

РЯБИНКИНА ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В НЕВРОЛОГИИ:
ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.11 – нервные болезни

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научные консультанты:

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Пирадов Михаил Александрович

Академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Гельфанд Борис Рувимович

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Вознюк Игорь Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Савин Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением реаниматологии и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ НЦН: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Елена Владимировна Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Несмотря на значительные успехи современной медицины, венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) - тромбоз глубоких вен (ТГВ), поверхностных вен (тромбофлебит) и тромбоз эмболия легочных артерий (ТЭЛА), остаются актуальной проблемой, затрагивающей сферу деятельности врачей всех специальностей. По эпидемиологическим данным, в общей популяции ежегодно регистрируется 800 тысяч ВТЭО (MacBein R., 2013). ТЭЛА занимает 3-е место среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта (Tarbox A.K. et al., 2013). Изучение различных аспектов ТЭЛА входит в число первых десяти приоритетных научно-исследовательских направлений в мировой медицине критических состояний.

Наиболее часто ТЭЛА развивается и является причиной летальных исходов у пациентов в критических состояниях различного генеза, находящихся в отделениях анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), среди которых наиболее высокая частота развития ВТЭО – до 60% - наблюдается в нейрореанимационных отделениях (Agnelli G. et al., 1998; Inci S. et al., 1995). Прогресс в области нейрореаниматологии, в том числе, в лечении наиболее распространенного и социально значимого сосудистого заболевания головного мозга - инсульта и одного из самых тяжелых заболеваний периферической нервной системы (ПНС) - синдрома Гийена-Барре (СГБ), приводит к превалированию, в определенный момент течения заболеваний, экстрацеребральной патологии. У каждого пятого пациента с тяжелым инсультом, в отсутствие адекватной профилактики ВТЭО, ТЭЛА является основной или сопутствующей причиной летального исхода даже в условиях высокоспециализированного медицинского учреждения (Пирадов М.А., Гулевская Т.С. и др., 2006).

Системный и персонализированный подход к проблеме оказания комплексной медицинской помощи неврологическим пациентам в критических состояниях подразумевает не только лечение основного заболевания, но и профилактику, и лечение сопутствующей экстрацеребральной патологии, в том числе ВТЭО. Однако, данный аспект проблемы до сих пор мало разработан и требует самого пристального внимания.

В связи с объективными трудностями своевременной диагностики ВТЭО у пациентов в критических состояниях и отсутствием надежных критериев, позволяющих правильно поставить диагноз, постоянно идет поиск новых диагностических методов. Исследователи уделяют большое внимание всем трем составляющим теории патогенеза и

факторам риска (ФР) венозного тромбообразования. Однако, остается неясным вопрос, как эта информация может быть использована при планировании профилактических мероприятий и лечении неврологических пациентов в критических состояниях.

В настоящее время для некоторых заболеваний сформированы свои характерные ФР ВТЭО, которые отражают особенности, присущие той или иной нозологической форме. При корректно структурированной программе профилактики ВТЭО и стандартизации этой процедуры для каждой нозологической формы, частота развития осложнений резко снижается, что существенно сокращает финансовые расходы клиники на лечение пациента. Однако, оптимальной стратегии для предупреждения ВТЭО у пациентов с инсультом различного характера и с СГБ, находящихся в ОАРИТ, в настоящее время не разработано.

В целом, в доступной нам мировой и отечественной литературе комплексных исследований, посвященных всем аспектам венозного тромбообразования у пациентов с тяжелыми заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), особенно при применении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), чрезвычайно мало, а исследований, посвященных ВТЭО при СГБ практически нет. Все это обуславливает особое внимание к изучению данной проблемы в неотложной неврологии и диктует необходимость углубленного исследования патогенеза и ФР, а также разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики ВТЭО при тяжелых заболеваниях ЦНС и ПНС.

Цель работы: исследование основных патогенетических механизмов, факторов риска развития ВТЭО, эффективной их профилактики и лечения у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями нервной системы, находящихся в критических состояниях.

Задачи работы:

1. Определение частоты, структуры и сроков развития ВТЭО при разном объеме профилактических мероприятий у пациентов с инсультом различного характера, локализации и степени тяжести, а также на фоне профилактики ВТЭО по разработанному протоколу при СГБ, в том числе у пациентов, которым проводится ИВЛ.
2. Установление роли основных клинических факторов риска и выявление дополнительных неблагоприятных факторов для развития ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.
3. Выявление нарушений в системе гемореологии и гемостаза у пациентов с тяжелым течением инсульта, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для персонализированного подхода к профилактике и лечению.

4. Определение клинико-ультразвуковых особенностей венозного тромбообразования в системе нижней полой вены (НПВ) на фоне разработанного протокола профилактики и дополнительного использования роботизированной механотерапии у неврологических пациентов в критических состояниях.
5. Разработка алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА и определение его эффективности у неврологических пациентов в критических состояниях.
6. Разработка протокола профилактики ВТЭО и клиническая оценка его эффективности и безопасности у неврологических пациентов в критических состояниях.

Научная новизна. Впервые на большом клиническом и секционном материале проведено комплексное исследование частоты, сроков развития, ФР, клинических и ультразвуковых проявлений, закономерностей нарушений функционального состояния системы гемореологии и гемостаза, и морфологии ВТЭО при критических состояниях в неврологии, что позволило всесторонне проанализировать и раскрыть различные аспекты формирования этих тяжелых осложнений.

Впервые выявлены прогностические индикаторы развития ВТЭО, определена роль основных и установлены характерные для ишемического и геморрагического инсульта, демиелинизирующей и аксональных форм СГБ ФР ВТЭО, что позволило выделить группу «наиболее высокого риска» для обеспечения персонализированного подхода к профилактике и минимизации вероятности возникновения ВТЭО у данной категории пациентов.

Впервые установлены клинические симптомы, наиболее значимые в диагностике ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях, что легло в основу разработанного алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА и позволило оптимизировать тактику лечения и улучшить исходы неврологических заболеваний.

Впервые выявлены гемостазиологические предикторы развития ВТЭО у пациентов с тяжелым течением инсульта, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, прослежена динамика изменений функционального состояния системы гемореологии и гемостаза в процессе венозного тромбообразования у пациентов с разным характером инсульта, что позволило сформировать представление о патогенетической роли системы гемореологии и гемостаза в развитии ВТЭО у этой категории пациентов.

Установлены ультразвуковые особенности венозного тромбообразования в системе НПВ на фоне разработанного протокола профилактики и дополнительного использования роботизированной механотерапии у неврологических пациентов в критических состояниях.

Впервые на большом унифицированном патологоанатомическом материале проведен клиничко-морфологический анализ случаев ТЭЛА при геморрагическом и ишемическом инсульте в сопоставлении с клиничко-лабораторными и инструментальными данными, а также с аналогичными секционными наблюдениями инсульта, не осложнившимися развитием ТЭЛА. Каждый случай проанализирован в отношении тяжести течения ТЭЛА и ее роли в танатогенезе пациентов с инсультом. На основании клиничко-морфологических сопоставлений выявлены возможные причины не диагностированной ТЭЛА или ее прижизненной гипердиагностики.

Впервые в мире проведено комплексное изучение всех аспектов венозного тромбообразования у пациентов с различными формами синдрома Гийена-Барре, в результате которого установлена частота, структура и сроки развития ВТЭО, определены ФР и особенности течения венозных тромбозов и ТЭЛА.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1.** Несмотря на проведение современных профилактических мероприятий с использованием антикоагулянтов частота развития ВТЭО при острых нарушениях мозгового кровообращения (независимо от их характера и локализации) и аксонально-демиелинизирующих полинейропатиях, формирующих синдром Гийена-Барре, является высокой, что, преимущественно, обусловлено двумя патогенетическими составляющими венозного тромбообразования - нарушениями гемостаза с формированием прокоагулянтного состояния и опосредованным повреждением сосудистой стенки.
- 2.** Ведущими факторами развития ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях являются: острая инфекционная патология, проведение ИВЛ, плегия или глубокий парез одной или обеих ног, наличие катетера в центральной вене.
- 3.** При критических состояниях в неврологии основной формой патологических процессов в системе нижней полой вены является острый венозный тромбоз в глубокой венозной системе, в большинстве случаев не сопровождающийся местными клиническими проявлениями и выявляемый с помощью цветового дуплексного сканирования.

4. При развитии у неврологических пациентов в критических состояниях «необъяснимой» десинхронизации с аппаратом ИВЛ, проведение диагностики ТЭЛА по алгоритму, базирующемуся на неинвазивных методах - Эхо-КГ, мультиспиральной компьютерной томографии и ДС вен нижних конечностей - позволяет в кратчайшие сроки установить диагноз, повышая частоту диагностики ТЭЛА в 1,5 раза, с 55% до 85%.
5. Разработанная профилактическая стратегия ВТЭО для пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии является эффективной и безопасной.

Теоретическая и практическая значимость. Установлены факторы риска, клинические и ультразвуковые проявления, закономерности нарушений функционального состояния системы гемореологии и гемостаза при ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях, что позволило всесторонне проанализировать и раскрыть различные аспекты формирования этих жизнеугрожающих осложнений и выделить группу пациентов «наиболее высокого» риска развития ВТЭО.

Разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА с использованием современных высокоинформативных методов и протокол профилактики ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях, что позволило улучшить качество медицинской помощи, оказываемой пациентам и исходы тяжелых заболеваний нервной системы.

Внедрение результатов работы. Алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА и протокол профилактики ВТЭО внедрены в практическую работу ОАРИТ и блока интенсивной терапии (БИТ) 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Основные научно-практические положения диссертации используются в процессе обучения при проведении мастер-классов и на научно-практических конференциях в различных регионах Российской Федерации. Совместно и под эгидой Ассоциации флебологов России и Всероссийского общества хирургов разработаны, утверждены и опубликованы профилактические мероприятия ВТЭО у нехирургических больных в рамках «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» (Москва, 2010 год).

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование,

использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1, 2, 3, 4, 5, 6 неврологических отделений, ОАРИТ, отделения лучевой диагностики; лабораторий: ультразвуковой диагностики, клинической нейрофизиологии, профилактики заболеваний нервной системы, патологической анатомии, гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН 21 января 2016 г.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на научных конференциях ФГБНУ НЦН (Москва, 2012, 2014); I Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2009), региональной конференции для врачей-неврологов «Современные принципы терапии мозговых катастроф» (г.Воронеж, 2010), II Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2011), VI Съезде Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России, посвященном памяти профессора А.И. Евтюхина (г.Санкт-Петербург, 2011), научно-практической конференции «Инсульт: вчера, сегодня, завтра» (г. Волгоград, 2011), XIII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (г.Санкт-Петербург, 2012), стартовых совещаниях Общенационального проекта Ассоциации флебологов России и Российского общества хирургов «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений» (г.Москва, 2012), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), неврологическом семинаре для неврологов г.Москвы, 2012, конгрессе Nexus Medicus Venous Forum (г.Ульяновск, 2014), на региональной неврологической конференции, г. Уфа, 2014, конгрессе European Federation of Neurological Societies in Istanbul (Turkey, 2014), III Российском Международном Конгрессе "Цереброваскулярная патология и инсульт" под эгидой Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (г.Казань, 2014), конгрессе Рунейро (г.Санкт-Петербург, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе опубликовано 10 статей и 1 статья в печати в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен патент на изобретение.

Вклад автора в проведенное исследование: лично автором сформулирована идея, составлен план, выбраны методы, проводились клинические исследования, анализ медицинской документации, статистический анализ и интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации,

доклады, осуществлено внедрение результатов работы в практику и образовательную деятельность.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, научной новизны, теоретической и практической значимости, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы (52 отечественных и 205 зарубежных источников). Работа содержит 59 таблиц и 72 рисунка.

МАТЕРИАЛ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 454 пациента ФГБНУ НЦН: 378 - в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта различной локализации, находившиеся в ОАРИТ (зав. отделения – член-корр. РАН М.А. Пирадов) и БИТ 2-го неврологического отделения (зав. отделения – д.м.н., профессор М.Ю.Максимова), 76 пациентов ОАРИТ с различными формами СГБ.

Работа состоит из ретроспективного и проспективного анализа. В ретроспективное исследование (алгоритм диагностики ТЭЛА) включено 233 пациента (222 с ОНМК и 11 с СГБ), находившиеся в ОАРИТ до 2000 года, которым был выполнен следующий объем профилактических мероприятий ВТЭО: повороты в кровати каждые 2 часа, пассивная гимнастика и массаж парализованных конечностей, бинтование ног эластичными бинтами. В ряде случаев (преимущественно при ишемическом инсульте) использовались антикоагулянты: нефракционированный гепарин или надропарин кальция. *Критерии включения:* умершие пациенты с ОНМК и СГБ; проведение ИВЛ не менее 1 суток; наличие полностью укомплектованной истории болезни; проведение аутопсии и наличие протокола вскрытия. Метод исследования – ретроспективный (анализ медицинской документации). Перед проведением исследования все пациенты были разделены на несколько групп (рисунок 1).

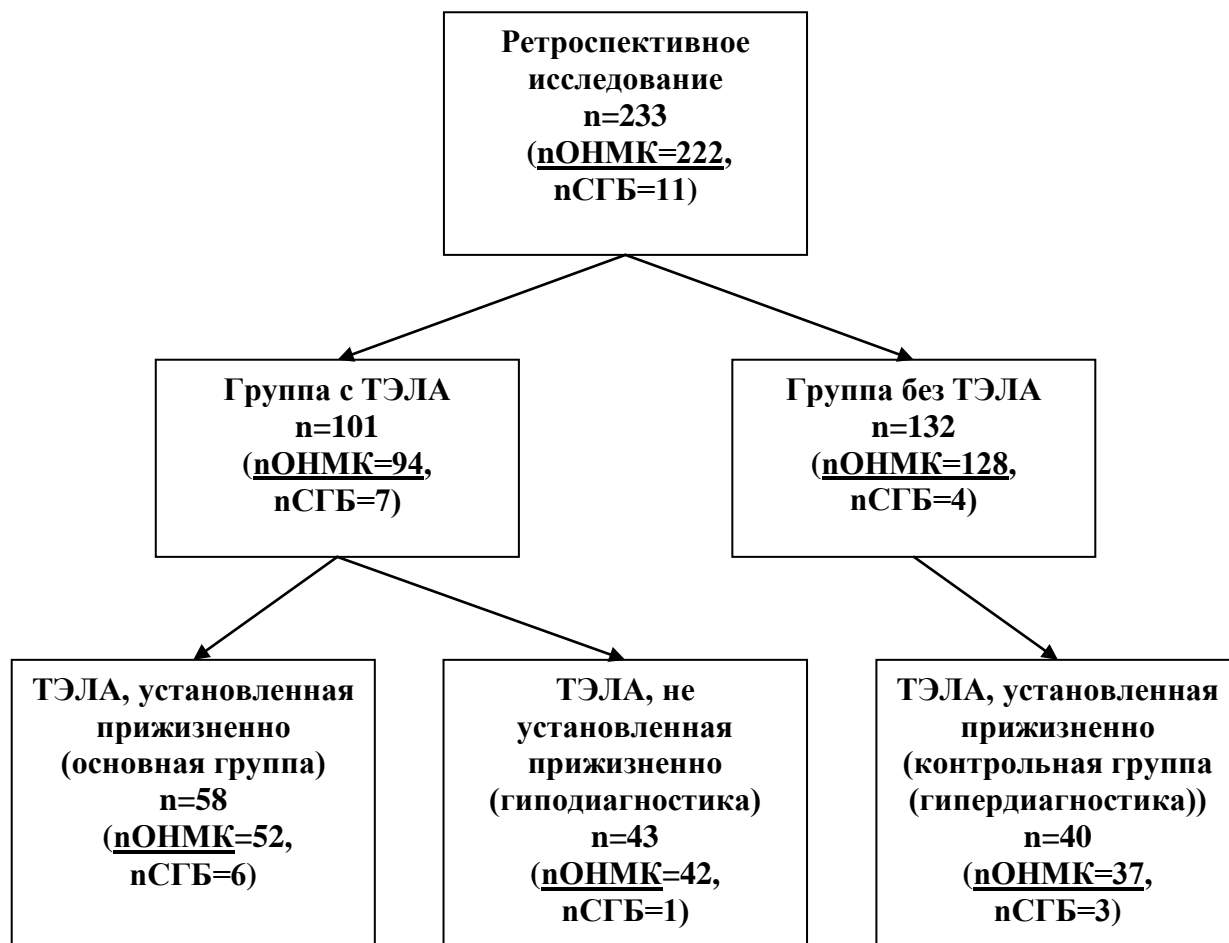


Рисунок 1. Распределение пациентов ретроспективного исследования

В проспективные исследования включен 221 пациент (156 с ОНМК и 65 с СГБ), находившийся в ОАРИТ и БИТ с 2009 по 2013 год включительно (рисунок 2).

Проспективное исследование I (частота, структура и сроки развития ВТЭО) n=221 (nОНМК=156, nСГБ=65)	Проспективное исследование II (факторы риска ВТЭО) n=188 (nОНМК=123, nСГБ=65)
Проспективное исследование III (гемореология и гемостаз) nОНМК=148	Проспективное исследование IV (УЗИ) n=221 (nОНМК=156, nСГБ=65)
Проспективное исследование V (эффективность алгоритма диагностики ТЭЛА) nОНМК=27, nОНМК=222	Проспективное исследование VI (протокол профилактики ВТЭО) nОНМК=156

Рисунок 2. Проспективные исследования

123 пациентам с ОНМК и всем пациентам с СГБ с момента поступления в ФГБНУ НЦН и на протяжении всего периода обездвиженности, профилактика ВТЭО проводилась строго по разработанному нами протоколу (рисунок 3).

Немедикаментозные средства

- компрессионный трикотаж (чулки)
- повороты пациента в кровати каждые 2 часа, пассивная гимнастика и массаж парализованных конечностей

Медикаментозная профилактика

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в рекомендованных дозах в условиях стабилизации и

Применение гастропротекторов

с первых суток заболевания

Дуплексное сканирование вен системы нижней полой вены

в декретированные сроки

При выявлении ОВТ - консультация сосудистого хирурга и коррекция дозы НМГ

Хирургические методы при наличии показаний

(установка кава-фильтра в нижнюю полую вену или операция Троянова-Тренделенбурга)

Рисунок 3. Протокол профилактики ВТЭО ФГБНУ НЦН

33 пациентам с ОНМК (ОАРИТ) дополнительно к вышеописанным мероприятиям по протоколу ежедневно выполнялись занятия на роботизированном прикроватном тренажере для лежачих пациентов MOTomed letto 2 (Reck, Германия): вращательные движения ногами по типу педалирования в режиме «пассивная тренировка» со сменой направления «вперед-назад» через каждые 5 минут (рисунок 4). Продолжительность роботизированной механотерапии в первое занятие составила 40 минут, со второго занятия и в последующие дни всего острого периода инсульта - 60 минут, что соответствовало дистанции равной 600 метрам.



Рисунок 4. Использование тренажера MOTomed letto 2 у пациента в коме

15 пациентам с ОМНК из 156 и 4 с СГБ с целью профилактики развития ТЭЛА были установлены кава-фильтры различных модификаций.

1. Клиническая оценка

Оценка неврологического статуса проведена всем пациентам: с ОМНК (ШКГ, NIHSS) - при поступлении и ежедневно на протяжении всего периода госпитализации; с СГБ (САШ) - при поступлении, на момент диагностики первичного острого венозного тромбоза (ОВТ), ТЭЛА и реканализации ОВТ (если таковые имели место). Неврологические осложнения инсульта диагностированы на основании неврологического осмотра, методов нейровизуализации в различных режимах и транскраниальной доплерографии. Диагностика смерти мозга проведена в соответствии с «Инструкцией по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга», утвержденной Приказом Минздрава России и РАМН №100/30 от 02.04.2001 г.

Всем пациентам выполнена оценка тяжести общего состояния (APACHE II) - при поступлении; наличия и степени синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) (критерии, разработанные в НИИ Неврологии РАМН в 2006 году, MODS) – при поступлении, на момент диагностики ОВТ, ТЭЛА и реканализации ОВТ (если таковые имели место).

Для оценки основных клинических ФР для пациентов нехирургического профиля и взаимосвязи между тяжестью неврологических нарушений, полиорганной дисфункции и развитием ВТЭО, пациенты проспективного анализа, которым осуществлялись профилактические мероприятия по протоколу, были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них ВТЭО: ОМНК (69 пациентов с ВТЭО и 54 пациента без них), СГБ (34 пациента с ВТЭО и 31 пациент без них). В обеих группах оценка ФР проведена при поступлении, в группе с ВТЭО – на момент развития ОВТ, ТЭЛА и реканализации ОВТ (если таковые имели место), а в группе без ВТЭО - на «возможные» сутки развития ВТЭО равные средним срокам развития ОВТ (10 сутки ОМНК, 17 сутки СГБ), ТЭЛА (11 сутки ОМНК, 19 сутки СГБ).

Оценка вероятности развития ТЭЛА (Канадская шкала (Wells P. et al, 2000), пересмотренная Женевская шкала) проведена все пациентам ретроспективного исследования I. Клиническая оценка состояния вен нижних конечностей (CEAP) выполнена всем пациентам проспективного анализа при поступлении.

2. Лабораторные исследования

Клинический и биохимический анализы крови, анализ газового состава крови, электролитов и осмолярности плазмы, основных параметров гепореологии и гемостаза

(время свертывания по Ли-Уайту, гематокрит, фибриноген (ФГ), фибринолитическая активность, индекс фибринолиза (ИФ), ретракция кровяного сгустка, протромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), АЧТВ, Б-фибриноген, этаноловый тест, Д-димер (количественный метод), агрегация тромбоцитов с лекарственными пробами), общий анализ мочи выполнены всем пациентам при поступлении, затем не реже 2-3 раз в неделю (ретроспективное исследование); на 3, 5, 7, 14, 21 сутки ОНМК, а при СГБ – каждые 7 дней, а также при необходимости (проспективный анализ). Исследования выполнялись с помощью анализатора «IMMULITE 2000» («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США), автоматического счетчика «Celltac E» («Nihon Konden», Япония), счетчика лейкоцитарной формулы «С ЛФ ЭУ» 0109 (Россия), автоматических биохимических анализаторов «Konelab prime 30i» и «Konelab 30» («ThermoFisher Scientific», США), газовых анализаторов «ABL 5» и «ABL 800 FLEX», («Radiometer diamond diagnostics», USA.), осмометре «OSMOMAT 050» («Gonotec», Германия).

Расширенное исследование гемостаза (активность V, VII, VIII, IX, X, XII факторов свертывания крови (ФС), антитромбин III (АТ III), протромбин С и S, плазминоген (Pg), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена (РАI I), фактор фон Виллебранда (VWF), тромбоспондин-1 (TSP1)) и выявление маркеров тромбофилических состояний (гомоцистеин, антитела к кардиолипину Ig G) выполнено на автоматическом коагулометре «ACL 9000», ACL Elit Pro («Instrumentation Laboratory», США), ИФА – ридере Victor 2 («Perken Elmer») только пациентам проспективного анализа при поступлении, на момент диагностики ОБТ, ТЭЛА и реканализации ОБТ (если таковые имели место), а в отсутствие ВТЭО - на «возможные» сутки развития ВТЭО равные средним срокам развития ОБТ (10 сутки ОНМК), ТЭЛА (11 сутки ОНМК). Исследования осуществлялись в лаборатории ОАРИТ, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН (зав. лабораторией – к.м.н. А.А. Шабалина).

3. Лучевая диагностика и рентгенологические исследования

КТ или МРТ - исследование головного мозга («Philips Panorama» 1Т («Philips», Голландия), «Magnetom Symphony, Maestro Class» 1,5Т («Siemens», Германия), «Magnetom Avanto» 1,5Т («Siemens», Германия)) выполнено всем пациентам с ОНМК при поступлении, затем по необходимости.

Всем пациентам при поступлении сделана рентгенография органов грудной полости («Clinodigit 90/90» («Italrhentgen», Италия)). Мультиспиральное КТ-исследование грудной

клетки и КТ-ангиография сосудистого русла легких выполнены в соответствии с разработанным нами алгоритмом диагностики ТЭЛА пациентам проспективного анализа («Brilliance 16 Power» («Philips», Голландия)). КТ-исследование органов брюшной полости выполнялось только по показаниям. Исследования осуществлены в отделении лучевой диагностики (зав. отделением – д.м.н. М.В. Кротенкова).

4. Инструментальные исследования

Комплексное ЭМГ-исследование проведено в остром периоде СГБ в лаборатории клинической нейрофизиологии (и.о. зав. лабораторией – к.м.н. П.А. Федин) с использованием стандартных встроенных программ на электромиографах «Keypoint Clinical System», «Keypoint Net» («Medtronic», США) и «Viking Select» («Nicolet», США) по стандартной методике (Kimura, 2001; Касаткина, Гильванова, 2010; Николаев, 2011).

ЭКГ сделана всем пациентам при поступлении, затем не реже 1 раза в неделю (ретроспективное исследование); на 3, 5, 7, 14, 21 сутки ОНМК, а при СГБ – каждые 7 дней, а также при необходимости (проспективный анализ).

5. Ультразвуковые исследования

Всем пациентам с инсультом, в рамках верификации его подтипа, при поступлении проведены УЗДГ МАГ или ДС МАГ. Эхо-КГ выполнена всем пациентам проспективного анализа при поступлении, а также при необходимости в рамках алгоритма диагностики ТЭЛА.

Всем пациентам проспективного анализа при поступлении и/или на 3, 5, 7, 14, 21 сутки ОНМК, а при СГБ – каждые 7 дней, проведено ЦДС системы нижней полой вены с использованием аппаратов Acuson «Aspen» («Siemens AG», Германия) и «CX50» («Philips», Голландия) линейными датчиками с частотой 5,5-12 МГц и конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц в режимах: В-режим в реальном времени, импульсно-волновой доплеровский режим, цветное доплеровское картирование, энергетическое доплеровское картирование. Исследование включало в себя исследование поверхностной (большая (БПВ) и малая подкожные вены (МПВ)) и глубокой венозных систем (общая бедренная вена (ОБВ), глубокая бедренная вена (ГБВ), поверхностная бедренная вена (ПБВ), подколенная вена (ПВ), медиальные икроножные вены (МИВ) и латеральные икроножные вены (ЛИВ), камбаловидные вены (КВ), задние большеберцовые вены (ЗББВ) и передние большеберцовые вены (ПББВ)). Исследовались наружные подвздошные вены (НарПВ), внутренние подвздошные вены (ВнПВ), общие подвздошные вены (ОПВ).

6. Мониторинг системной гемодинамики, дыхания, температуры тела: круглосуточный неинвазивный мониторинг (ЧСС, АД, ЧД, пульсоксиметрия) проведен всем пациентам с использованием прикроватных мониторов «Philips» (Голландия).

7. Морфологическое исследование головного мозга и внутренних органов выполнено при ретроспективном исследовании - во всех 233 случаях, при проспективном анализе - в 38 случаях ОНМК и в 2 случаях СГБ.

8. Статистическая обработка данных проведена с применением программ Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc, USA). Использовались параметрические и непараметрические методы анализа, ROC-анализ, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества пациентов, среднего значения, квадратичного отклонения, максимального и минимального значения по выборке, медианы, 25% и 75% квартилей. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий U-Манн-Уитни. Для повторных измерений применяли математический парный тест Вилкоксона. Достоверными считаются показатели $p < 0,05$. Разница частот между группами оценивалась по таблицам сопряженности с помощью критерия χ^2 .

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Протокол № 06/14 от 14 мая 2014 года.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Частота, структура и сроки развития ВТЭО

(проспективное исследование I)

Анализ 123 пациентов с инсультом показал, что несмотря на проведение профилактических мероприятий ВТЭО с использованием НМГ, ОНМК характеризуются высокой частотой их развития (56%, n=69) и представлены более чем у половины пациентов ОВТ нижних конечностей (56%, n=69), а у четверти из них – ТЭЛА (26%, n=32). ВТЭО наблюдаются у каждого второго пациента в остром периоде инсульта вне зависимости от его характера и локализации. ТЭЛА достоверно чаще развивается у пациентов с геморрагическим инсультом и при субтенториальной локализации ОНМК ($p < 0,05$) (таблица 1).

**Таблица 1 - ВТЭО при различном характере и локализации инсульта
(профилактика по протоколу)**

	Ишемический инсульт (n=87)		Геморрагический инсульт (n=36)		<i>P</i>
	Частота (%; кол-во пациентов)	Сроки развития (суткиОНМК)	Частота (%; кол-во пациентов)	Сроки развития (суткиОНМК)	
ВТЭО (n=69)	50,6%; 44	Me=10[5;12]	69%; 25	Me=7[3;10]	0,069
ОВТ НПВ (n=69)	50,6%; 44	Me=10[2;14]	69%; 25	Me=7[3;10]	0,069
ТЭЛА (n=32)	16%; 14	Me=11[5;15]	50%; 18	Me=10[5;14]	0,002
	Супратенториальная локализация (n=110)		Субтенториальная локализация (n=13)		
ВТЭО (n=69)	54%; 59	Me=10 [5;12]	77%; 10	Me=8 [4;12]	0,116
ОВТ НПВ (n=69)	54%; 59	Me=10 [2;14]	77%; 10	Me=8 [4;12]	0,116
ТЭЛА (n=32)	23%; 25	Me=11[5;14]	54%; 7	Me=9 [5;12]	0,018

Наиболее часто ВТЭО, как и ожидалось, имеют место при инсульте умеренной и тяжелой степени (рисунок 5). Среди пациентов, которым проведена ИВЛ, ВТЭО отмечены в 3 раза чаще (82%, (n=42)), чем в группе пациентов без ИВЛ (27,4%, (n=20)) ($p < 0,05$).

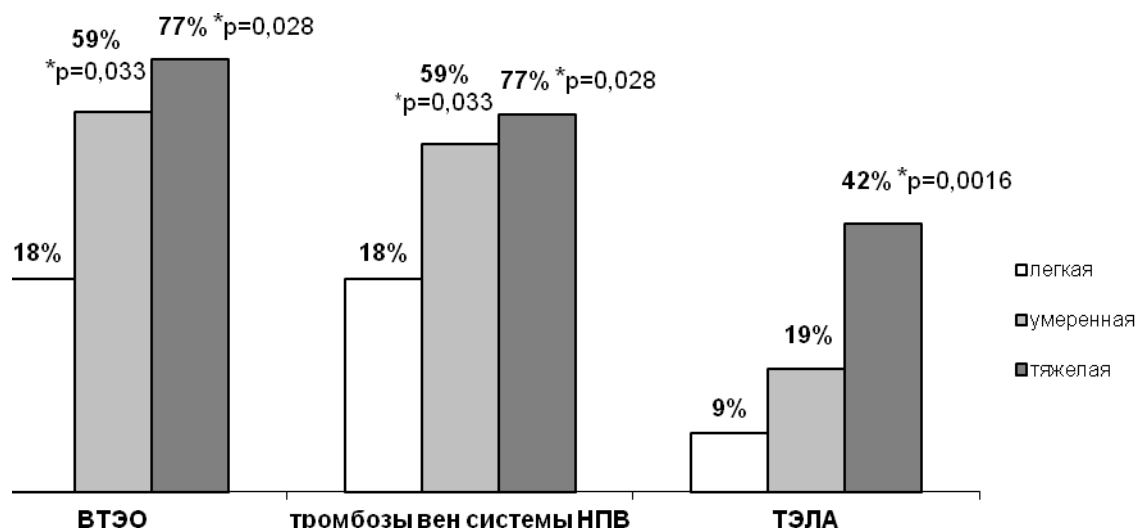


Рисунок 5. Частота VTЭО у пациентов с инсультом различной степени тяжести

(*p - по сравнению с легкой степенью тяжести инсульта)

Практически аналогичная структура и сроки развития VTЭО отмечены и при применении тренажера MOTomed letto 2 (таблица 2).

Таблица 2 - VTЭО при различном характере и локализации инсульта (профилактика с роботизированной механотерапией)

	Ишемический инсульт (n=21)		Геморрагический инсульт (n=12)		P
	Частота (%; кол-во пациентов)	Сроки развития (суткиОНМК)	Частота (%; кол-во пациентов)	Сроки развития (суткиОНМК)	
VTЭО (n=19)	62%; 13	Me=6 [4;9]	50%;6	Me=5 [3;6]	0,507
ОВТ (n=19)	62%; 13	Me=6 [4;9]	50%;6	Me=5 [3;6]	0,507
ТЭЛА (n=5)	5%; 1	Me=5[4;6]	33%;4	Me=11[9;20]	0,039
	Супратенториальная локализация (n=28)		Субтенториальная локализация (n=5)		
VTЭО (n=19)	50%; 14	Me=6 [5;9]	100%; 5	Me=4 [3;6]	0,045
ОВТ (n=19)	50%; 14	Me=6 [5;9]	100%; 5	Me=4 [3;6]	0,045
ТЭЛА (n=5)	11%; 3	Me=12[5;28]	40%; 2	Me=9,5[9;10]	0,108

VTЭО диагностированы у 36% (n=4) и 68% (n=15) пациентов с умеренной и тяжелой степенью инсульта, и у 71% (n=15) пациентов, которым проведена ИВЛ.

Анализ 65 пациентов с СГБ также показал, что несмотря на профилактические мероприятия, у половины пациентов (52%; n=34) независимо от формы СГБ в период нарастания неврологической симптоматики возникают VTЭО. Во всех случаях они

представлены ОВТ (52%; n=34), которые в трети случаев были осложнены ТЭЛА (15%; n=10).

Таблица 3 - Частота и сроки развития ВТЭО при различных формах СГБ (профилактика по протоколу)

	ОВДП (n=45)		ОМАН/ОМСАН (n=15)		СМФ (n=5)	
	Частота %; кол-во пациентов	Сроки развития (сутки СГБ)	Частота %; кол-во пациентов	Сроки развития (сутки СГБ)	Частота %; кол-во пациентов	Сроки развития (сутки СГБ)
ВТЭО (n=34)	51%; 23	Me=15 [6; 37]	53%; 8	Me=13 [6; 25]	40%; 2	Me=13 [6; 25]
ОВТ НПВ (n=30)	49%; 22	Me=17 [6; 38]	53%; 8	Me=15 [6; 25]	40%; 2	Me=16 [9; 20]
ТЭЛА (n=10)	15,5%; 7	Me=19 [16; 34]	13%; 2	Me=21 [16; 24]	20%; 1	36

ВТЭО были диагностированы у 89% пациентов (n=16) с 5 стадией по САШ, у 46% (n=17) - с 4 стадией и у 17% (n=1) - с 3 стадией. У наиболее лёгкого контингента пациентов, со 2 стадией по САШ, ВТЭО не зарегистрировано ни в одном случае (рисунок 6).

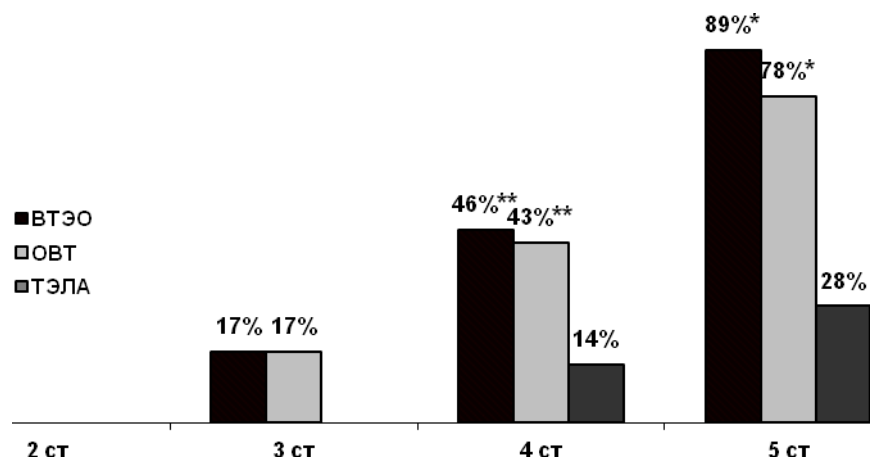


Рисунок 6. Частота ВТЭО (ОВТ НПВ и ТЭЛА) в зависимости от стадий нарушений двигательных функций по САШ (*p<0,05 при сравнении 3 ст и 5 ст, ** p<0,05 при сравнении 3 ст и 4 ст)

2. Основные клинические факторы риска и дополнительные неблагоприятные факторы в патогенезе ВТЭО

(проспективное исследование II)

В группе пациентов с инсультом проведен сравнительный анализ основных клинических ФР ВТЭО между двумя подгруппами: с ВТЭО (n=69) и без ВТЭО (n=54).

Показано, что прогностическими индикаторами развития ВТЭО в отделениях реанимации и интенсивной терапии в ранние сроки инсульта являются следующие четыре из известных 21-го ФР: плегия или глубокий парез одной или обеих ног, проведение ИВЛ, острая инфекционная патология и наличие катетера в центральной вене (таблица 4). Еще 5 из 21 ФР ни разу не встретились в нашей выборке.

Таблица 4 - Факторы риска ВТЭО в ранние сроки инсульта

Основные клинические факторы риска ВТЭО для больных нехирургического профиля	Пациенты с ВТЭО (n=69)	Пациенты без ВТЭО (n=54)	p
Заболевания ЦНС или ПНС с плегией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	78%;(n=54)	49%;(n=26)	0,001
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA))	3%;(n=2)	2%;(n=1)	0,728
Все тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	14%;(n=10)	4%;(n=2)	0,032
Сепсис	1,5%;(n=1)	-	0,367
Острая инфекция (пневмония и др.)	22%;(n=15)	9,5%;(n=5)	0,039
Онкологические заболевания	4%;(n=3)	-	0,139
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкопациентов	3%;(n=2)	-	0,201
Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.)	-	-	
Возраст > 40 лет	98%;(n=68)	97%;(n=52)	0,721
Постельный режим более 3-х суток	25%;(n=17)	24%;(n=13)	0,89
Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия	-	-	
Применение селективных модуляторов эстрогенных рецепторов	-	-	
Воспалительные заболевания толстой кишки	1,5%;(n=1)	2%;(n=1)	0,832
Нефротический синдром	1,5%;(n=1)	-	0,367
Миелопролиферативные заболевания	1,5%;(n=1)	-	0,367

Продолжение таблицы 4

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	-	-	
Ожирение любой степени	28%;(n=19)	40%;(n=22)	0,163
Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	4%;(n=3)	4%;(n=2)	0,5
Варикозное расширение вен нижних конечностей	32%;(n=22)	28%;(n=15)	0,632
Наличие катетера в центральной вене	13%;(n=9)	2%;(n=1)	0,029
Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовый период	-	-	

Анализ ФР на момент верифицированного ОВТ подтвердил эти данные и установил, что степень двигательных нарушений, различные инфекционно-воспалительные заболевания, прежде всего легких, инвазивные манипуляции, а также, постельный режим более 3-х суток, ассоциируются с развитием ВТЭО. В подгруппе пациентов без ВТЭО к 10 суткам ОНМК (времени, когда возникают ОВТ), по сравнению с первыми днями инсульта, также выявлено достоверное увеличение количества иммобилизированных пациентов и пациентов с ЦВК (таблица 5).

Таблица 5 - Частота факторов риска ВТЭО в динамике инсульта

Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	Подгруппа пациентов с ВТЭО			Подгруппа пациентов без ВТЭО		
	поступление (n=69)	ОВТ НПВ (10 сут ОНМК) (n=55)	ТЭЛА (11 сут ОНМК) (n=32)	поступление (n=54)	10 сутки ОНМК (n=50)	11 сутки ОНМК (n=49)
Заболевания ЦНС или ПНС с пlegией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	78%; (n=54)	76%; (n=52)	95%; (n=30)	49%; (n=26)	54%; (n=27)	41%; (n=20)
	p=0,793		p=0,02	p=0,611		p=0,198
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по NYHA)	3%; (n=2)	4%; (n=3)	6%; (n=2)	2%; (n=1)	2%; (n=1)	2%; (n=1)
	p=0,762		p=0,673	p=0,5		p=0,5

Продолжение таблицы 5

Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	14%; (n=10)	56%; (n=39)	79%; (n=25)	4%; (n=2)	14%; (n=7)	10%; (n=5)
	<i>p</i> <0,05		<i>p</i> =0,033	p=0,075		p=0,542
Сепсис	1,5%; (n=1)	2%; (n=1)	45%; (n=14)	-	6%; (n=3)	2%; (n=1)
	p=0,957		<i>p</i> <0,05	p=0,07		p=0,314
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	22%; (n=15)	58%; (n=40)	82%; (n=26)	9,5%; (n=5)	24%; (n=12)	18%; (n=9)
	<i>p</i> =0,0001		<i>p</i> =0,024	p=0,058		p=0,465
Онкологические заболевания	4%; (n=3)	4%; (n=3)	6%; (n=2)	-	-	-
	p=0,5		p=0,673			
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия	3%; (n=2)	4%; (n=3)	6%; (n=2)	-	-	-
	p=0,381		p=0,673			
Возраст старше 40 лет	98%; (n=68)	98%; (n=68)	84%; (n=27)	97%; (n=52)	98%; (n=49)	63%; (n=44)
	p=0,5		p=0,88	p=0,745		p=0,126
Постельный режим более 3-х суток	25%; (n=17)	100%; (n=69)	87,5%; (n=28)	24%; (n=13)	72%; (n=36)	57%; (n=28)
	<i>p</i> <0,05		<i>p</i> =0,0075	<i>p</i> <0,05		p=0,122
Воспалительные заболевания толстого кишечника	1,5%; (n=1)	2%; (n=1)	3%; (n=1)	2%; (n=1)	2%; (n=1)	2%; (n=1)
	p=0,416		p=0,768	p=0,5		p=0,5
Нефротический синдром	1,5%; (n=1)	2%; (n=2)	3%; (n=1)	-	-	-
	p=0,416		p=0,768			
Миелопролиферативные заболевания	1,5%; (n=1)	2%; (n=1)	-	-	-	-
	p=0,416		p=0,423			
Ожирение любой степени	28%; (n=19)	28%; (n=19)	29%; (n=9)	40%; (n=22)	42%; (n=21)	47%; (n=23)
	p=0,5		p=0,92	p=0,418		p=0,617

Продолжение таблицы 5

Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	4%; (n=3)	2%; (n=1)	4%; (n=2)	4%; (n=2)	4%; (n=2)	4%; (n=2)
	p=0,263		p=0,58	p=0,5		p=0,5
Варикозное расширение вен нижних конечностей	32%; (n=22)	33%; (n=23)	34%; (n=11)	28%; (n=15)	30%; (n=15)	31%; (n=15)
	p=0,906		p=0,92	p=0,823		p=0,914
Наличие катетера в центральной вене	13%; (n=9)	56%; (n=39)	84%; (n=27)	2%; (n=1)	30%; (n=15)	22%; (n=11)
	p<0,05		p=0,0092	p=0,0001		p=0,366

В рамках исследования патогенеза ВТЭО, проведенный анализ неврологического статуса, полиорганной недостаточности (СПОН) и ее тяжести в динамике венозного тромбообразования показал, что развитие ВТЭО достоверно чаще происходит у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом и при нарастании тяжести СПОН ($p<0,05$). В группу повышенного риска развития ТЭЛА, в первую очередь, следует относить пациентов с тяжелым течением инсульта ($Me_{NIHSS}=29$ [20;32]), многокомпонентным СПОН ($p<0,05$) и с сепсисом ($p<0,05$). Аналогичный анализ проведен и в группе пациентов с СГБ. У 34 пациентов, у которых впоследствии развились ВТЭО, на момент поступления в ОАРИТ достоверно преобладали следующие ФР: возраст > 40 лет ($p=0,002$), наличие плевгии или пареза 3 и менее баллов в ногах ($p=0,001$), острые инфекции ($p=0,003$) (таблица 6).

Таблица 6 - Частота факторов риска ВТЭО при поступлении в ОАРИТ у пациентов с СГБ

Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	Подгруппа с ВТЭО (n=34)	Подгруппа без ВТЭО (n=31)	p
Заболевания ЦНС или ПНС с плевгией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	97%; (n=33)	64%;(n=2)	0,001
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	-	3%; (n=1)	0,313
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	21%; (n=7)	3%; (n=1)	0,032
Онкологические заболевания	6%; (n=2)	-	0,17
Возраст > 40 лет	79%; (n=27)	39%;(n=1)	0,002
Постельный режим более 3-х суток	18%; (n=6)	55%;(n=1)	0,003
Ожирение любой степени	18%; (n=6)	19%;(n=6)	0,92

Продолжение таблицы 6

Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	6%; (n=2)	-	0,17
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5%; (n=5)	13%;(n=4)	0,26
Наличие катетера в центральной вене	21%; (n=7)	6%; (n=2)	0,085

На момент возникновения ОВТ, по сравнению со временем поступления, спектр ФР изменился. Статистически значимо возросла частота следующих ФР: тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ), постельный режим более 3-х суток, наличие ЦВК ($p<0,05$). А к моменту развития ТЭЛА - острых инфекционных осложнений ($p=0,047$). В подгруппе пациентов без ВТЭО ФР оставались неизменными на протяжении всего периода заболевания (таблица 7).

Таблица 7 - Частота факторов риска ВТЭО в динамике СГБ

Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	Подгруппа пациентов с ВТЭО			Подгруппа пациентов без ВТЭО		
	поступление (n=69)	ОВТ НПВ (10 сут ОНМК) (n=55)	ТЭЛА (11 сут ОНМК) (n=32)	поступление (n=54)	10 сутки ОНМК (n=50)	11 сутки ОНМК (n=49)
Заболевания ЦНС или ПНС с плегией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	78%; (n=54)	76%; (n=52)	95%; (n=30)	49%; (n=26)	54%; (n=27)	41%; (n=20)
	$p=0,793$		$p=0,02$	$p=0,611$		$p=0,198$
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по NYHA)	3%; (n=2)	4%; (n=3)	6%; (n=2)	2%; (n=1)	2%; (n=1)	2%; (n=1)
	$p=0,762$		$p=0,673$	$p=0,5$		$p=0,5$
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	14%; (n=10)	56%; (n=39)	79% (n=25)	4%; (n=2)	14%; (n=7)	10%; (n=5)
	$p<0,05$		$p=0,033$	$p=0,075$		$p=0,542$

Продолжение таблицы 7

Сепсис	1,5%; (n=1)	2%; (n=1)	45%; (n=14)	-	6%; (n=3)	2%; (n=1)
	p=0,957		p<0,05	p=0,07		p=0,314
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	22%; (n=15)	58%; (n=40)	82%; (n=26)	9,5%; (n=5)	24%; (n=12)	18%; (n=9)
	p=0,0001		p=0,024	p=0,058		p=0,465
Онкологические заболевания	4%; (n=3)	4%; (n=3)	6%; (n=2)	-	-	-
	p=0,5		p=0,673			
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия	3%; (n=2)	4%; (n=3)	6%; (n=2)	-	-	-
	p=0,381		p=0,673			
Возраст старше 40 лет	98%; (n=68)	98%; (n=68)	84%; (n=27)	97%; (n=52)	98%; (n=49)	63%; (n=44)
	p=0,5		p=0,88	p=0,745		p=0,126
Постельный режим более 3-х суток	25%; (n=17)	100%; (n=69)	87,5%; (n=28)	24%; (n=13)	72%; (n=36)	57%; (n=28)
	p<0,05		p=0,0075	p<0,05		p=0,122
Воспалительные заболевания толстого кишечника	1,5%; (n=1)	2%; (n=1)	3%; (n=1)	2%; (n=1)	2%; (n=1)	2%; (n=1)
	p=0,416		p=0,768	p=0,5		p=0,5
Нефротический синдром	1,5%; (n=1)	2%; (n=2)	3%; (n=1)	-	-	-
	p=0,416		p=0,768			
Миелопролифера- тивные заболевания	1,5%; (n=1)	2%; (n=1)	-	-	-	-
	p=0,416		p=0,423			
Ожирение любой степени	28%; (n=19)	28%; (n=19)	29%; (n=9)	40%; (n=22)	42%; (n=21)	47%; (n=23)
	p=0,5		p=0,92	p=0,418		p=0,617
Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	4%; (n=3)	2%; (n=1)	4%; (n=2)	4%; (n=2)	4%; (n=2)	4%; (n=2)
	p=0,263		p=0,58	p=0,5		p=0,5
Варикозное расширение вен нижних конечностей	32%; (n=22)	33%; (n=23)	34%; (n=11)	28%; (n=15)	30%; (n=15)	31%; (n=15)
	p=0,906		p=0,92	p=0,823		p=0,914
Наличие катетера в центральной вене	13%; (n=9)	56%; (n=39)	84%; (n=27)	2%; (n=1)	30%; (n=15)	22%; (n=11)
	p<0,05		p=0,0092	p=0,0001		p=0,366

Развитие ВТЭО происходило на фоне прогрессирования СПОН ($p<0,05$) (рисунок 7).

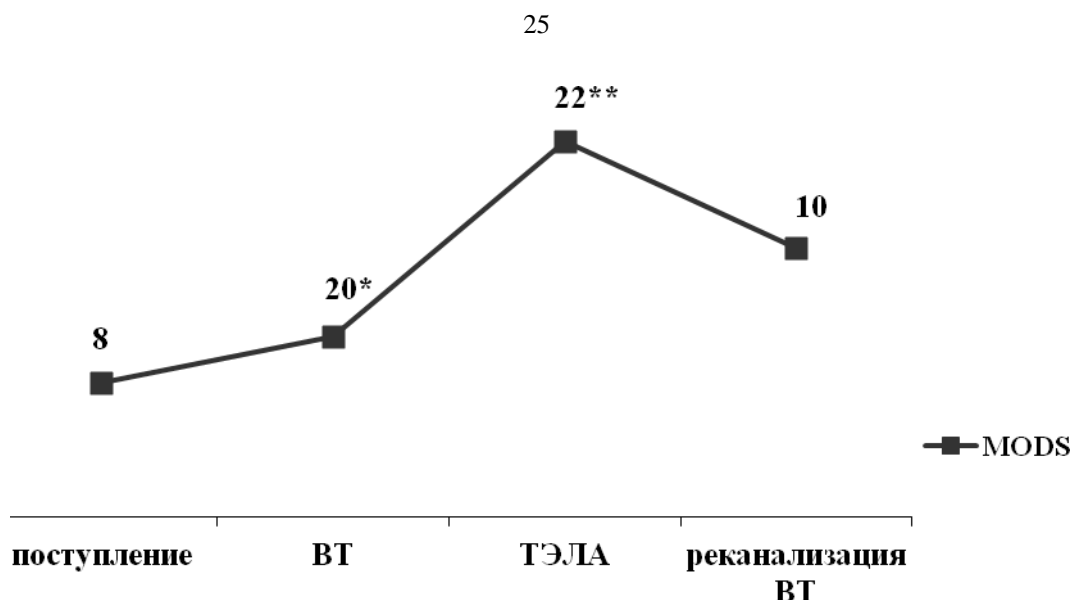


Рисунок 7. Динамика СПОН в подгруппе пациентов с VTЭО (* $p < 0,05$ на момент развития ОВТ относительно времени поступления; ** $p < 0,05$ на момент развития ТЭЛА относительно времени поступления)

3. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с тяжелым течением инсульта (проспективное исследование III)

Сравнительное исследование показателей гемореологии и гемостаза, а также маркеров тромбофилии (гомоцистеина и антител к кардиолипину Ig G) в ранние сроки ОНМК между двумя группами пациентов проспективного анализа (с VTЭО (исходно с большим количеством пациентов с тяжелым инсультом и меньшим с легкой степенью ($p = 0,0007$) и без VTЭО) показало, что в обеих группах по сравнению с нормой повышены уровни VWF, ФГ, TSP1, VIII ФС и снижены показатели фибринолитической активности и ИФ по сравнению с референсными значениями. При этом, в группе с VTЭО по сравнению с группой без VTЭО, достоверно повышены уровни VWF ($p = 0,000003$), TSP1 ($p = 0,0056$), АТШ ($p = 0,035$), IX ФС ($p = 0,00031$) и снижен уровень tPA ($p = 0,046$). Следует отметить, что показатели АТШ, IX ФС и tPA также отличались между группами, однако не выходили за пределы общепринятых референсных значений (таблица 33).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика показателей гемореологии и гемостаза в ранние сроки инсульта между группами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО

Показатели, среднее значение	Группа с ВТЭО (n=82)	Группа без ВТЭО (n=66)	p
Гемореологические характеристики			
Гематокрит, % (норма 35-45%)	39,8±4,7	42,4±5,5	0,186
Фибриноген, г/л (ФГ) (норма 2.220-4.000)	4,7±0,5	4,6±0,36	0,989
Адреналин-АТ % (норма 37-43%)	35,3±3,6	36,4±6,9	0,631
АДФ-АТ % (норма 40-46%)	34,4±5,4	33,3±6,9	0,636
Фактор Виллебранда (VWF), % (норма 61,3-117,5%)	220,8±22,2	158,8±15,8	0,000003
Тромбоспондин-1 (TSP1), нг/мл (норма <40 нг/мл)	124,6±16,2	64,0±11,3	0,00036
Прокоагулянты (свертывающая система)			
Протромбин, % (норма 50-150%)	85,5±11,7	84,7±18,0	0,604
V фактор свертывания, % (норма 50-150%)	124±13,7	128,1±17,5	0,202
VII фактор свертывания, % (норма 50-150%)	104,8±10,2	97,8±10,7	0,072
VIII фактор свертывания, % (норма 50-150%)	199,7±18,2	205,8±23,3	0,657
IX фактор свертывания, % (норма 50-150%)	141,7±14,8	83,7±11,6	0,00031
X фактор свертывания, % (норма 50-150%)	85,8±13,3	82,7±9,4	0,405
XII фактор свертывания, % (норма 50-150%)	105,9±15,5	106,3±14,0	0,409
Протромбиновый индекс, % (норма 70-130%)	75,3±8,1	72,6±8,7	0,626
Время свертывания по Ли-Уайту, мин (норма 4-8 мин)	10,6±0,9	10,7±1,4	0,192
Ретракция кровяного сгустка, % (норма 44-68%)	45,6±2,9	46,4±3,6	0,583
МНО (норма 0.800-1.140)	1,6±0,3	1,2±0,2	0,718
АЧТВ, сек (норма 24-35 сек)	28,2±3,2	29,2±3,3	0,237
Антикоагулянты (противосвертывающая система)			
Антитромбин III, (АТ III) % (норма 71-115%)	110,1±10,1	88,2±8,2	0,035
Протеин С, % (норма 69-115%)	115,4±16,2	109,1±10,4	0,171
Протеин S, %(норма 70-110%)	104,5±11,6	109,4±12,2	0,548
Система фибринолиза			
Пламиноген (Pg), % (норма 73-126%)	98,7±7,5	95,9±6,1	0,141
Пламин-ингибитор, % (норма 89-112%)	115,8±12,7	116,8±13,6	0,822
Ингибитор активатора пламиногена (РАI -I), Ед/мл (норма 1-7 ед/мл)	3,0±0,8	2,8±0,64	0,820
Тканевой активатор пламиногена (tРА), нг/мл (норма 3,5-6 нг/мл)	4,4±0,60	6,4±0,51	0,046
Фибринолитическая активность, % (норма 14-16%)	12,1±1,4	9,2±1,6	0,362
Индекс фибринолиза (ИФ) (норма 0,8-1,2)	0,4±0,03	0,4±0,02	0,943
Маркеры тромбофилии			
Гомоцистеин, мкмоль/л (норма 0-15 мкмоль/л)	10,8±1,1	8,8±1,25	0,432
Антитела к кардиолипину Ig G, ед/мл (норма 0-10 ед/мл)	9,9±1,5	13±1,8	0,085

При проведении аналогичного анализа в зависимости от характера и локализации инсульта, получены данные, свидетельствующие об отсутствии принципиальной разницы в показателях гемореологии и гемостаза в ранние сроки ОНМК, за исключением TSP1, который повышен во всех группах пациентов, однако достоверно увеличен в 2 раза при ишемическом инсульте в группе с ВТЭО ($p < 0,05$).

С целью наглядной визуализации полученные результаты отражены на диаграммах, построение которых проводилось с использованием метода математического моделирования с пересчетом выявленных изменений в проценты. За 100% принята верхняя граница референсных значений. Для удобства интерпретации результатов, на диаграммах дополнительно указаны значения показателей в абсолютных единицах.

В ранние сроки ишемического инсульта в группе пациентов с ВТЭО по сравнению с группой без ВТЭО были достоверно повышены уровни VWF (в 1,4 раза, до 224%, $p = 0,0001$), TSP1 (в 2 раза, до 132 нг/мл, $p = 0,002$), IX ФС (в 1,9 раза, до 162%, $p = 0,00432$), а также в 1,5 раза снижен tPA (до 4,8 нг/мл, $p = 0,045$). В обеих группах выявлено увеличение ФГ, VIII ФС (214% и 220% соответственно) без достоверно значимых различий между группами ($p > 0,05$) (рисунок 8).

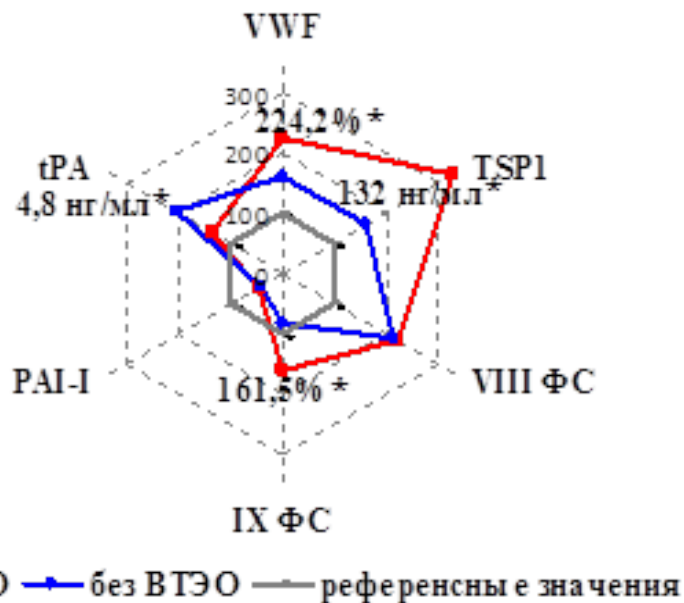


Рисунок 8. Показатели гемореологии и гемостаза в ранние сроки ишемического инсульта (* $p < 0,05$).

В ранние сроки геморрагического инсульта в группе пациентов с ВТЭО по сравнению с группой без ВТЭО был достоверно повышен VWF (в 1,4 раза, до 212%, $p = 0,0053$) и TSP1 (в 1,5 раза, до 106 нг/мл) (рисунок 9)

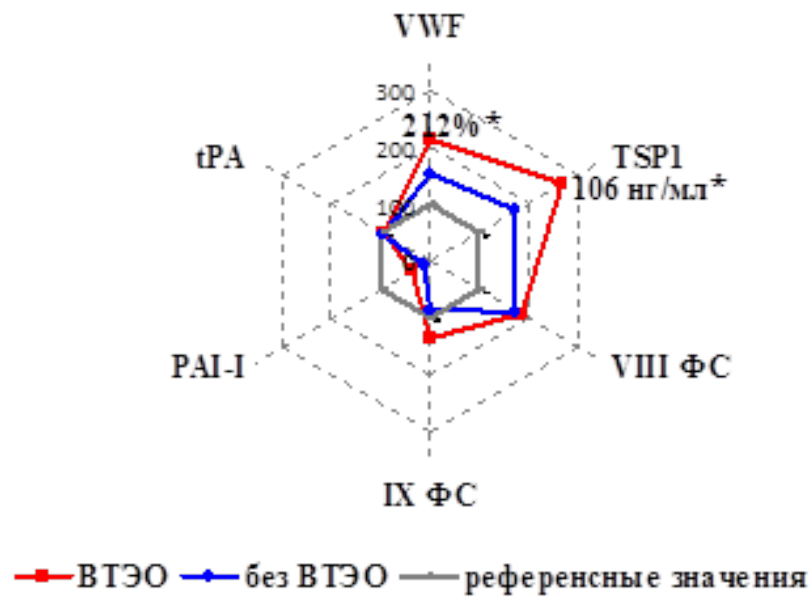


Рисунок 9. Показатели гемореологии и гемостаза в ранние сроки геморрагического инсульта (* $p < 0,05$)

При супратенториальной локализации инсульта в обеих группах наблюдалось повышение уровня ФГ, VWF, TSP1, VIII ФС. При сравнительном анализе уровня VWF между группами имело место достоверное его увеличение в 1,8 раза в группе с VTЭО относительно группы без VTЭО до 217% ($p = 0,000025$), а также увеличенный уровень TSP1 – в 1,5 раза, до 116 мг/мл ($p = 0,029$) и снижение активности IX ФС – в 1,8 раза, до 86% ($p = 0,0092$) (рисунок 10).

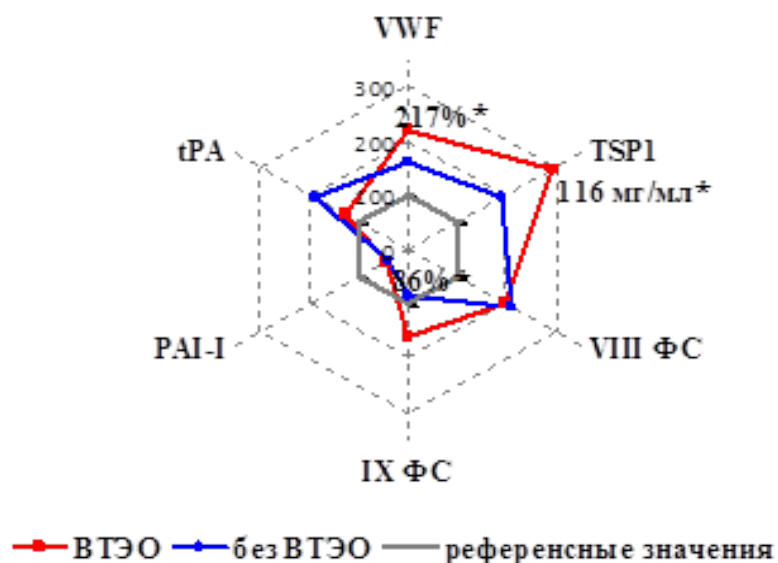


Рисунок 10. Показатели гемостаза в ранние сроки при супратенториальной локализации инсульта (* $p < 0,05$)

При субтенториальной локализации инсульта у пациентов обеих групп выявлено повышение VWF до 234% (в группе с ВТЭО в 2 раза, достоверно больше чем в группе без ВТЭО ($p=0,035$)), повышение TSP1 до 154 нг/мл, ФГ, VIII ФС, ($p>0,05$) (рисунок 11).

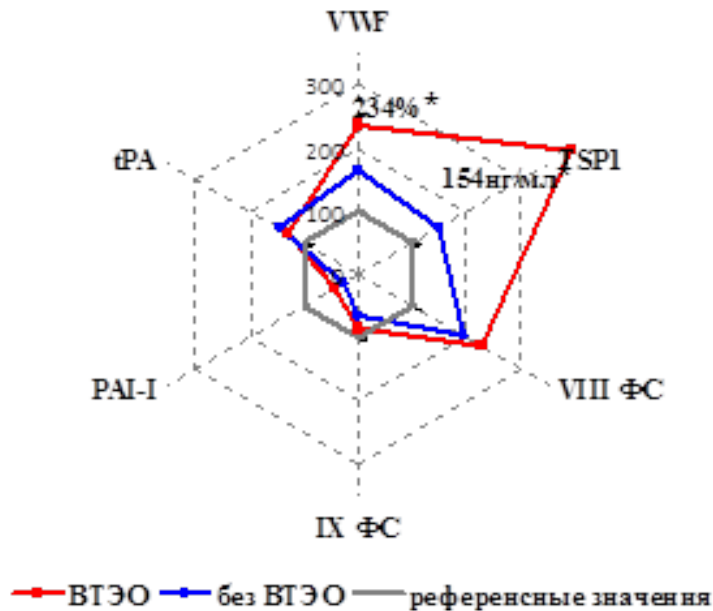


Рисунок 11. Показатели гемостаза в ранние сроки при субтенториальной локализации инсульта (* $p<0,05$)

Уровни гомоцистеина и антител к кардиолипину Ig G независимо от характера и локализации инсульта находились в пределах референсных значений или были незначительно повышены, статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Дополнительно проведенный ROC-анализ с чувствительностью 92% и специфичностью 88% для всех параметров одновременно, позволяет говорить, что независимо от характера и локализации инсульта повышение значений таких показателей как VWF, TSP1, IX ФС от уровней 172%, 83 нг/мл и 125% соответственно, могут служить гемостазиологическими предикторами развития ВТЭО (рисунок 12).

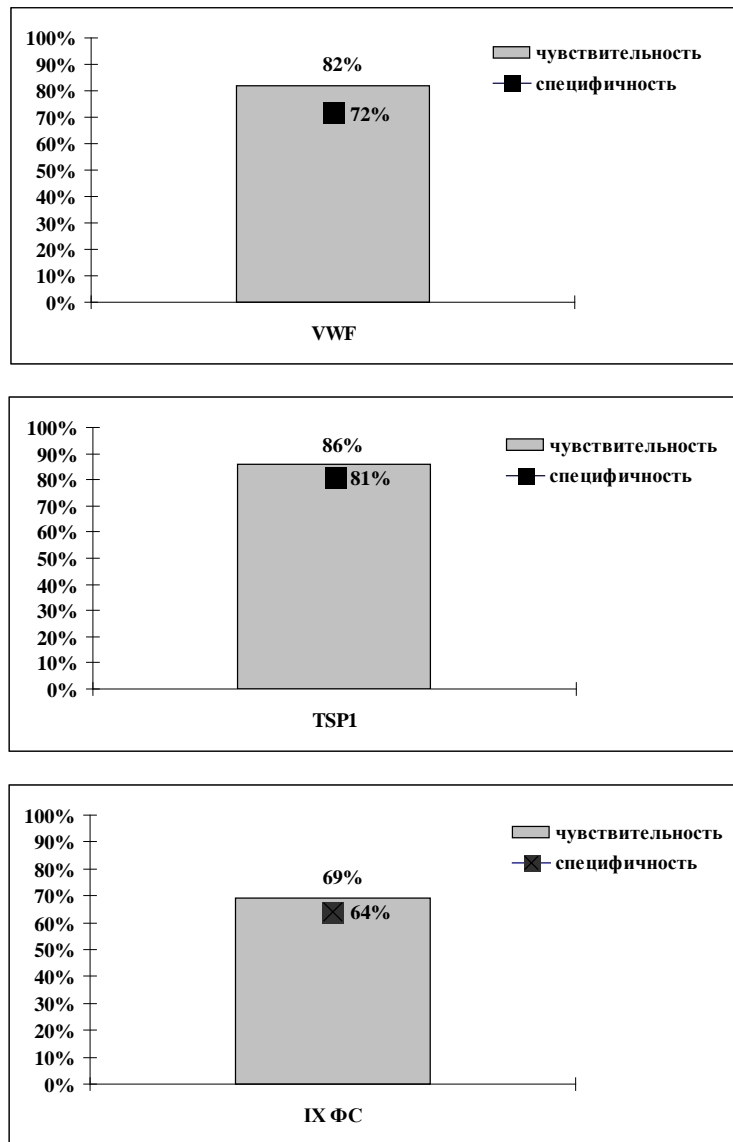


Рисунок 12. Чувствительность и специфичность VWF, TSP1, IX FC

В группе пациентов с ВТЭО независимо от тяжести инсульта в его ранние сроки установлено повышение значений ФГ, VWF, TSP1, VIII FC ($p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь между тяжестью ОНМК и уровнем tPA, который снижается при нарастании степени тяжести ОНМК. Уровень tPA ниже 1,7 нг/мл с чувствительностью 85% и специфичностью 76% также может быть гемостазиологическим предиктором развития ВТЭО (по результатам ROC-анализа, рисунок 13). При этом уровень его ингибитора - PAI-I остается в пределах референсных значений как при умеренной и средней степени тяжести инсульта, так и при тяжелой степени. Фибринолитическая активность также ниже в группе пациентов с тяжелым инсультом (рисунок 14).

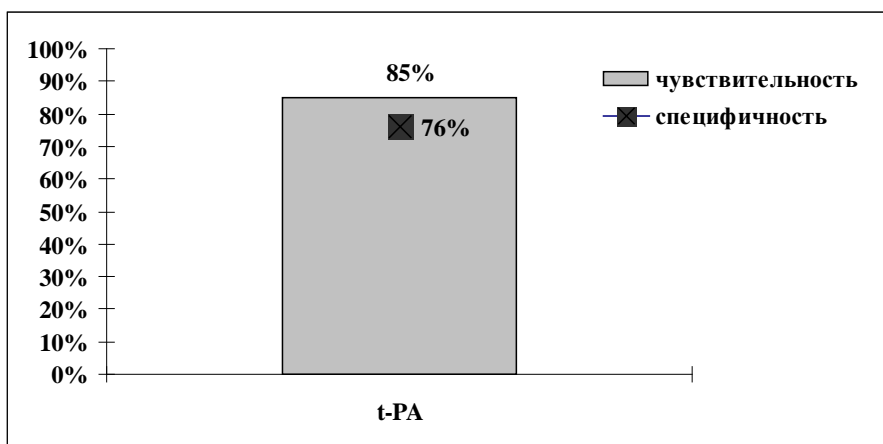


Рисунок 13. Чувствительность и специфичность tPA

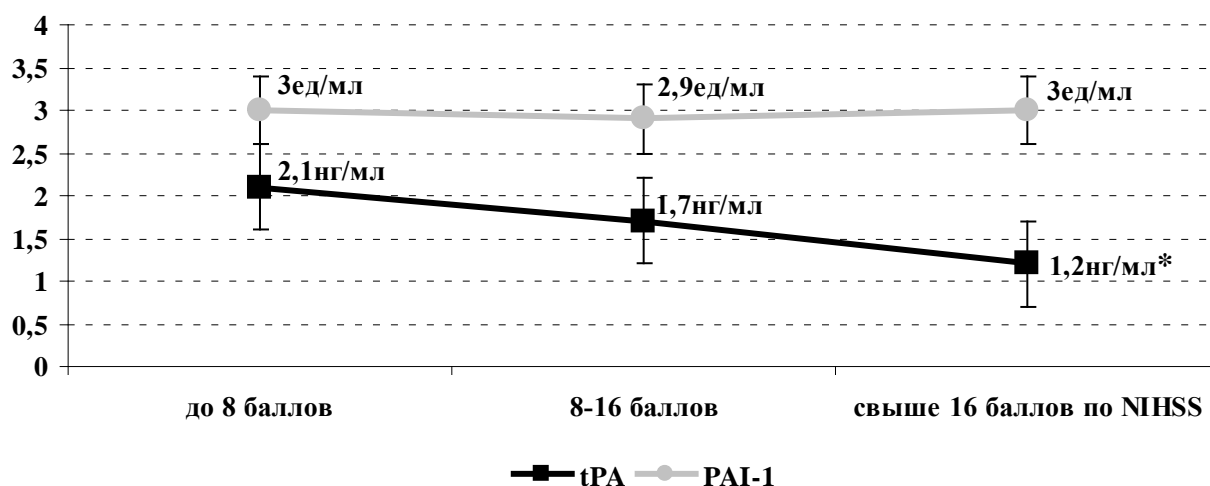


Рисунок 14. Зависимость уровней tPA и PAI-I от тяжести инсульта (* $p < 0,05$ по сравнению с инсультом легкой и умеренной степени)

С целью оценки состояния системы гемореологии и гемостаза в процессе венозного тромбообразования, идентифицированного инструментально, (в первые 48 часов инсульта, на момент развития ОВТ НПВ, ТЭЛА) проведен сравнительный анализ изучаемых показателей крови у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. В группе пациентов без ВТЭО аналогичный сравнительный анализ проведен между первыми 48-ми часами и 10 сутками ОНМК (средние сроки развития ВТЭО).

На момент развития ОВТ НПВ относительно первых 48 часов ишемического инсульта выявлено статистически значимое повышение уровня ФГ ($p=0,025$), плазмин-ингибитора ($p=0,00928$) и снижение ИФ до 0,2 ($p=0,029$), P_g до 86% ($p=0,0411$), PAI-I до 2,3 ед/мл ($p=0,0386$), уровней протеинов С до 83% ($p=0,0082$) и S ($p=0,0086$). Достоверных различий в функциональном состоянии системы гемостаза между временем развития ОВТ и ТЭЛА выявлено не было ($p > 0,05$), за исключением достоверного повышения TSP1 до 213

нг/мл ($p=0,00678$), снижения tPA до 1,5 нг/мл ($p=0,00108$) и PAI-I до 0,5 ед/мл к моменту развития ТЭЛА по сравнению с первыми 48 часами ОНМК (рисунок 14).

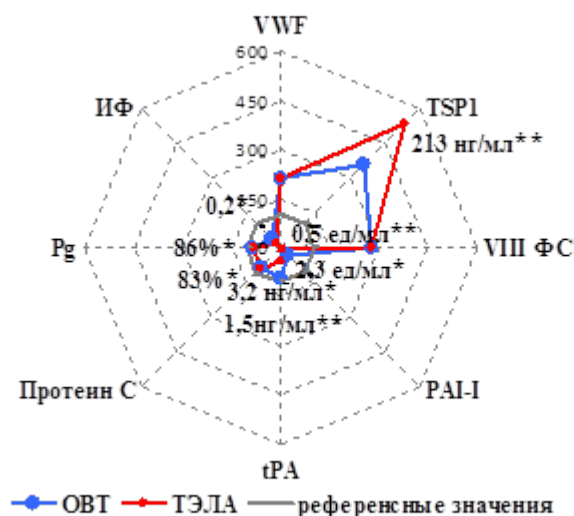


Рисунок 14. Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при ишемическом инсульте (* $p<0,05$ по сравнению с первыми 48 часа инсульта, ** $p<0,05$ по сравнению как с первыми 48 часами ОНМК, так и с развитием ОВТ НПВ)

Анализ изменений состояния системы гемореологии и гемостаза у пациентов с геморрагическим инсультом на момент развития ОВТ НПВ относительно первых 48 часов ОНМК показал статистически значимое повышение уровня VWF до 276% ($p=0,0062$), TSP1 до 156 нг/мл ($p=0,008$), ФГ ($p=0,007$), активности VIII ФС до 277% ($p=0,001$) и IX ФС ($p=0,00285$), АЧТВ ($p=0,0097$), снижение ИФ до 0,2 ($p=0,00986$). Как к моменту развития ТЭЛА, относительно как первых 48 часов ОНМК, так и ко времени ОВТ НПВ достоверно увеличивается уровень TSP1 более чем в 2 раза до 228 нг/мл ($p=0,00179$), снижается уровень PAI-I до 0,5 ед/мл ($p=0,00179$) и tPA до 1,5 нг/мл ($p=0,0098$), а по сравнению только с ранними сроками повышается активность VIII ФС до 278% ($p=0,0091$), АЧТВ ($p=0,0463$) и снижается активность IX ФС ($p=0,0254$) (рисунок 15).

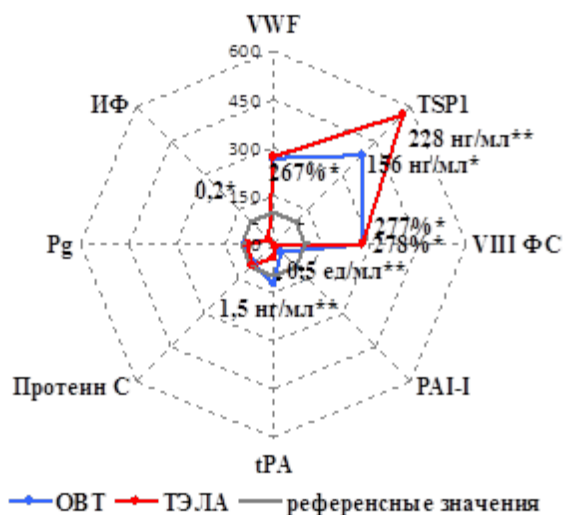


Рисунок 15. Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при геморрагическом инсульте (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 часа инсульта, ** $p < 0,05$ по сравнению как с первыми 48 часами ОНМК, так и с развитием ОВТ НПВ)

У пациентов без ВТЭО на 10-е сутки (средние сутки развития ОВТ) по сравнению с первыми 48-ю часами инсульта также выявлено достоверное повышение VWF ($p=0,0341$), однако в 1,5 раза меньше, чем в группе с ВТЭО. При этом, первоначальный его уровень не достигает уровня гемостазиологического предиктора развития, определенного ROC-анализом. Аналогичная ситуация наблюдается и с TSP1, первоначальные значения которого ниже порогового уровня и составляют $69,2 \pm 3,8$ ($p=0,00174$) с дальнейшим повышением к 10-м суткам в 1,5 раза меньшим, чем в группе с ВТЭО. Отличием этой группы является и относительная «сохранность» системы фибринолиза в течение острого периода ОНМК, выражающаяся в стабильном, по сравнению с ранними сроками ОНМК, уровне Pg ($p=0,542$), плазмин-ингибитора ($p=0,548$), PAI-I ($p=0,547$), а главное фибринолитической активности ($p=0,574$), несмотря на то, что снижается уровень tPA ($p=0,024$) и ИФ ($p=0,042$). Отмечается также уменьшение активности антикоагулянтов – протеина С ($p=0,044$) и S ($p=0,014$) (рисунок 16).

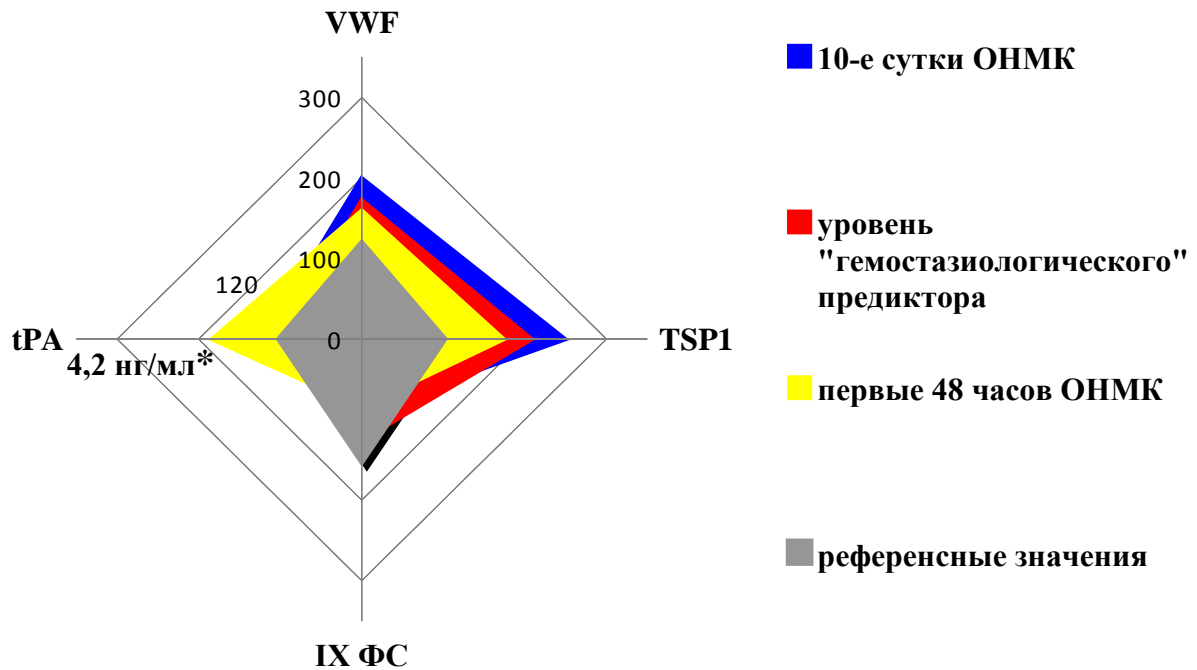


Рисунок 16. Параметры системы гемореологии и гемостаза в динамике инсульта у пациентов без ВТЭО (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48-ми часами инсульта)

Определение уровня D-димера в плазме крови количественным методом было проведено в ранние сроки ($n=128$) и в динамике ОНМК ($n=101$) в группах пациентов с ВТЭО и без ВТЭО. У двух третей пациентов обеих групп (58% и 61% соответственно) в ранние сроки инсульта уровень D-димера соответствовал референсному значению (менее 300 нг/мл). Повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл отмечено у 42% пациентов, у которых в последующем развились ВТЭО и у 39% пациентов группы без ВТЭО. Статистически значимых различий между группами получено не было ($p=0,21$) (таблица 9). На момент развития ВТЭО (ОВТ НПВ), а в группе пациентов без ВТЭО на 10 сутки ОНМК (средние сроки развития ВТЭО) как в одной, так и в другой группе отмечено повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл у большей части пациентов (75% с ВТЭО и 64% без ВТЭО), однако, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,368$). При этом, у 25% пациентов с ВТЭО уровень D-димера соответствовал референсному значению (таблица 9).

Таблица 9 - Уровень D-димера в плазме крови в ранние сроки и в динамике инсульта в группах пациентов с ВТЭО и без ВТЭО

Уровень D-димера, нг/мл (норма <300)	Группа с ВТЭО (n=77)		Группа без ВТЭО (n=51)		p
	первые 48 часов ОНМК	развитие ВТЭО	первые 48 часов ОНМК	10-е сутки ОНМК	
<300	58%; n=45	25%; n=16	61%; n=31	36%; n=13	0,21
300-500	9%; n=7	17%; n=11	17%; n=9	19%; n=7	0,21
>500	33%; n=25	58%; n=38	22%; n=11	45%; n=16	0,21

4. Клинико-ультразвуковые особенности венозного тромбообразования в системе нижней полой вены (проспективное исследование IV)

При клинико-ультразвуковом обследовании 123 пациентов с инсультом, которым проводилась профилактика ВТЭО по протоколу выявлено развитие первичных ОВТ в системе НПВ у половины пациентов – 56% (n=69) преимущественно в острейший период – на второй неделе инсульта (Me=10 [2, 14] сут) (рисунок 17).

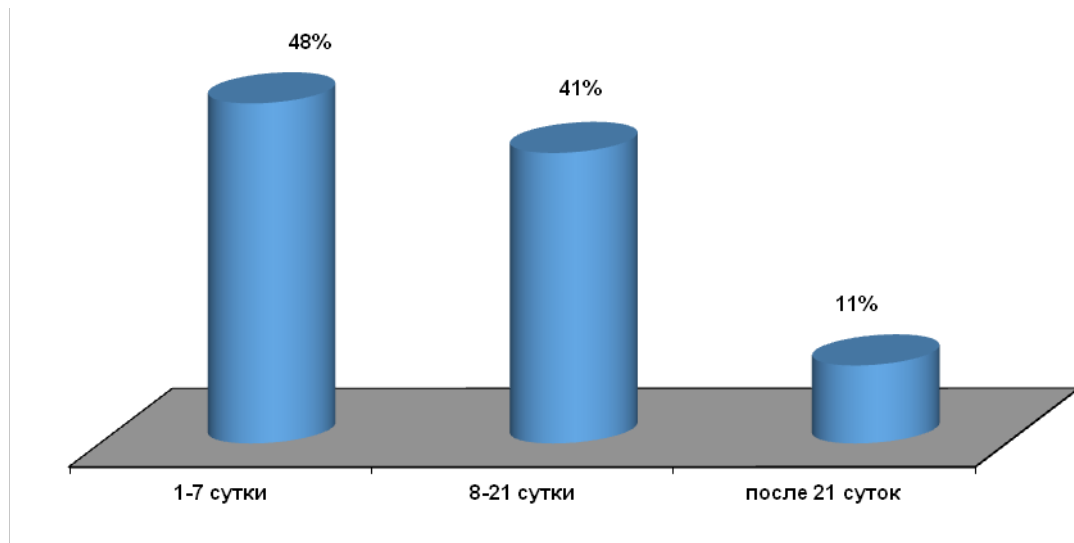


Рисунок 17. Сроки развития первичных ОВТ в системе нижней полой вены

Выявлена особенность клинических проявлений ОВТ, заключающаяся в отсутствии у 95% (n=66) пациентов местных клинических признаков. Лишь в трех случаях (5%) отмечались отечно-инфильтративные изменения мягких тканей голеней. 85% случаев ОВТ диагностировано в глубокой венозной системе. Практически все ОВТ (95%) являлись дистальными. Выявлено вовлечение в патологический процесс всех основных четырех парных вен: ЗББВ, МБВ, КВ и МИВ. Первое место по частоте формирования дистальных ОВТ заняли КВ – 35% случаев ($p < 0,05$). Проксимальные ОВТ диагностированы у четверти пациентов - 22% (n=13), наиболее часто в бедренно-подколенном сегменте (n=11), чем в илиокавальном (n=2) ($p < 0,05$).

Установлено, что у каждого четвертого пациента (25%) первичные ОВТ являются флотирующими (ФТ), достоверно чаще развивающимися у наиболее тяжелых пациентов ($p < 0,05$). В большинстве случаев источниками ФТ являются глубокие вены голеней (рисунок 18), а проксимальная граница ФТ локализуется в подколенной вене (рисунок 19). Однако, не все ФТ явились эмбологенными. Эмболия имела место только в 68 % (n=11) случаев.

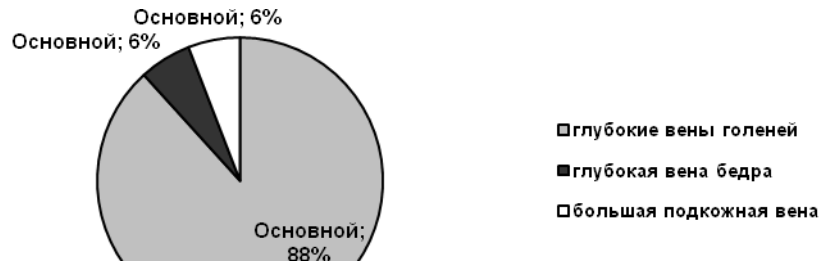


Рисунок 18. Источники флотирующих тромбов

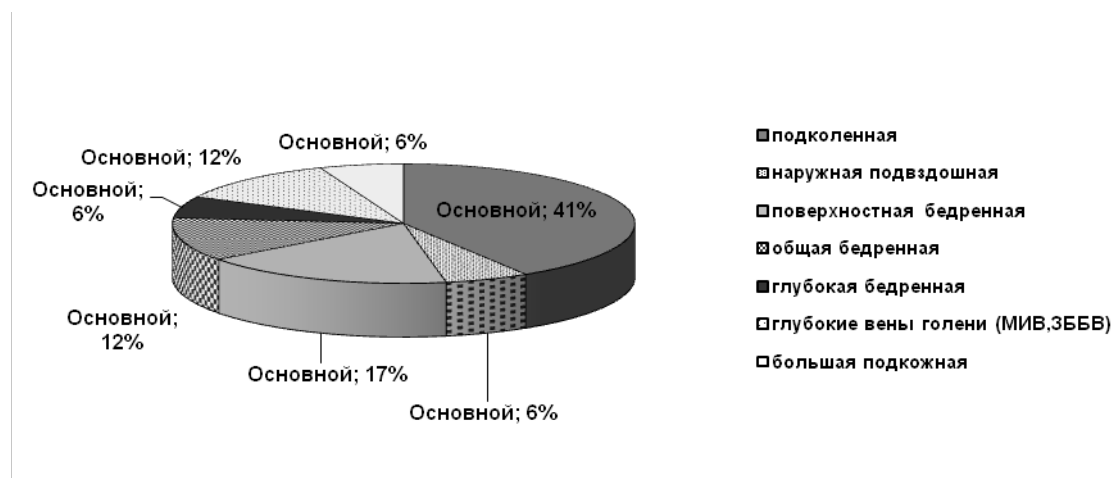


Рисунок 19. Локализация проксимальной границы флотирующих тромбов

Аналогичное обследование проведено 65 пациентам с СГБ. ОВТ системы НПВ были выявлены у 49% (n=32) пациентов на Me=17 [6; 38] сутки СГБ. Практически во всех случаях это были дистальные ОВТ в глубокой венозной системе, также преимущественно в КВ. Как и у пациентов с инсультом, у 91% (n=31) пациентов с СГБ отсутствовали местные клинические проявления ОВТ. Только в одном случае (9%) отмечена отечность мягких тканей и гиперемия кожных покровов голени, сопровождавшаяся болевым синдромом.

5. Клиника и диагностика тромбоэмболии легочных артерий

(ретроспективное исследование I, проспективное исследование V)

Анализ клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментальных исследований у пациентов с ОНМК показал, что «необъяснимая» десинхронизация пациента с аппаратом ИВЛ, являющаяся аналогом тахипноэ при самостоятельном дыхании, отмечалась более чем в половине случаев (57%), была наиболее часто встречающимся клиническим симптомом относительно других симптомов и достоверно чаще развивалась в основной группе пациентов ($p < 0,05$). Артериальная гипотензия имела место у трети

пациентов (33%), достоверно чаще в основной группе по сравнению с контрольной ($p=0,0066$) (рисунок 1, таблица 10). Рутинные методы обследования (газовый состав крови, ЭКГ и рентгенография органов грудной полости) не вносили существенного вклада в диагностику ТЭЛА у пациентов с тяжелым инсультом, которым проводилась ИВЛ.

Таблица 10 - Клинические и лабораторно-инструментальные признаки у пациентов с ОНМК при подозрении на ТЭЛА

Клинические, лабораторно-инструментальные признаки	Число случаев выявления			
	Всего (n=89)	Основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=37)	<i>p</i>
Цианоз или бледность кожных покровов преимущественно лица и верхней половины туловища	13%; (n=12)	15%; (n=8)	10%;(n=4)	0,491
Двигательное возбуждение	3%; (n=3)	4%; (n=2)	3%; (n=1)	0,803
Тахикардия (ЧСС более 100 ударов в мин.)	21%; (n=19)	27%; (n=14)	14%; (n=5)	0,145
Десинхронизация с аппаратом ИВЛ	57%; (n=51)	88,5%; (n=46)	13,5%; (n=5)	<i>p<0,05</i>
Артериальная гипотензия (САД<90 мм рт.ст.)	33%; (n=29)	44%; (n=23)	16%; (n=6)	<i>0,0066</i>
Гипоксия в капиллярной крови ($pO_2<80$ мм рт.ст.)	18%; (n=16)	21%; (n=11)	13,5%; (n=5)	0,332
Изменения на ЭКГ, характерные для ТЭЛА	11%; (n=5)	6%; (n=3)	5%; (n=2)	0,84
Изменения на рентгенограмме органов грудной полости, характерные для ТЭЛА	3%; (n=3)	4%; (n=2)	3%; (n=1)0	0,803

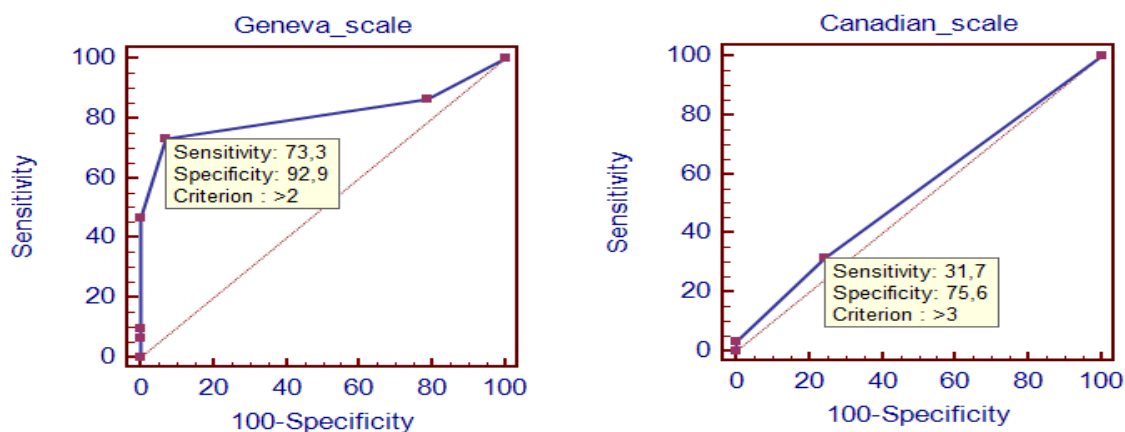
Из 11 секционных случаев СГБ ТЭЛА имела место в 7. Несмотря на тяжесть состояния (5 ст САШ) в большинстве случаев (n=6) диагноз был установлен прижизненно. Во всех случаях имели место десинхронизация с аппаратом ИВЛ и двигательное возбуждение, в 4 случаях - артериальная гипотензия, тахикардия, цианоз лица и верхней половины туловища, гипоксия в капиллярной крови. Изменений на ЭКГ и рентгенограмме органов грудной полости выявлено не было.

Проведенный ретроспективный сравнительный анализ между основной и контрольной группами пациентов с ОНМК, для оценки практической диагностической ценности Канадской и пересмотренной Женевской шкал показал их низкую ценность и нецелесообразность применения у этой категории пациентов. Результаты анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Оценка вероятности развития ТЭЛА по диагностическим шкалам

Шкалы	Все пациенты (n=89)	Основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=37)	p
Канадская шкала (баллы)	3,45±0,57	3,52± 0,53	3,36±0,41	0,67
Пересмотренная Женевская шкала (баллы)	3,18±0,63	3,71±0,56	1,85±0,43	0,16

Дополнительно проведен ROC-анализ. К сожалению, полученные кривые, отражают низкую чувствительность и специфичность для каждой из представленных шкал у больных



с тяжелыми формами ОНМК (рисунок 20).

Рисунок 20. ROC-кривые Канадской и пересмотренной Женевской шкал

Изучение клинических симптомов ТЭЛА легло в основу создания алгоритма диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях (рисунок 21).

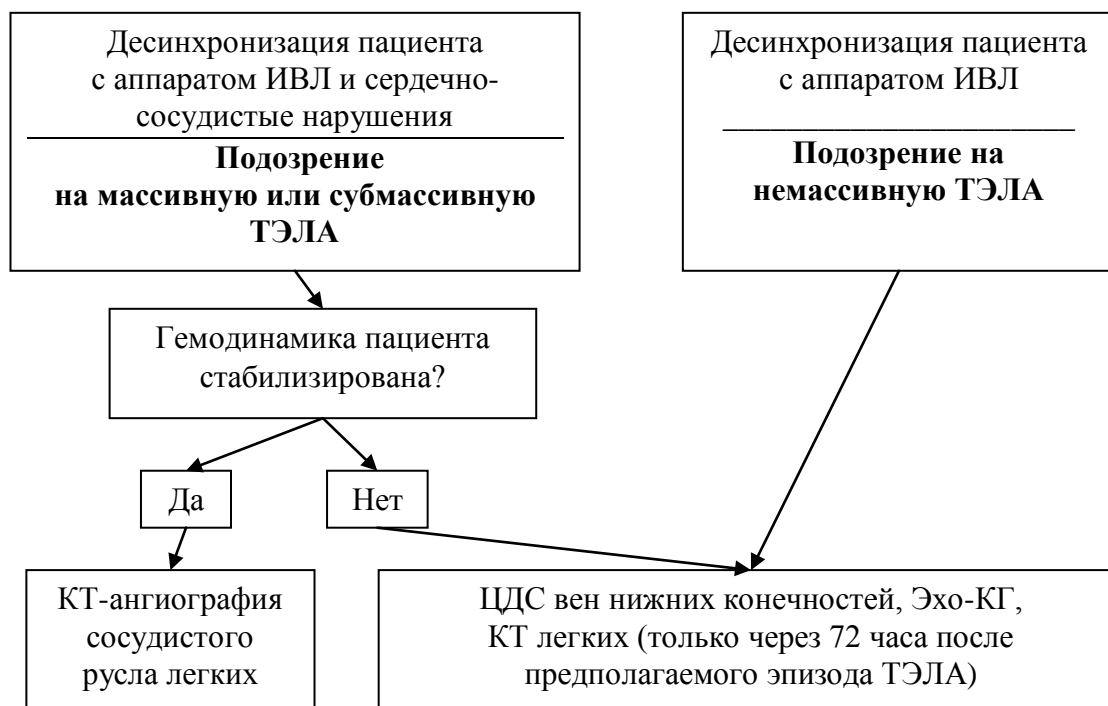


Рисунок 21. Алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях

Для определения эффективности предложенного алгоритма выполнен сравнительный анализ частоты прижизненной диагностики ТЭЛА и не диагностированной ТЭЛА между тремя группами секционных случаев ретроспективного исследования I (основная, гиподиагностика и гипердиагностика) и такими же группами проспективного исследования I (рисунок 22).

	Ретроспективное исследование I (P_I) (nОНМК=222)	Проспективное исследование I (П_I) (nОНМК=27)
Группа с ТЭЛА P_I (nОНМК=94)	ТЭЛА, установленная прижизненно (основная группа P_I) (nОНМК=52 (55%))	ТЭЛА, установленная прижизненно (основная группа П_I) (nОНМК=15 (83%))
Группа с ТЭЛА П_I (nОНМК=18)	ТЭЛА, не диагностированная клинически (гиподиагностика P_I) (nОНМК=42 (45%))	ТЭЛА, не диагностированная клинически (гиподиагностика П_I) (nОНМК=3 (17%))
Группа без ТЭЛА P_I (nОНМК=128)	ТЭЛА, диагностированная клинически (контрольная группа (гипердиагностика P_I)) (nОНМК=37 (29%))	ТЭЛА, диагностированная клинически (контрольная группа (гипердиагностика П_I)) (nОНМК=6 (67%))
Группа без ТЭЛА П_I (nОНМК=9)		

Рисунок 22. Дизайн проспективного исследования V

Использование алгоритма повышает частоту прижизненной диагностики ТЭЛА в 1,5 раза, с 55% до 85%. Частота гиподиагностики уменьшается в 2,6 раза, с 45% до 17%. Вместе с тем, достоверно повысилась частота гипердиагностики ТЭЛА, с 29% до 67%, что не снижает диагностической ценности протокола, однако требует уточнения причин (таблица 12).

Таблица 12 - Эффективность алгоритма диагностики ТЭЛА у пациентов с тяжелыми формами ОНМК

	Ретроспективное исследование I (P_I) (n=222)	Проспективное исследование I (П_I) (n=27)	p
Частота прижизненной диагностики ТЭЛА	55%; (n=52)	83%; (n=15)	0,006
Частота гиподиагностики ТЭЛА	45%; (n=42)	17%; (n=3)	0,0058
Частота гипердиагностики ТЭЛА	29%; (n=37)	67%; (n=6)	0,0001

6. Профилактика ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях

(проспективное исследование VI)

Для анализа эффективности и безопасности разработанного нами протокола профилактики ВТЭО в исследование было включено 378 случаев инсульта, которые составили три группы в зависимости от объема профилактических мероприятий.

I группа (контрольная) - 222 пациента ретроспективного исследования I (все случаи секционные).

II группа - 123 пациента проспективного анализа (27 секционных случаев). Профилактика включала в себя мероприятия строго по разработанному протоколу (рисунок 3). С момента поступления пациента и на протяжении всего времени пребывания в ОАРИТ каждые 2 часа проводились повороты в кровати с боку на бок, пассивная гимнастика и массаж парализованных конечностей, применялся компрессионный трикотаж (чулки). НМГ использовались у всех пациентов (в том числе и с геморрагическим инсультом независимо от объема гематомы, ее локализации, прорыва крови в желудочковую систему; при пропитывании кровью ишемического очага (независимо от локализации) или образования гематомы; после проведения тромболитической терапии (ТЛТ) или различных оперативных вмешательств), как правило, с вторых-третьих суток заболевания при условии стабильной, в том числе с использованием медикаментозных препаратов, гемодинамики, мониторинг которой проводился круглосуточно. В случае проведения ТЛТ или выполнения нейрохирургического вмешательства НМГ (надропарин кальция, эноксапарин, фондапаринукс натрия) назначались через 48 часов после окончания этих манипуляций. При развитии острого тромбоза КФ или при протяженном ФТ, в том числе с распространением на НПВ - нефракционированный гепарин. Всем пациентам с момента поступления и на протяжении острого периода инсульта, а при СГБ – в период нарастания и стабилизации (плато) неврологической симптоматики, с целью профилактики геморрагических осложнений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проводилась гастропротективная терапия в дозах, рекомендованных для лечения острых повреждений слизистой ЖКТ. В острейшем периоде (первые 7 суток острого НМК) - квамател 20 мг внутривенно 2 раза в сутки, затем омепразол 20 мг 2 раза в сутки перорально.

Профилактика проводилась на протяжении всего периода обездвиженности. Во всех случаях необъяснимого нарастания неврологического дефицита у пациентов антикоагулянтная терапия прекращалась до выяснения причины ухудшения состояния (в том числе, выполнялось нейровизуализационное исследование головного мозга). При подозрении на желудочно-кишечное кровотечение проводилась ЭГДС.

В III группе 33 пациента (4 секционных случая), которым дополнительно к вышеописанным профилактическим мероприятиям во II группе, проводились ежедневные занятия на роботизированном тренажере MOTomed letto 2 (Reck, Германия) (рисунок 4).

Сравнительный анализ частоты нефатальной и фатальной ТЭЛА между I и II группами показал, что в результате использования протокола частота нефатальной ТЭЛА не уменьшилась, однако, достоверно изменился ее характер с массивной на немассивную, что определило тенденцию к значимому снижению частоты фатальной ТЭЛА с 17% в I группе до 3,7% во II (таблица 13).

Таблица 13 - Сравнительный анализ частоты и характера фатальной и нефатальной ТЭЛА между I и II группами

Критерии		I группа контрольная (n=222)	II группа (n=27)	<i>p</i>
Частота нефатальной ТЭЛА		42%;(n=94)	67%;(n=18)	0,014
Объем эмболизации сосудистого русла легких	массивная	74%;(n=69)	11%;(n=2)	<i>p</i><0,05
	немассивная	26%;(n=25)	89%;(n=16)	<i>p</i><0,05
Частота фатальной ТЭЛА		17%;(n=38)	3,7%;(n=1)	0,036
Доля ТЭЛА среди экстрацеребральных причин смерти		43%;(n=37)	14%;(n=1)	0,0689

Дополнение профилактических мероприятий роботизированной механотерапией ног оказалось не эффективным для предупреждения образования ОВТ в системе НПВ. Вместе с тем, на фоне занятий выявлена тенденция к преобразованию характера тромбозов, что повлекло за собой снижение частоты нефатальной ТЭЛА в 2,7 раза, с 67% до 25% ($p=0,112$) (таблица 14).

Таблица 14 - Сравнительный анализ частоты ВТЭО (первичных ОВТ НПВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) между II и III группами

Критерии		II группа (n=123)	III группа (n=33)	<i>p</i>
Частота ВТЭО		56%;(n=69)	58%; (n=19)	0,837
Частота ОВТ НПВ		56%;(n=69)	30%;(n=10)	0,088
Распространенность ОВТ НПВ	изолированные	49%; (n=28)	80%; (n=8)	0,073
	сочетанные	51%; (n=41)	20%; (n=2)	0,073
Сроки развития ОВТ НПВ		9,7±3,4 (Me=10 [5;12])	7,21±5,59 (Me=6 [3; 9])	0,062
Локализация ОВТ НПВ	дистальные	78%; (n=54)	100%; (n=10)	0,103
	проксимальные	22%; (n=15)	-	0,103
Динамика ОВТ НПВ к 21 суткам ОНМК	реканализация	61%;(n=42)	50%; (n=5)	0,509
	отрицательная	29%; (n=20)	40%; (n=4)	0,482
	без динамики	10%; (n=7)	10%; (n=1)	0,988
Флотирующие ОВТ НПВ		25%;(n=17)	-	0,077
Частота нефатальной ТЭЛА		67%;(n=18)	25%; (n=1)	0,112
Частота фатальной ТЭЛА		3,7%;(n=1)	-	0,124

Сравнительный анализ частоты геморрагических осложнений между I и II+III группами не выявил достоверно значимой разницы ($p < 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительный анализ частоты геморрагических осложнений между группами пациентов с различной профилактикой ВТЭО

Критерии	I группа контрольная (n=222)	II+ III группа (n=156)	<i>p</i>
Общее количество осложнений	20%; (n=44)	5%; (n=8)	0,988
Увеличение объема внутримозговой гематомы	2,4%; (n=3 из 125)	4%;(n=1 из 25)	0,65
Нефатальные ЖКК	20%; (n=44)	5%;(n=8)	0,988
Фатальные ЖКК	5%;(n=11)	-	0,0048

В соответствии с протоколом КФ различных модификаций были установлены 19 пациентам: 15 с ОНМК и 4 с СГБ. Осложнения после имплантации КФ (частичная или полная окклюзия) имели место у 21%. Рецидив ТЭЛА после имплантации КФ имел место только в 1 случае (5%).

ВЫВОДЫ

1. Острые нарушения мозгового кровообращения и синдром Гийена-Барре, являющиеся одними из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы, характеризуются высокой частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений и представлены у половины пациентов острыми венозными тромбозами нижних конечностей, а у 15-26% из них – тромбоэмболией легочных артерий несмотря на проведение современных профилактических мероприятий.
2. Венозные тромбоэмболические осложнения развиваются преимущественно в остром периоде инсульта вне зависимости от его характера и локализации, а при синдроме Гийена-Барре в период нарастания неврологических нарушений. Венозные тромбоэмболические осложнения наиболее часто имеют место при тяжелом течении, проведении ИВЛ и нарастании полиорганной недостаточности. Тромбоэмболия легочных артерий достоверно чаще развивается у пациентов с геморрагическим инсультом, при его субтенториальной локализации, крайне тяжелом течении ($Me_{NIHSS}=29$ [20;32]) и многокомпонентном синдроме полиорганной недостаточности ($p<0,05$).
3. Прогностическими индикаторами и ведущими факторами развития венозных тромбоэмболических осложнений у неврологических пациентов в критических состояниях в ранние сроки заболеваний являются четыре из традиционных 21 фактора риска, определенных для пациентов нехирургического профиля: плегия или глубокий парез одной или обеих ног, проведение ИВЛ, острая инфекционная патология и наличие катетера в центральной вене.
4. Гемостазиологическими предикторами развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с различным характером, локализацией и степенью тяжести инсульта могут служить: повышение уровней фактора фон Виллебранда (от 172%), тромбоспондина-1 (от 83 нг/мл) и активности IX фактора свертывания (от 125%), а при тяжелом инсульте и уровня тканевого активатора плазминогена (ниже 1,7 нг/мл) при неизменном уровне его ингибитора.
5. Уровень D-димера в плазме крови, свидетельствуя о внутриартериальном тромбообразовании не может, однако, служить прогностическим критерием развития венозных тромбоэмболических осложнений, являясь неспецифичным маркером тромбообразования у пациентов с тяжелым инсультом. Стандартное значение D-димера не позволяет исключить венозные тромбоэмболические осложнения у четверти пациентов.

6. При критических состояниях в неврологии основной формой патологических процессов в системе нижней полой вены, несмотря на проведение современной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, является острый венозный тромбоз, развивающийся у половины пациентов в острейшей период – на второй неделе инсульта и в период нарастания неврологической симптоматики при синдроме Гийена-Барре, в большинстве случаев не сопровождающийся местными клиническими проявлениями и затрагивающий преимущественно глубокие вены голени, наиболее часто - камбаловидные. У каждого четвертого пациента (25%) первичный острый венозный тромбоз является флотирующим, локализуясь в подколенной вене. 70% флотирующих тромбов обладают эмбологенными свойствами.
7. Наиболее достоверным клиническим признаком тромбоэмболии легочных артерий у неврологических пациентов в критических состояниях является десинхронизация с аппаратом ИВЛ. Разработанный алгоритм диагностики тромбоэмболии легочных артерий у гемодинамически стабильных и нестабильных неврологических пациентов в критических состояниях, базирующийся на использовании неинвазивных методов - эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и дуплексного сканирования вен нижних конечностей - повышает частоту диагностики тромбоэмболии легочных артерий в 1,5 раза, с 55% до 85%, позволяет в кратчайшие сроки установить диагноз и своевременно начать лечение.
8. Предложенная профилактическая стратегия венозных тромбоэмболических осложнений для пациентов с тяжелыми инсультами позволяет изменить характер тромбоэмболии легочных артерий с массивной и фатальной на немассивную и «переживаемую» пациентами, что обуславливает тенденцию к снижению летальности от тромбоэмболии легочных артерий и изменяет структуру летальных исходов при инсультах, не приводя к росту различных геморрагических осложнений.
9. Роботизированная ежедневная механотерапия является неэффективной для профилактики острых тромбозов в системе нижней полой вены у пациентов с тяжелым инсультом, однако, достоверно снижает частоту нефатальной тромбоэмболии легочных артерий в 1,7 раза с 26% до 15%.
10. Имплантация кава-фильтра в нижнюю полой вене защищает от тромбоэмболии легочных артерий только каждого пятого пациента. В раннем постимплантационном периоде частичный или полный тромбоз нижней полой вены развивается у каждого пятого пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней диагностики острых венозных тромбозов и своевременного изменения тактики ведения пациентов в критических состояниях, обусловленных заболеваниями центральной или периферической нервной системы, всем пациентам показано выполнение динамического дуплексного сканирования вен системы нижней полой вены с обязательным исследованием всех вен голени, включая камбаловидные, не реже 1 раза в неделю.
2. Применение интегральных систем оценки вероятности развития ТЭЛА (Канадская и пересмотренная Женевская шкалы) нецелесообразно у пациентов с инсультом, которым проводится ИВЛ ввиду их низкой чувствительности и специфичности.
3. С целью повышения эффективности оказания медицинской помощи неврологическим пациентам в критических состояниях при появлении у них «необъяснимой» десинхронизации с аппаратом ИВЛ рекомендуется использовать алгоритм диагностики ТЭЛА, базирующийся на использовании неинвазивных методов - эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и дуплексного сканирования вен нижних конечностей.
4. Не рекомендуется использовать рутинные методы обследования (определение газового состава крови, ЭКГ, рентгенография органов грудной полости) при подозрении на ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях, ввиду их низкой диагностической ценности.
5. Для успешной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений целесообразно выделять группу «наиболее высокого риска», которую составляют пациенты с: инсультом средней и тяжелой степени, синдромом Гийена-Барре 5 стадии по Североамериканской шкале, плегией или глубоким парезом одной или обеих ног, проведением ИВЛ, острой инфекционной патологией, наличием катетера в центральной вене, синдромом полиорганной недостаточности, совокупным повышением уровней: фактора фон Виллебранда (от 172%), тромбоспондина-1 (от 83 нг/мл) и активности IX фактора свертывания (от 125%), а при тяжелом инсульте и снижении уровня тканевого активатора плазминогена (ниже 1,7 нг/мл) при неизменном уровне его ингибитора.
6. С целью уменьшения частоты венозных тромбоэмболических осложнений, в том числе фатальных ТЭЛА, пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии с ишемическим и геморрагическим инсультом целесообразно применение в

повседневной практике разработанного протокола профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений с использованием низкомолекулярных гепаринов. Наличие противопоказаний к использованию антикоагулянтов в тот или иной период инсульта не должно послужить поводом к отказу от профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в целом. Основные усилия в это время должны быть направлены на немедикаментозные методы профилактики, пусть и менее эффективные.

7. При поступлении пациента и на протяжении всего времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии необходимо проводить оценку и полноценную коррекцию некоторых приобретенных факторов риска, особенно ассоциированных с развитием венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов в критических состояниях, в первую очередь, инфекционных осложнений и длительной иммобилизации.
8. Рекомендуется дополнить профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у неврологических пациентов в критических состояниях роботизированной механотерапией с ежедневным применением тренажера MOTOmed letto 2 в пассивном режиме с увеличением ежедневной дистанции более 600 м в сутки.
9. С целью выявления осложнений после имплантации кава-фильтра рекомендуется проводить дуплексное сканирование нижней полой вены на следующий день после установки и повторять его еженедельно на протяжении всего критического состояния, а при появлении отека мягких тканей нижней половины туловища и/или нижних конечностей – безотлагательно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В., Моргунов В.А., Чайковская Р.П., Реброва О.Ю. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование) // **Неврологический журнал.** - 2006. - № 5. - Т. 11. - С.9-13.
2. Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А., Кунцевич Г.И. Профилактика венозных тромбозных осложнений у больных с тяжелым инсультом // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2010. - № 9. - выпуск 2. - С. 18-23.
3. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Попова Л.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения // **Ангиология и сосудистая хирургия.** - 2012. - № 2. - Т. 18. - С. 77-81.
4. Пирадов М.А., Городецкий В.М., Рябинкина Ю.В., Галстян Г.М., Хорошун А.А. Профилактика венозных тромбозных осложнений и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больного с острой воспалительной полиневропатией (синдромом Гийена-Барре) // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2012. - № 1. - Т. 6. - С. 41-45.
5. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Кунцевич Г.И., Гнедовская Е.В., Попова Л.А. Роботизированная механотерапия с использованием тренажера MOTomed letto 2 в комплексной ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2013. - № 2. - Т. 7. - С. 11-15.
6. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Гнедовская Е.В., Проказова П.Р. Проблемы профилактики венозных тромбозных осложнений при тяжелом инсульте // **Флебология.** - 2015. - № 1. - С. 35-39.
7. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Проказова П.Р., Гнедовская Е.В. Профилактика венозных тромбозных осложнений в острой стадии инсульта // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2015. - № 3. - Т. 115. - выпуск 2. - С. 33-39.
8. Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю., Проказова П.Р., Гельфанд Б.Р., Пирадов М.А. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных

- тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // **Анестезиология и реаниматология.** - №5. – 2015. - стр. 54-59.
9. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Танашян М.М., Шабалина А.А., Костырева А.А. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - №1. – 2016. - стр.6-13.
 10. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А., Проказова П.Р. Венозные тромбоэмболические осложнения у больных с синдромом Гийена-Барре // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова,** в печати.
 11. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Акчурин Р.С., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Войновский Е.А., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н., Затевахин И.И., Золкин В.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Копенкин С.С., Кузнецов Н.А., Кунцевич Г.И., Леонтьев С.Г., Лубнин А.Ю., Макацария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Осипова Н.А., Острякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Поддубная И.В., Покровский А.В., Прудков М.И., Прядко С.И., Решетняк Т.М., Сапелкин С.В., Семенова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Терещенко С.Н., Фокин А.А., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулутко А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // **Флебология.** - 2010. - № 1. - Т. 2. - выпуск 2. - С. 3-38.
 12. Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А., Проказова П.Р. Современная технология ведения пациента в критическом состоянии при заболеваниях нервной системы. В книге: Неврология XXI век: диагностические, лечебные и исследовательские технологии, Том 2: высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии, М.: ООО "АТМО". – 2015. - стр. 217-274.
 13. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Чайковская Р.П. Тромбоэмболия артерий системы легочного ствола при инфарктах и кровоизлияниях в стволе мозга у нейрореанимационных больных // IX Всероссийский съезд неврологов, 29 мая - 2 июня. 2006. С. 471.
 14. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В., Моргунов В.А., Чайковская Р.П., Реброва О.Ю. Причины летальных исходов у

- больных с тяжелыми инсультами // Сборник тезисов. Всероссийский съезд «Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в РФ». 2006. С. 174-175.
15. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В., Моргунов В.А., Чайковская Р.П., Кузнецова И.М. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта // Русский медицинский журнал. - 2006. - № 23. - Т. 14. - С. 1645-1648.
 16. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Инсульт, приложение к журналу. - 2007. Спецвыпуск. - С. 250-251.
 17. Piradov M.A., Gulevskaya T.S., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina J.V., Morgunov V.A. Pulmonary Embolism after Hemispheric and Brainstem Ischemic Stroke: Autopsy-Based Study // 60th Annual Meeting American Academy of Neurology. 2008. A53 – A54.
 18. Пирадов М.А., Кистенев Б.А., Кунцевич Г.А., Рябинкина Ю.В., Домашенко М.А., Лоскутников М.А., Гнедовская Е.В., Корчагина О.А., Щербакова Т.П. Ультразвуковая диагностика тромбоза вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2009. - № 2. - Т. 15.
 19. Piradov M.A., Gulevskaya T.S., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina J.V., Morgunov V.A. Multiple Organ Dysfunction Syndrome after Severe Ischemic Stroke: 100 Autopsy-Based // 61st Annual Meeting American Academy of Neurology. - 2009. - A. 294.
 20. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Гулевская Т.С. Гнедовская Е.В., Моргунов В.А., Чайковская Р.П. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелом инсульте // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии»/ Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - 2009. - С. 67-71.
 21. Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Профилактика венозных тромбозных осложнений при заболеваниях нервной системы // Флебология. Материалы VIII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием. - 2010. - № 2. - Т. 4. - С. 149.
 22. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Попова Л.А., Пирадов М.А. Острый тромбоз вен нижних конечностей по данным ультразвукового исследования у больных неврологического профиля // Сборник тезисов 2-го съезда врачей ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа. - 2010. - С.136.

23. Кунцевич Г.И., Рябинкина Ю.В., Супонева Н.А., Гнедовская Е.В., Попова Л.А., Шабалина А.А., Костырева М.В., Пирадов М.А. Ультразвуковая диагностика тромбоза вен нижних конечностей у больных с острой воспалительной полиневропатией (синдром Гийена-Барре) // Сборник материалов VI межрегиональной научно-практической конференции «Сердечно-сосудистая патология как междисциплинарная проблема: вопросы и пути решения». - 2010. - С. 89.
24. Пирадов М.А., Кунцевич Г.И., Рябинкина Ю.В., Попова Л.А., Корчагина О.А., Щербакова Т.П. Ультразвуковая оценка состояния глубоких и поверхностных вен нижних конечностей у пациентов с нарушением мозгового кровообращения // Материалы IV Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2010». - 2010. - С. 359-360.
25. Кунцевич Г.И., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Попова Л.А., Кудухова А.В. Динамическое ультразвуковое исследование венозного русла нижних конечностей у пациентов неврологического профиля // Юбилейные Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ» (ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса). - 2010. - С. 17.
26. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Шабалина А.А., Костырева М.В., Попова Л.А., Пирадов М.А. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // 16-й всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2010. - № 6. - Т. 11. - С. 142.
27. Пирадов М.А., Кунцевич Г.И., Рябинкина Ю.В., Попова Л.А., Щербакова Т.П. Ультразвуковая оценка локализации и распространенности тромботического поражения венозного русла у больных неврологического профиля // Материалы XXVI Международной конференции «Нерешенные вопросы сосудистой хирургии». - 2010. - С. 278.
28. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Скрылев С.И., Кошеев А.Ю., Попова Л.А. Ультразвуковая диагностика состояния кава-фильтра у больных неврологического профиля // Научно-практическая конференция «Современные технологии функциональной диагностики и лечения сосудистых заболеваний». - 2011.
29. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю., Гулевская Т.С., Проказова П.Р. Тромбоэмболия легочной артерии при тяжелом инсульте // Труды

- Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - 2011. - С.45.
30. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Кунцевич Г.И. Ранняя реабилитация больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – 2011. - С. 251.
31. Кунцевич Г.И., Попова Л.А., Максимова М.Ю., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Диагностика тромбоза вен нижних конечностей у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - 2011. - С. 253
32. Кунцевич Г.И., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Попова Л.А. Ультразвуковая оценка частоты и распространенности тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Статьи и тезисы международной научной конференции «Ангиодоп – 2011». - 2011. - С. 45.
33. Кунцевич Г.И., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Попова Л.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В. Ультразвуковая оценка частоты и распространенности тромбоза вен нижних конечностей в зависимости от типа и подтипа инсульта // «Диагностическая и интервенционная радиология». - 2011. - № 2. - Т. 5. - С. 239-240.
34. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Национальный стандарт Российской Федерации Гост р 52606.6-2008. Профилактика тромбоза легочной артерии. Протокол ведения больных // М.: Планида. - 2012. - 112 с.
35. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // В книге Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / М.: Планида. - 2012. - 328 с.
36. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Кунцевич Г.И., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В. Ранняя реабилитация с применением роботизированной механотерапии у больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. - 2012. - С. 719-720.

37. Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Проказова П.Р., Суханова Е.О. Синдром полиорганной недостаточности в условиях ранней реабилитации больных с тяжелым полушарным ишемическим инсультом // XIII Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. - 2012. - С. 155-156.
38. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Кунцевич Г.И. Реабилитация больных в острый период инсульта с применением тренажера MOTOMED в отделении реанимации и интенсивной терапии // XIII Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. - 2012. - С.156-157
39. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В. Тяжелый инсульт и синдром полиорганной недостаточности // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / Под редакцией З.А.Суслиной, М.А.Пирадова, А.В.Фонякина. - 2012. - С.14-18.
40. Пирадов М.А., Гулевская Е.В., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелом инсульте // Сборник презентаций и тезисов. Международный курс «Nexus Medicus». - 2013. - Т. 1. - С. 19-31.
41. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В. Ранняя реабилитация в отделении нейрореанимации с применением тренажера MOTOMED LETTO 2 // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». - 2013. - С 325.
42. Prokazova P.R., Piradov M.A., Ryabinkina Y.V., Gnedovskaya E.V. Early Rehabilitation of Stroke Patients in NeuroIntensive Care Department // European Stroke Conference. - 2013. - P. 797.
43. Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Проказова П.Р. Роботизированная механотерапия в комплексной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым инсультом // Сборник презентаций и тезисов. Международный курс «Nexus Medicus». - 2014. - С. 266.
44. Prokazova P.R., Piradov M.A., Ryabinkina Y.V., Gnedovskaya E.V., Khoroshun A.A. Early robot-assisted therapy in patients with stroke in Intensive Care Unit. // European Journal of Neurology 21 (Suppl. 1). - 2014. - P. 292.
45. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., «Ультразвуковая диагностика венозных тромбоэмболических осложнений у больных с ОНМК, находящихся в ОРИТ», Материалы VII съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), Москва, 2015 год

М.А.Пирадов, Е.В.Гнедовская, Ю.В.Рябинкина, П.Р.Проказова. Способ ранней реабилитации в остром периоде инсульта в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Патент № 2487694, приоритет изобретения 16.05.2012., зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.07.2013.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
Анти-Ха	активность X фактора свертывания
АТШ	антитромбин III
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БИТ	блок интенсивной терапии
БПВ	большая подкожная вена
ВТЭО	венозные тромбоэмболические осложнения
ВнПВ	внутренняя подвздошная вена
ГБВ	глубокая бедренная вена
ДАД	диастолическая артериальное давление
ДС МАГ	дуплексное сканирование магистральных артерий головы
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ЗББВ	задние большеберцовые вены
ЖКК	желудочно-кишечное кровотечение
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИФ	индекс фибринолиза
КВ	камбаловидные вены
КТ	компьютерная томография
КФ	кава-фильтр
КЭГ	компрессионная эхография
ЛИВ	латеральные икроножные вены
МБВ	малоберцовые вены
МИВ	медиальные икроножные вены
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НарПВ	наружная подвздошная вена

НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПВ	нижняя полая вена
ОАРИТ	отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии
ОБВ	общая бедренная вена
ОВТ НПВ	острые венозные тромбозы вен системы нижней полой вены
ОВДП	острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОМАН	острая моторная аксональная нейропатия
ОМСАН	острая моторно-сенсорная нейропатия
ОНМК	острые нарушения мозгового кровообращения
ОПВ	общая подвздошная вена
ОПН	острая почечная недостаточность
ОССН	острая сердечно-сосудистая недостаточность
ПББВ	передние большеберцовые вены
ПБВ	поверхностная бедренная вена
ПВ	подколенная вена
ПНС	периферическая нервная система
САД	систолическое артериальное давление
САШ	Североамериканская шкала нарушений двигательных функций
СГБ	синдром Гийена-Барре
СМФ	синдром Миллера Фишера
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
ТГВ	тромбоз глубоких вен
ТЛТ	тромболитическая терапия
ТЭЛА	тромбоэмболия легочных артерий
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ФВ	фракция выброса левого желудочка
ФС	фактор свертывания
ФТ	флотирующий тромб
ФР	факторы риска
ЦДС	цветовое дуплексное сканирование
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания

ЧМТ	черепно-мозговая травма
ЧП-ЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШКГ	шкала комы Глазго
ЭКГ	электрокардиография
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭхоКГ	эхокардиография
ЭМГ	электромиография
APACHE II	Шкала оценки исходных острых и хронических функциональных изменений [Acute Physiology And Chronic Health Evaluation]
CEAP	Клиническая, этиологическая анатомическая, патофизиологическая классификация заболеваний вен [Clinical-Ethiology-Anatomy-Pathophysiology]
NIHSS	Шкала инсульта Национального института здоровья США [National Institutes of Health Stroke Scale]
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация [New York Heart Assotiation]
MODS	Шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности [Multiple Organ Dysfunction Score]
PAI-1	ингибитор активатора плазминогена
Pg	плазминоген
tPA	тканевой активатор плазминогена
TSP1	тромбоспондин-1
VWF	фактор фон Виллебранда