,8%) проти 7(6,7%), $p=0,1$ [107].

Клінічна характеристика хворих залежно від розподілу наведена у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5.

Клінічна характеристика обстежених хворих залежно від типу АКТ

Показник	I група, n=57	II група, n=47	p-level
1	2	3	4
Середній вік, роки	61,4±14,5	64,5±12,2	0,1
Чоловіки	33 (57,9)	19 (41,3)	0,1
Жінки	24 (42,1)	28 (58,7)	0,4
Вперше виявлена ТЕЛА	45 (78,9)	39 (84,8)	0,5

Продовження таблиці 5.5.

1	2	3	4
ТЕЛА в анамнезі	12(21,1)	7 (15,2)	0,4
Проведений тромболізис	28 (48,3)	17 (36,2)	0,2
Мінімальні кровотечі за шкалою ТІМІ	3 (2,8)	7(6,7)	0,1
Супутня патологія			
ІХС	20 (35,1)	23 (50,0)	0,2
ГХ	36 (63,2)	29 (63,0)	0,9
ЦД	5 (8,8)	7 (15,2)	0,4
Розподіл хворих за стратифікацією раннього ризику смерті від ТЕЛА			
Високий ризик	18 (31,6)	22 (47,8)	0,1
Помірно-високий ризик	24 (42,1)	13 (28,3)	0,1
Помірно-низький ризик	10(17,5)	8(17,4)	0,7
Низький ризик	5(8,8)	3(6,5)	0,9

Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

До призначення АКТ (точка А) за показниками ЕхоКГ, які досліджувалися та показниками 2D-СТ-ЕхоКГ, обидві групи обстежених хворих на ТЕЛА були статистично порівняними (таблиці 3. та 4. додатку В).

За даними ЕхоКГ через $4,2\pm0,9$ місяців АКТ (точка Б) в обох групах хворих на ТЕЛА, порівняно з точкою А, зареєстрували достовірне зменшення розмірів правих порожнин серця та зниження показників СТЛА, але достовірних відмінностей між групами хворих за всіма показниками, що оцінювалися, у точці Б виявлено не було (див. табл. 3. дод. В). Отримані дані узгоджуються з результатами метааналізу Van der Hulle T et al, у якому було доведено, що призначення будь-якого препарату з групи НОАК не є більш ефективним, ніж стандартний режим АКТ з використанням варфарину та, можливо, є більш безпечним (зокрема, що стосується ризику розвитку масивних кровотеч) [162].

Через $4,2 \pm 0,9$ місяців АКТ, порівняно з точкою А, у обох групах відбулося достовірне зростання показників 2D-СТ-ЕхоКГ у деяких сегментах ПШ, зокрема повздовжньої деформації, повздовжнього та радіального зміщення а також сегментарної фракції викиду, що свідчить про відновлення скорочувальної здатності ПШ у повздовжньому напрямку, але у групі хворих, що приймали ривароксабан (І група), ці зміни були більш виразними, ніж у ІІ групі (див. табл. 4. дод. В). А саме, у точці Б в І групі вірогідно більшими, ніж у ІІ групі, виявилися показники повздовжньої деформації у перегородковому та правошлуночковому апікальних сегментах, а також у розрахованому сегменті вільної стінки ПШ: АПС $-19,2 \pm 9,8\%$ проти $-10,3 \pm 4,0\%$, $p=0,004$; АПшС $-18,5 \pm 9,6\%$ проти $-14,7 \pm 3,0\%$, $p=0,01$; ГС ПШ $-20,3 \pm 6,4\%$ проти $-16,4 \pm 5,8\%$, $p=0,05$ відповідно.

Також через три місяці АКТ показники повздовжнього зміщення у базальному правошлуночковому, обох середніх сегментах та у розрахованому сегменті вільної стінки ПШ у групі хворих, що приймали ривароксабан, виявилися вірогідно більшими, ніж у групі хворих, що приймали варфарин: СПС $5,9 \pm 2,1\%$ проти $4,2 \pm 2,2\%$, $p=0,03$; БПшС $12,1 \pm 5,9\%$ проти $8,7 \pm 4,8\%$, $p=0,05$; СПшС $8,1 \pm 4,1\%$ проти $6,5 \pm 3,1\%$, $p=0,02$; ГС ПШ $23,9 \pm 10,3\%$ проти $17,4 \pm 9,1\%$, $p=0,008$, відповідно.

Встановлено, що СФВ базального та середнього правошлуночкових сегментів стала вірогідно вищою у І групі хворих, які приймали ривароксабан, ніж у ІІ групі: СПшС $62,7 \pm 13,8\%$ проти $56,3 \pm 5,3\%$, $p=0,002$; БПшС $77,0 \pm 14,0\%$ проти $66,9 \pm 12,5\%$, $p=0,007$ відповідно.

Отримані дані свідчать про те, що у обох групах хворих на гостру ТЕЛА зниження показників СТЛА та зменшення розмірів правих порожнин серця через $4,2 \pm 0,9$ місяців лікування за даними ЕхоКГ було статистично порівняним. В той час, як за 2D-СТ-ЕхоКГ, у групі хворих, що приймали ривароксабан, порівняно з хворими, що приймали варфарин, відбулися достовірні зміни показників, які характеризують покращення скоротливості міокарда ПШ.

Одним із вірогідних пояснень отриманих результатів могла бути відсутність контролю МНВ, зокрема через наявність поліморфізму генів VKORC1 и CYP2C9 [125, 166]. Але у дослідженні утримання МНВ в межах терапевтичного вікна склало 83,9%, що було забезпечено частими візитами контролю цього показника у рамках дизайну.

Найбільш вірогідним поясненням отриманих результатів може бути наявність у ривароксабану плеiotропних ефектів, насамперед протизапального. У експериментальних роботах Esmon C.T., Zhou Q. et al та Zuo P. et al доведено, що FXa, прямим інгібітором якого є ривароксабан, також діє як потужний індуктор прозапальної експресії цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, і білок хемоаттрактанту моноцитів-1) фібробластами, лімфоцитами та ендотеліальними клітинами через PAR-2 [59, 169, 172]. Цей процес обумовлює трансендотеліальну міграцію фібробластів, сприяє їх диференціації в міофібробласти та проліферації гладком'язових клітин ендотелію, що зумовлює патологічне ремоделювання не тільки легеневих артеріол, але і венозних судин, призводить до прогресування запалення, вазоспазму та фіброзу [69, 140, 169].

Особливістю механізму антагоністів вітаміну К, до яких належить варфарин, є утворення біологічно неактивної форма PIVKA- FXa, яка не може адекватно продовжити каскад згортання крові, але зберігає здатність активувати PAR-2. На відміну від варфарину, ривароксабан повністю інактивує FXa, що припиняє як перетворення протромбіну в тромбін, так і FXa-обумовлену активацію PAR-2 [152].

Отже, у пацієнтів, що отримують варфарин, забезпечується антикоагулянтний ефект, але синтезований PIVKA-FXa зберігає здатність активувати PAR-2, що запускає прозапальний каскад. В той час як у пацієнтів, що отримують прямий пероральний інгібітор FXa, пригнічується як коагуляція, так і активація PAR-2. Таким чином реалізується плеiotропний протизапальний ефект ривароксабану, який й може пояснити більш ефективне відновлення скорочувальної функції ППШ.

Матеріали розділу опубліковані у науковій праці:

Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Ефективність антикоагулянтної терапії щодо відновлення функції правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №2 (31). С. 16–20 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).

РОЗДІЛ 6

ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

ТЕЛА характеризується несприятливим прогнозом та високою загальною летальністю, яка складає близько 30%, та у групі високого ризику може сягати 70% [22, 157]. Згідно до рекомендації ESC 2014, прогноз при ТЕЛА поділяється на короткостроковий, який включає догоспітальну та лікарняну летальність, та довгостроковий – від 90 та більше діб від початку проведення АКТ [10].

Згідно до реєстру RIETE, що включав понад 15 тисяч пацієнтів з ВТЕ, ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом найближчих трьох місяців був у 17,5 разів вищий у хворих на ТЕЛА високого ризику та у 5 разів – помірного, порівняно з пацієнтами з ізолюваним ТГВ [97]. За даними реєстру, іншими незалежними предикторами несприятливого прогнозу, зокрема рецидивів ТЕЛА, є наявність активного онкологічного процесу, вік старіше за 75 років та пролонгована іммобілізація з приводу неврологічного захворювання [97]. В іншому дослідженні, у якості незалежного маркеру несприятливого 90-денного прогнозу розглядалась наявність ТГВ після верифікації діагнозу ТЕЛА [35].

Ribeiro A. та співавт. вивчали довгостроковий прогноз у хворих на ТЕЛА з використанням таких показників ЕхоКГ, як ДфПШ та СТЛА. Було проаналізовано 5-річне виживання хворих та встановлено, що на шостому тижні після діагностики ТЕЛА рівень СТЛА вищий за 35 мм рт. ст. супроводжується високим ризиком розвитку хронічної післятромботичної легеневої гіпертензії. Також негативний прогноз асоціювався з наявністю злоякісних новоутворень та старечим віком, 5-річне виживання у даному дослідженні становило 83,6%, [137] .

Окрім цього, прогноз при ТЕЛА визначається також розвитком кровотеч. Так, згідно до даних ZATPOL Registry, масивна кровотеча, нарівні з шоком, гіпотензією та активним онкологічним захворюванням, є окремим незалежним

потужним предиктором негативного прогнозу з підвищенням як внутрішньогоспітальної, так і 3-місячної летальності [35].

Метою цього фрагменту роботи було дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з розвитком рецидивів ВТЕ та кровотеч у хворих на ТЕЛА протягом 4 місяців після виписки зі стаціонару.

Внутрішньо-госпітальна летальність у виборці обстежених хворих склала 13,5% (14 пацієнтів), вони були виключені з подальшого аналізу. У нашому дослідженні спостерігали 2 (2,2%) рецидиви ТЕЛА та 4 (4,4%) рецидиви симптомного ТГВ.

Відповідно до поставленої мети, на першому етапі дослідження обстежені хворі на ТЕЛА були розподілені на дві групи: до I групи увійшло 6 (6,7%) хворих з рецидивом ВТЕ протягом $4,2 \pm 0,9$ місяців після виписки зі стаціонару, II групу склали 84 (93,3%) пацієнтів без рецидиву.

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що середній вік пацієнтів I групи становив $50,8 \pm 9,0$ років, та був вірогідно меншим, ніж у II групі: $62,3 \pm 13,3$ роки, $p=0,03$ (таблиця 6.1). У II групі достовірно більшою, ніж у I, була частка хворих похилого віку: 51 (60,7%) проти 1 (16,7%), $p=0,04$. Отримані результати відрізняються від даних реєстрів, що може бути пов'язаним з особливостями вибірки [78, 137]. У I групі вірогідно більшою, ніж у II, була частка хворих, які до включення у дослідження вже мали в анамнезі епізоди ТЕЛА: 3 (50%) проти 15 (17,9%), відповідно, $p=0,05$.

Таблиця 6.1.

Анамнестична характеристика хворих з рецидивом ТЕЛА та без ВТЕ.

Показник	I група, n=6	II група, n=84	p-level
1	2	3	4
Середній вік	$50,8 \pm 9,0$	$62,3 \pm 13,3$	0,03
Чоловіки	5 (83,3)	45 (53,6)	0,3
Жінки	1 (16,7)	39 (46,4)	0,3

Продовження таблиці 6.1.

1	2	3	4
Вперше виявлена ТЕЛА	3 (50)	69 (82,1)	0,1
ТЕЛА в анамнезі	3 (50)	15 (17,9)	0,05
Стратифікація раннього ризику смерті від ТЕЛА у обстежених групах			
Високий	5 (83,3)	24 (28,6)	0,01
Помірно-високий	1 (16,7)	34 (40,5)	0,2
Помірно-низький	0	18 (21,4)	0,2
Низький	0	8 (9,5)	0,5
Супутня патологія			
ІХС	1 (16,7)	34 (40,5)	0,4
АГ	3 (50)	55 (65,5)	0,7
ЦД	0	10 (11,9)	0,8
ФР ВТЕ			
Хронічна серцева/дихальна недостатність	1 (16,7)	24 (28,6)	0,8
Злоякісна пухлина	0	10 (11,9)	0,8
Епізоди ВТЕ в анамнезі	5 (83,3)	46 (54,8)	0,3
Ліжковий режим більше 3-х днів	0	19 (22,6)	0,4
Похилий вік	1 (16,7)	51 (60,7)	0,04
Ожиріння	1 (16,7)	9 (10,7)	0,8
Варикозне розширення вен	6 (100)	43 (51,2)	0,02
Неспровокований ВТЕ	2 (33,3)	13 (15,5)	0,1

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Середнє значення САТ (таблиця 6.2.) у I групі було вірогідно нижчим, ніж у II: $96,7 \pm 17,5$ мм.рт.ст проти $118,5 \pm 27,0$ мм.рт.ст, $p=0,03$. Також у групі з рецидивами ВТЕ було вірогідно більше, ніж у II групі, пацієнтів з високим ризиком ранньої смерті від ТЕЛА за PESI: 5 (83,3%) проти 24 (28,6%), $p=0,01$. Отримані дані співпадають з даними реєстру RIETE, згідно до яких найвищий

ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом 90 діб був у групі хворих з високим ризиком ранньої смерті, порівняно з пацієнтами тільки з ТГВ [97]. У І групі обстежених хворих, порівняно з ІІ, було більше пацієнтів з ФП: 4 (66,7%) проти 12 (14,3%), $p=0,01$. Призначена АКТ в обох групах була статистично порівняною.

Таблиця 6.2.

Клініко-інструментальна характеристика обстежених груп хворих з рецидивом ТЕЛА та без ВТЕ.

Показник	I група, n=6	II група, n=84	p-level
Клінічні дані			
ЧСС, уд/хв	106,7±12,0	98,5±22,0	0,3
САТ, mm Hg	96,7±17,5	118,5±27,0	0,03
ДАТ, mm Hg	64,2±12,0	72,8±19,3	0,1
ІМТ, кг/м ²	26,7±8,2	28,4±4,3	0,2
Показники ЕКГ			
Синусовий ритм	2 (33,3)	61 (72,6)	0,1
Фібриляція передсердь	4 (66,7)	12 (14,3)	0,01
Лабораторні показники			
Тропонін І, нг/мл	0,03±0,02	0,05±0,06	0,4
Креатинін, мкмоль/л	113,7±18,5	114,5±32,2	0,9
ШКФ MDRD, мл/хв/1,73 м ²	57,8±13,9	53,8±18,7	0,4
Фібриноген, г/л	3,2±0,8	3,3±1,8	0,9
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	216,0±100,4	256,5±85,6	0,6
Антикоагулянтна терапія			
Варфарин	4 (66,7)	29 (34,5)	0,1
Ривароксабан	2 (33,3)	55 (65,5)	0,1

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

У I групі достовірно частіше, ніж у II, зустрічався такий ФР виникнення ВТЕ, як ВРВ: 6 (100%) проти 43 (51,2%), $p=0,02$. За даними ДУЗС, у групі пацієнтів з рецидивом ВТЕ також вірогідно частіше зустрічалася локалізація тромбу у загальних стегнових венах: 4 (66,7%) проти 16 (19,0%) відповідно, $p=0,03$ (таблиця 6.3.). Ці показники співпадають з результатами інших досліджень, у яких доведено, що рецидиви ВТЕ частіше виникають при наявності проксимального ТГВ [68, 118]. Неспровокований ВТЕ та наявність активного онкологічного процесу є основними ФР рецидиву захворювання [76, 132]. У дослідженні не було встановлено вірогідних відмінностей між обома групами, що може бути пояснено особливостями вибірки.

Таблиця 6.3.

Локалізація ВТЕ за даними ДУЗС вен нижніх кінцівок у обстежених групах хворих

Показник	I група, n=6	II група, n=84	p-level
Загальна стегнова вена	4 (66,7)	16 (19,0)	0,03
Підколінна вена	2 (33,3)	36 (42,9)	0,5
Вени гомілок	0 (0)	11 (13,1)	0,4
Одна нижня кінцівка	5 (83,3)	53 (63,1)	0,3
Обидві нижні кінцівки	1 (16,7)	10 (11,9)	0,5

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

За результатами ЕхоКГ і 2D-СТ-ЕхоКГ при надходженні до стаціонару обстежені групи хворих були статистично порівняними, за винятком СТЛА ($72,3\pm 18,9$ мм.рт.ст. у I групі проти $53,8\pm 16,7$ мм.рт.ст у II, $p=0,03$), що може бути пояснено більшою часткою хворих з наявністю епізодів ТЕЛА в анамнезі (таблиця 6.4.). За даними ЕхоКГ, після проведеної АКТ у I групі обстежених хворих середнє значення поперечного розміру ПШ було вірогідно більшим, ніж у II: $2,9\pm 0,4$ см проти $2,6\pm 0,9$ см, $p=0,05$, за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ – середнє значення СФВ АПшС вірогідно меншим: $53,0\pm 3,4\%$ проти $71,4\pm 15,6\%$

відповідно, $p=0,01$. За іншими показниками внутрішньосерцевої динаміки, що оцінювались, групи обстежених хворих були статистично порівняними.

Таблиця 6.4.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у групах обстежених хворих

Показник	При госпіталізації			Після АКТ		
	I група	II група	p-level	I група	II група	p-level
ЕхоКГ						
ЛП, см	3,9±0,9	4,2±0,6	0,4	4,1±0,3	4,1±0,5	1,0
ПП, см	5,2±0,9	4,7±0,8	0,3	4,3±0,5	4,1±0,7	0,3
КДРЛШ, см	4,5±0,8	4,7±0,7	0,7	4,7±0,4	4,9±0,7	0,4
КСРЛШ, см	3,0±0,6	3,4±0,8	0,5	3,0±0,4	3,4±0,8	0,2
ПШ, см	4,0±0,8	3,4±0,8	0,1	2,9±0,4	2,6±0,9	0,05
ТМШПД, см	1,1±0,2	1,1±0,2	0,9	1,1±0,2	1,0±0,2	0,8
ТЗСЛШД, см	1,1±0,2	1,0±0,2	0,4	1,1±0,3	1,0±0,1	0,6
ФВ, %	61,0±9,5	55,5±11,2	0,1	67,4±3,5	59,1±8,7	0,1
СТЛА, mm Hg	72,3±18,9	53,8±16,7	0,03	40,8±26,3	27,5±14,8	0,3
2D-СТ-ЕхоКГ						
СФВ АПшС, %	46,7±19,9	55,9±15,5	0,4	53,0±3,4	71,4±15,6	0,01
ГС ПШ, %	-12,7±6,1	-14,8±7,6	0,1	-18,7±8,0	-18,5±6,6	0,6

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%) або середнє±стандартне відхилення ($M\pm\sigma$).

З метою виявлення незалежних чинників, які можуть бути пов'язані з виникненням рецидивів ВТЕ у хворих на ТЕЛА, був проведений покроковий регресійний аналіз (таблиця 6.5.). Отримана достовірна регресійна модель ($p<0,05$), згідно до якої відносний внесок щодо виникнення рецидивів ВТЕ протягом 4,2±0,9 місяців на тлі АКТ, таких показників, як стегова локалізація тромбу при ДУЗС становить 12,1% ($p=0,006$), наявність ФП – 11,1% ($p=0,003$), ВРВ – 6,3% ($p=0,01$), рецидивів ТЕЛА в анамнезі – 5,9% ($p=0,01$) та значення СФВ АПшС менше за 65% – 4,2% ($p=0,01$).

Таблиця 6.5.

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників з рецидивом ТЕЛА у обстежених хворих на ТЕЛА (регресійний аналіз) ($R^2=0,49$)

Показник	Beta $\pm$ Std.Err.	B $\pm$ Std.Err.	p-level	% внеску
Стегнова локалізація тромбозу	0,58 $\pm$ 0,14	0,02 $\pm$ 0,01	0,006	12,1
Фібриляція передсердь	0,53 $\pm$ 0,14	0,21 $\pm$ 0,06	0,003	11,1
Наявність ВРВ	0,30 $\pm$ 0,11	0,16 $\pm$ 0,06	0,01	6,3
Наявність рецидивів ТЕЛА в анамнезі	0,28 $\pm$ 0,11	0,04 $\pm$ 0,01	0,01	5,9
СФВ АПШС < за 65%	0,22 $\pm$ 0,09	0,01 $\pm$ 0,004	0,02	4,2

Примітка: представлені стандартизовані регресійні коефіцієнти – Бета та звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

В проведеному дослідженні не було встановлено вірогідних відмінностей між хворими, яким були призначені ривароксабан або варфарин, за ризиком розвитку кровотеч, що оцінювали за шкалою VTE-BLED; також порівняною була частка хворих, яким було проведено ТЛТ.

На другому етапі дослідження обстежені хворі були розподілені на дві групи: 1 групу склали 10 (11,1%) пацієнтів, у яких за означений період спостереження на тлі АКТ були зареєстровані кровотечі, 2 групу склали 80 (88,9%) пацієнтів без цього ускладнення.

При проведенні порівняльного аналізу (таблиця 6.6.) встановлено, що пацієнти 1 групи вірогідно частіше, ніж 2 групі, страждали на АГ: 9(90%) проти 49(61,3%), $p=0,03$. Також у 1 групі вірогідно більшою, ніж у 2, була частка хворих, яким був проведений тромболізис стрептокіназою: 6 (60%) проти 24 (30%), відповідно, $p=0,03$, та був більшим відсоток осіб, які у якості АКТ приймали варфарин: 7(70%) проти 26 (32,5%), відповідно, $p=0,03$. Відповідно, частка пацієнтів, що отримували ривароксабан у 2 групі була вірогідно більшою, ніж у 1: 54(67,5%) проти 3(30%), $p=0,03$. Ризик розвитку кровотеч за

шкалою VTE-BLED був порівняний у обох групах та склав $1,7 \pm 0,7$ балів проти $1,3 \pm 0,8$ балів [86].

Таблиця 6.6.

Порівняльна характеристика груп хворих залежно від наявності кровотеч

Показник	1 група, n=10	2 група, n=80	p-level
1	2	3	4
Середній вік	65,6 $\pm$ 11,7	61,0 $\pm$ 13,5	0,3
Чоловіки	5 (50)	45(56,3)	0,9
Жінки	5 (50)	35 (43,7)	0,9
Супутня патологія			
ІХС	4(40)	31(38,8)	0,7
АГ	9(90)	49(61,3)	0,03
ЦД	2 (20)	8 (10)	0,6
Ризик розвитку кровотеч за шкалою VTE-BLED			
Середній бал, М $\pm$ σ	1,7 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,8	0,1
Клінічні дані			
ЧСС, уд/хв	98,7 $\pm$ 16,7	99,0 $\pm$ 22,1	1,0
САТ, mm Hg	108,8 $\pm$ 25,8	118,1 $\pm$ 27,0	0,3
ДАТ, mm Hg	66,6 $\pm$ 16,6	72,9 $\pm$ 19,2	0,2
ІМТ, кг/м ²	30,2 $\pm$ 4,6	28,1 $\pm$ 4,6	0,2
Показники ЕКГ			
Синусовий ритм	8 (80)	58 (72,5)	0,9
Фібриляція передсердь	2 (20)	13(16,4)	0,8
Лабораторні показники			
Креатинін, мкмоль/л	123,8 $\pm$ 26,4	113,2 $\pm$ 31,9	0,2
ШКФ MDRD, мл/хв/1,73 м ²	47,0 $\pm$ 16,2	55,0 $\pm$ 18,5	0,2
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	240,0 $\pm$ 61,9	257,1 $\pm$ 88,5	0,7
Фібриноген, г/л	3,4 $\pm$ 1,6	3,3 $\pm$ 1,8	1,0

Продовження таблиці 6.6.

1	2	3	4
Методи лікування			
Час до початку АКТ, доба	11,4±11,4	13,3±10,1	0,5
Тромболізіс	6 (60)	36 (45,0)	0,5
Стрептокіназа	6 (60)	24 (30)	0,03
Альтеплаза	1(10)	11 (13,8)	0,8
Призначення варфарину	7(70)	30 (37,5)	0,05
Призначення ривароксабану	3(30)	50 (62,5)	0,05

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Отримані дані узгоджуються з результатами декількох метааналізів, де було доведено, що призначення будь-якого препарату з групи НОАК значно безпечніше, порівняно з варфарином, відносно ризику розвитку кровотеч, що пояснюється особливостями фармакокінетики молекул [42, 75, 101, 162].

При проведенні регресійного аналізу (таблиця 6.7.) отримана достовірна модель ($p < 0,05$), за якою відносний внесок щодо розвитку кровотеч у хворих на ТЕЛА при терміні спостереження $4,2 \pm 0,9$ місяців таких чинників, як АКТ з використанням варфарину становить 8,5% ($p=0,007$), ТЛТ стрептокіназою – 7,9% ($p=0,01$), та наявність АГ – 8,2% ($p=0,007$).

Таблиця 6.7.

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників з виникненням кровотеч у обстежених хворих на ТЕЛА (регресійний аналіз) ($R^2=0,33$)

Показник	Beta $\pm$ Std.Err.	B $\pm$ Std.Err.	p-level	% внеску
Прийом варфарину	0,3±0,11	0,10±0,03	0,007	8,5
АГ	0,29±0,10	0,008±0,003	0,007	8,2
Стрептокіназа	0,3±0,12	0,02±0,01	0,01	7,9

Примітка: представлені стандартизовані регресійні коефіцієнти – Бета та

звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

З метою виявлення впливу типу АКТ на розвиток кровотеч у хворих на ТЕЛА були побудовані криві кровотеч за Капланом-Майером протягом $4,2 \pm 0,9$ місяців, розподілені залежно від призначення варфарину чи ривароксабану (рис. 6.1.). Вірогідні розбіжності між порівнюваними групами були досягнуті за розрахованими критеріями Cox's F-Test = 4,39, $p = 0,01$; Peto & Wilcoxon = 2,38, $p = 0,01$; Gehan's Wilcoxon = 2,17, $p = 0,03$; Cox-Mantel = 2,44, $p = 0,01$; Log-Rank Test = 2,41, $p = 0,01$.

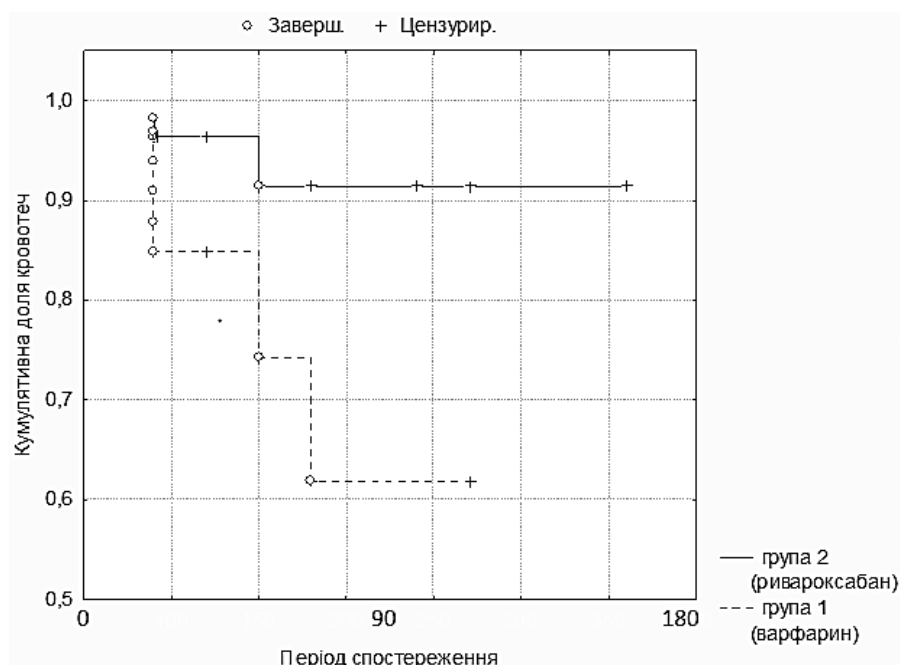


Рисунок 6.1. Криві кровотеч за Капланом-Майером протягом $4,2 \pm 0,9$ місяців у хворих на ТЕЛА залежно від типу АКТ. Значення Cox's F-Test = 4,39, $p = 0,01$; Peto & Wilcoxon = 2,38, $p = 0,01$; Gehan's Wilcoxon = 2,17, $p = 0,03$; Cox-Mantel = 2,44, $p = 0,01$; Log-Rank Test = 2,41, $p = 0,01$.

Таким чином, згідно до результатів дослідження, у 6,7% хворих на гостру ТЕЛА протягом чотирьох місяців АКТ спостерігаються рецидиви ВТЕ. У цій групі хворих вірогідно частіше відзначаються епізоди ВТЕ в анамнезі, спостерігаються ВРВ з локалізацією тромбозу у проксимальних відділах вен та

ФП. У пацієнтів цієї групи у гострий період ТЕЛА вірогідно частіше відмічали більш виразні порушення гемодинаміки у вигляді низького САТ та високого СТЛА.

Враховуючи отримані дані регресійного аналізу, розвиток рецидивів ВТЕ у період $4,2 \pm 0,9$ місяці пов'язаний з такими чинниками, як стегнова локалізація тромбозу за даними ДУЗС на 12,1% ($p=0,006$), ФП – на 11,1% ($p=0,003$), наявність ВРВ та рецидивів ТЕЛА в анамнезі на 6,3% та 5,9%, відповідно, $p=0,01$, та СФВ АПшС менше за 65% на 4,2%, $p=0,02$.

Отримані результати дослідження свідчать, що у 11,1% пацієнтів продовж проведення АКТ виникають кровотечі. Серед таких пацієнтів вірогідно більша частка хворих на системну артеріальну гіпертензію, також ризик кровотеч асоціюється з застосуванням таких препаратів, як стрептокіназа та варфарин. Проведений покроковий регресійний аналіз показав, що ризик виникнення кровотеч на 8,5% ($p=0,007$) та 7,9% ($p=0,01$) пов'язаний з застосуванням варфарину та стрептокінази відповідно, та на 8,2% ($p=0,007$) обумовлений наявністю системної артеріальної гіпертензії.

Основні положення розділу та результати цієї частини дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №5. С. 75–84 (Автором зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз фахової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та їх аналіз, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).

2. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Сухова С.М., Кіношенко К.Ю. Фактори ризику рецидивів венозних тромбоемболій протягом 4 місяців у хворих, що перенесли тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №3(32). Офіційний каталог VI міжнародного наукового конгресу з питань

профілактичної медицини «Профілактика. Антиейджинг. Україна», Харків, 28-29 вересня 2017 р. С. 16 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки сформульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними численних епідеміологічних досліджень, ВТЕ та ТЕЛА продовжують займати одну з перших позицій серцево-судинної патології серед причин захворюваності населення та госпіталізації [3, 22, 43, 71]. Перегляд стратегії лікування з довгостроковим призначенням антикоагулянтів призвів до суттєвого поліпшення прогнозу хворих та зниження рівню смертності у декілька разів [82, 131, 122]. Однак, за свідченням багатьох дослідників, показники загальної захворюваності на ВТЕ залишаються майже стабільними, залежно від популяції зазнають змін лише ФР та їх відносний внесок у розвиток даної патології.

Стратифікація хворих, залежно від ступеню ризику ранньої смерті, вирішує вибір діагностичної та терапевтичної стратегії при ТЕЛА [3, 22]. Шок або артеріальна гіпотензія вважаються основними клінічними критеріями для віднесення пацієнта до групи високого ризику [3, 22]. Однак, за даними декількох реєстрів встановлено, що наявність ознак ДфПШ, навіть у нормотензивних пацієнтів, свідчить про гемодинамічну нестабільність та асоціюється з несприятливим як короткостроковим, так і віддаленим прогнозом [68, 81, 143].

Стандартна оцінка ДфПШ методом двовимірної ЕхоКГ схильна до значної варіабельності показників через особливості анатомічної структури та фізіологічного функціонування ПШ. [61, 89, 94, 165]. Перспективним є використання можливостей 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на ТЕЛА щодо об'єктивізації та кількісної оцінки ДфПШ, що дозволить уточнити клас ризику хворого та визначити тактику лікування [63, 149].

Метою проведеної роботи було покращення діагностики ДфПШ та підвищення ефективності лікування хворих на гостру ТЕЛА на підставі вивчення патогенетичного та прогностичного значення показників скорочувальної функції ПШ, які визначені за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ.

До дослідження було включено 104 хворих на ТЕЛА, середній вік становив $62,9 \pm 13,5$ років, 52 чоловіка (50%) та 52 жінки (50%), які були послідовно госпіталізовані до КЗОЗ "Харківська міська клінічна лікарня №8" з 1 вересня 2014 року по 1 квітня 2016 року.

Критерієм включення до дослідження була гостра ТЕЛА, яка була встановлена за результатами МКТ-ангіографії ЛА. Критеріями виключення з дослідження були легенева гіпертензія іншої етіології, відома алкогольна або наркотична залежність, психічні розлади. До дослідження не включали осіб, які проходять примусове лікування з приводу психічних захворювань або ув'язнених, осіб з порушеною здатністю слідувати інструкціям або приходити на візити подальшого спостереження, та пацієнтів, які беруть участь в будь-яких клінічних дослідженнях.

Групу контролю склали 15 співставних за віком (середній вік $58,7 \pm 9,8$ років), статтю (53,3% чоловіків) і наявністю супутньої патології осіб без ознак ДфПШ та легеневої гіпертензії будь-якої етіології, у яких гостра ТЕЛА була виключена за результатами проведеної МКТ-ангіографії ЛА.

У 85 (81,7%) пацієнтів ТЕЛА була вперше виявлена, у 19 (18,3%) хворих – повторний (2-й та більше) епізод. Серед обстежених хворих ІХС зареєстрована у 44 (41,9%) хворих; на АГ страждали 66 (62,9%) осіб; ЦД 2 типу був діагностований у 13 (12,5%) пацієнтів. 24 (23,1%) пацієнти за попередні 3 календарні місяці були госпіталізовані з іншого приводу.

У групі обстежених хворих виявлена низка ФР виникнення ВТЕ: 1 ФР виявлений у 11 (10,6%) хворих, 2 – у 34 (32,7%), 3 – у 30 (28,8%), 4 – у 19 (18,3%), 5 – у 6 (5,8%), та 6 ФР встановлено у 3 (2,9%) пацієнтів.

Усі обстежені хворі були стратифіковані за ступенем ризику ранньої смерті від ТЕЛА, згідно до рекомендацій ESC 2014. До групи високого ризику віднесений 41 (39,4%) пацієнт, помірно-високого ризику – 37 (35,6%) хворих, групи помірно-низького та низького ризику склала 18 (17,3%) і 8 (7,7%) пацієнтів відповідно.

Провели оцінку прогнозу хворих помірного ризику за шкалою індексу важкості ТЕЛА (PESI, оригінальна версія): клас I склав 11 (20,0%) хворих, клас II – 18 (32,7%), клас III – 13 (23,6%), клас IV – 10 (18,2%), клас V – 3 (5,5%) хворих відповідно.

ЕКГ-феномен Q III – S I спостерігали у 41 (39,4%) хворих, r-pulmonale – у 12 (11,5%) пацієнтів, ознаки перевантаження ПШ – у 62 (59,6%) випадках, у 19 (18,3%) хворих була зареєстрована ФП.

У 66 (63,4%) хворих було визначено зниження ШКФ за формулою MDRD менше за 60 мл/хв/1,73 м², серед них у 11 (16,7%) пацієнтів встановлена ШКФ менше за 30 мл/хв/1,73 м².

Попри те, що клінічні ознаки ТГВ спостерігалися у 61 (58,7%) пацієнта, при проведенні ДУЗС ознаки тромбозу у венах нижніх кінцівок були виявлені у 76 (73,1%) хворих: у 22 (28,9%) випадках на рівні загальної стегнової вени, у 43 (56,6%) – підколінної вени та у 11 (14,5%) хворих на рівні вен гомілок, у 1 (1,0%) – ізольований односторонній тромбоз вен верхніх кінцівок; одностороннє ураження зареєстроване у 61 (80,3%) пацієнтів та двостороннє – у 15 (19,7%).

При проведенні ЕхоКГ ознаки ДфПШ були наявні лише у 75 (72,2%) хворих на гостру ТЕЛА, за даними 2D-СТ-ЕхоКГ – у 80 (76,9%) пацієнтів. Використання МКТ-ангіографії ЛА, як найбільш інформативного методу щодо оцінки розмірів ПШ, дозволило встановити збільшення правих порожнин у 82 (78,8%) обстежених нами хворих. У цих хворих за даними 2D-СТ-ЕхоКГ порушення регіонарної скоротливості виявлені у 77 (93,9%), що було вірогідно більшим, ніж наявність ДфПШ за результатами ЕхоКГ – 68 (83,5%), $\chi^2 = 3,81$, $p = 0,02$.

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що середній вік хворих на ТЕЛА з дилатацією ПШ за даними МКТ-ангіографії ЛА був вірогідно більшим, ніж у хворих без дилатації, та становив $64,6 \pm 12,6$ проти $56,4 \pm 15,1$ років, $p = 0,01$. У хворих з дилатацією ПШ за даними МКТ-ангіографії ЛА очікувано вищою була частка хворих високого ризику ранньої смерті від

ТЕЛА (48,8% хворих проти 4,5%, $\chi^2=12,42$, $p=0,0004$), тоді як у хворих з нормальними розмірами правих порожнин серця – частка хворих низького та помірно-низького ризику (3,7% проти 22,7%, $\chi^2=6,4$, $p=0,01$ та 9,8% проти 45,5%, $\chi^2=13,52$, $p=0,0002$). За даними МКТ-ангіографії ЛА встановлено, що у хворих з дилатацією ПШ вірогідно більшими, ніж у групі без дилатації, були розміри ЛС та обох ЛА: $33,1\pm3,8$ мм проти $28,8\pm4,0$ мм, $p=0,0001$, $26,3\pm3,5$ мм проти $23,0\pm4,0$ мм, $p=0,002$ та $24,9\pm3,2$ мм проти $22,6\pm3,4$ мм, $p=0,007$, відповідно. У групі хворих з дилатацією ПШ вірогідно вищою була частка хворих з ураженням обох ЛА з їх частковою оклюзією (36,6% проти 4,5%, $\chi^2=7,05$, $p=0,007$), тоді як у групі без дилатації – ураження однієї лобулярної гілки ЛА та сегментарних гілок (11,0% проти 45,5%, $\chi^2=11,60$, $p=0,0007$).

Проаналізовані особливості клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників залежно від статі, що пов'язані з короткостроковим прогнозом у хворих на ТЕЛА. У проведене дослідження було включено 52 (50%) чоловіка та 52 (50%) жінки. Аналіз поширеності ФР встановив, що у групі жінок достовірно частіше, ніж у групі чоловіків, зустрічалися такі чинники, як ожиріння ($p=0,04$) та похилий вік ($p=0,002$). Також середній вік у групі жінок був достовірно більшим та становив $67,9\pm11,9$ років проти $57,9\pm13,2$ років у чоловіків, $p=0,0001$. Рецидиви ТЕЛА вірогідно частіше зустрічалися в групі чоловіків, ніж у жінок: 14 (26,9%) проти 5 (9,6%), $\chi^2=5,22$, $p=0,04$. У групі чоловіків вірогідно частіше, ніж у жінок, при рентгенологічному обстеженні виявляли інфаркт-пневмонії (16 (30,8%) у I групі проти 6 (11,6%) у II, $\chi^2=5,76$, $p=0,02$), зі скаргами на плевральний біль (13 (25,0%) проти 5 (9,6%) відповідно, $\chi^2=4,30$, $p=0,04$) та лихоманку (10 (19,2%) та 4 (7,8%) відповідно, $\chi^2=2,96$, $p=0,08$). Отримані дані були підтверджені результатами МКТ-ангіографії ЛА, згідно до яких ураження дрібних гілок легеневої артерії, достовірно частіше реєстрували в групі чоловіків, ніж у жінок (15 (28,8%) проти 5 (9,6%), $\chi^2=5,22$, $p=0,04$). Середній рівень ШКФ був достовірно нижчим у групі жінок, ніж у чоловіків ($45,0\pm18,1$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ проти $60,4\pm16,4$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$, $p=0,00003$), тоді як у хворих з рівнем ШКФ меншим за

60 мл/хв/1,73 м² відмінностей між групами не встановлено. Аналіз показників ЕхоКГ виявив, що розмір ПП у групі чоловіків, за даними ЕхоКГ, був достовірно більшим, ніж у групі жінок (4,94±0,9 см проти 4,53±0,6 см, p=0,01). Отримані результати можливо пояснити тим, що розміри ПП більші за 6,0 см були виявлені тільки у 6 (11,5%) пацієнтів-чоловіків з епізодами ТЕЛА в анамнезі.

При порівняльному аналізі встановлено, що лікарняна летальність у групі жінок була вірогідно більшою, ніж чоловіків: 10 (19,2%) проти 2 (3,84%) у I, $\chi^2=6,03$, p=0,03, у той час як за групами стратифікації ризику ранньої смерті від ТЕЛА та отриманим медикаментозним лікуванням обидві групи були статистично порівняними.

У цілому, середній вік чоловіків, включених до дослідження, був на десять років меншим, ніж у групі жінок. Жінки вірогідно частіше мали такі ФР ВТЕ, як ожиріння та похилий вік, у них частіше визначали зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73 м², в той час як у групі чоловіків більш частими були рецидиви ТЕЛА. За даними МКТ-ангіографії ЛА, ураження дрібних артерій, а також наявність інфаркт-пневмоній, частіше спостерігали у чоловіків, тоді як частка уражень судин більшого калібру була більшою у жінок, що співпало з підвищенням лікарняної летальності у цій групі.

Проведений покроковий регресійний аналіз довів, що у хворих на гостру ТЕЛА відносний внесок щодо розвитку лікарняної летальності, таких показників, як артеріальна гіпотензія, прискорення ЧДР і збільшення рівня креатиніну становить 8,5%, 11,4% та 7,7% відповідно (p<0,05). Водночас ступінь впливу на погіршення короткострокового прогнозу таких чинників, як наявність ожиріння і жіноча стать склав 12,5% та 7,5% відповідно, p<0,05.

За даними регресійного аналізу (p<0,05), у жінок негативний короткостроковий прогноз на 24,1% (p=0,006) обумовлений наявністю ожиріння, на 16,8% (p=0,05) – артеріальною гіпотензією, на 16,7% (p=0,01) – збільшенням рівня креатиніну, на 15,1% (p=0,02) – прискоренням ЧДР та на 14,1% (p=0,03) обумовлений підвищенням СТЛА.

При вивченні показників 2D-СТ-ЕхоКГ щодо встановлення ДфПШ проаналізовані показники у групі всіх хворих на гостру ТЕЛА, порівняно з групою контролю.

Порівняльний аналіз результатів ЕхоКГ встановив, що у всіх обстежених хворих очікувано достовірно більшими, ніж у групі контролю, були розмір ПП, поперечний розмір ПШ і СТЛА, $p < 0,01$.

При проведенні 2D-СТ-ЕхоКГ у групі хворих на ТЕЛА, порівняно з групою контролю, найбільш яскраві зміни зареєстровані у показниках, що відображаються повздовжнє скорочення ПШ. Відбулося вірогідне погіршення показників повздовжньої деформації та зменшення показників повздовжнього зміщення в всіх шести сегментах, що досліджувалися, $p < 0,05$. Розрахований показник глобального стрейну ПШ також був достовірно більшим у групі хворих на ТЕЛА, порівняно з групою контролю, $p < 0,01$, що свідчило про вірогідне погіршення деформації вільної стінки ПШ. Подібні значення глобального стрейну ПШ у пацієнтів з гострою ТЕЛА проти групи здорових осіб були отримані у дослідженнях Vitarelli A. et al., Tuzovic M et al. та Platz E. et al. [130, 160, 164]. Порівняно з контролем, у групі обстежених хворих на ТЕЛА в двох правошлуночкових сегментах зареєстроване вірогідне зменшення показників повздовжньої швидкості та швидкості повздовжньої деформації, $p < 0,05$.

Радіальне зміщення базального перегородкового сегменту було вірогідно вищим у групі хворих на ТЕЛА, ніж у групі контролю, $p < 0,05$, що може бути пояснено відхиленням МШП вліво через подовження часу скорочення ПШ внаслідок гострого перевантаження тиском [105]. Встановлено, що СФВ усіх правошлуночкових сегментів була вірогідно нижчою у обстежених хворих на ТЕЛА, ніж у групі контролю, $p < 0,05$.

Порівняно з контролем, у групі обстежених хворих відбулися найбільш виразні зміни показників глобального стрейну ПШ ($p = 1,6E-07$) та СФВ АПшС ($p = 0,00002$). Для оцінки якості побудованої діагностичної моделі, а також визначення чутливості та специфічності показників 2D-СТ-ЕхоКГ був

застосований ROC-аналіз з розрахунком AUC. За допомогою проведеного аналізу встановлено, що значення СФВ АПшС нижче за 65% є інформативним щодо виявлення ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА: чутливість та специфічність показника складають 64,9 та 100% відповідно, $p < 0,0001$. Значення глобального стрейну ПШ у хворих на ТЕЛА більше за -18,5% з чутливістю 72,5% та специфічністю 85,7% свідчить про наявність ДфПШ, $p < 0,0001$.

У цілому, отримані дані свідчать про те, що у хворих на гостру ТЕЛА відбувається порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ у повздовжньому напрямку, яке було встановлено за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ [61, 94]. Найбільш чутливими та специфічними показниками щодо виявлення ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА є СФВ АПшС та глобальний стрейн ПШ [15].

Для вивчення діагностичних можливостей 2D-СТ-ЕхоКГ щодо оцінки функціонального стану ПШ у хворих на гостру ТЕЛА, обстежені хворі були розподілені на дві групи: до I групи увійшли 75 (72,2%) пацієнта з наявністю хоча б однієї з ознак ДфПШ за даними ЕхоКГ, до II – 29 (27,8%) пацієнтів без ДфПШ. Також була залучена група контролю.

При проведенні порівняльного аналізу показників 2D-СТ-ЕхоКГ встановлено, що найвиразніше погіршення повздовжньої деформації ПШ відбулося у I групі хворих. Порівняно з групою контролю у цій групі відбулося вірогідне зниження повздовжньої деформації у всіх шести сегментах, що досліджувалися, $p < 0,05$. Незважаючи на те, що II групі хворих не було виявлено ознак ДфПШ за даними ЕхоКГ, показники повздовжньої деформації ПШ були вірогідно гіршими у чотирьох з шести сегментів, порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$. Також вірогідні відмінності повздовжньої деформації двох перегородкових сегментів встановлені при порівнянні груп хворих з та без ДфПШ, $p < 0,05$.

Показник глобального стрейну ПШ виявився найгіршим у групі з ДфПШ та вірогідні відмінності показника спостерігали між усіма групами, $p < 0,01$. Також у I групі, порівняно з контролем, було встановлено зменшення показників повздовжнього зміщення більшості сегментів, $p < 0,05$. При

порівнянні груп хворих на ТЕЛА виявлено, що у I групі ці показники були вірогідно меншими у всіх перегородкових сегментах, $p < 0,05$. Тоді як у II групі хворих спостерігали зменшення відповідного показника лише у СПшС, порівняно з групою контролю, $p < 0,05$. Порівняно з контролем, у I групі відмічали таку ж спрямованість змін показників швидкості повздовжньої деформації у базальному та середньому правошлуночкових сегментах, $p < 0,05$.

У I групі хворих за показниками радіального зміщення зафіксоване відхилення МШП вліво ($p < 0,01$), що може бути пояснено подовженням часу скорочення ПШ до етапу ранньої діастолі у ЛШ. СФВ усіх правошлуночкових сегментів була вірогідно нижчою у I групі, у двох правошлуночкових сегментах – у II групі, порівняно з групою контролю, $p < 0,05$.

Отримані дані доводять, що при гострому перевантаженні ПШ високим тиском відбувається порушення скорочувальної здатності міокарда переважно в повздовжньому напрямку, що може бути зафіксоване відповідними показниками 2D-СТ-ЕхоКГ [1, 70, 130]. Найбільш показовим щодо оцінки дисфункції є зниження повздовжньої деформації вільної стінки ПШ та СФВ, що було встановлено навіть у хворих без ознак ДфПШ за даними ЕхоКГ [15].

Перевага методу полягає у тому, що ступінь повздовжньої деформації, як глобальна, так і посегментна, дозволяє об'єктивно верифікувати більш ранні прояви порушення скоротливої функції міокарда ПШ, порівняно з іншими загальноприйнятими методами встановлення ДфПШ [130, 160, 164]. У цілому, 2D-СТ-ЕхоКГ є більш інформативним методом дослідження, порівняно з стандартною ЕхоКГ, та який доцільно використовувати як для ранньої оцінки ДфПШ, так і у якості скринінгового методу діагностики гострої ТЕЛА, особливо при наявності протипоказань [94].

Ми провели аналіз можливого зв'язку клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з відновленням функції ПШ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА в динаміці лікування. Обстежені хворі були розподілені на дві групи: до I групи увійшло 13 (12,5%) хворих з резидуальною ДфПШ, що була визначена як СФВ АПшС менша за

65% та показник глобального стрейну ПШ більший, ніж -18,5%. До II групи ввійшов 91 (87,5%) пацієнт, у яких на тлі терапії відбулося повне відновлення функції ПШ, про що свідчили показник сегментарної ФВ АПшС більший за 65% та/або показник глобального стрейну ПШ менший за -18,5%.

Всі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки під час госпіталізації були статистично порівняними у обох групах. При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що хворі з наявною резидуальною ДфПШ, достовірно частіше страждали на ЦД 2 типу та мали хронічну серцеву або дихальну недостатність, ніж пацієнти II групи, $p < 0,05$. У першу добу після госпіталізації в I групі були вірогідно вищими рівні тропоніну I, фібриногену та креатиніну, ніж у II групі, $p < 0,05$. Також у них був достовірно нижчим середній рівень розрахованої ШКФ за формулою MDRD, $p = 0,01$. Термін від епізоду ТЕЛА до початку АКТ у групі пацієнтів з повним відновленням функції ПШ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ був вірогідно меншим, ніж у I групі, $p < 0,05$. Серед проаналізованих вірогідних причин щодо затримки початку АКТ було пізнє звернення хворих та об'єктивні діагностичні труднощі. У групі хворих з наявністю резидуальної ДфПШ достовірно частіше, ніж у II групі, зустрічалися пацієнти, яким було призначено варфарин, $p < 0,01$. Серед пацієнтів, у яких через три міс лікування відбулося, за даними 2D-СТ-ЕхоКГ, повне відновлення функції ПШ достовірно частіше зустрічались особи, які отримували ривароксабан: 69(75,8%) проти 4(30,8%) у групі пацієнтів з наявністю резидуальної ДфПШ, $p < 0,01$, що можливо пояснити наявністю у ривароксабану протизапального плейотропного ефекту.

Проведено покроковий регресійний аналіз для виявлення незалежних чинників, що можуть впливати на відновлення функції ПШ у хворих на ТЕЛА. Отримана достовірна регресійна модель ($p < 0,05$), згідно якої відносний внесок щодо наявності резидуальної ДфПШ у обстежених хворих на ТЕЛА, таких показників, як використання в якості антикоагулянтного агенту варфарину становить 17,7% ($p = 0,05$), затримки терміну до початку АКТ більше за 9 діб (за розрахованою медіаною) від епізоду ТЕЛА – 16,7% ($p = 0,05$), наявність

цукрового діабету 2 типу – 15,1% ($p=0,02$) та ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м² – 13,1% ($p=0,05$).

Таким чином, згідно до отриманих результатів дослідження, у 12,5% хворих на ТЕЛА через три місяці АКТ, за даними 2D-СТ-ЕхоКГ, зберігалась ДфПШ. У них вірогідно частіше зустрічалися цукровий діабет 2 типу та хронічна серцева або дихальна недостатність, відмічалось збільшення рівнів тропоніну I, креатиніну та фібриногену, а також зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м². Враховуючи отримані дані регресійного аналізу, АКТ з використанням ривароксабану є більш ефективним щодо відновлення функції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА, особливо при наявності у хворих цукрового діабету 2 типу, зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м² та при затримці терміну початку АКТ більше ніж 9 діб.

На підставі результатів регресійного аналізу, які свідчили, що прийом варфарину пов'язаний з менш виразним впливом на відновлення функції ПШ за даними 2D-СТ-ЕхоКГ, ми провели порівняльний аналіз динаміки показників ЕхоКГ та 2D-СТ-ЕхоКГ залежно від типу АКТ до призначення медикаментозного лікування та через $4,2 \pm 0,9$ місяців: група хворих, що приймала ривароксабан склала 57 (54,8%) пацієнтів, варфарин – 47 чоловік (45,2%). Обидві групи були статистично порівняними за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань, групою ризику ранньої смерті, за всіма проаналізованими показниками ЕхоКГ та 2D-СТ-ЕхоКГ, а також за часткою хворих, яким було проведено ТЛТ. Були проаналізовані показники ЕхоКГ та 2D-СТ-ЕхоКГ до призначення АКТ та через $4,2 \pm 0,9$ місяців АКТ.

Після проведеної АКТ в обох групах хворих, порівняно з вихідними показниками, зареєстрували достовірне зменшення розмірів правих порожнин серця та зниження показників СТЛА, за даними ЕхоКГ. В той час, як достовірних відмінностей після проведеного лікування між обома групами хворих за всіма показниками ЕхоКГ, що оцінювалися, виявлено не було. Через $4,2 \pm 0,9$ місяців АКТ, порівняно з показниками до призначеного лікування, у обох групах відбулося достовірне зростання показників 2D-СТ-ЕхоКГ у деяких

сегментах ПШ, зокрема повздовжньої деформації, повздовжнього та радіального зміщення а також СФВ, що свідчить про відновлення скорочувальної здатності ПШ, але у групі хворих, що приймали ривароксабан, ці зміни були більш виразними, ніж у групі хворих з варфарином. А саме, після проведеної терапії в групі ривароксабану вірогідно кращими, ніж у групі варфариину, виявилися показники повздовжньої деформації у обох апікальних сегментах, а також глобальний стрейн ПШ, $p < 0,05$. Через три місяці АКТ у групі хворих, що приймали ривароксабан, показники повздовжнього зміщення виявилися вірогідно більшими у трьох з шести сегментах, що досліджувалися, а також у розрахованому сегменті вільної стінки ПШ, порівняно з групою хворих, що приймала варфарин, $p < 0,05$. Встановлено, що у групі ривароксабану СФВ двох правошлуночкових сегментів стала вірогідно вищою, ніж у групі варфариину, $p < 0,01$.

Отже, через $4,2 \pm 0,9$ місяців лікування у обох групах хворих на гостру ТЕЛА за даними ЕхоКГ відбулося статистично порівняне зменшення розмірів правих порожнин серця та зниження СТЛА. Водночас за даними 2D-СТ-ЕхоКГ у групі хворих, що приймали ривароксабан, відбулося достовірне покращення скоротливості міокарда ПШ, порівняно з хворими, що приймали варфарин, що може бути пояснено наявністю у ривароксабану плейотропного протизапального ефекту, що обумовлений відсутністю активації FХa рецепторів PAR 1 та 2 типів [32, 69, 140, 151].

Досліджено можливий зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з розвитком рецидивів ВТЕ та кровотеч у хворих на ТЕЛА протягом 120 діб після виписки зі стаціонару. У виборці обстежених хворих внутрішньогоспітальна летальність склала 13,5% (14 пацієнтів), тому вони були виключені з подальшого аналізу.

Залежно від наявності рецидиву ВТЕ протягом 4 місяців після виписки зі стаціонару, обстежені хворі були розподілені відповідно 6 (6,7%) хворих з рецидивом та 84 пацієнтів без цього ускладнення.

Середній вік хворих з рецидивом ВТЕ становив $50,8 \pm 9,0$ років, та був вірогідно меншим, ніж у групі без рецидиву: $62,3 \pm 13,3$ роки, $p=0,03$. Також у групі без рецидиву вірогідно більшою була частка хворих похилого віку, $p=0,04$. Отримані результати відрізняються від даних реєстрів, що може бути пов'язаним з особливостями вибірки [78, 137].

У групі хворих з рецидивами ВТЕ було вірогідно більше пацієнтів з високим ризиком ранньої смерті від ТЕЛА ($p=0,01$), що узгоджується зі зниженням середніх показників САТ у цій групі, $p=0,03$. Отримані результати співпадають з даними реєстру RIETE, згідно до яких найвищий ризик рецидивів ВТЕ спостерігається у хворих на ТЕЛА високого ризику, порівняно з пацієнтами тільки з ТГВ [97]. У групі хворих з рецидивом ВТЕ вірогідно більшою була частка хворих, які вже мали в анамнезі епізоди ТЕЛА, ($p=0,05$), та ФП при госпіталізації, $p=0,01$.

У групі пацієнтів з рецидивом ВТЕ вірогідно частіше зустрічалось ВРВ ($p=0,02$), а також локалізація тромбу у загальних стегнових венах, за даними ДУЗС, $p=0,03$. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників, якими доведено, що проксимальний ТГВ асоціюється з більшою часткою рецидивів ВТЕ [68, 118].

При надходженні до стаціонару обстежені групи хворих були статистично порівняними за показниками ЕхоКГ і 2D-СТ-ЕхоКГ, за винятком більш високого СТЛА у хворих з рецидивами ВТЕ ($p=0,03$). Отримані результати пояснюються більшою часткою пацієнтів з епізодами ТЕЛА в анамнезі. Через 4 місяці лікування, середнє значення поперечного розміру ПШ, за даними ЕхоКГ, виявилось вірогідно більшим, в той час як середнє значення СФВ АПшС, за результатами 2D-СТ-ЕхоКГ, було вірогідно меншим у групі хворих з рецидивами ВТЕ, $p<0,05$.

Проведений покроковий регресійний аналіз довів, що незалежними чинниками погіршення негативного прогнозу щодо виникнення рецидивів ВТЕ у хворих на ТЕЛА протягом $4,2 \pm 0,9$ місяців на тлі АКТ є тромбоз проксимальних вен та їх варикозне розширення (12,1% та 6,3% відповідно,

$p < 0,01$), наявність епізодів ТЕЛА в анамнезі та ФП (5,9% та 11,1%, $p < 0,01$) та значення СФВ АПШС менше за 65% як прояв резидуальної ДфПШ – 4,2% ($p = 0,01$).

Для подальшого аналізу зв'язку клініко-інструментальних показників з розвитком кровотеч були виділені дві групи хворих: першу групу склали 10 (11,1%) пацієнтів, у яких за означений період спостереження на тлі АКТ були зареєстровані кровотечі, другу групу склали 80 (88,9%) пацієнтів без даного ускладнення.

При проведенні порівняльного аналізу встановлено, що пацієнти з наявністю кровотеч вірогідно частіше, ніж інші, страждали на АГ: 9(90%) проти 49(61,3%), $p = 0,03$. Також у групі з наявністю кровотеч вірогідно більшою була частка хворих, яким був проведений тромболізис стрептокіназою ($p = 0,03$) та був більшим відсоток осіб, які у якості АКТ приймали варфарин ($p = 0,03$). Отримані дані узгоджуються з даними кількох метааналізів, у яких доведено, що призначення варфарину, порівняно з інгібіторами FXa, супроводжується значним підвищенням ризику розвитку кровотеч, особливо масивних та летальних [42, 75, 101, 162].

При проведенні регресійного аналізу отримана достовірна модель ($p < 0,05$), за якою відносний внесок щодо розвитку кровотеч у хворих на ТЕЛА при терміні спостереження $4,2 \pm 0,9$ місяців таких чинників, як наявність АГ становить 8,2% ($p = 0,007$), використання варфарину та стрептокінази становить 8,5% і 7,9% відповідно, $p < 0,01$.

У цілому, віддалений прогноз у хворих на ТЕЛА визначається розвитком як епізодів ВТЕ, так і кровотеч. Згідно до отриманих даних, ризик розвитку ВТЕ є найвищим при наявності у пацієнтів таких чинників, як проксимальна локалізація тромбозу та наявність ВРВ за даними ДУЗС, ФП та епізоди ТЕЛА в анамнезі. Розвиток рецидивів асоціюється з наявністю резидуальної ДфПШ, яка може бути оцінена за допомогою 2D-СТ-ЕхоКГ.

Ризик розвитку кровотеч асоціюється з застосуванням у хворих на ТЕЛА таких препаратів, як стрептокіназа та варфарин і є найбільшим при наявності системної артеріальної гіпертензії.

Таким чином у проведеній роботі опрацьовані діагностичні та прогностичні можливості нового методу 2D-СТ-ЕхоКГ, проведений аналіз гендерних відмінностей, оцінені фактори, що впливають на короткочасний та довгостроковий прогноз.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної задачі сучасної кардіології щодо поліпшення діагностики ДфПШ та підвищення ефективності лікування хворих на гостру ТЕЛА. На підставі вивчення інформативності нового ультразвукового методу двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії опрацьовані нові додаткові діагностичні критерії, що свідчать про наявність ДфПШ у хворих на гостру ТЕЛА та які доцільно використовувати для оцінки ефективності терапії.

1. Доведено, що у 78,8% хворих на гостру ТЕЛА дисфункція ПШ може бути об'єктивізована за результати МКТ-ангіографії ЛА, та у 72,2% – за даними ЕхоКГ. Використання двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії дозволяє підвищити діагностичні можливості ультразвукового методу та у 76,9% виявити ознаки порушення скорочувальної здатності міокарда ПШ в повздовжньому напрямку.

2. Встановлено, що найбільш інформативними показниками двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки порушень скорочувальної здатності міокарда ПШ у хворих на гостру ТЕЛА є сегментарна фракція викиду апікального правовшлуночкового сегмента (чутливість 64,9%, специфічність 100%, $p < 0,0001$) та показник глобального стрейну ПШ (чутливість 72,5% та специфічність 85,7%, $p < 0,0001$). Доведено, що використання посегментарних показників двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії дозволяє додатково визначити ДфПШ у 27,8% пацієнтів, навіть без ознак дисфункції за даними стандартної ЕхоКГ.

3. Доведено, що через чотири місяці АКТ у 12,5% хворих на гостру ТЕЛА за даними двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії зберігається ДфПШ. За результатами регресійного аналізу встановлено, що резидуальна ДфПШ на 62,6% обумовлена наявністю таких чинників, як ЦД 2 типу, зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73м², використанням варфарину та затримкою термінів початку лікування більше за 9 діб.

4. Результати порівняльного аналізу ефективності ривароксабану та варфарину у хворих на ТЕЛА протягом $4,2 \pm 0,9$ місяців свідчать, що, за даними ЕхоКГ, терапія обома препаратами асоційована з подібним позитивним впливом щодо зменшення розмірів правих порожнин серця та зниження середнього тиску у легеневій артерії. Водночас, за результатами двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії, відновлення скоротливої здатності ПШ, особливо у повздовжньому напрямку, більш виразне при використанні ривароксабана.

5. Регресійний аналіз встановив, що лікарняна летальність у хворих на ТЕЛА, асоціюється з ожирінням, системною артеріальною гіпотензією, збільшенням рівня креатиніну та частоти дихальних рухів. Існують відмінності клінічного перебігу ТЕЛА залежно від статі. У жінок захворювання маніфестувало у більш пізньому віці, за даними МКТ-ангіографії ЛА були уражені судини великого діаметру та була більш висока лікарняна летальність, ніж у чоловіків.

6. Визначені найбільш значущі чинники, які асоціюються зі збільшенням ризику розвитку рецидиву ВТЕ протягом чотирьох місяців (регресійний аналіз): стегнова локалізація тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен на 12,1% ($p < 0,01$), ФП – на 11,1% ($p < 0,01$), наявність ВРВ та рецидивів ТЕЛА в анамнезі на 6,3%, $p < 0,01$ та 5,9%, $p < 0,01$, відповідно, та сегментарна фракція викиду апікального правошлуночкового сегмента $< 65\%$ на 4,2%, $p < 0,05$. За даними регресійного аналізу ризик розвитку кровотеч асоціюється з застосуванням у хворих на ТЕЛА таких препаратів, як стрептокіназа та варфарин (7,9% та на 8,5% відповідно, $p < 0,01$) та на 8,2% обумовлений наявністю системної артеріальної гіпертензії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Включення до комплексного обстеження хворих на гостру ТЕЛА визначення сегментарної фракції викиду апікального правошлуночкового сегмента та показника глобального стрейну ПШ, як високочутливих показників ДфПШ, дозволить більш точно розподілити хворих до групи помірно-високого або помірно-низького ризику ранньої смерті від ТЕЛА та індивідуалізувати підходи до терапії.

2. При наявності у хворих на гостру ТЕЛА зниження ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73м², ЦД 2 типу та початку АКТ пізніше ніж через 9 діб від поточного епізоду ВТЕ, обґрунтована доцільність призначення прямого інгібітору активованого фактору X ривароксабану, що дозволить знизити ризик розвитку резидуальної ДфПШ через $4,2 \pm 0,9$ місяців лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова Е.Н. Клінічна кардіологія 2 т. К.: Здоров'я, 2002. Т. 2. 2002. 989 с. (in Rus)
2. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Застосування сучасних статистичних методів у практиці клінічних досліджень. повідомлення третє. відношення шансів: поняття, обчислення та інтерпретація. *Український медичний часопис*. 2005. №2 (46–III-IV). С. 113–119
3. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. *Міждисциплінарні клінічні рекомендації*. Київ, 2013. 63 с.
4. ВОЗ. Надмірна вага та ожиріння. Електронний ресурс <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
5. Дєдов І. І. Жирова тканина як ендокринний орган. Дєдов І.І., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. *Ожиріння та метаболізм*. 2006. № 1. С. 6–13. (in Rus)
6. Кечкер М. І. Керівництво по клінічній електрокардіографії. М. Інсайт, 2000. 394 с (in Rus).
7. Марущак Е. А. Зубарев А. Р., Демидова А. К. Методология ультразвукового исследования венозных тромбозов. Медицинский совет. 2015. №1. С. 136–143. (in Rus)
8. Матвійчук Б. О., Федчишин Н. Р., Філюсь В. В., Стасів Т. Г., Стасюк М. П., Фляк Я. І., Шикоряк О. В. Ризик венозного тромбоемболізму в пацієнтів загальної хірургії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2010. Т. 9, № 4. С. 55–58.
9. Покровский А. В. Клиническая ангиология. В 2-х т. М.: Медицина, 2004. Т.2. С. 752–788
10. Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії: Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) А61В 8/00. Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.; патентовласник ХМАПО – заявка № u 2016 13385; заявлено

26.12.2016р, опубліковано 10.05.2017 г., бюл. №9. (Дисертантом зібрано переважний об'єм матеріалу, проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, виконано статистичне опрацювання даних з їх аналізом, спільно з керівником визначено формулу та сутність корисної моделі, викладено технічний результат).

11. Сухова С. М. Чинники, що асоціюються з відновленням функції правого шлуночка за даними 2D-спекл-трекінг ехокардіографії, у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2017. №6 (85). С. 90-97

12. Фадєєнко Г.Д., Масляєва Л.В. Ожиріння як проблема клінічної медицини. *Ліки України*. 2009. Т. 132, № 6. С. 31-37.

13. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник. За ред.: В. М. Коваленка, В. М. Корнацького; ННЦ "Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска". К. : Колеміцин В. Ю., 2014. С. 119.

14. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1. С. 70–75. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та написання тексту, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

15. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Діагностичні можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки функції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Серце і судини*. 2017. № 1. С. 26–32. (Здобувачем зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз літературних джерел, виконане статистичне опрацювання даних з їх аналізом, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).

16. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Ефективність антикоагулянтної терапії щодо відновлення функції правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №2 (31). С. 16–20 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).

17. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №5. С. 75–84 (Автором зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз фахової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та їх аналіз, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).

18. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії. Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. Харків, 04 листопада 2016 р. С. 233. (Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).

19. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Фактори ризику рецидивів венозних тромбоемболій протягом 4 місяців у хворих, що перенесли тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №3(32). Офіційний каталог VI міжнародного наукового конгресу з питань профілактичної медицини «Профілактика. Антиейджинг. Україна», Харків, 28-29 вересня 2017 р. С. 16 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх

обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки сформульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).

20. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М. Короткостроковий прогноз та гендерні особливості клінічних проявів тромбоемболії легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 6. С. 102–110. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку, висновки сформульовано спільно з керівником)

21. Ярова Г. А., Блохіна Т. Б., Нешкова Е. А. Рецептори, що активуються протеїназами (PARs) – сигнальний шлях, що ініціюється обмеженим протеолізом. *Лабораторна медицина*. 2009. Т. 10. С. 23–34. (in Rus)

22. 2014 ESC 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. *European Heart Journal*. 2014. № 35 (43). P. 3033–3073. doi:10.1093/eurheartj/ehu283

23. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016. №37 (38). P. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

24. Ageno W., Becattini C., Brighton T., Selby R., Kamphuisen P. W. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2008. №117 (1). P. 93–102. doi: 10.1161/circulationaha.107.709204

25. Alonso-Martínez J. L., Annicchérigo-Sánchez F. J., Urbieto-Echezarreta M. A., Pérez-Ricarte S. N-terminal Pro-B type natriuretic peptide as long-term predictor of death after an acute pulmonary embolism. *Medicina Clínica*. 2015. №144 (6). P. 241–246. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.041.

26. Altınsoy B., Öz İ. İ., Örnek T., Erboy F., Tanrıverdi H., Uygur F., Altintas N., Atalay F., Tor M. M. Prognostic Value of Renal Dysfunction Indicators in Normotensive Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and applied thrombosis hemostasis*. 2017. №23 (6). P. 554–561. doi:10.1177/-10760-29616637440

27. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism (EINSTEIN–DVT trial). *The New England Journal of Medicine* 2010. №363 (26). P. 2499–2510. doi: 10.1056/nejmoa1007903/
28. Becattini C., Vedovati M. C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007. №116 (4). P. 427–433. doi: 10.1161/circulationaha.106.680421
29. Begieneman M. P., van de Goot F. R., van der Bilt I. A., Vonk Noordegraaf A., Spreeuwenberg M. D., Paulus W. J., van Hinsbergh V. W., Visser F. C., Niessen H. W. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008. №94 (4). P. 450–456. doi: 10.1136/hrt.2007.118638
30. Black D. J., Kunze K. L., Wienkers L. C., Gidal B. E., Seaton T. L., McDonnell N. D., Evans J. S., Bauwens J. E., Trager W. F. Warfarin-fluconazole II. A metabolically based drug interaction: in vivo studies. *Drug Metabolism & Disposition* 1996. 24(4). P. 422–428.
31. Bohacekova M., Kaldararova M., Valkovicova T., Remkova A., Vesely J., Simkova I. Risk factors detection in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a tool for risk quantification? *Bratislava Medical Journal* 2016. №117 (10). P.577–582. doi:10.4149/bll_2016_112
32. Borensztajn K., Peppelenbosch M. P., Spek C. A. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2008. №14 (10). P. 429–440. doi: 10.1016/j.molmed.-2008.08.001
33. Borensztajn K., Spek C. A. Blood coagulation factor Xa as an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets*. 2011. №15 (3) P. 341–349. doi: 10.1517/14728222.2011.553608.
34. Brovman E. Y., Gabriel R. A., Dutton R. P., Urman R. D. Pulmonary Artery Catheter Use During Cardiac Surgery in the United States. *Journal of*

Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2016. №30 (3). P. 579–584. doi: 10.1053/j.jvca.2015.11.012.

35. Budaj-Fidecka A., Kurzyna M., Fijałkowska A., Żyłkowska J., Wieteska M., Florczyk M., Szewczyk G., Torbicki A., Filipiak K. J., Opolski G. ZATPOL Registry Investigators. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL Registry data. *International Journal of Cardiology*. 2013. №168 (4). P. 3543–3549. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.003.

36. Bukowska A., Zacharias I., Weinert S., Skopp K., Hartmann C., Huth C., Goette A. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *European Journal of Pharmacology*. 2013. №718 (1–3). P. 114–123. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09-.006.

37. Buller H. R., Prins M. H., Lensin A. W., Decousus H., Jacobson B. F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S. D., Bounameaux H., Davidson B. L., Misselwitz F., Gallus A. S., Raskob G. E., Schellong S., Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism (EINSTEIN–PE trial). *The New England Journal of Medicine*. 2012. №366 (14). P. 1287–1297. doi: 10.1056/nejmoa1113572.

38. Büller H. R., Prins M. H., Lensin A. W., Decousus H., Jacobson B. F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S. D., Bounameaux H., Davidson B. L., Misselwitz F., Gallus A. S., Raskob G. E., Schellong S., Segers A., EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2012. №366 (14). P. 1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.

39. Burrowes K. S., Clark A. R., Tawhai M. H. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulmonary Circulation*. 2011. №1 (3). P. 365–376. doi: 10.4103/2045-8932.87302.

40. Caldeira D., Rodrigues F. B., Barra M., Santos A. T., de Abreu D., Gonçalves N., Pinto F. J., Ferreira J. J., Costa J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation

and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2015. №101 (15). P. 1204–1211. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307489.

41. Caprini J. A., Glase C. J., Anderson C. B., Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004. №109 (12, Supply 1). P. 4–18. doi: 10.1161/01.cir.0000122869.59485.36.

42. Carrier M., Le Gal G., Wells P. S., Rodger M. A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. 2010. №152 (9). P. 578–589. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.

43. Castro-Marrero J., Balada E., Vilardell-Tarrés M., Ordi-Ros J. Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*. 2009. №147 (3). P. 289–296. doi:10.1111/j.13652141.2009.07831.x.

44. Chew H. K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R. H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of Internal Medicine*. 2006. №166 (4). P. 458–464. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.

45. Cho J. H., Kutti S. G., Kim S. H., Kaw R., Abburi T., Irfan A., Kocheril A. G. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014. №6 (14). P. 64–73. doi: 10.1186/1471-2261-14-64.

46. Cohen A. T., Agnelli G., Anderson F. A., Arcelus J. I., Bergqvist D., Brecht J. G., Greer I. A., Heit J. A., Hutchinson J. L., Kakkar A. K., Mottier D., Oger E., Samama M. M., Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). *Thrombosis and Haemostasis*. 2007. №98 (4). P. 756–764. doi: 10.1160/TH07-03-0212.

47. Coughlin S. R. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000. №407 (6801). P. 258–264. doi: 10.1038/35025229.

48. Crous-Bou M, Harrington L. B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016. №42 (8) P. 808–820. doi: 10.1055/s-0036-1592333.
49. Cunningham R, Murray A, Byrne J. Venous thromboembolism prophylaxis guideline compliance: a pilot study of augmented medication charts. *Irish Journal of Medical Science*. 2015. №184 (2). P. 469–474. doi: 10.1007/s-11845-014-1148-6.
50. Davis J., Goadrich M. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves. Proc. of 23 International Conference on Machine Learning, Pittsburgh, PA, 2006.
51. Dellas C., Lankeit M., Reiner C., Schäfer K., Hasenfuß G., Konstantinides S. BMI-independent inverse relationship of plasma leptin levels with outcome in patients with acute pulmonary embolism. *International Journal of Obesity*. 2013. №37 (2). P. 204-210. doi: 10.1038/ijo.2012.36.
52. DeYoung E., Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Seminars in Interventional Radiology*. 2016. №33 (2). P. 65–70. doi: 10.1055/s-0036-1581088.
53. Di Nisio M., Ageno W., Rutjes A. W., Pap A.F., Büller H. R. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016. №115 (2). P. 424–432. doi: 10.1160/TH15-06-0474.
54. Dittmeier M., Kraft P., Schuhmann M. K., Fluri F., Kleinschnitz C. Pretreatment with rivaroxaban attenuates stroke severity in rats by a dual antithrombotic and anti-inflammatory mechanism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016. №115 (4). P. 835–843. doi: 10.1160/TH15-08-0631.
55. Donzé J., Le Gal G., Fine M. J., Roy P. M., Sanchez O., Verschuren F., Cornuz J., Meyer G., Perrier A., Righini M., Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. №100 (5). P. 943–948. doi:10.1160/TH08-05-0285.

56. Dores H., Fonseca C., Leal S., Rosário I., Abecasis J., Monge J., Correia M. J., Bronze L., Leitão A., Arroja I., Aleixo A., Silva A. Revista NT-pro BNP for risk stratification of pulmonary embolism. *Portuguesa de Cardiologia*. 2011. №30 (12). P. 881–886. doi: 10.1016/j.repc.2011.10.002.
57. Egemnazarov B., Schmidt A., Crnkovic S., Sydykov A., Nagy B. M., Kovacs G., Weissmann N., Olschewski H., Olschewski A., Kwapiszewska G., Marsh L. M. Pressure Overload Creates Right Ventricular Diastolic Dysfunction in a Mouse Model: Assessment by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. №28 (7). P. 828–884. doi:10.1016/j.echo.-2015.02.014.
58. Ellinghaus P., Perzborn E., Hauenschild P., Gerdes C., Heitmeier S., Visser M., Summer H., Laux V. Expression of pro-inflammatory genes in human endothelial cells: Comparison of rivaroxaban and dabigatran. *Thrombosis Research*. 2016. №142. P. 44–51. doi: 10.1016/j.thromres.2016.04.008.
59. Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. №111 (4). P. 625–633. doi:10.1160/TH13-09-0730.
60. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers. *Kluwer Academic Publishers*. 2004. 28 p.
61. Feigenbaum H. Echocardiography. *Lippincott Williams & Wilkins*. 2012. 785 p. ISBN/ISSN: 9780781795579.
62. Feuring M., Schulman S., Eriksson H., Kakkar A. J., Schellong S., Hantel S., Schueler E., Kreuzer J., Goldhaber S. Z. Net clinical benefit of dabigatran vs. warfarin in venous thromboembolism: analyses from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017. №43 (4). P. 484–489. doi: 10.1007/s11239-017-1479-z.
63. Fine N. M., Chen L., Bastiansen P. M., Frantz R. P., Pellikka P. A., Oh J. K., Kane G. C. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013. №6 (5). P. 711–721. doi: 10.1161/circimaging.-113.000640.

64. Forsha D., Risum N., Kropf A., Rajagopal S., Smith B., Kanter, R. J., Samad Z., Sogaard P., Barker P., Kisslo J. Right Ventricular Mechanics using a Novel Comprehensive Three-View Echocardiographic Strain Analysis in a Normal Population. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. №27 (4). P. 413–422. doi: 10.1016/j.echo.2013.12.018.
65. Franco Moreno A. I., García Navarro M. J., Ortiz Sánchez J., Martín Díaz R. M., Madroñal Cerezo E., de Ancos Aracil C. L., Cabello Clotet N., Perales Fraile I., Gimeno García S., Montero Hernández C., Zapatero Gaviria A., Ruiz Giardín J. M. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *European Journal of Internal Medicine*. 2016. №29. P. 59–64. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.010.
66. Galasko G. I., Lahiri A., Barnes S. C., Collinson P., Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease?. *European Heart Journal*. 2005. №26 (21). P. 2269–2276. doi: 10.1093/eurheartj/ehi410.
67. Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F., Heit J. A., Samama C. M., Lassen M. R., Colwell C. W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008. №133, 6 Suppl. 381S–453S. doi: 10.1378/chest.08-0656.
68. Goldhaber S. Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999. №353 (9162). P. 1386–1389.
69. Goto M., Miura S., Suematsu Y., Idemoto Y., Takata K., Imaizumi S., Uehara Y., Saku K. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, induces the secondary prevention of cardiovascular events after myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *International Journal of Cardiology*. 2016. №220. P. 602–607. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.212.
70. Guyton A., Hall J. Medical Physiology. 12th edition. *Saunders*. 2010. 1120 p. ISBN-13: 978-1416045748.

71. Heit J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. №12 (8). P. 464 – 474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83.
72. Hofer M. CT Teaching Manual: A Systematic Approach to CT Reading, 4th Edition. *MEDIDAK Publishing GmbH*. 2013. 367 p. ISBN-13:978-3131243546.
73. Huang W., Goldberg R. J., Anderson F. A., Kiefe C. I., Spencer F. A. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009). *The American Journal of Medicine*. 2014. №127 (9). P. 829–839. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.041.
74. Hui X., Lam K. S., Vanhoutte P. M., Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: An update. *British Journal of Pharmacology*. 2012. №165 (3). P. 574–590. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01395.x.
75. Hutten B. A., Prins M. H. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. №8. CD001367. doi: 10.1002/14651858.CD001367.-pub3.
76. Iorio A., Kearon C., Filippucci E., Marcucci M., Macura A., Pengo V., Siragusa S., Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2010. №170 (19). P. 1710–1716. doi: 10.1001/archinternmed.2010.367.
77. Jiang J., Liu K., Zou J., Ma H., Yang H., Zhang X., Jiao Y. Associations between polymorphisms in coagulation-related genes and venous thromboembolism: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine Baltimore*. 2017. №96 (13). P. 653–657. doi: 10.1097/MD.00000000000006537.
78. Jimenez D., Aujesky D., Diaz G., Monreal M., Otero R., Marti D., Marin E., Aracil E., Sueiro A., Yusen R. D. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010. №181 (9). P. 983–991. doi: 10.1164/rccm.200908-1204OC.

79. Jimenez D., Uresandi F., Otero R., Lobo J. L., Monreal M., Marti D., Zamora J., Muriel A., Aujesky D., Yusen R. D. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009. №136 (4). P. 974–982. doi: 10.1378.chest.09-0608.
80. Kaeberich A., Seeber V., Jiménez D., Kostrubiec M., Dellas C., Hasenfuß G., Giannitsis E., Pruszczyk P., Konstantinides S., Lankeit M. Ageadjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2015. №45 (5). P. 1323–1331. doi: 10.1183/09031936.00174514.
81. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M., Heinrich F., Grosser K. D., Rauber K., Iversen S., Redecker M., Kienast J. Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism: Results of a Multicenter Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 1997. №30 (5). P. 1165–171. doi:10.1016/s0735-1097(97)00319-7.
82. Kearon C., Akl E. A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014. №123, (12). P. 1794–1801. doi: 10.1182/blood-2013-12-512681.
83. Kim D. H., Kim C., Ding E. L., Townsend M. K., Lipsitz L. A. Adiponectin Levels and the Risk of Hypertension A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2013. №62 (1). P. 27–32. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.01453
84. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983. №68 (2). P. 302–309. PMID: 6861308.
85. Klok F. A., Barco S., Konstantinides S. V. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017. №117 (6). P. 1164–1170. doi: 10.1160/TH16-10-0810.

86. Klok F. A., Hösel V., Clemens A., Yollo W. D., Tilke C., Schulman S., Lankeit M., Konstantinides S. V. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *European Respiratory Journal*. 2016. №48 (5). P. 1369–1376. doi: 10.1183/13993003.-00280-2016.
87. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. Submassive and massive pulmonary embolism: a target for thrombolytic therapy?. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999. №82. Suppl 1. P. 104 – 108.
88. Konstantinides S., Just H. Patent foramen ovale: conservative or surgical therapy? *Zeitschrift Fur Kardiologie*. 2000. №89 (2). P. 63 – 71.
89. Kossaify A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the “Right Way” to Explore the Forgotten Chamber. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2015. №9. P. 65–75. doi: 10.4137/cmc.-s27462.
90. Kucher N., Luder C. M., Dörnhöfer T., Windecker S., Meier B., Hess O. M. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2003. №24 (4). P. 366 – 376.
91. Kujovich J. L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in Medicine*. 2011. №13 (1). P. 1–16. doi: 10.1097/gim.0b013e3181faa0f2.
92. Kurzyna M., Torbicki A., Pruszczyk P., Burakowska B., Fijałkowska A., Kober J., Oniszh K., Kuca P., Tomkowski W., Burakowski J., Wawrzyńska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology*. 2002. №90 (5). P. 507–511.
93. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2015. №16. №3. P. 233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

94. Lang R., Goldstein S. A., Kronzon I., Khandheria B. K., Mor-Avi V. ASE's Comprehensive Echocardiography. *Elsevier Health Sciences*. 2015. 941 p. ISBN-13:978-0323260114.

95. Lankeit M., Jimenez D., Kostrubiec M., Dellas C., Hasenfuss G., Pruszczyk P., Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011. №124 (24). P. 2716–2724. doi: 10.1161/circulationaha.111.051177.

96. Lankhaar J-W., Westerhof N., Faes T. J., Marques K. M., Marcus J. T., Postmus P. E., Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2006. №291 (4). P. 1731–1737. doi: 10.1152/ajpheart.00336.2006.

97. Laporte S., Mismetti P., Décousus H., Uresandi F., Otero R., Lobo J. L., Monreal M., 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. *Circulation*. 2008. №117 (13). P. 1711–1716. doi: 10.1161/circulationaha.107.726232.

98. Lavie C. J., Milani R. V., Ventura H. O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. №53 (21). P. 1925–1932. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.

99. Le Gal G., Righini M., Roy P. M., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H., Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of Internal Medicine*. 2006. №144 (3). P. 165–171. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.

100. Licari L. G., Kovacic J. P. Thrombin physiology and pathophysiology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)*. 2009. №19 (1). P. 11–22. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00383.x.
101. Linkins L. A., Choi P. T., Douketis J. D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2003. №139 (11). P. 893–900. doi: 10.73-26/0003-4819-139-11-200312020-00007.
102. Lodato J. A., Ward R. P., Lang R. M. Echocardiographic predictors of pulmonary embolism in patients referred for helical CT. *Echocardiography*. 2008. №25 (6). P. 584–590. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00665.
103. Marcus J. T., Gan C. T., Zwanenburg J. J., Boonstra A., Allaart C. P., Gotte M. J., Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. №51 (7). P. 750–757. doi: 10.1016/j.jacc.2007.-10.041.
104. Marston N., Brown J. P., Olson N., Auger W. R., Madani M. M., Wong D., Raisinghani A. B., DeMaria A. N., Blanchard D. G. Right ventricular strain before and after pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2015. №32 (7). P. 1115–1121. doi: 10.1111/echo.12812.
105. Mauritz G. J., Marcus J. T., Westerhof N., Postmus P. E., Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*. 2011. №97 (6). P. 473–478. doi: 10.1136/hrt.2010.193375.
106. Mediratta A., Addetia K., Medvedofsky D., Gomberg-Maitland M., Mor-Avi V., Lang R. M. Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with McConnell's Sign. *Echocardiography*. 2016. №33 (5). P. 696–702. doi: 10.1111/echo.13142.
107. Mehran R., Rao S. V., Bhatt D. L., Gibson C. M., Caixeta A., Eikelboom J., Kaul S., Wiviott S. D., Menon V., Nikolsky E., Serebruany V., Valgimigli M.,

Vranckx P., Taggart D., Sabik J. F., Cutlip D. E., Krucoff M. W., Ohman E. M., Steg P. G., White H. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011. №123 (23). P. 2736–2747. doi: 10.1161/circulationaha.110.009449.

108. Meris A., Faletra F., Conca C., Klersy C., Regoli F., Klimusina J., Penco M., Pasotti E., Pedrazzini G. B., Moccetti T., Auricchio A. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010. №23 (8). P. 823–831. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.009.

109. Meroni P. L. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: an additional example of the mosaic of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2009. №30 (1). P. 99–103. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.014.

110. Merriman L., Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgraduate Medical Journal*. 2006. №82 (973). P. 699–704. doi: 10.1136/pgmj.2006.048090.

111. Mertens I., Van Gaal L. F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes. Rev*. 2002. №3 (2). P. 85–101.

112. Meyer G., Vicaut E., Danays T., Agnelli G., Becattini C., Beyer-Westendorf J., Bluhmki E., Bouvaist H., Brenner B., Couturaud F., Dellas C., Empen K., Franca A., Galie` N., Geibel A., Goldhaber S. Z., Jimenez D., Kozak M., Kupatt C., Kucher N., Lang I. M., Lankeit M., Meneveau N., Pacouret G., Palazzini M., Petris A., Pruszczyk P., Rugolotto M., Salvi A., Schellong S., Sebbane M., Sobkowicz B., Stefanovic B. S., Thiele H., Torbicki A., Verschuren F., Konstantinides S. V. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014. №370 (15). P. 1402–1411. doi: 10.1056/nejmoa1302097.

113. Meyer M. R., Witt D. M., Delate T., Johnson S. G., Fang M., Go A., Clark N. P., Matthew T. Thrombophilia testing patterns amongst patients with acute

venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2015. №136 (6). P. 1160-1164. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.019.

114. Mi Y., Yan S., Lu Y., Liang Y., Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016. №95 (32). E4495. doi: 10.1097/-MD.00000000000004495.

115. Miniati M., Monti S., Bottai M., Scoscia E., Bauleo C., Tonelli L., Dainelli A., Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006. №85 (5). P. 253 – 262.

116. Molloy W. D., Lee K. Y., Girling L., Schick U., Prewitt R. M. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *American Review of Respiratory Disease*. 1984. №130 (5). P. 870–874. doi: 10.1164/arrd.1984.130.-5.870.

117. Morris T. A. Marsh J. J., Chiles P. G., Magana M. M., Liang N. C., Soler X., Desantis D. J., Ngo D., Woods V. L. Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009. №114 (9). P. 1929–1936. doi: 10.1182/blood-2009-03-208264.

118. Morris T. A. Natural history of venous thromboembolism. *Critical Care Clinics*. 2011. №27 (4). P. 869–884. doi: 10.1016/j.ccc.2011.09.001.

119. Motoji Y., Tanaka H., Fukuda Y., Ryo K., Emoto N., Kawai H., Hirata K. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circulation Journal*. 2013. №77 (3). P. 756–763. doi:10.1253/circj.cj-12-1083.

120. Naess I. A., Christiansen S. C., Romundstad P., Cannegieter S. C., Rosendaal F. R., Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007. №5 (4). P. 692–699 doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.

121. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P., Byrd B. F., Dokainish H., Edvardsen T. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. №29 (4). P. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

122. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. *London: Royal College of Physicians (UK)*. 2010.

123. Ng A. C., Yong A. S., Chow V., Chung T., Freedman S. B., Kritharides L. Cardiac troponin-T and the prediction of acute and long-term mortality after acute pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2013. №165 (1). P. 126–133. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.107.

124. Ocak G., van Stralen K. J., Rosendaal F. R., Verduijn M., Ravani P., Palsson R., Leivestad T., Hoitsma A. J., Ferrer-Alamar M., Finne P., De Meester J., Wanner C., Dekker F. W., Jager K. J. Mortality due to pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke among incident dialysis patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012. №10 (12). P. 2484–2493. doi: 10.1111/j.-1538-7836.2012.04921.x.

125. Owen R. P., Gong L., Sagreiya H., Klein T. E., Altman R. B. VKORC1 Pharmacogenomics Summary. *Pharmacogenet Genomics*. 2010. №20 (10). P. 642–644. doi: 10.1097/fpc.0b013e32833433b6.

126. Panigada G., Masotti L., Rosi C., Teghini L., Cimolato B., Bertieri M. C., Angotti C., Romagnoli A. M., Cascinelli I., De Crescenzo V., Dainelli A., Levantino G., Raimondi L., Nassi R., Mastriforti R., Lambelet P., Carli V., Frullini A., Grazzini M., Ciucciarelli L., Bucherelli S., Petrioli A., Casati C. TUSCAN-PE Study Investigators. Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism. *Acta Clinica Belgica*. 2016. №71 (3). P. 142–148. doi: 10.1080/17843286.2015.-1133003.

127. Parent F., Maître S., Meyer G., Raherison C., Mal H., Lancar R., Couturaud F., Mottier D., Girard P., Simonneau G., Leroyer C. Diagnostic value of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism: results from a multicentre

outcome study. *Thrombosis Research*. 2007. №120 (2). P. 195–200. doi: 10.1016/j.thromres.2006.09.012

128. Patientregistret 1987–1996. Kvalitet och innehåll. Stockholm: Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen, 1998

129. Pengo V., Tripodi A., Reber G., Rand J. H., Ortel T. L., Galli M., De Groot P. G. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010. №7 (10). P. 1737–1740. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.

130. Platz E., Hassanein A. H., Shah A., Goldhaber S. Z., Solomon S. D. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012. №29 (4). P. 464–470. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01617.x.

131. Pollack C. V., Schreiber D., Goldhaber S. Z., Slattery D., Fanikos J., O'Neil B. J., Thompson J. R., Hiestand B., Briesse B. A., Pendleton R. C., Miller C. D., Kline J. A. Clinical characteristics, management of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. №57 (6) P. 700–706. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071.

132. Prandoni P., Lensing A. W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., Marchiori A., Sabbion P., Prins M. H., Noventa F., Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002. №100 (10). P. 3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.

133. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S. M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfusion*. 2011. №9 (2). P. 120–138. doi: 10.2450/2010.0066-10.

134. Qazi M. U., Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Global Heart*. 2013. №8 (1). P. 43–48. doi: 10.1016/j.gheart.2012.12.008.
135. Raps M., Curvers J., Helmerhorst F. M., Ballieux B. E., Rosing J., Thomassen S., Rosendaal F. R., van Vliet H. A. Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thrombosis Research*. 2014. №133 (4). P. 640–644. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.041.
136. Rettie A. E., Eddy A. C., Heimark L. D., Gibaldi M., Trager W. F. Characteristics of warfarin hydroxylation catalyzed by human liver microsomes. *Drug Metabolism & Disposition*. 1989. №17 (3). P. 265–270.
137. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H., Juhlin-Dannfelt A., Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999. №99 (10). P. 1325–330.
138. Rinde L. B., Lind C., Smabrekke B., Njolstad I., Mathiesen E. B., Wilsgaard T., Lochen M. L., Hald E. M., Vik A., Braekkan S. K., Hansen J. B. Impact of Incident Myocardial Infarction on Risk of Venous Thromboembolism: The Tromso Study *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. №14 (6). P. 1183–1191. doi: 10.1111/jth.13329.
139. Romero-Corral A., Montori V. M., Somers V. K., Korinek J., Thomas R. J., Allison T. G., Mookadam F., Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006. №368 (9536). P. 666–678. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69251-9.
140. Rosenkranz A. C., Schrör K., Rauch B. H. Direct inhibitors of thrombin and factor Xa attenuate clot-induced mitogenesis and inflammatory gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. №106 (3). P. 561–562. doi: 10.1160/TH11-04-0275.
141. Rumley A., Emberson J. R., Wannamethee S. G., Lennon L., Whincup P. H., Lowe G. D. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein and other

hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006. №4 (5). P. 982-987. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01889.x.

142. Schüick O., Smrcková J., Teplan V., Stávek P., Skibová J., Stollová M. A new method to estimate glomerular filtration rate based on serum concentration of creatinine, urea and albumin (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease). *Vnitřní lékařství*. 2004. №50 (7). P. 507-509. PMID: 15323257.

143. Sekhri V., Mehta N., Rawat N., Lehrman S. G., Aronow S. W. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Archives of Medical Science*. 2012. №8 (6). P. 957-969. doi:10.5114/aoms.2012.32402.

144. Shi X., Gangadharan B., Brass L. F., Ruf W., Mueller B. M. Protease-activated receptors (PAR1 and PAR2) contribute to tumor cell motility and metastasis. *Molecular Cancer Research*. 2004. №2 (7). P. 395-402.

145. Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J. III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 1998. №158 (6). P. 585-593. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.

146. Simone B., De Stefano V., Leoncini E., Zacho J., Martinelli I., Emmerich J., Rossi E., Folsom A. R., Almawi W. Y., Scarabin P. Y., den Heijer M., Cushman M., Penco S., Vaya A., Angchaisuksiri P., Okumus G., Gemmati D., Cima S., Akar N., Oguzulgen K. I., Ducros V., Lichy C., Fernandez-Miranda C., Szczeklik A., Nieto J. A., Torres J. D., Le Cam-Duchez V., Ivanov P., Cantu-Brito C., Shmeleva V. M., Stegnar M., Ogunyemi D., Eid S. S., Nicolotti N., De Feo E., Ricciardi W., Boccia S. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European Journal of Epidemiology*. 2013. №28 (8). P: 621-647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8.

147. Sindet-Pedersen C., Bruun Oestergaard L. Gundlund A, Fosbøl E. L., Aasbjerg K., Langtved Pallisgaard J., Gislason G., Torp-Pedersen C., Bjerring Olesen

J. Familial Clustering of Venous Thromboembolism – A Danish Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2016. №11 (12). e0169055. doi: 10.1371/-journal.pone.0169055.

148. Smulders Y. M. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovascular Research*. 2000. №48 (1). P. 23-33. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00168-1.

149. Sokalskis V., Peluso D., Jagodzinski A., Sinning C. Added clinical value of applying myocardial deformation imaging to assess right ventricular function. *Echocardiography*. 2017. №34 (6). P. 919-927. doi: 10.1111/echo.-13521.

150. Soria J. M., Morange P. E., Vila J., Souto J. C., Moyano M., Trégouët D. A., Mateo J., Saut N., Salas E., Elosua R. Multilocus Genetic Risk Scores for Venous Thromboembolism Risk Assessment. *Journal of the American Heart Association*. 2014. №3 (5). e001060. doi: 10.1161/JAHA.114.001060.

151. Sparkenbaugh E. M., Chantrathammachart P., Mickelson J., van Ryn J., Hebbel R. P., Monroe D. M., Mackman N., Key N. S., Pawlinski R. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood*. 2014. №123 (11). P. 1747-1756. doi: 10.1182/blood-2013-08-523936.

152. Spronk H. M., de Jong A. M., Crijns H. J., Schotten U., Van Gelder I. C., Ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovascular Research*. 2014. №101 (3). P. 344-351. doi:10.1093/cvr/cvt343.

153. Stein P. D., Matta F., Hughes M. J. In-Hospital Mortality with Deep Venous Thrombosis. *The American Journal of Medicine*. 2016. №130 (5). P. 596-600. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.030.

154. Stevens S. M., Woller S. C., Bauer K. A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J. D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016. №41 (1). P. 154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.

155. Sukhova S. M., Kinoshenko K. U., Yakovleva L. M., Tseluyko V. I. 2D Speckle tracking echocardiography as an additional method of early diagnosis of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Eurothrombosis 2016, from research to better care: Annual Scientific Meeting of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology*, London, United Kingdom, 29 Sep–01 Oct 2016. P. 28 (Автором проведений відбір пацієнтів та їх обстеження, виконана статистична обробка даних, аналіз даних проведений разом з керівником, самостійно сформульований текст тез та підготовлена стендова доповідь).

156. Sweetland S., Beral V., Balkwill A., Liu B., Benson V. S., Canonico M., Green J., Reeves G. K.; Million Women Study Collaborators. Reeves venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012. №10 (11). P. 2277-2286. doi: 10.1111/j.15387836.2012.049-19.x.

157. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S. R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *The American Journal of Medicine*. 2013. №126 (9). P. 832-833. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024.

158. Tovey C., Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis Clinical review. *British Medical Journal*. 2003. №326 (7400). P. 1180-1184. doi:10.1136/bmj.326.7400.1180.

159. Tseng E., Selby R. Testing for heritable thrombophilia in acute venous thromboembolism. *Canadian Medical Association Journal*. 2017. №4 (189). P. 26-38. doi: 10.1503/cmaj.160062.

160. Tuzovic M., Adigopula S., Amsallem M., Kobayashi Y., Kadoch M., Boulate D., Krishnan G., Liang D., Schnittger I., Fleischmann D., McConnell M. V., Haddad F. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: relationship with clot burden and biomarker profile. *The International Journal of*

Cardiovascular Imaging. 2016. №32 (3). P:389-398. doi: 10.1007/s10554-015-0780-1.

161. Uretsky S., Messerli F. H., Bangalore S., Champion A., Cooper-DeHoff R. M., Zhou Q., Pepine C. J. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *American Journal of Medicine*. 2007. №120 (10). P. 863-870. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.011.

162. Van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P. L., Dekkers O. M., Klok F. A., Huisman M. V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014, №12 (3). P. 320-328. doi: 10.1111/jth.12485.

163. Vernon C., Phillips C. R. Pulmonary artery catheters in acute heart failure: end of an era? *Critical Care Medicine*. 2009. №13 (6). P. 1003-1020. doi: 10.1186/cc8113.

164. Vitarelli A., Barillà F., Capotosto L., D'Angeli I., Truscetti G., De Maio M., Ashurov R. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. №27 (3). P. 329-338. doi: 10.1016/j.echo.2013.11.013.

165. Voigt J. U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T. H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J. H., Hamilton J., Sengupta P. P., Kolias T. J., d'Hooge J., Aurigemma G. P., Thomas J. D., Badano L. P. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. №28 (2). P. 183-193. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003.

166. Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *The Pharmacogenomics Journal*. 2007, №7 (2). P. 99-111. doi: 10.1038/sj.tpj.6500417.

167. Watts J. A., Gellar M. A., Stuart L. K., Obratzsova M., Kline J. A. Proinflammatory events in right ventricular damage during pulmonary embolism: effects of treatment with ketorolac in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2009. №54 (3). P. 246-252. doi: 10.1097/fjc.0b013e3181b2b699.
168. White R. H., Brunson A., Romano P. S., Li Z., Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation*. 2016. №133 (21). P. 2018-2029. doi: 10.1161/circulationaha.115.020338.
169. Zhou Q., Bea F., Preusch M., Wang H., Isermann B., Shahzad K., Katus H. A., Blessing E. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators of Inflammation*. 2011. №2011, Art. ID 432080, 9 p. doi: 10.1155/2011/432080.
170. Zierler B. K. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004. №109 (12 Suppl 1). P. 9-14. doi:10.1161/01.cir.0000122870.22669.4a.
171. Zöller B., Pirouzifard M., Sundquist J., Sundquist K. Family history of venous thromboembolism and mortality after venous thromboembolism: a Swedish population-based cohort study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017. №43 (4). P. 469-475. doi: 10.1007/s11239-016-1464-y.
172. Zuo P., Zuo Z., Wang X. Factor Xa induces pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages via protease-activated receptor-2 activation. *American Journal of Translational Research*. 2015. №7 (11). P. 2326-2334. doi: 10.1943-8141/ajtr0014456.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Сухова С. М. Чинники, що асоціюються з відновленням функції правого шлуночка за даними 2D-спекл-трекінг ехокардіографії, у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2017. №6 (85). С. 90–97.
2. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Ефективність антикоагулянтної терапії щодо відновлення функції правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №2 (31). С. 16–20 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).
3. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1. С. 70–75. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та написання тексту, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).
4. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Діагностичні можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки функції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Серце і судини*. 2017. № 1. С. 26–32. (Здобувачем зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз літературних джерел, виконане статистичне опрацювання даних з їх аналізом, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).
5. Целуйко В. Й., Сухова С. М., Яковлева Л. М., Кіношенко К. Ю. Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з

гострою тромбоемболією легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №5. С. 75–84 (Автором зібраний переважний об'єм матеріалу, проведений аналіз фахової літератури з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних та їх аналіз, написаний текст, висновки сформульовані спільно з керівником).

6. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М. Короткостроковий прогноз та гендерні особливості клінічних проявів тромбоемболії легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 6. С. 102–110. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір та опрацювання матеріалу, виконано статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку, висновки сформульовано спільно з керівником).

7. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії. *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє*. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. Харків, 04 листопада 2016 р. С. 233. (Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).

8. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Кіношенко К. Ю. Фактори ризику рецидивів венозних тромбоемболій протягом 4 місяців у хворих, що перенесли тромбоемболію легеневої артерії. *Ліки України плюс*. 2017. №3(32). Офіційний каталог VI міжнародного наукового конгресу з питань профілактичної медицини «Профілактика. Антиейджинг. Україна», Харків, 28-29 вересня 2017 р. С. 16 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки сформульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).

9. Sukhova S. M., Kinoshenko K. U., Yakovleva L. M., Tseluyko V. I. 2D Speckle tracking echocardiography as an additional method of early diagnosis of

right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Eurothrombosis 2016, from research to better care: Annual Scientific Meeting of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology*, London, United Kingdom, 29 Sep–01 Oct 2016. P. 28 (Автором проведений відбір пацієнтів та їх обстеження, виконана статистична обробка даних, аналіз даних проведений разом з керівником, самостійно сформульований текст тез та підготовлена стендова доповідь).

10. Деклараційний патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 «Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневої артерії». Целуйко В. Й., Кіношенко К. Ю., Яковлева Л. М., Сухова С. М.; патентовласник ХМАПО – заявка № u 2016 13385; заявлено 26.12.2016р, опубліковано 10.05.2017 г., бюл. №9. (Дисертантом зібрано переважний об'єм матеріалу, проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, виконано статистичне опрацювання даних з їх аналізом, спільно з керівником визначено формулу та сутність корисної моделі, викладено технічний результат).

Додаток Б

Відомості про апробацію

Основні положення та результати роботи були викладені та обговорені на XVIII Національному конгресі кардіологів України, Київ, 20–22 вересня 2017 р., щорічній науковій нараді робочої групи з вивчення тромбозів Європейського товариства кардіологів «Eurothrombosis 2016, from research to better care», м. Лондон, 29 вересня–01 жовтня 2016 р – стендова доповідь, науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів “Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє”, м. Харків, 04 листопада 2016 р, VI міжнародному науковому конгресі з питань профілактичної медицини «Профілактика. Антиейджинг. Україна», Харків, 28-29 вересня 2017 р – стендова доповідь.

Апробація дисертаційної роботи відбулася на спільному засіданні засідання кафедри кардіології та функціональної діагностики, кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології, кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини, кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол №8 від 22.06.2017 р).

Додаток В
Показники 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА

Таблиця В.1.

Показники 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА порівняно з групою контролю

Сегмент	Хворі на ТЕЛА, n=104	Контроль, n=15	p-level
1	2	3	4
Повздовжня швидкість, см/сек			
БПС	6,1±3,2	6,3±2,1	0,4
СПС	3,9±1,5	4,2±1,5	0,7
АПС	2,3±1,0	2,2±0,5	0,9
БПшС	7,6±3,1	9,7±2,9	0,05
СПшС	5,5±2,5	7,5±3,7	0,04
АПшС	3,1±1,6	3,4±1,4	0,4
Радіальна швидкість, см/сек			
БПС	5,0±2,7	3,6±1,4	0,1
СПС	4,3±2,1	3,4±1,2	0,3
АПС	3,1±1,6	2,7±1,2	0,4
БПшС	5,2±2,2	4,6±1,7	0,5

Продовження таблиці В.1.

1	2	3	4
Радіальна швидкість, см/сек			
СПшС	3,6±1,5	3,4±1,0	0,9
АПшС	2,3±0,9	2,4±1,1	0,6
Повздовжня деформація, %			
БПС	-15,8±7,7	-21,4±6,1	0,01
СПС	-14,5±5,9	-22,8±5,0	0,00005
АПС	-15,2±7,3	-23,6±5,7	0,0002
БПшС	-18,4±10,4	-24,7±8,5	0,02
СПшС	-13,0±7,6	-23,1±9,8	0,001
АПшС	-12,9±6,2	-23,9±7,9	0,00007
ГС ПШ	-5,8±8,0	-23,9±6,4	6,7E-08
Швидкість повздовжньої деформації, сек ⁻¹			
БПС	-2,0±1,3	-1,7±0,6	0,7
СПС	-1,5±0,9	-1,6±0,4	0,2
АПС	-1,6±0,7	-2,0±0,8	0,1
БПшС	-2,5±1,2	-3,4±1,3	0,04

Продовження таблиці В.1.

1	2	3	4
Швидкість повздовжньої деформації, сек ⁻¹			
СПшС	-1,6±0,6	-2,3±0,8	0,007
АПшС	-1,7±0,8	-2,2±1,0	0,1
Повздовжнє зміщення, мм			
БПС	6,9±3,1	11,1±3,2	0,0005
СПС	4,2±2,2	7,2±2,0	0,0004
АПС	1,5±1,1	2,6±1,3	0,009
БПшС	9,4±5,5	14,0±4,4	0,01
СПшС	6,2±3,7	10,4±3,6	0,002
АПшС	3,0±1,9	4,9±3,0	0,02
ПЗПШ	5,9±10,3	29,4±8,3	1,6E-07
Радіальне зміщення, мм			
БПС	1,3±1,3	0,5±0,7	0,01
СПС	1,1±0,7	0,7±0,8	0,1
АПС	1,1±0,9	0,7±0,5	0,3
БПшС	4,0±2,7	4,9±3,0	0,3

Продовження таблиці В.1.

1	2	3	4
Радіальне зміщення, мм			
СПшС	3,0±2,4	4,6±2,2	0,04
АПшС	2,0±1,3	2,8±1,6	0,1
Сегментарна фракція викиду, %			
БПС	44,4±12,3	46,9±12,5	0,5
СПС	46,4±14,7	52,5±12,3	0,1
АПС	50,0±21,7	56,0±13,7	0,2
АПшС	59,7±14,6	80,2±8,9	0,00002
СПшС	46,8±12,7	62,5±11,7	0,0006
БПшС	46,4±13,2	55,8±10,8	0,02

Примітка: дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Таблиця В.2.

Показники 2D-СТ-ЕхоКГ у хворих на гостру ТЕЛА залежно від наявності ознак ДфПШ за даними ЕхоКГ

Сегмент	1 група з ДфПШ, n=75	2 група без ДфПШ, n=29	Контроль, n=15	p-level _{1-к}	p-level _{2-к}	p-level ₁₋₂
1	2	3	4	5	6	7
Повздовжня швидкість, см/сек						
БПС	6,0±2,7	5,4±1,6	6,5±2,3	0,5	0,3	0,6
СПС	3,9±1,6	3,9±1,6	4,4±1,7	0,6	0,4	0,9
АПС	2,4±0,7	2,1±1,0	2,2±0,6	0,8	0,4	0,3
БПшС	7,7±4,4	8,0±2,5	9,8±3,1	0,1	0,5	0,7
СПшС	5,8±3,0	4,9±1,4	7,5±4,3	0,2	0,3	0,7
АПшС	3,7±1,9	2,4±0,6	3,4±1,6	0,8	0,6	0,3
Радіальна швидкість, см/сек						
БПС	5,2±3,1	4,8±2,3	3,6±1,6	0,2	0,1	1,0
СПС	4,2±2,2	4,2±1,9	3,5±1,4	0,6	0,3	0,8
АПС	3,4±1,8	2,9±1,4	2,8±1,4	0,4	0,5	0,8
БПшС	5,2±2,5	5,4±2,2	5,1±1,6	0,9	0,8	1,0
СПшС	3,6±1,9	3,7±1,3	3,5±1,1	0,8	0,9	0,8
АПшС	2,3±0,9	2,3±1,1	2,3±1,1	0,9	0,7	0,9

Продовження таблиці В.2.

1	2	3	4	5	6	7
Повздовжня деформація, %						
БПС	-16,3±8,4	-16,7±6,6	-21,2±6,4	0,04	0,2	0,8
СПС	-13,1±6,1	-17,3±3,9	-22,4±4,7	0,0002	0,009	0,02
АПС	-12,8±7,6	-18,1±6,5	-22,9±6,1	0,0008	0,03	0,02
БПшС	-17,3±10,5	-22,4±10,8	-24,7±9,5	0,03	0,3	0,2
СПшС	-12,5±7,6	-14,0±8,7	-22,6±11,2	0,03	0,03	0,8
АПшС	-12,8±5,7	-12,1±8,0	-22,2±7,5	0,001	0,006	0,5
ГС ПШ	-5,1±7,9	-10,0±8,9	-23,2±7,1	3E-06	0,0005	0,02
Швидкість повздовжньої деформації, сек ⁻¹						
БПС	-2,0±1,4	-1,7±0,5	-1,8±0,7	0,6	0,3	0,9
СПС	-1,5±0,8	-1,4±0,4	-1,6±0,5	0,3	0,3	0,8
АПС	-1,7±0,7	-1,6±0,6	-2,0±0,9	0,7	0,6	0,9
БПшС	-2,4±1,3	-3,0±0,8	-3,7±1,4	0,04	0,6	0,1
СПшС	-1,7±0,8	-1,9±0,6	-2,4±1,0	0,04	0,6	0,1
АПшС	-1,7±0,7	-1,9±1,1	-2,3±1,2	0,3	0,7	0,4

Продовження таблиці В.2.

1	2	3	4	5	6	7
Повздовжнє зміщення, мм						
БПС	6,3±3,5	8,4±2,4	11,0±3,6	0,005	0,1	0,05
СПС	3,6±2,2	5,5±1,9	7,2±2,3	0,001	0,1	0,01
АПС	1,2±0,9	1,9±0,9	2,6±1,3	0,004	0,2	0,04
БПшС	10,3±6,2	8,7±5,1	12,8±4,2	0,2	0,2	0,7
СПшС	6,6±3,7	5,7±4,0	9,4±3,4	0,04	0,04	0,4
АПшС	3,1±2,1	2,7±1,9	4,8±3,4	0,2	0,4	0,5
Радіальне зміщення, мм						
БПС	1,5±1,3	1,0±1,1	0,6±0,7	0,003	0,1	0,3
СПС	1,2±0,8	1,0±0,8	0,5±0,5	0,005	0,1	0,5
АПС	1,0±0,9	1,4±1,1	0,6±0,6	0,3	0,1	0,4
БПшС	3,3±2,6	4,6±2,3	5,2±3,1	0,1	0,8	0,1
СПшС	2,4±2,3	3,3±2,6	4,8±1,8	0,01	0,2	0,3
АПшС	1,9±1,2	2,0±1,7	3,3±1,3	0,01	0,1	1,0
Сегментарна фракція викиду, %						
БПС	44,8±11,5	44,6±13,7	46,1±13,8	0,8	0,8	1,0

Продовження таблиці В.2.

1	2	3	4	5	6	7
Сегментарна фракція викиду, %						
СПС	44,5±12,4	48,4±16,8	49,4±11,4	0,4	0,9	0,4
АПС	46,7±19,9	54,1±25,1	55,9±15,5	0,2	0,8	0,4
АПшС	56,3±12,3	64,8±16,7	80,5±9,0	2Е-05	0,01	0,04
СПшС	44,7±11,9	50,6±14,3	61,1±12,6	0,003	0,05	0,2
БПшС	43,0±14,1	51,8±10,5	56,3±11,7	0,01	0,4	0,05

Примітка: дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Таблиця В.3.

Показники ЕхоКГ в групах обстежених хворих залежно від типу АКТ до та після лікування

ЕхоКГ	1 група – ривароксабан, n=57			2 група – варфарин, n=47			p-level	
	Точка А	Точка Б	p I А – Б	Точка А	Точка Б	p II А – Б	I А – II А	I Б – II Б
ЛП, см	4,2±0,6	4,0±0,5	0,3	4,3±0,8	4,2±0,5	0,4	0,7	0,5
ПП, см	4,7±0,8	4,1±0,6	0,0001	4,8±0,8	4,1±0,7	0,0001	0,8	0,7
КДРЛШ, см	4,7±0,5	4,8±0,5	0,8	4,7±1,0	5,2±1,1	0,3	1,0	0,1
КСРЛШ, см	3,3±0,5	3,2±0,4	0,5	3,4±1,1	3,6±1,3	0,7	0,5	0,1
ПШ, см	3,4±0,8	2,5±0,5	2,7E-07	3,5±0,9	3,0±1,3	0,005	0,7	0,1
ТМШПД, см	1,1±0,2	1,0±0,2	0,1	1,0±0,2	1,0±0,2	0,4	0,5	0,9
ТЗСЛШД, см	1,0±0,2	1,0±0,1	0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	0,4	0,7	0,8
ФВ, %	57,4±8,8	60,3±6,7	0,1	53,5±13,9	59,1±13,7	0,1	0,1	0,7
СТЛА, mm Hg.	52,5±16,3	27,7±14,7	8,9-E08	59,5±18,3	32,8±21,5	0,0001	0,1	0,4

Примітка: точка А – показники ЕхоКГ до призначення АКТ, точка Б – показники ЕхоКГ через 4,2±0,9 місяців АКТ.

Дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення (M±σ).

Таблиця В.4.

Показники 2D-СТ-ЕхоКГ в групах обстежених хворих залежно від типу АКТ до та після лікування

Сегменти	1 група – ривароксабан, n=57			2 група – варфарин, n=47			p-level	
	Точка А	Точка Б	p 1 А – Б	Точка А	Точка Б	p 2 А – Б	1 А – 2 А	1 Б – 2 Б
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Повздовжня швидкість, см/сек								
БПС	5,7±2,1	7,6±2,3	0,6	7,2±5,8	6,5±3,5	0,3	0,3	0,3
СПС	3,9±1,4	4,0±0,6	0,6	3,9±1,9	4,4±2,2	0,8	0,9	0,5
АПС	2,2±0,8	2,7±1,1	0,4	2,6±1,9	2,7±1,2	0,5	0,4	0,9
БПшС	7,6±3,1	8,3±1,5	0,2	8,2±3,2	9,7±6,8	0,5	0,7	0,5
СПшС	5,5±2,6	5,4±2,7	0,1	6,0±1,5	7,2±5,0	0,9	0,7	0,3
АПшС	3,2±1,6	3,1±1,6	0,3	3,0±1,5	3,9±2,2	0,8	0,7	0,3
Радіальна швидкість, см/сек								
БПС	4,7±2,7	4,2±1,9	0,7	5,1±2,6	4,4±1,3	0,6	0,7	0,7
СПС	4,0±2,1	3,7±1,2	1,0	5,2±1,8	3,8±1,4	0,1	0,2	0,7
АПС	3,1±1,5	2,9±1,4	0,8	3,4±1,8	3,1±0,6	0,6	0,7	0,5
БПшС	5,1±2,2	5,7±1,8	0,2	5,6±2,4	6,3±2,0	0,8	0,7	0,3
СПшС	3,5±1,6	3,9±1,2	0,1	4,6±0,8	4,0±0,7	0,4	0,2	0,8

Продовження таблиці В.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Радіальна швидкість, см/сек								
АПшС	2,3±1,0	2,6±1,1	0,2	2,8±1,1	2,5±0,6	0,8	0,3	0,8
Повздовжня деформація, %								
БПС	-17,2±7,9	-19,4±8,0	0,3	-11,3±6,3	-19,7±9,8	0,04	0,1	0,9
СПС	-14,4±5,8	-18,5±7,3	0,02	-15,3±5,6	-16,7±7,5	0,8	0,7	0,5
АПС	-15,9±7,0	-19,2±9,8	0,2	-13,5±7,1	-10,3±4,0	0,2	0,4	0,004
БПшС	-18,9±10,6	-23,0±10,1	0,1	-12,1±9,8	-24,4±6,5	0,007	0,1	0,7
СПшС	-12,3±8,4	-19,6±10,3	0,02	-13,9±3,5	-16,2±10,4	0,2	0,6	0,4
АПшС	-13,4±6,1	-18,5±9,6	0,01	-15,3±7,8	-14,7±3,0	0,1	0,4	0,01
ГС ПШ	-14,8±6,0	-20,3±6,4	0,004	-13,8±2,7	-16,4±5,8	0,1	0,6	0,05
Швидкість повздовжньої деформації, сек-1								
БПС	-1,9±1,3	-2,1±1,1	0,6	-2,1±1,8	-2,5±1,1	0,1	1,0	0,1
СПС	-1,5±0,6	-1,5±0,8	0,2	-1,8±1,7	-2,0±0,4	0,9	0,5	0,1
АПС	-1,7±0,9	-2,0±0,8	0,7	-1,8±0,8	-1,5±0,6	0,8	0,9	0,1
БПшС	-2,6±1,2	-3,1±1,1	0,5	-2,5±1,3	-2,9±1,0	0,3	0,7	0,6
СПшС	-1,7±0,6	-2,3±1,1	0,01	-1,7±0,6	-2,2±0,8	0,1	1,0	0,8

Продовження таблиці В.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Швидкість повздовжньої деформації, сек-1								
АПшС	-1,9±0,9	-2,4±1,2	0,1	-1,5±0,6	-1,9±0,4	0,1	0,3	0,05
Повздовжнє зміщення, мм								
БПС	6,9±3,2	9,2±3,3	0,02	7,0±1,8	8,2±4,3	0,4	0,9	0,4
СПС	4,2±2,3	5,9±2,1	0,01	4,3±1,7	4,2±2,2	1,0	0,9	0,03
АПС	1,4±0,9	2,3±1,3	0,01	2,1±1,4	1,7±1,9	0,8	0,1	0,2
БПшС	9,1±5,8	12,1±5,9	0,2	8,1±3,3	8,7±4,8	0,9	0,7	0,05
СПшС	6,2±3,6	8,1±4,1	0,1	6,7±4,0	6,5±3,1	0,1	0,7	0,02
АПшС	3,2±1,9	3,7±2,6	0,5	3,5±2,3	2,2±2,6	0,3	0,7	0,1
ПЗПШ	18,5±9,9	23,9±10,3	0,1	18,4±8,5	17,4±9,1	0,5	1,0	0,008
Радіальне зміщення, мм								
БПС	1,4±1,2	0,9±1,3	0,2	1,5±1,8	0,4±0,2	0,4	0,8	0,1
СПС	1,2±0,8	0,7±1,0	0,2	1,0±0,4	0,6±0,7	0,6	0,6	0,7
АПС	1,3±1,0	0,9±0,9	0,2	1,1±1,0	0,7±0,5	0,6	0,7	0,5
БПшС	3,8±2,5	5,6±3,1	0,03	4,5±2,1	5,4±2,2	0,8	0,4	0,9
СПшС	2,5±2,4	4,9±2,4	0,0006	4,7±2,3	4,0±2,0	0,3	0,1	0,3

Продовження таблиці В.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Радіальне зміщення, мм								
АПшС	1,9±1,4	3,3±2,1	0,007	3,6±1,5	3,0±1,5	0,8	0,3	0,7
Сегментарна фракція викиду, %								
БПС	45,1±12,4	46,6±12,4	0,1	42,3±13,0	50,8±9,2	0,1	0,2	0,1
СПС	44,3±13,1	47,3±17,8	0,4	56,1±18,5	56,8±10,2	0,4	0,1	0,1
АПС	49,0±21,4	55,4±19,6	0,2	53,0±20,3	66,0±23,6	0,1	0,7	0,1
БПшС	60,1±15,3	77,0±14,0	0,00001	64,6±14,0	66,9±12,5	0,6	0,5	0,002
СПшС	47,2±14,2	62,7±13,8	0,00001	54,0±12,3	56,3±5,3	0,8	0,3	0,007
АПшС	47,4±13,7	57,1±12,8	0,001	47,6±5,7	59,3±10,7	0,02	0,4	0,6

Примітка: точка А – показники 2D-ЕхоКГ до призначення АКТ, точка Б – показники 2D-ЕхоКГ через 4,2±0,9 місяців АКТ. Дані представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення (М±σ).

Додаток Д

Акти впровадження результатів дослідження у клінічну практику

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КУОЗ «ХГКБ №8»
 Сиротніков Є. П.
 « 08 » 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
 Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження:
 Заступник головного лікаря з МЧ

_____ Романенко О.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КУОЗ «Харківська міська
клінічна лікарня швидкої та
невідкладної медичної
допомоги» проф. А.І.Мещанинова»
Ковальова О.О.
« 07 » 06 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U, МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження

Пропозиції _____

Відповідальний за впровадження:
Заступник головного лікаря з МЧ
« 07 » 06 2017 р

Поліщук О.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

(назва лікувального закладу)

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження.

Пропозиції

виробляти у формі
інформації
« 05 » 06 2017 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

(посада, підпис, І.П.Т.)

ВІДДІЛЕННЯ КАРДІОЛОГІЇ
КЗОО «ОЛП-ЦЕНТРА ТА НК»
ЗАВІДУВАЧ
ХАРКІВ, ПРОСПЕКТ НЕЗАЛЕЖНОСТІ, 12
І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗОЗ «ХМКБІН №25»
Вакуленко В.М.

« 18 » 2017р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) А61В 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження:
Заступник головного лікаря з МЧ

Серікова І.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Харківської медичної академії
 післядипломної освіти МОЗ України
 д. м. н. професор
 Хвисьок О.М.
 № 01896 «21» 06 2017 р.



Акт впровадження №7

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій..
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Де і коли впровадження:** кафедра кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.
5. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.
7. **Зауваження, пропозиції:** розглянути можливість використання пропозицій в підготовці методичних рекомендацій.

Завідувач кафедри
 кардіології та функціональної діагностики
 д. м. н., професор



Целуйко В.Й.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

КУ «Сумська міська клінічна
лікарня № 1»

Домінас В.М.

«16» 06 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження.

Пропозиції _____

«16» 06 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з МЧ _____ Н.С. Кондратюк



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ СОР «СОКД»

Марцовенко І.М.

06 20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження.

Пропозиції _____

« 19 » 06 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з МЧ _____ Н.І. Богдан

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
 КУОЗ «Харківська міська
 клінічна лікарня швидкої та
 невідкладної медичної
 допомоги» проф. А.І.
 Мещанінова»
 Ковальова О.О.
 «07» 06 2017р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
 Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U, МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження

Пропозиції

Відповідальний за впровадження:
 Заступник головного лікаря з МЧ

«07» 06 2017 р

Поліщук О.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КУОЗ «ХГКБ №8»
 Сиротніков Є. Л.
 « 08 » _____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
 Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження:
 Заступник головного лікаря з МЧ

_____ Романенко О.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗОЗ «ХМКБ №25»
Вакуленко В.М.

“ 18 ” 2017р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження:
Заступник головного лікаря з МЧ

Серікова І.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України

д. м. н. професор

Хвисьок О.М.

2017 р.

Акт впровадження №7

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій..
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Де і коли впровадження:** кафедра кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.
5. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.
7. **Зауваження, пропозиції:** розглянути можливість використання пропозицій в підготовці методичних рекомендацій.

Завідувач кафедри

кардіології та функціональної діагностики

д. м. н., професор

Целуйко В.Й.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
КУ «Сумська міська клінічна
лікарня № 1»

Домінас В.М.
«16» 06 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночку у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночку та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження.

Пропозиції _____

«16» 06 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з МЧ _____ Н.С. Кондратюк



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ СОР «СОКД»

Марцovenko I.M.

06 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій.
2. **Установа-розробник, виконавці:** Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58.
Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М.
3. **Джерело інформації:** Деклараційний Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) A61B 8/00 від 10.05.2017 р.
4. **Термін впровадження:** з 20.05.2017 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 104 спостережень.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого способу дозволяє об'єктивно оцінити дисфункцію правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій. Досягається визначення чутливих та специфічних показників, які дозволяють урахувати анатомічну структуру правого шлуночка та його фізіологічне функціонування. Використання методу перспективне щодо скринінгової діагностики ТЕЛА, особливо при обмеженій доступності інвазивних методів діагностики.

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на гостру тромбоемболію легеневих артерій

Зауваження.

Пропозиції _____

« 19 » 06 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з МЧ _____ Н.І. Богдан