

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор М.А. Пирадов
Академик РАН, д.м.н., профессор Б.Р. Гельфанд

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
ГЛАВА 1 Обзор литературы	14
ГЛАВА 2 Материал и методы исследования	45
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	45
2.2. Характеристика клинического материала ретроспективного анализа (ретроспективное исследование I).....	47
2.3. Характеристика клинического материала проспективного анализа.....	50
2.4. Методы исследования.....	66
2.5. Методы интенсивной терапии и профилактики ВТЭО.....	75
2.6. Методы статистического анализа.....	76
ГЛАВА 3 Частота, структура и сроки развития ВТЭО (проспективное исследование I)	77
3.1. Острые нарушения мозгового кровообращения.....	78
3.2. Синдром Гийена-Барре.....	82
ГЛАВА 4 Основные клинические факторы риска и дополнительные неблагоприятные факторы в патогенезе ВТЭО (проспективное исследование II)	85
4.1. Острые нарушения мозгового кровообращения.....	85
4.2. Синдром Гийена-Барре.....	94
ГЛАВА 5 Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с тяжелым течением инсульта (проспективное исследование III)	102
ГЛАВА 6 Клинико-ультразвуковые особенности венозного тромбообразования в системе нижней полой вены (проспективное исследование IV)	120
6.1. Острые нарушения мозгового кровообращения.....	120

6.2. Синдром Гийена-Барре.....	129
6.3. Острые венозные тромбозы в системе НПВ и роботизированная механотерапия у пациентов с тяжелым инсультом.....	135
ГЛАВА 7 Клиника и диагностика тромбоэмболии легочных артерий (ретроспективное исследование I, проспективное исследование V).....	148
7.1. Ретроспективное исследование I (алгоритм диагностики ТЭЛА).....	148
7.1.1. Клинические симптомы и рутинные лабораторно-инструментальные методы исследования в диагностике ТЭЛА.....	150
7.1.2. Диагностические интегральные шкалы оценки вероятности развития ТЭЛА.....	160
7.1.3. Алгоритм диагностики ТЭЛА.....	162
7.2. Проспективное исследование V (эффективность алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА).....	163
ГЛАВА 8 Профилактика ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.....	168
8.1. Протокол профилактики ВТЭО.....	168
8.2. Оценка эффективности и безопасности протокола профилактики ВТЭО....	170
8.3. Имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену.....	188
ГЛАВА 9 Обсуждение полученных результатов.....	194
Выводы.....	205
Практические рекомендации.....	208
Список используемых сокращений.....	211
Список литературы.....	214
Список иллюстративного материала.....	251
Список таблиц.....	251
Список рисунков.....	255
Список приложений.....	260
Приложения.....	261
Приложение А. Шкала комы Глазго.....	261

Приложение Б. Шкала оценки инсульта национального института здоровья США.....	262
Приложение В. Шкала оценки исходных острых и хронических функциональных изменений (APACHE II).....	266
Приложение Г. Шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности (MODS).....	267

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи современной медицины, венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО) - тромбоз глубоких вен (ТГВ), поверхностных вен (тромбофлебит) и тромбоземболия легочных артерий (ТЭЛА), остаются актуальной проблемой, затрагивающей сферу деятельности врачей всех специальностей. По эпидемиологическим данным, в общей популяции ежегодно регистрируется 800 тысяч ВТЭО. В пожилом возрасте частота их возрастает в 4 раза, составляя 600 случаев на 100 тысяч населения в год¹⁷⁷.

ТЭЛА занимает 3-е место среди основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта²³⁷. В 100 тысячах случаев в год она является основной причиной летальных исходов, а еще в 100 тысячах – сопутствующей¹⁷⁷.

По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в год в нашей стране регистрируется приблизительно 240 000 случаев ТГВ, в половине из которых развивается ТЭЛА^{1,18}. Суммарный показатель летальности к 30 дню после ТЭЛА составляет 30%, у 30% в течение 10 лет развивается рецидив венозного тромбоза, а у 30% посттромбофлебитический синдром.

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), что в первую очередь связано с тяжестью их состояния, большим количеством необходимых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, ограничениями в профилактике ВТЭО, а зачастую ее отсутствием.

Среди реанимационных отделений различного профиля, наиболее высокая частота развития ВТЭО – до 60% - наблюдается в нейрореанимационных отделениях^{57, 145}. Прогресс в области нейрореаниматологии, в том числе, в

лечении наиболее распространенного и социально значимого сосудистого заболевания головного мозга - инсульта и одного из наиболее тяжелых заболеваний периферической нервной системы (ПНС) - синдрома Гийена-Барре (СГБ), приводит к превалированию, в определенный момент течения заболевания, экстрацеребральной патологии. Примерно 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 ³⁰.

Системный и персонализированный подход к проблеме оказания комплексной медицинской помощи неврологическим пациентам в критических состояниях подразумевает не только лечение основного заболевания, но и профилактику, диагностику и лечение возникающей сопутствующей экстрацеребральной патологии, в том числе ВТЭО, с наибольшей пользой и минимумом неблагоприятных эффектов в соответствии с индивидуальными особенностями конкретного пациента. 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. У пациентов в критических состояниях имеет место как непосредственное повреждение сосудистой стенки при проведении инвазивных манипуляций, так и опосредованное. К нарушению целостности эндотелия приводят гипоксия, воздействие эндотоксинов и биологически активных веществ при системной воспалительной реакции и развитии инфекционных осложнений, массивная кровопотеря и др. Причинами замедления венозного кровотока являются варикозное расширение вен, экстравазальная компрессия, разрушение венозного клапанного аппарата после перенесенного ранее тромбофлебита. Серьезным фактором нарушения венозного оттока является длительная (более 3

суток) иммобилизация. Тем не менее, при прочих равных условиях, ВТЭО развиваются не у всех пациентов в критических состояниях, что также требует дополнительного изучения.

Большое значение в патогенезе ВТЭО отводится нарушениям свертывания крови, как развивающимся на фоне основного заболевания, так и врожденным или генетически детерминированным, а также гипергомоцистеинемии и антифосфолипидному синдрому. Открытие большого числа тромбофилических состояний у различного контингента пациентов позволило принципиально улучшить понимание генеза ВТЭО. 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 факторы риска 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 синдроме Гийена-Барре 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 обеспечения персонафицированной профилактики и лечения ВТЭО.
4. Определение клинико-ультразвуковых особенностей венозного тромбообразования в системе нижней полой вены 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 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 развития 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 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 нижней полой вены (НПВ) на фоне разработанного протокола профилактики и дополнительного использования роботизированной механотерапии у неврологических пациентов в критических состояниях.

Впервые на большом унифицированном патологоанатомическом материале проведен клинико-морфологический анализ случаев ТЭЛА при геморрагическом и ишемическом инсульте в сопоставлении с клинико-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 клинико-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.

Практическая значимость. 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.

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 ультразвукового исследования.
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 ЦДС 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.

Реализация 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).

Апробация работы. 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).

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. В основу работы положен анализ лечения 454 пациентов

с инсультом и синдромом Гийена-Барре, которые находились в ФГБНУ Научный центр неврологии (директор, член-корреспондент РАН Пирадов Михаил Александрович). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦН». Протокол № 06/14 от 14 мая 2014 года.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Целью настоящего обзора медицинской литературы по проблеме венозных тромбозомболических осложнений является анализ современных данных об эпидемиологии, патогенезе, клинике, диагностике и профилактике ВТЭО - острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозомболии легочных артерий – как в популяции в целом, так и у неврологических пациентов в критических состояниях, в том числе при инсульте и синдроме Гийена-Барре.

Эпидемиология ВТЭО. В настоящее время ВТЭО представляют собой серьезную проблему современной медицины и имеют важное социальное значение, что обусловлено их большой распространенностью, потенциальным риском для жизни и здоровья пациентов, колоссальными экономическими расходами, затрачиваемыми на их лечение^{56, 223}. Экономическое бремя, связанное с ВТЭО значительно и составляет в США около 9000 долларов на 1 пациента за одну госпитализацию без учета тяжести ТЭЛА⁷⁷. По данным российских источников от 2006 года, стоимость лечения пациента с тромбозомболией легочных артерий по ОМС (код МЭС) 6326,03 рублей, реальная же цена выше в 10 раз - 62798,46 рублей⁵.

По эпидемиологическим данным, опубликованным в 2014 году, в общей популяции на 100 тыс. населения ежегодно регистрируется 69 новых случаев ВТЭО¹⁶⁶. По данным российских ученых, частота ТГВ нижних конечностей составляет 50-70 случаев ежегодно на 100 тыс. населения, причем в пожилом и старческом возрасте она возрастает до 200 случаев на 100 тыс. ТЭЛА регистрируют ежегодно с частотой 35-40 на 100 тыс. человек³⁵. По данным Американской ассоциации сердца (АНА), ежегодно в популяции регистрируется 2 млн. случаев ТГВ¹³⁶.

В настоящее время в мире ТЭЛА занимает 3 место среди основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта^{120, 237}. В 100 тысячах случаев в год она является основной причиной летальных исходов, а еще в 100 тысячах - сопутствующей^{63, 177}. Например, в Европе летальность от ВТЭО превышает суммарную смертность от рака молочной железы, СПИДа и автокатастроф и более чем в 25 раз превосходит таковую от инфекций, вызванных метициллин-резистентным штаммом золотистого стафилококка⁸⁸. В США ежегодно от ТЭЛА умирает 100-180 тыс. человек¹²⁰.

ВТЭО являются одними из наиболее распространенных патологических состояний, которые развиваются при различных заболеваниях, частота их является высокой. По данным разных авторов, частота ВТЭО у пациентов хирургического и терапевтического профиля составляет 64% и 42% соответственно^{90, 94, 116, 120, 132, 251}.

Например, после ортопедических операций без профилактики ВТЭО частота ТГВ у пациентов составляет 71%, в группе с медикаментозной профилактикой (НМГ) – 50%²⁴⁸. У пациентов с торакальной хирургической патологией частота ВТЭО достигает 26%^{121, 257}. В другом исследовании было показано, что у этой категории пациентов ТЭЛА занимает 2 место в структуре смерти, составляя 15,2%¹⁵³. У онкологических пациентов после больших хирургических операций, частота ТЭЛА с или без ТГВ составляет – 41,2%, только ТГВ – 58,8%²³⁹. При травмах и повреждениях позвоночника среди пациентов, госпитализированных в стационары, заболеваемость острым ТГВ колеблется от 11% до более чем 60%¹⁶⁶.

Без профилактики ВТЭО частота ТГВ у нейрохирургических пациентов (спинальная и краниальная патология) составляет от 29 до 43%, а на фоне профилактики с использованием НМГ и немедикаментозной профилактики (компрессионный трикотаж) – 19%^{110, 197}. В тоже время, мета-анализ, проведенный в 2012 году у пациентов со спинальной патологией показал, что летальность от ТЭЛА у этой категории пациентов составляет 0,01% (11 из 107,996 спинальных нейрохирургических пациентов)²²⁷. На настоящее время данные больших мета-

анализов по фатальным ТЭЛА у пациентов с краниальной патологией отсутствуют²²⁷.

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, показали, что ВТЭО - частые «спутники» критических состояний, связанных с заболеваниями центральной и периферической нервной системы^{83, 84, 91, 142, 161, 199}. Частота их у этой категории пациентов значительно выше, чем в общей клинической практике и достигает 80% в зависимости от нозологии, используемых методов диагностики и профилактики^{78, 89, 116, 137, 189, 252}. Среди пациентов нейрохирургического профиля ВТЭО, наиболее часто, развиваются при внутричерепных кровоизлияниях различной этиологии, травмах и опухолях головного и спинного мозга. Частота их колеблется от 10 до 75%^{86, 145, 163, 172, 174, 195}. Такие противоречивые данные в эпидемиологических сведениях связаны, прежде всего, с использованием различных по информативности методов диагностики ВТЭО⁹⁶. Так, только на основании клинических данных ТГВ у пациентов с опухолями головного мозга диагностируется в 4,5%-13,7%⁵⁷, в то время как при аутопсии частота его возрастает в 6 раз, составляя 27,5%¹⁵⁸, а ТЭЛА – 3,3%²²⁸. В 2002-2010 гг. в США было проведено исследование эпидемиологии ВТЭО у 15958 пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями по результатам которого, частота ВТЭО, ТГВ и ТЭЛА составила 4,4%, 3,5% и 1,2% соответственно¹⁶⁷. В другом исследовании частота ТГВ составила 24%, ТЭЛА 3%²¹⁵. По данным некоторых авторов, частота ВТЭО у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) составляет 25%¹⁰².

ВТЭО, как ТГВ, так и ТЭЛА, являются одними из наиболее частых экстрацеребральных осложнений у пациентов с ОНМК^{30, 62, 115}. Впервые ТГВ паретичной нижней конечности был описан два века назад в 1810 году Ferriar J., а несколько позже, в 1833 г. Lobstein J.F.^{114, 175}. У пациентов с ишемическим инсультом, без превентивных мероприятий ВТЭО, частота ТГВ нижних конечностей достигает 80%^{62, 115}. По результатам исследований CLOTS (n=5 623), при проведении профилактических мероприятий, частота ТГВ составляет 11,4% в

среднем на 8 сутки и еще 3,1% по окончании острого периода инсульта (в среднем на 28 сутки)¹⁰⁰.

При внутримозговых кровоизлияниях частота ТГВ, выявляемого ультразвуковыми методами, составляет от 16% до 40,4%^{107, 199}. Многие исследователи отмечают преобладание частоты ВТЭО в 2 раза при геморрагическом инсульте по сравнению с ишемическим, связывая это с ограничениями в профилактике при кровоизлияниях, более тяжелым состоянием пациентов и большей степенью двигательного дефицита^{98, 129, 240}.

Одно из наиболее масштабных эпидемиологических исследований ВТЭО у пациентов с инсультом было проведено в США и опубликовано в 2005 году. Проанализированная на основании клинических данных частота ТГВ нижних конечностей у 14 109 000 пациентов с ишемическим инсультом и у 1 606 000 пациентов с геморрагическим инсультом за 25 лет, с 1979 по 2003 г., составила 0,74% и 1,37% соответственно^{129, 178, 225}. Необходимо заметить, что в статье не указано, проводилась ли этим пациентам профилактика ВТЭО и какие методы диагностики использовались.

Ранее проведенные исследования в нашем Центре показали развитие ТЭЛА практически у каждого второго пациента с тяжелым полушарным инфарктом². В структуре летальности у пациентов с тяжелым ОНМК тромбоэмболия легочных артерий занимает первое место среди экстрацеребральных причин и составляет 19%²⁹.

По другим данным, частота развития ТЭЛА у пациентов с ишемическим инсультом в отсутствие профилактики антикоагулянтами составляет от 0,85 до 8% при наблюдении в течении 3 месяцев¹¹⁵. С внедрением рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений, включавших в себя назначение антикоагулянтов, частота ТЭЛА при ишемическом инсульте составила 3%¹⁶², а при аутопсии признаки ТЭЛА выявляются только у 1,3% пациентов¹⁰¹. При геморрагическом инсульте частота ТЭЛА составляет от 0,4% до 2%^{107, 160}. В некоторых исследованиях также отмечается более высокая частота этого осложнения у пациентов при внутримозговых кровоизлияниях по сравнению с

ишемическим инсультом (0,4% в сравнении с 0,1%¹²⁹ и 0,68% в сравнении с 0,51%²²⁵, 1,3% в сравнении с 0,7%^{62, 87}. Чаще всего ТЭЛА, приводящая к смерти пациента, развивается на 2–4-й неделях заболевания, однако это осложнение может возникнуть и спустя несколько месяцев после инсульта, что делает особенно важным вопрос о его долгосрочной профилактике.

Летальность при ТЭЛА составляет до 50%, при этом в структуре причин смерти при ОНМК она находится на 3-м месте (10–25%) после собственно инсульта и инфекционных осложнений¹⁶¹.

Истинная частота ТГВ при СГБ в настоящее время не известна, что связано с недостаточным количеством публикаций. В статье Gaber Т. К. и соавт сообщается о развитии ТГВ на фоне медикаментозной профилактики ВТЭО у 7% пациентов, ТЭЛА у 16%. ИВЛ пациентам этого исследования не проводилась¹¹⁷.

Патогенез ВТЭО. О том, что кровь человека может свертываться в сгустки было известно еще до нашей эры. Об этом писали Гиппократ, Гален и Аристотель. Однако, оригинальная теория патогенеза венозного тромбообразования была разработана и сформулирована немецким патологоанатомом Рудольфом Вирховым только в XIX веке, в промежутке между 1846 и 1856 гг. Вскрывая в 1844 году труп молодого мужчины, внезапно умершего после того как у него появились боли в бедре, Вирхов обнаружил тромб в правой бедренной вене и в легочной артерии, на основании чего он сделал предположение о том, что ТЭЛА возникает вследствие переноса тромба током крови из бедренной вены в легочную артерию. Им же в медицинскую терминологию были введены термины «тромб» (от греч. *thrombos* – сгусток) и «эмбол» (от греч. *embole* - вторжение).

Основные положения его теории – триады Вирхова - остаются актуальными и в настоящее время. Они основаны на роли трех составляющих в патогенезе венозного тромбообразования: повреждении венозной стенки, замедлении кровотока (стаза крови) и нарушении свертывающих свойств крови.

Как известно, венозная стенка имеет эндотелиальный слой клеток, разграничивающий кровь и стенку вены и участвующий в регуляции

тромбообразования и проницаемости сосудистой стенки. При повреждении эндотелия обнажается субэндотелиальный слой, к которому и фиксируются тромбоциты, образуя сгустки. Нарушение целостности эндотелия может быть непосредственным (при травмах, операциях, постановке эндовазальных катетеров, в том числе при пункции и катетеризации центральных вен) или опосредованным при выделении в кровоток большого количества биологически активных соединений в результате гипоксии или системной воспалительной реакции.

Другим важным патогенетическим механизмом развития ВТЭО является замедление кровотока в венозном русле системы нижней полый вены, имеющим худшие гравитационные условия оттока крови по сравнению с системой верхней полый вены, основной причиной которого является ограничение мышечной активности как вынужденное (после обширных оперативных вмешательств, в том числе при протезировании тазобедренных и коленных суставов, при переломах нижних конечностей, инфаркте миокарда и т.д.), так и патологическая невозможность движений (при параличах и парезах нижних конечностей). Помимо этого, замедление тока крови приводит к вазодилатации, в свою очередь способствующей повреждению эндотелия и активации каскада коагуляции вследствие локального накопления активированных факторов свертывания крови и возможного потребления компонентов противосвертывающей системы¹⁹. Как правило, первичный тромбоз формируется в глубоких венах голени^{37, 138}. Исследования мышечных вен голени показало, что нарушение сложного взаимоотношения между мышечным и венозным компонентами, так называемой мышечно-венозной помпы голени, приводит к расширению вен, снижению скорости кровотока, что и является одной из причин развития тромбоза^{20, 50}.

Одним из компонентов триады Вирхова является нарушение свертывающих свойств крови. В норме система свертывания крови функционирует как сбалансированная система с постоянной активацией процессов гемостаза и постоянной их инактивацией (деагрегацией, антикоагулянтной активностью и фибринолизом)⁷. Иными словами, самая замечательная вещь в этой системе - не

то, что кровь свертывается быстро и эффективно, а то, что она не свертывается все время¹⁵¹. Все звенья системы гемостаза взаимодополняют друг друга, взаимовлияют друг на друга, активируя сразу несколько альтернативных путей свертывания: сосудистый, тромбоцитарный и плазменный гемостаз⁷. В отличие от артериального, в венозном русле преобладает плазменное свертывание, общее представление о котором можно получить из рисунка 1.

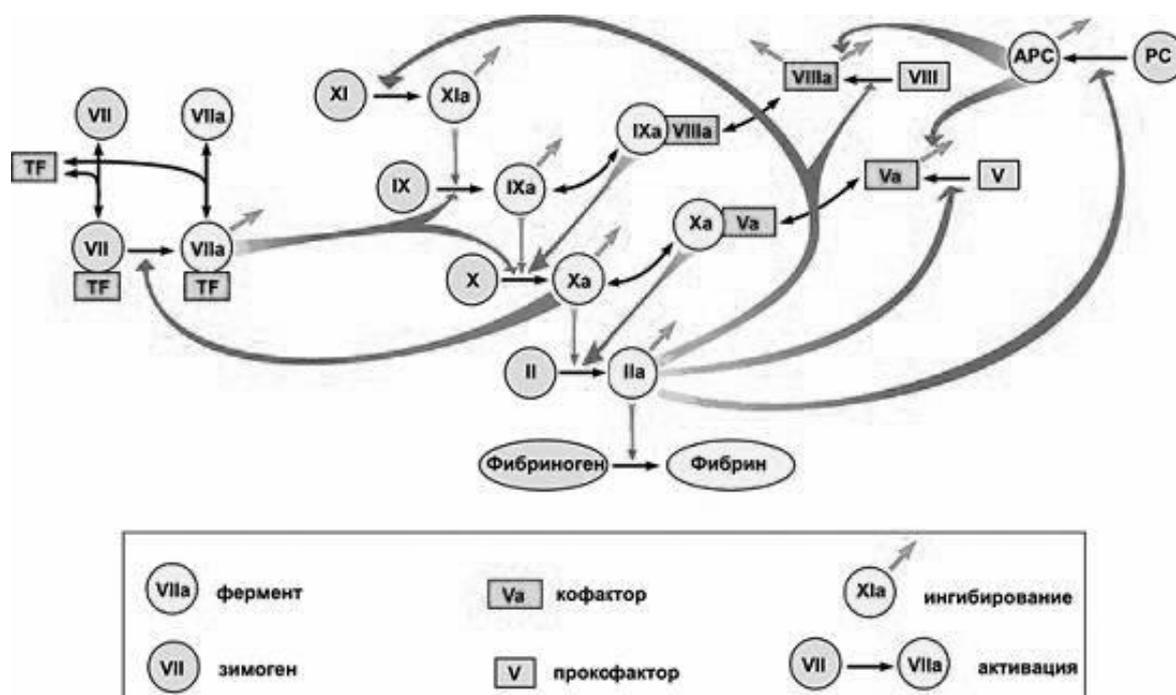


Рисунок 1. Основные реакции плазменной системы свертывания крови

На рисунке внизу каскада отражена главная реакция в системе свертывания крови: превращение фибриногена в фибрин. Весь остальной каскад имеет регуляторное значение – не допустить неуправляемого свертывания⁷.

Венозный тромбоз отличается от артериального типом нарушения равновесия между тромбогенным и защитным механизмами в сторону гиперкоагуляции – активации свертывания крови с нарушенным механизмом его ингибирования⁵¹.

Увеличивают способность крови к тромбообразованию врожденные и приобретенные тромбофилические состояния, гиперкоагуляционные состояния (приобретенные факторы риска). Врожденная тромбофилия - это передающийся по наследству генетический дефект, предрасполагающий к более частому

развитию тромбоза. Наиболее часто встречающиеся врожденные тромбофилии и связанный с ними риск венозного тромбоза приведены в таблице 1.

**Таблица 1 - Врожденные тромбофилии и риск венозного тромбоза
(по данным Европейского консенсуса 2005 года¹⁹⁶)**

	Частота (%)		Относительный риск (%)
	в общей популяции	в популяции пациентов с ОВТ	
Дефицит антитромбина III	0,07-0,16	1-3	20
Дефицит протеина C	0,2-0,4	3-5	10
Дефицит протеина S	0,03-0,13	1,5	10
Мутация фактора V Лейден	3-15	20	5
Гипергомоцистеинемия	11	25	5
Повышение уровня фактора VIII	1-2	4-7	2,5
Мутация протромбина G20210A	5	10	2,5

К приобретенным тромбофилиям относят ряд состояний, развивающихся на фоне различных патологических процессов и повышающих риск развития ВТЭО. Наиболее распространенными приобретенными тромбофилическими состояниями являются гипергомоцистеинемия (может быть и врожденной) и антифосфолипидный синдром. Гипергомоцистеинемия развивается у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, гипотиреозом, дефицитом витаминов группы B и фолиевой кислоты. Ее выявляют у 10-25% пациентов с ВТЭО¹⁰⁴. Гомоцистеин опосредованно ускоряет агрегацию тромбоцитов, вызывая повреждение эндотелия. В патогенезе антифосфолипидного синдрома лежит образование антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта), вызывающих парадоксальное свертывание крови, приводя к венозным тромбозам в 70% случаев^{2, 4, 26, 46}. В настоящее время, значимость этих тромбофилий в патогенезе ВТЭО в группах высокого и среднего риска к которым относятся пациенты с ОНМК и СГБ не превышает 0,5-1,9% в год¹⁹.

Основные клинические факторы риска (ФР) ВТЭО³⁵, не связанные с травмой и операцией представлены в таблице 2.

**Таблица 2 - Основные клинические факторы риска,
не связанные с травмой и операцией**

1. Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA))
2. Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких)
3. Сепсис
4. Острая инфекция (пневмония и др.)
5. Онкологические заболевания (рак мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, предстательной железы, почек, яичника)
6. Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов
7. Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.)
8. Заболевания центральной или периферической нервной системы с парезом или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей
9. Возраст >40 лет (с увеличением возраста риск растет; обычные градации >40, >60, >75 лет)
10. Постельный режим более 3-х суток, длительное положение сидя более 3 часов
11. Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия
12. Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
13. Воспалительные заболевания толстой кишки
14. Нефротический синдром
15. Миелопролиферативные заболевания
16. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
17. Ожирение
18. Венозный тромбоз и/или тромбоэмболия в анамнезе
19. Варикозное расширение вен нижних конечностей
20. Наличие катетера в центральной вене
21. Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период

Очевидно, что не все из представленных 21 ФР имеют одинаковое значение для развития ВТЭО. До настоящего времени к наиболее весомым ФР относили: хроническую сердечную недостаточность, возраст, ожирение, онкологические заболевания, заболевания центральной или периферической нервной системы с парезом или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей, длительная иммобилизация (постельный режим более 3-х суток), беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период, применение пероральных контрацептивов,

гормонозаместительная терапия, венозный тромбоз и/или тромбоэмболию в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей. В настоящее время, согласно новых рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК)¹⁶⁶, из перечисленных 21 фактора, факторами высокого риска считаются только хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и ВТЭО в анамнезе. Факторами среднего риска являются: наличие катетера в центральной вене, химиотерапия у онкологических пациентов, заместительная гормональная терапия, инфекции (пневмонии, мочевых путей, ВИЧ), воспалительные заболевания кишечника, онкологические заболевания, применение пероральных контрацептивов, ближайший (до 6 недель) послеродовой период. Постельный режим более 3-х суток, возраст старше 40 лет, ожирение, беременность и варикозное расширение вен с 2014 года отнесены к факторам низкого риска развития ВТЭО.

Хроническая сердечная недостаточность. В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов декомпенсация хронической сердечной недостаточности, фибрилляция/трепетание предсердий, острый инфаркт миокарда в предшествующие 3 месяца, рассматриваются как мощные ФР¹⁶⁶. Nicolaides et al сообщает, что частота ТГВ у таких пациентов достигает 40%¹⁹⁶.

Венозный тромбоз и/или тромбоэмболия в анамнезе увеличивают риск развития ВТЭО в 2-3 раза. В современных рекомендациях ЕОК эти ФР обозначены как факторы высокого риска развития ВТЭО¹⁶⁶.

Применение пероральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия. Пероральные контрацептивы выделены как значимый фактор ТГВ и ТЭЛА с 1960 года. Для европейских женщин оральные контрацептивы более значимый ФР развития ТГВ, чем ТЭЛА²⁴⁶. В случае гормонозаместительной терапии, речь идет, прежде всего, об эстрогенах, увеличивающих риск развития рака эндометрия.

Онкологические заболевания. Развитие ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями связывают с выбросом в кровь из опухоли

прокоагулянтных факторов. В исследовании MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assesment) было выявлено, что наличие у пациента онкологического заболевания без значимых различий повышает частоту развития как ТГВ, так и ТЭЛА. Существует и зависимость риска ВТЭО от локализации опухоли. Наибольший риск имеют пациенты со злокачественными заболеваниями крови, легких и желудочно-кишечного тракта⁷³. Риск летального исхода, обусловленный ТЭЛА, повышается у этой категории пациентов в 2-8 раз, также зависит от пола (чаще мужчины) и проведения химио- и гормонального лечения.

Инфекции. В настоящее время доказано, что инфекция влияет на реологические свойства крови, вызывая гиперкоагуляцию^{71, 72, 226}.

Наличие катетера в центральной вене. В статье Chih-Ying Lee at all (2013) у детей наиболее важный ФР ТГВ – наличие центрального венозного катетера⁸⁵.

Возраст как один из важнейших факторов ВТЭО, описан в нескольких популяционно-когортных исследованиях^{61, 165, 192}. Подсчитано, что риск развития ВТЭО увеличивается в 2 раза каждое десятилетие после 40 лет. Пожилой возраст является независимым ФР^{60, 95}. Большинство исследователей связывают это с увеличением факторов риска - количества хронических заболеваний и вероятности оперативных вмешательств, при которых формируются приобретенные тромбофилические состояния. Кроме этого, у большинства людей уменьшается степень повседневной активности^{125, 169, 170, 185, 197, 229}.

Ожирение. В проведенных исследованиях, посвященных этой проблеме, как ФР ВТЭО обсуждается индекс массы тела (ИМТ) равный или более 25 кг/м². Ожирение способствует повышению риска ВТЭО в 3 раза, что связывают с активацией прокоагулянтного звена гемостаза. Доказанным является факт усиления агрегации тромбоцитов на фоне гиперлипидемии^{156, 185}. Исследователи считают, что этот ФР более значим для развития ТГВ нижних конечностей, чем для ТЭЛА²³⁰.

Заболевания центральной или периферической нервной системы с пlegией или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей. Риск ВТЭО наиболее высок при инсультах и у пациентов с параличами вследствие

повреждения спинного мозга. Частота ВТЭО у этих категорий пациентов составляет от 50 до 100%²³⁶. ТГВ почти в 10 раз чаще развивается в парализованной конечности.

Длительная иммобилизация (постельный режим более 3-х суток). Общеизвестно, что частота ВТЭО выше у пациентов стационара, чем у пациентов, находящихся на амбулаторном режиме. Это связано как с вынужденной необходимостью постельного режима, так и с причиной госпитализации пациента. В мультицентровом когортном исследовании, проведенном в США, длительный постельный режим у неврологических пациентов был ассоциирован с 10-кратным повышением риска ТЭЛА и 8-кратным риском повышения ТГВ^{55, 67}.

Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период значимый фактор риска ВТЭО у молодых женщин. Риск ТГВ увеличивается в 5-10 раз. Наиболее высок он в III триместре беременности и на протяжении двух месяцев после родов. Причем риск ТГВ выше, чем ТЭЛА^{135, 181, 211}.

Варикозное расширение вен нижних конечностей. Является известным и широко обсуждаемым приобретенным ФР ВТЭО, при котором в измененных венах замедляется кровоток, что способствует возникновению венозных тромбозов. Проведенные работы также показывают, что в варикозно расширенных венах происходит снижение активности системы фибринолиза. Исследование, проведенное в клинике Мэйо показало, что риск развития ВТЭО при наличии варикозно расширенных вен уменьшается с возрастом. У лиц до 45 лет имеется 4-кратное повышение риска ВТЭО, в 60 лет – 2-кратное, а после 75 лет наличие варикозных вен не повышает частоту венозных тромбозов²¹⁸. Oger et al. предполагают, что варикозное расширение вен можно рассматривать, как ФР только у женщин старше 65 лет²⁰⁰.

Ряд авторов считают целесообразным выделять ФР, характерные только для пациентов ОАРИТ. К ним относятся иммобилизация, ИВЛ, инвазивные манипуляции, наличие центрального венозного катетера, сепсис, использование вазопрессоров, сердечно-легочная патология^{41, 91, 125, 126, 173}.

Клиника и диагностика ВТЭО.

Тромбозы вен нижних конечностей. В настоящее время используется следующая классификация тромбоза вен нижних конечностей^{21, 38, 49}.

I. По локализации:

1. *Тромбоз подкожных вен:* ствола и притоков большой и малой подкожных вен; перфорантных вен, сафено-фemorального и сафено-поплитеального соустьев.

2. *Тромбоз глубоких вен:*

- *проксимальный* (нижней поллой вены, подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного сегментов);

- *дистальный* (глубокие вены голени).

II. По этиологии:

1. *Первичный:* развитие тромбоза в ранее интактных венах.

2. *Вторичный:* следствие первичного тромбоза или флебита подкожных вен.

- *восходящий тип:* распространение ОВТ в проксимальном направлении;

- *нисходящий тип:* тромбоз в глубоких венах таза, который распространяется в общую подвздошную вену и далее в дистальном направлении.

III. По характеру:

1. *Окклюзивный:* тромб полностью перекрывает просвет сосуда;

2. *Неокклюзивный:* отсутствие полного перекрытия тромбом просвета сосуда.

- *пристеночным:* прикрепленный к стенке вены на всем протяжении;

- *флотирующий:* фиксированным к венозной стенке только одним концом, свободный конец тромба находится в потоке крови.

IV. По давности развития:

1. *Острый:* гипо - или анэхогенная эхоструктура и отсутствие контура;

2. *В стадии организации:* гиперэхогенный контур и гетерогенная эхоструктура, с преобладанием компонента средней эхогенности;

3. *Организованный*: с преобладанием гиперэхогенного компонента.

V. По клиническим проявлениям: *симптомные и асимптомные* тромбозы.

Классические клинические проявления ОВТ у физически активных лиц складываются из локальных и общих симптомов. Локальными симптомами, обусловленными нарушением венозного оттока, являются цианоз и отек конечности, распирающие боли, местное повышение кожной температуры. Общие симптомы – повышение температуры тела, слабость – связаны с системной воспалительной реакцией организма¹⁹. Наличие и выраженность симптоматики определяется локализацией, распространенностью поражения венозного русла и степенью окклюзии просвета вены тромбом. Чем больше вен тромбировано, тем в большей степени нарушается венозный отток и более выраженной становится симптоматика. Клинические проявления при окклюзивном тромбозе являются более яркими, чем при неокклюзивном.

Клинические проявления ОВТ у пациентов, по тем или иным причинам прикованных к постели, отличаются от вышеописанных. Наиболее часто они бывают невыраженными или отсутствуют вовсе. Нередко первым признаком ОВТ является ТЭЛА²⁴³. По данным разных авторов, у 10-75% пациентов с инсультом ТГВ нижних конечностей является асимптомным^{55, 101, 103}. Острый ТГВ, сопровождающийся какими-либо клиническими симптомами, встречается только у 1-5% пациентов с инсультом^{97, 100, 144, 152, 247}.

По данным литературы, ТГВ у пациентов с острыми НМК развивается преимущественно, в первые 10 дней инсульта^{99, 242}. Чаще всего ОВТ развивается в венах паретичной конечности (73%), у 17–22% пациентов имеет место симультанный тромбоз (в венах обеих конечностей), что еще раз подтверждает необходимость проведения билатерального исследования венозного русла^{100, 162}. В двух третях случаев ОВТ является дистальным¹⁶¹.

В более чем половине случаев первичный ОВТ диагностируется в глубоких венах голени, что также объясняет высокую частоту асимптомного тромбоза^{37, 138, 205, 242}. По данным исследований CLOTS, частота выявления тромбоза подколенной вены составляет 21%, бедренных вен - 40%¹⁰⁰.

Большинство авторов отводят ведущую роль в инициации тромбообразования в системе нижней полой вены мышечным венам и суральным синусам голени^{93, 195}. Они представляют собой сравнительно большие (до 5 см в длину и 1 см в диаметре), слепо заканчивающиеся полости в икроножных мышцах, которые открываются в глубокие вены голени. Суральные синусы пассивно заполняются кровью при расслаблении икроножных мышц и опорожняются при их сокращении (мышечно-венозная помпа). При иммобилизации пациента возникает застой крови в синусах, способствующий тромбообразованию^{14, 20, 50}. Как основные места венозного застоя суральные синусы, были определены еще в середине XX века. McIahlin A.D. и соавт. при проведении динамической флебографии наблюдали максимальное накопление контрастного вещества в «мешотчатых расширениях» вен голени¹⁸². Gibbs N.M. отмечено увеличение количества и ширины синусов с возрастом, трактованное как следствие венозного стаза¹²⁸. К настоящему времени установлено, что в большинстве случаев тромбоз в системе нижней полой вены начинается в суральных синусах и в дальнейшем распространяется либо на берцовые вены, либо на подколенную вену^{48, 93, 195}. По данным Kawase K. и соавт., у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями только суральные и малоберцовые вены являются источником венозных тромбозов¹⁵⁷.

Анализ базы данных пациентов, включенных в исследования CLOTS показал, что только на основании клинических данных нельзя с уверенностью судить о наличии или отсутствии ТГВ¹⁰¹. Частота выявляемости острой венозной патологии зависит от методов ее диагностики, которыми в настоящее время являются: ультразвуковое исследование, рентгеноконтрастная и мультиспиральная компьютерная флебографии, радионуклидные методы.

При обследовании системы нижней полой вены, визуализация которой с помощью ультразвука представляет определенные сложности при наличии газа в кишечнике или при чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки, наибольшее клиническое значение имеет рентгеноконтрастная флебография (илиокаваграфия), позволяющая точно определить проксимальную

границу тромбоза, визуализировать тромботические массы в ренальном и в супраренальном отделах нижней полой вены. Однако, ее недостатками являются инвазивность, техническая сложность и высокая стоимость. Кроме этого, у 1-12% пациентов развиваются побочные эффекты при использовании рентгеноконтрастных препаратов. Все это ограничивает применение данного метода исследования в рутинной клинической практике ^{11, 183, 203, 256}.

Мультиспиральная компьютерная флебография – чувствительный и специфичный метод выявления венозной патологии - преимущественно используется в диагностике тромбоза илиокавального сегмента и осложнений имплантации кава-фильтра ¹⁷¹. К недостаткам метода относятся лучевая нагрузка и высокая стоимость исследования ^{155, 255}. Радионуклидные методы, а именно радиоиндикация венозного тромбоза, используются крайне редко в силу своей низкой специфичности и отсутствия возможности быстрого получения результата исследования ¹⁸⁸.

В настоящее время ведущим методом диагностики венозного тромбоза является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование с цветовым картированием кровотока, при наличии современного оборудования и опытного врача, позволяющее получить исчерпывающую информацию о локализации, протяженности и характере тромботической окклюзии, наличии или отсутствии угрозы развития ТЭЛА ^{13, 17, 21, 49, 112, 122, 123, 202}. При локализации тромбоза ниже уровня паховой складки цветное дуплексное сканирование (ЦДС) позволяет эффективно решать все задачи диагностики, определяющие тактику лечения. Ценной особенностью исследования является возможность многократного повторного осмотра венозной системы, что позволяет наблюдать в динамике процессы формирования, нарастания, фиксации, лизиса и организации тромба, а также обтурации или реканализации сосуда и, соответственно, корректировать лечебную тактику ¹⁹.

ЦДС имеет ограничения у пациентов с ожирением и отечно-инфильтративными изменениями мягких тканей конечностей. По данным Garg K. et al., у 36% пациентов визуализация вен оказывается неадекватной ¹¹⁸. Еще одной

из причин низкой диагностической ценности ЦДС вен является исключение из исследования мышечных вен голени¹⁰. Полное включение всех вен голени, в том числе мышечных, в протокол ультразвукового исследования вен Российской флебологической школы подтверждает важную роль указанных вен как источника венозного тромбоза^{9,12, 13, 17, 33, 38, 49, 52, 81, 87, 119, 164, 198}.

Как правило, при оценке в динамике через 4 недели у половины пациентов отмечается реканализация тромбоза (47%), в то время как прогрессирование ТГВНК с распространением из дистальных вен в проксимальные отделы системы нижней полой вены наблюдается только в 9%–20% случаев^{100, 162}.

Тромбоэмболия легочных артерий. В настоящее время ТЭЛА рассматривают как клинический синдром, представленный дыхательными и гемодинамическими нарушениями, развивающимися внезапно вследствие острой окклюзии легочного ствола или ветвей артериальной системы легких тромбоемболом, образовавшимся в венах большого круга кровообращения (системах нижней или верхней полых вен) или в правых полостях сердца.

Существует несколько классификаций ТЭЛА (Verstraete M.: в зависимости от диаметра обтурированной артерии; Савельева В.С. и соавт, 1979, 1983 гг.: учитывающая локализацию, степень нарушения перфузии легких, характер гемодинамических расстройств и осложнения). Наиболее используемой в настоящее время является классификация Европейского кардиологического общества, предложенная в 2000 году²⁸. Согласно данной классификации выделяют:

- Немассивную ТЭЛА: гемодинамика пациента стабильная, клинические и ЭхоКГ – признаки правожелудочковой недостаточности отсутствуют;
- Субмассивную ТЭЛА: системное АД сохраняется на уровне 100 мм рт.ст., имеются клинические проявления острой правожелудочковой недостаточности, подтвержденные данными ЭхоКГ;
- Массивную ТЭЛА: у пациента возникают явления шока или гипотонии (снижение системного АД в течение 15 минут на 40 мм рт.ст. и более, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса).

Как известно, диагностика ТЭЛА, в первую очередь, базируется на клинических симптомах, являющихся неспецифичными. Большинство исследователей наиболее часто возникающими симптомами у пациентов в ясном сознании считают тахипноэ (или диспноэ) и боли в грудной клетке²⁸. При физикальном обследовании выявляют изменение цвета кожных покровов (цианоз или бледность), набухание шейных вен, тахикардию, гипотонию, изменения психики. В отдаленные сроки – на 3 сутки - появляются кровохарканье и субфебрилитет, указывающие на развитие инфарктной пневмонии. Аускультативно может определяться акцент II тона над легочной артерией, шум трения плевры. Клиническая картина зависит от «массивности» ТЭЛА, что и лежит в основе классификации Европейского кардиологического общества (см.выше).

Правильная интерпретация клинических данных не всегда возможна, что влечет за собой использование в диагностике лабораторно-инструментальных методов: определение газового состава крови, анализ коагулограммы и определение уровня Д-димера плазмы крови, рентгенографии органов грудной полости, электрокардиографии, Эхо-КГ, спиральной компьютерной ангиографии, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, селективной ангиопульмонографии и катетеризации правых отделов сердца. Однако и здесь все обстоит не так просто: каждый из методов имеет свои возможности и ограничения.

Диагностические возможности исследования газов крови после клинически предполагаемого эпизода ТЭЛА у 38% исходно «здоровых» пациентов и у 14% пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и системы органов дыхания остаются в пределах нормы³⁹. Наиболее надежным лабораторным показателем для диагностики ТЭЛА является выявление нарушений вентиляционно-перфузионных отношений (V/Q), т.е. отношения альвеолярной вентиляции (V) к перфузии капилляров альвеол (Q). При ТЭЛА $V/Q < 1$, т.е. имеет место снижение уровня pO_2 при нормальном или повышенном уровне pCO_2 . Это говорит о том, что часть кровотока переключается из эмболизированной области, где

поступление крови затруднено и перфузия невозможна в другие участки легкого с увеличением перфузии - так называемое увеличение фракции внутрилегочного шунта (крови, которая не подвергается в легких полноценной оксигенации) ²⁵. Однако, увеличение фракции внутрилегочного шунта могут вызывать и другие патологические легочные состояния.

Что касается оценки состояния гемореологии и гемостаза при ТЭЛА, то еще в 1980 году З.С. Баркаган и соавт. утверждали, что «... традиционная коагулограмма ... оказалась малосостоятельной в прогнозировании и диагностике тромбозов»³. В начале XXI века можно сказать, что диагностическое значение коагулограммы при ТЭЛА и венозном тромбозе возросло, однако, к сожалению, не стало решающим. На повышение тромбогенного потенциала крови, состояние гиперкоагуляции и связанного с ними риска ВТЭО указывают уменьшение времени свертывания крови, характеризующее процесс свертывания в целом, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени, увеличение содержания фибриногена – независимого фактора тромбогенного риска, а также снижение фибринолитической активности и активности антитромбина III. Повышение уровня Д-димера плазмы крови (фрагменты волокон фибрина, которые образуются в процессе фибринолиза при расщеплении фибринового сгустка), определяемое количественным методом, долгое время считалось косвенным признаком ТЭЛА. В настоящее время доказано, что данный тест является низкоспецифичным (46%). Повышение уровня Д-димера наблюдается при целом ряде состояний: при инфаркте миокарда и инсульте, сепсисе и инфекционных заболеваниях, у пожилых пациентов и т.д. ^{23, 214}. В 2014 году ЕОК введены возрастные нормативы уровня Д-димера для пациентов старше 50 лет: возраст $\times 10$ нг/мг ^{106, 231}. При высокой вероятности ТЭЛА анализ на Д-димер не используется, а при умеренной и низкой – отрицательный результат полностью позволяет исключить диагноз ТЭЛА.

Рентгенография органов грудной полости также имеет низкую чувствительность и специфичность²⁷. По данным Европейского общества кардиологов, только 12% пациентов с доказанной ТЭЛА имеют характерные

изменения на рентгенограмме ²⁸. Наиболее часто среди всех рентгенологических признаков ТЭЛА наблюдается типичная рентгенологическая картина инфаркта легкого в виде четко очерченного затемнения треугольной формы с субплеврально расположенным основанием и вершиной, направленной к корню легкого. Эти изменения появляются не ранее 2-3 дня после предполагаемого эпизода ТЭЛА.

Возможности ЭКГ в диагностике ТЭЛА в настоящее время также оцениваются неоднозначно. У 2/3 пациентов имеются ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца, как правило, при массивной или субмассивной ТЭЛА ²⁸. Отсутствие рентгенологических и/или ЭКГ-признаков не исключает наличия ТЭЛА и требует дальнейшего дообследования пациента. Эти методы используют, в первую очередь, для исключения альтернативных диагнозов ¹⁶⁶.

Наиболее ценным неинвазивным ультразвуковым методом диагностики ТЭЛА в настоящее время является Эхо-КГ. Она позволяет выявить структурные и функциональные изменения сердца при различной кардиальной патологии, в том числе при ТЭЛА. Метод позволяет визуализировать интракардиальные тромбы и тромбы в стволе легочной артерии, выявлять признаки правожелудочковой недостаточности (увеличение диаметра правого желудочка, дилатацию ствола легочной артерии, нарушение локальной сократимости стенки правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, повышение давления в легочной артерии, увеличение степени трикуспидальной регургитации) ¹¹³. Чувствительность метода в отсутствии сопутствующей хронической патологии сердца и легких, сопровождающейся правожелудочковой недостаточностью, составляет 96%, а специфичность достигает 95%. При наличии указанной патологии специфичность уменьшается до 5-45% в зависимости от анализируемого признака ¹⁵.

На сегодняшний день ведущее место в диагностике ТЭЛА при различных видах патологии занимает мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА). По скорости, точности и безопасности она превосходит вентиляционно-перфузионное сканирование, широко использовавшееся до ее

появления. На аксиальных срезах тромбы в просвете сосудов имеют вид дефектов наполнения на фоне контрастированной крови. Такие дефекты могут располагаться пристеночно, перекрывая часть просвета сосуда, и имеют круглую, овальную или веретенообразную форму. У некоторых пациентов выявляют полную обтурацию просвета сосуда. Косвенным признаком эмболии является увеличение диаметра пораженного сосуда ⁴⁷. При МСКТА тромбоэмболы в главных легочных артериях и долевыми ветвях визуализируются с высокой чувствительностью (93%) и специфичностью (97%). Оклюзию сегментарных, субсегментарных и мелких ветвей легочных артерий выявить при МСКТА сложнее, однако, использование новейших мультidetекторных сканеров в исследовании PLOPED II в 2006 году продемонстрировало 83%-чувствительность и 95%-специфичность этого метода ⁵³.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких также по сей день используется в диагностике ТЭЛА. Метод представляет собой сочетание радионуклидного исследования региональных нарушений легочной вентиляции (пневмосцинтиграфия) и перфузии (пульмосцинтиграфия). ТЭЛА на сцинтиграммах характеризуется выраженным несоответствием между значительно сниженной перфузией и нормальной или мало измененной вентиляцией ³⁹. К сожалению, точный диагноз ТЭЛА при вентиляционно-перфузионном сканировании устанавливается только в трети случаев, т.е. метод не является строго специфичным для ТЭЛА. Сложность заключается в том, что при наличии какого-либо другого заболевания легких (особенно инфильтративного характера) в 90% случаев будут выявляться изменения на сцинтиграммах ^{176, 180}. Таким образом, проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии наиболее результативно в отсутствие сопутствующих заболеваний легких. Ложноположительные признаки ТЭЛА выявляются в 25-46% случаев ³⁹.

Долгое время «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА при различных заболеваниях оставалась селективная ангиопульмонография – исследование сосудов легких и легочного кровотока при непосредственном введении контраста в сосудистое русло. В наши дни этот метод уступает СКА применяется,

преимущественно, при крайней тяжести состояния пациента при быстро прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности, когда нет времени для других методов исследований, а срочное оперативное вмешательство (эмболэктомия) спасет жизнь пациенту ²⁵⁰. Проведение ангиопульмонографии нежелательно у пациентов, которым планируется тромболитическая терапия из-за вероятности развития кровотечения ²⁴⁴.

Учитывая неспецифичность клинической картины и особенности методов диагностики ТЭЛА, дополнительно используются шкалы оценки вероятности развития ТЭЛА, наиболее распространенными из которых на сегодняшний день являются пересмотренная Женевская шкала (таблица 15) и Канадская шкала (таблица 14). При сравнении этих двух шкал, которые были применены у 339 пациентов с симптоматической ТЭЛА было установлено, что шкала Wells более точно прогнозирует риск развития ТЭЛА ²⁰⁷. В другом мета-анализе, включившем 29 исследований, точность шкал была сопоставима ⁸².

Несмотря на все попытки создания диагностических алгоритмов и применения шкал, согласно данным, приведенным в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов, в 34% случаев ТЭЛА впервые проявляется как внезапная сердечная смерть. Лишь в 7% случаев диагноз ставится прижизненно, в то же время в 59% случаев неправильно ¹⁶⁶. В 2014 году предложены упрощенные версии вышеописанных диагностических шкал и рекомендовано их использовать во всех случаях подозрения на ТЭЛА с целью выбора и последующей трактовки результатов инструментальных исследований ¹⁶⁶.

В литературе обсуждаются различные алгоритмы диагностики ТЭЛА, которыми следует руководствоваться практическим врачам при установлении диагноза ¹⁶. Современная диагностическая стратегия ТЭЛА, базирующаяся на степени клинической вероятности ТЭЛА и зависящая от стабильности гемодинамики пациента, изложена в Рекомендациях ЕОК 2014 года ¹⁶⁶. Ключевыми методами диагностики ТЭЛА являются Эхо-КГ и мультиспиральная СКТ-ангиография. Дополнительными методами в случае нестабильной

гемодинамики являются компрессионная эхография вен нижних конечностей (КЭГ) и чреспищеводная Эхо-КГ (ЧП-ЭхоКГ). КЭГ выполняется в экстренных ситуациях только в двух точках – паховой области и подколенной ямке на обеих ногах ²¹⁹. Чувствительность этого метода у пациента с высокой вероятностью развития ТЭЛА составляет 40%, а специфичность для дистальных вен 65-75%, а для проксимальных вен – 99% ^{159, 208}. ЧП-ЭхоКГ используется лишь у пациентов с нестабильной гемодинамикой, косвенно говорящей о массивной ТЭЛА, при которой тромбы в правых отделах сердца, стволе и главных ветвях легочной артерии выявляются более чем у 20% пациентов. Обнаружение тромбов этой локализации служит абсолютным показанием к хирургической эмболэтомии или тромболитической терапии ^{80, 168, 253}. В случае стабильной гемодинамики, первичным исследованием является анализ на Д-димер с учетом возраста пациента ^{106, 231}.

Большинство авторов сходятся во мнении, что диагностика ТЭЛА у пациентов в критических состояниях, в том числе обусловленных неврологической патологией, является трудной, что связано с общим тяжелым состоянием, наличием дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств, в том числе и центрального генеза, сопутствующей соматической патологией, невозможностью адекватного контакта и ограниченной транспортабельностью этой категории пациентов ^{57, 60}. Для неврологических пациентов в критических состояниях до настоящего времени не существует алгоритма диагностики ТЭЛА.

Не менее сложным вопросом в настоящее время является оценка тяжести ТЭЛА, от которой напрямую зависит тактика лечения. Согласно обновленному в 2014 году стандарту ЕОК пациенты с ТЭЛА, у которых имеется шок, имеют высокий риск смерти и им показана тромболитическая терапия. При стабильной гемодинамике проводится дополнительная стратификация риска с расчетом индекса тяжести ТЭЛА по оригинальной шкале (PESI) или ее упрощенной версии (sPESI) (таблица 3).

**Таблица 3 - Дополнительная стратификация
при невысоком риске ТЭЛА (индексы PESI/ sPESI)**

Параметр	Оригинальная версия (PESI), баллы	Упрощенная версия (sPESI), баллы
	возраст, годы	1 (>80 лет)
Мужской пол	+10	-
Рак	+30	1
Хроническая сердечная недостаточность	+10	-
Хроническая болезнь легких	+10	1
ЧСС>110 уд/мин	+20	1
Систолическое АД<100 мм рт.ст	+30	1
Частота дыхания >30 в мин	+20	-
Температура тела <36°C	+20	-
Заторможенность/возбуждение	+60	-
Сатурация O ₂ <90%	+20	1

Интерпретация результатов представлена в таблице 4.

**Таблица 4 - Оценка результатов дополнительной стратификации
рисков при невысоком риске и необходимая терапия**

Баллы PESI/риск	Баллы sPESI/риск	Необходимая терапия
I класс (<65), очень низкий риск	0 (30-дневный риск 1%)	Риск низкий: не нуждается в медикаментозной терапии
II класс (66-85), низкий риск		
III класс (86-105), умеренный риск	≥1 (30-дневный риск 11%)	Риск промежуточный низкий: антикоагулянты
IV класс (106-125), высокий риск		Риск промежуточный высокий: антикоагулянты, реперфузия
V класс (>125), очень высокий риск		

Профилактика ВТЭО. В настоящее время появляется все больше публикаций в которых говорится о том, что несмотря на все более активное внедрение современных превентивных мероприятий и различных протоколов по профилактике ВТЭО, частота их у пациентов в критических состояниях различного генеза не уменьшается, а наоборот неуклонно увеличивается ^{126, 232}.

В результате проведения ЦДС вен нижних конечностей 2 раза в неделю пациентам в критических состояниях, получавшим только медикаментозную профилактику (нефракционированный гепарин подкожно) ТГВ были выявлены практически у половины пациентов – 40%, а в группе с изолированной механической профилактикой (сочетание компрессионного трикотажа и пневматической компрессии) у 33% ⁹¹. Проспективное рандомизированное исследование у пациентов с краниотомиями с использованием контрастной венографии выявило, что у пациентов с механической профилактикой частота ТГВ составила 32%, с использованием медикаментозной профилактики эноксапарином – 17% ⁵⁸.

Общеизвестно, что предотвратить болезнь рациональнее, чем ее лечить. Современные положения профилактики ВТЭО изложены в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА (2008, 2014г.г.) и Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО (2010 год) ^{35, 241}. Согласно обоим документам, оптимальным признается подход, предусматривающий проведение профилактики всем пациентам в соответствии с тремя степенями риска развития ВТЭО, которые устанавливаются на основании анализа ФР у пациентов: низкой, умеренной и высокой. Оценка степени риска представлена в таблицах 5, 6.

**Таблица 5 - Факторы риска ВТЭО в соответствии
с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2008 года**

Факторы риска	Связанные с пациентом	Внешние обстоятельства
Значительные (отношение шансов >10)		
Перелом бедра или голени		+
Протезирование бедра или коленного сустава		+
Обширная полостная операция		+
Серьезная травма		+
Повреждение спинного мозга		+
Умеренные (отношение шансов >2-9)		
Артроскопическая операция на коленном суставе		+
Катетеризация центральной вены		+
Химиотерапия		+
Хроническая сердечная или легочная недостаточность	+	
Гормональная заместительная терапия		+
Злокачественные опухоли	+	
Прием оральных контрацептивов		+
Инсульт с параличом	+	
Беременность/постнатальный период	+	
ВТЭО в анамнезе	+	
Тромбофилия	+	
Незначительные (отношение шансов <2)		
Постельный режим более 3-х дней		+
Иммобилизация, обусловленная положением сидя (например, длительный авиаперелет)		+
Пожилой возраст	+	
Лапароскопическая операция		+
Ожирение	+	
Беременность/предродовый период	+	
Варикозные вены	+	

Таблица 6 - Степени риска ВТЭО в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений 2010 года

Степень риска	Характеристика пациентов	Риск ТГВ при отсутствии профилактики
Низкая	Малые операции* длительностью не более 60 минут у пациентов до 40 лет без дополнительных ФР ВТЭО	<10%
	Острые нехирургические заболевания, не требующие постельного режима	
Умеренная	Большие операции* у пациентов 40-60 лет без дополнительных факторов риска	10-40%
	Большие гинекологические операции* у пациенток моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами	
	Малые операции* у пациентов старше 60 лет	
	Малые операции* у пациентов 40-60 лет с ФР	
	Изолированные переломы костей голени	
	Разрыв связок и сухожилий голени	
	Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA	
	Острые инфекционные или воспалительные заболевания, требующие постельного режима	
	Заболевания центральной или периферической нервной системы сопровождающиеся обездвиженностью либо длительным постельным режимом	
	Острые заболевания легких с дыхательной недостаточностью, не требующие ИВЛ	
	Ожоги площадью до 20% поверхности тела	
Термоингаляционная травма I-II степени		
Высокая	Сепсис	40-80%
	Наличие верифицированной тромбофилии	
	Большие операции* у пациентов старше 60 лет	
	Большие операции* у пациентов 40-60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭО	
	Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах бедра	
	Тяжелая и сочетанная травма, повреждения спинного мозга	
	Ожоги площадью более 20% поверхности тела	
	Термоингаляционная травма III степени	
	Осложнения ожоговой болезни	
	Химио-, рентгено- или радиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями	
	Острое нарушение мозгового кровообращения с глубоким парезом или пlegией	
Острое заболевание легких с дыхательной недостаточностью, требующее ИВЛ		

Если в рекомендациях ЕОК 2008 года, инсульт с параличом считается умеренным ФР ВТЭО, то согласно Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО 2010 года, острое нарушение мозгового кровообращения с глубоким парезом или плегией является высокой степенью риска ВТЭО, а заболевания центральной или периферической нервной системы, сопровождающиеся обездвиженностью либо длительным постельным режимом – умеренной степенью риска. Однако, несмотря на разницу в оценке степени риска у этой категории пациентов, в обоих документах, как при умеренном, так и при высоком риске, подразумевается использование в рамках первичной профилактики ВТЭО всех трех существующих на настоящий момент направлений: *ранней активизации пациента, механических способов и антикоагулянтов.*

Пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, независимо от генеза критического состояния всегда относят к высокой группе риска и используют все вышеперечисленные способы профилактики ВТЭО.

Несмотря на то, что в последние годы проблеме *ранней реабилитации* пациентов с инсультом уделяется все больше внимания, единой точки зрения на этот вопрос, особенно в аспекте первичной профилактики ВТЭО нет. В первую очередь, это связано с различными представлениями о термине «ранняя реабилитация», включающем широкий диапазон сроков начала реабилитационных мероприятий: от первых суток ¹⁴³, первые 48 часов ⁷⁰, первых 3-х суток ^{108, 179}, первой недели инсульта ^{186, 190}, до 14 суток ⁶⁹ и всего острого периода инсульта ^{124, 193, 204, 216, 220, 233, 238}. Большинство исследователей считают, что реабилитация должна начинаться так рано, как это только возможно ^{24, 65, 109, 216}. Относительно пациентов с геморрагическим инсультом ряд исследователей склоняется к более продолжительному постельному режиму, чем у пациентов с инфарктами головного мозга ²³⁵.

Во-вторых, до настоящего времени не определена эффективная и безопасная интенсивность реабилитационных мероприятий. Большинство авторов говорит о том, что реабилитация должна быть настолько интенсивной насколько

это допустимо^{193, 209, 216, 238, 220, 233}. В-третьих, остается открытым вопрос о том, какие реабилитационные методики должны быть использованы, чтобы не только эффективно способствовать уменьшению неврологического дефицита, но и эффективно предотвращать ВТЭО. В практических рекомендациях АНА/ASA 2007 года по лечению инфаркта головного мозга говорится, что в качестве мер профилактики ТГВ у пациентов с ишемическим инсультом целесообразно применение не только медикаментозных методов (использование НМГ или НФГ), но и ранней мобилизации и ходьбы минимум 50 метров в день (class I, level of evidence C)⁵⁴.

Еще более сложным является вопрос о ранней реабилитации в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Длительное время считалось, что ИВЛ является абсолютным противопоказанием для реабилитации. В 2007 году появился ряд исследований, направленных, в первую очередь, на подтверждение возможности реабилитации (мобилизации) в условиях ИВЛ и ее безопасности для пациента^{64, 194, 187, 221}. Первые исследования, посвященные ранней реабилитации пациентов с ОНМК в ОАРИТ, были опубликованы в 2010 году, однако их целью не являлся анализ влияния ранней реабилитации на развитие ВТЭО^{140, 150, 186}. В 2012 году И.В.Сидякина показала, что использование ранней реабилитации со вторых суток тяжелого и крайне тяжелого ишемического инсульта с последующим переходом на расширенную программу реабилитации (при повышении уровня сознания пациента до 14 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) на фоне применения антикоагулянтов и компрессионного трикотажа снижает частоту ТГВ в 2,69 раза, а ТЭЛА – в 1,2 раза, по сравнению с группой пациентов без расширенной реабилитации^{40, 161}.

В настоящее время, существуют два *механических способа* профилактики ТГВ: индивидуально подобранный компрессионный трикотаж или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей. У пациентов ОАРИТ круглосуточно используют компрессионный трикотаж, обеспечивающий адекватный венозный отток в покое. В настоящее время использование эластичных бинтов считается неэффективным и недопустимо в клинической

практике ¹⁶⁶. В 2013 году проведено исследование, показавшее высокую эффективность пневматической компрессии у пациентов нейрохирургического профиля (спинальная и краниальная патология). С помощью ультразвука обследовано 1277 пациентов, которым до, во время и после оперативного лечения проводилась только немедикаментозная профилактика ВТЭО (пневматическая компрессия). Пациентам, получавшим до госпитализации НМГ, они были отменены после операции. Частота острого ТГВ составила 2,8%. 86% тромбозов были диагностированы в первые 7 дней после поступления, 2,8% - с 7 по 14 сутки, после 14 суток 11,2%. Частота симптомной ТЭЛА – 0,3%, ни в одном случае не послужила причиной смертельного исхода ⁵⁹.

С целью медикаментозной профилактики ВТЭО применяют антикоагулянты: подкожное введение нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или пероральные антагонисты витамина К (варфарин). На фоне использования этих препаратов большинство исследователей отмечают снижение частоты ВТЭО, однако указывают на их недостаточную эффективность ^{68, 133}.

В последние годы появилась возможность использовать для профилактики ВТЭО синтетический селективный ингибитор активного X фактора (фондапаринукс натрия), а также новые оральные антикоагулянты (НОАК). Фондапаринукс натрия назначают в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Препарат не подавляет функцию тромбоцитов, следовательно, не вызывает развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении, что имеет место при применении НФГ и НМГ. К НОАК относят две большие группы препаратов, оказывающих прямое ингибирующее действие на тромбин: фактор IIa (дабигатран этексилат) или фактор Xa (ривароксабан, апиксабан). В настоящее время все три препарата зарегистрированы в России. В сравнении с варфарином они превосходят его по эффективности в снижении риска развития ВТЭО, ассоциируются с меньшей частотой геморрагических осложнений и не требуют контроля МНО. Однако их применение ограничивает высокая стоимость и недостаточная информированность врачей.

Важным аспектом медикаментозной профилактики является ее безопасность. Больших исследований, посвященных этой проблеме при внутримозговых кровоизлияниях, не проводилось. Несколько не рандомизированных исследований установили, что НМГ не приводят к увеличению внутримозговых гематом^{74, 105, 134, 201, 249, 254}. Часть исследователей отмечали, что увеличение гематомы после 24 часов ОНМК, 48 часов ОНМК встречается не часто^{76, 149}.

С целью хирургической профилактики ТЭЛА устанавливают кава-фильтры (КФ) различных модификаций. В настоящее время показаниями к имплантации являются невозможность проведения или неэффективность адекватной антикоагулянтной терапии, рецидивирующая ТЭЛА. Согласно рекомендациям ЕОК от 2014 года, флотирующий и проксимальный тромбозы не являются показаниями к имплантации, а каждый такой случай должен рассматриваться индивидуально¹⁶⁶. В первую очередь, это обусловлено осложнениями, связанными с КФ, хотя в большинстве исследований они позиционируются как безопасные. Тромбозы КФ (частичные или тромботическая окклюзия) развиваются в 6-30% случаев^{147, 184}. По данным некоторых авторов, при установке постоянных КФ их тромбозы развиваются в среднем на 30 сутки после имплантации и клинически значимы^{92, 146}. Тромбоз КФ может развиваться вследствие роста тромботических масс и достижения их КФ или вследствие того, что сам КФ обладает тромбогенными свойствами, вследствие улавливания эмболов. Другими осложнениями КФ являются: перфорация нижней полой вены (9-24%), миграция кава-фильтра (3-69%). У двух третей пациентов в отдаленные сроки развивается посттромботический синдром (5-70%).

Таким образом, литературный обзор продемонстрировал отсутствие на настоящий момент данных об актуальной частоте, сроках развития, ФР, клинических и ультразвуковых проявлениях, закономерностях нарушений функционального состояния системы гемореологии гемостаза и морфологии ВТЭО при критических состояниях в неврологии в связи с чем была сформулирована цель и задачи исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В диссертационную работу было включено 454 пациента ФГБНУ НЦН: 378 - в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта различной локализации, находившиеся в ОАРИТ (зав.отделением – член-корр. РАН М.А.Пирадов) и БИТ 2-го неврологического отделения (зав. отделением – д.м.н., профессор М.Ю.Максимова), и 76 пациентов ОАРИТ с различными формами синдрома Гийена-Барре. Работа состоит из ретроспективного и проспективного анализа. В рамках ретроспективного анализа проведено одно исследование, целью которого стала разработка неинвазивного алгоритма диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях.

В рамках проспективного анализа проведено 6 исследований. Цели этих исследований:

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 обеспечения персонафицированной профилактики и лечения ВТЭО.

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. Определение эффективности разработанного алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях.
6. Разработка протокола профилактики ВТЭО и клиническая оценка его эффективности и безопасности у неврологических пациентов в критических состояниях.

Для каждого из исследований в соответствии с целью, были сформулированы критерии включения/исключения, приведенные в соответствующих разделах. Отбор пациентов проводился на основе тотальной выборки в соответствии с критериями включения.

В ретроспективный анализ были включены 233 пациента (согласно критериям включения – см. раздел 1.2.), находившиеся в ОАРИТ до 2000 года включительно. В проспективный анализ был включен 221 пациент ОАРИТ и БИТ с 2009 по 2013 год включительно. Распределение пациентов, включенных в диссертационную работу, представлено на рисунке 2.



Рисунок 2. Распределение пациентов, включенных в диссертационную работу

2.2. Характеристика клинического материала ретроспективного анализа (ретроспективное исследование I)

В рамках ретроспективного анализа проведено исследование, посвященное клинике и диагностике ТЭЛА у неврологических пациентов, которым проводится ИВЛ, на основании которого разработан алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА. Источником репрезентативного материала послужил архив историй болезни ОАРИТ и архив протоколов вскрытий лаборатории патологической анатомии.

Цель исследования: Разработка алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Выявление наиболее часто встречающихся клинических симптомов ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях, позволяющих целенаправленно поставить диагноз ТЭЛА.
2. Установление информативности рутинных лабораторно-инструментальных методов исследования для диагностики ТЭЛА.
3. Определение диагностического значения интегральных шкал для оценки вероятности развития ТЭЛА у пациентов с ОНМК.

Критерии включения:

- умершие пациенты с ОНМК различного характера и локализации;
- умершие пациенты с СГБ;
- проведение ИВЛ не менее 1 суток;
- наличие полностью укомплектованной истории болезни;
- проведение аутопсии и наличие полностью укомплектованного протокола вскрытия.

Критериям включения соответствовало 233 пациента (рисунок 3), 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.

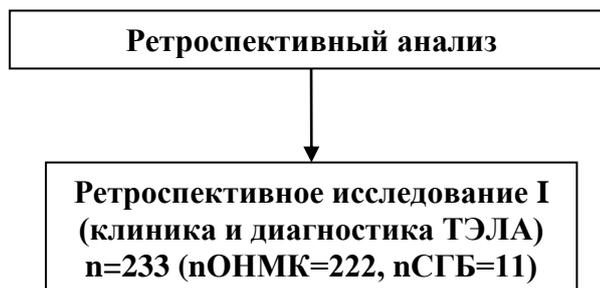


Рисунок 3. Ретроспективный анализ

Характеристика группы пациентов с ОНМК представлена в таблице 7.

**Таблица 7 - Характеристика пациентов с ОНМК
ретроспективного исследования I**

Пол	мужчины 70%; (n=155) женщины 30%; (n=67)	
Средний возраст (лет)	53,7±9,7 (Me=60 [21;80])	
Средний срок поступления в ОАРИТ	2,47±1,7 (Me=2 [LQ-1, UQ-3])	
Срок госпитализации (сутки)	17,89±2,87 (Me=17 [LQ-1, UQ-278])	
Продолжительность ИВЛ (сутки)	11,34±1,53 (Me=11 [LQ-2, UQ-278])	
Характер инсульта	геморрагический	56,3%; (n=125)
	ишемический	43,7%; (n=97)
Локализация инсульта	супратенториальная	83%; (n=185)
	субтенториальная	17%; (n=37)
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	9%; (n=20)
	умеренная (8-16 баллов)	20%; (n=45)
	тяжелая (>16 баллов)	71%; (n=157)

Характеристика пациентов с СГБ: группу составили 11 пациентов, 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 22 до 68 лет (средний возраст 46±8,3 (Me=46

[22; 68])). Все пациенты поступили в ОАРИТ в среднем на 11 сутки от момента развития неврологической симптоматики. Продолжительность госпитализации составила от 3 до 37 суток (в среднем 17 суток). Все 11 пациентов имели аксональные формы СГБ и на момент поступления соответствовали 5 стадии по Североамериканской шкале нарушений двигательных функций (САШ), т.е. им проводилась ИВЛ, продолжительностью от 1 до 37 суток, в среднем 13 суток. Во всех случаях причиной летальных исходов послужила экстрацеребральная патология, представленная на рисунке 4.

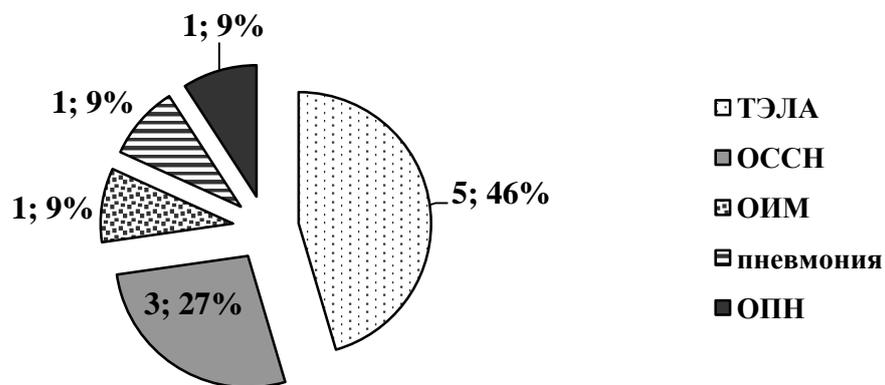


Рисунок 4. Причины летальных исходов пациентов с СГБ

Перед проведением исследования все пациенты ретроспективного исследования I были разделены на несколько групп (рисунок 5).

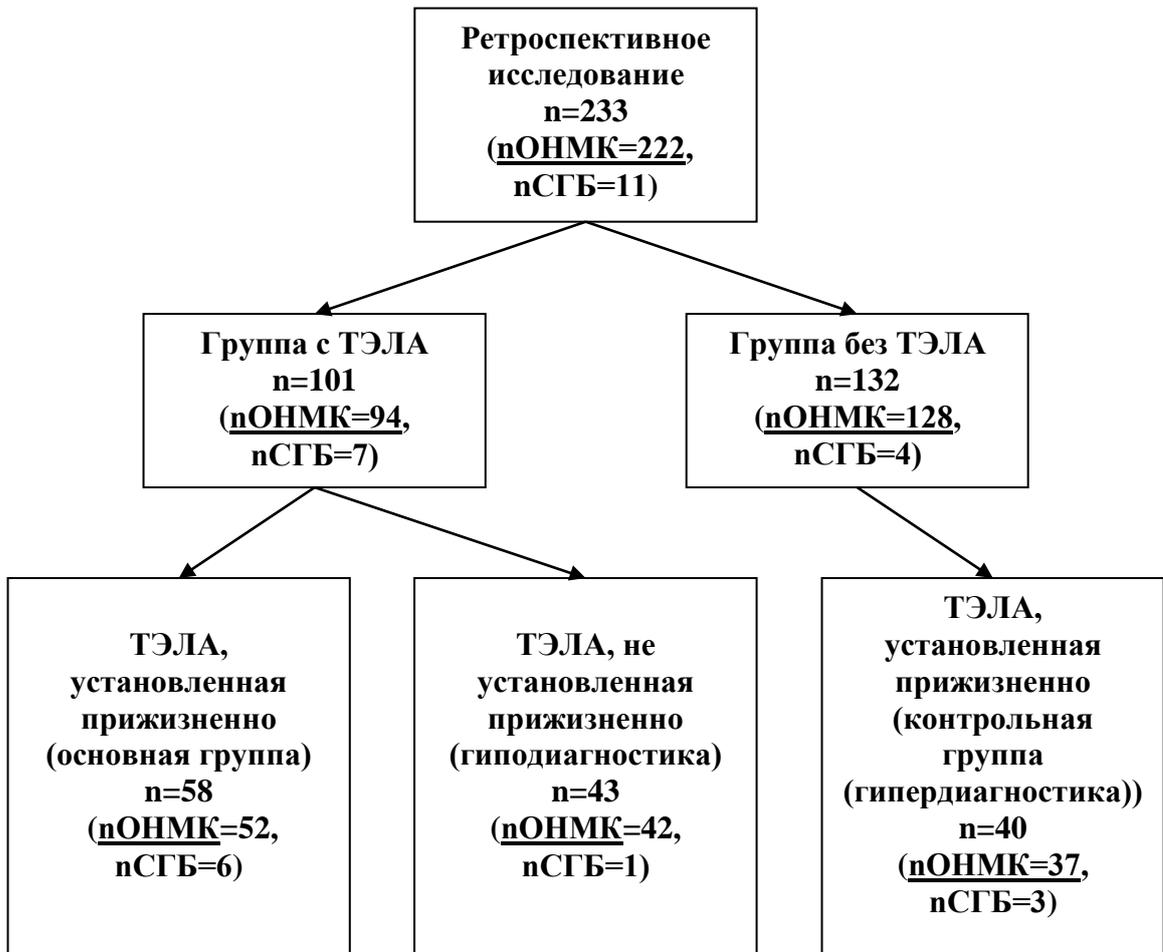


Рисунок 5. Распределение пациентов ретроспективного исследования

2.3. Характеристика клинического материала проспективного анализа

В рамках проспективного анализа проведено шесть исследований (см.рисунок 6).

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

Рисунок 6 . 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 7). Подробно протокол описан в разделе 8.1.

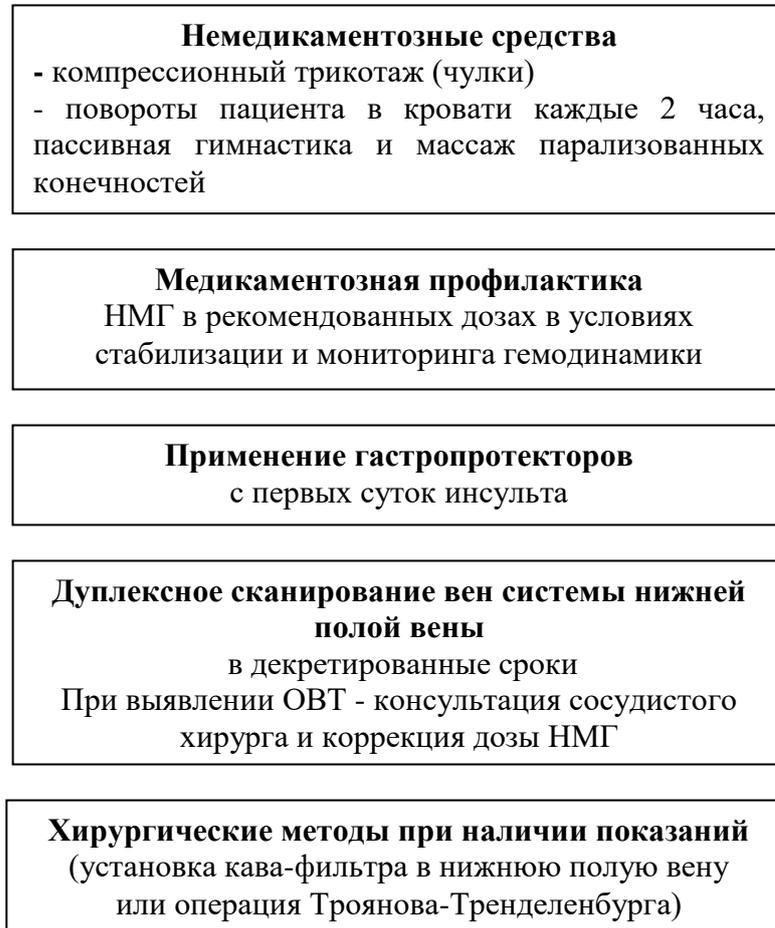


Рисунок 7. Протокол профилактики ВТЭО ФГБНУ НЦН

33 пациентам с ОНМК (ОАРИТ) дополнительно к вышеописанным мероприятиям по протоколу ежедневно выполнялись занятия на роботизированном прикроватном тренажере для лежачих больных MOTOmed letto 2 (Reck, Германия) (рисунок 8). Тренажер состоит из штатива, компьютера, цветного электронного дисплея, управляющего такими параметрами пассивной тренировки, как скорость вращения, продолжительность занятий, смена направления и электромеханических блоков, на которых крепятся фиксаторы голеней и ложа для фиксации кистей и предплечий. Дисплей оснащен

специальным портом для использования магнитных чип-карт, позволяющих сохранять данные о тренировке и затем проводить их анализ.



Рисунок 8. Тренажер MOTomed letto 2 (штатив - 1, компьютер с цветным дисплеем – 2, электромеханические блоки с фиксаторами голеней – 3).

Благодаря тренажеру MOTomed letto 2 пациент может выполнять вращательные движения руками и ногами по типу педалирования в различных режимах: пассивная тренировка, сервотренировка, активная тренировка, симметричная тренировка. Пассивная тренировка: мотор под контролем микропроцессора производит циклическое вращение конечностей. Возможна установка числа оборотов, продолжительность тренировки, а также изменение направления вращения. Наличие режима «Спазм-контроль», позволяет тренажеру опознать возникшую спастичность мышц, приостановить вращение и автоматически начать вращение в противоположную сторону. Такой режим продолжается до полного устранения повышенного тонуса. Сервотренировка (активная тренировка

с частичной поддержкой мотора): позволяет пациенту активно тренироваться даже при наличии значительного двигательного дефицита. При этом пациент использует сохранившуюся или восстановившуюся силу мышц и с помощью частичной поддержки мотора и специального программного обеспечения может самостоятельно вращать педали. В связи с этим достижение тренирующего эффекта возможно даже на ранних стадиях реабилитационного процесса при наличии относительно минимальных остаточных сил. Активная тренировка: пациент вращает педали за счет собственных сил, преодолевая при этом силу сопротивления, которая плавно регулируется пультом управления от 0 до 20 N (Ньютон). Развитую при этом мощность (в Ваттах) и вложенную в тренировку энергию можно наблюдать на экране дисплея, как во время, так и после тренировки. Симметричная тренировка: данный режим позволяет в процессе тренировки оценить в процентном соотношении степень активности конечностей. Эта функция является очень важной и выполняет при тренировке роль биологической обратной связи. «Симметричная тренировка» активна только в режимах «активная тренировка» или «сервотренировка». Смысл этой функции в том, чтобы выявить какая нога более активна и попытаться равномерно нагрузить обе ноги.

В настоящем исследовании пациентам проводилась «пассивная тренировка» для ног со сменой направления ”вперед-назад” через каждые 5 минут. В соответствии с модифицированными нами рекомендациями производителя тренажера и рекомендациями American Heart Association/American Stroke Association ⁵⁴, продолжительность роботизированной механотерапии для ног в первое занятие составила 40 минут. На вторые сутки занятий и в последующие дни острого периода инсульта время пассивных круговых движений ногами было увеличено до 60 минут, что соответствует дистанции равной 600 метрам. Занятия проводились ежедневно на протяжении всего острого периода инсульта (рисунок 9).



Рисунок 9. Занятия на тренажере MOTOmed letto 2 (роботизированная механотерапия ног)

Ежедневно перед проведением и во время роботизированной механотерапии пациенты оценивались по ряду определенных условий, допускающих занятие или разрешающих его продолжение. К ним относились: у пациентов страдающих АГ систолическое артериальное давление (САД) на момент начала занятий не должно было превышать 220 мм рт. ст., диастолическое давление (ДАД) - 120 мм рт. ст.; у больных без АГ и в случае проведения тромболитической терапии, уровень САД - не выше 185 мм рт. ст., уровень ДАД не выше 100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) не менее 45 и не более 120 ударов в минуту; ЧД, в случае если пациент находится на самостоятельном дыхании, не должна была превышать 30 в минуту, а в случае проведения ИВЛ - отсутствие десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ; температура тела - не выше 39°C; отсутствие флотирующих тромбов в системе нижней полой вены, если у пациента не установлен кава-фильтр (*Патент № 2487694, «Способ ранней реабилитации в остром периоде инсульта в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии», Россия, 2013г.*).

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

2.3.1. Частота, структура и сроки развития ВТЭО (проспективное исследование I)

Цель исследования: 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.

Задачи исследования:

1. Определение частоты ВТЭО, ТЭЛА и острых венозных тромбозов вен системы НПВ (ОВТ НПВ) на фоне их профилактики по разработанному протоколу при геморрагическом и ишемическом инсульте, разной локализации и степени тяжести ОМНК, в том числе у пациентов, которым проводится ИВЛ.
2. Выявление частоты ВТЭО, ТЭЛА и ОВТ НПВ на фоне их профилактики по разработанному протоколу у пациентов с демиелинизирующими и аксональными формами СГБ разной степени тяжести.
3. Определение сроков развития ВТЭО (отдельно ТЭЛА и ОВТ НПВ) на фоне их профилактики по разработанному протоколу при инсульте различного характера и локализации, а также при разных формах и степени тяжести СГБ.
4. Определение частоты и сроков развития ВТЭО (ОВТ НПВ и ТЭЛА) у пациентов с ОМНК различного характера и локализации на фоне их профилактики с дополнительным использованием роботизированного прикроватного тренажера для лежачих пациентов MOTOmed letto 2.

Критерии включения:

- пациенты с различным характером, локализацией и тяжестью инсульта;

- пациенты с разными формами и тяжестью СГБ;
- наличие полностью укомплектованной истории болезни.

Характеристика группы: Критериям включения соответствовал 221 пациент: 156 - с инсультом, 65 - с СГБ.

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

2.3.1.1. Характеристика группы пациентов с инсультом (профилактика ВТЭО по протоколу)

Профилактика ВТЭО по протоколу проведена 123 пациентам. ИВЛ проводилась 41% пациентов (n=51). Нейрохирургические операции выполнены 19% (n=24) пациентов. При поступлении средний балл по NIHSS составил Me=17 [LQ-16, UQ-28]. 49% (n=61) пациентов поступило в ясном сознании, 23,6% (n=29) - в оглушении, 11,4% (n=14) - в сопоре и 16% (n=19) в коме. Средний балл по ШКГ Me=12 [LQ-10, UQ-14]. Характеристика этой группы пациентов представлена в таблице 8.

**Таблица 8 - Характеристика пациентов с ОМНК
проспективного исследования I
(профилактика ВТЭО по протоколу)**

Пол		мужчины 62 %; (n=76) женщины 38 %; (n=47)
Средний возраст (лет)		61,9±11,32 (Me=62 [56; 69])
Средний срок поступления в ОАРИТ		2,5±1,2 (Me=1 [LQ-1, UQ-2])
Срок госпитализации (сутки)		29,7±26,1 (Me=25 [LQ-3, UQ-151])
Продолжительность ИВЛ (сутки)		20,5±19,4 (Me=18 [LQ-8, UQ-40])
Характер инсульта	геморрагический	29%; (n=36)
	ишемический	71%; (n=87)
Локализация инсульта	супратенториальная	89%; (n=110)
	субтенториальная	11%; (n=13)

Продолжение таблицы 8

Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	27%; (n=33)
	умеренная (8-16 баллов)	30%; (n=37)
	тяжелая (>16 баллов)	43%; (n=53)

В 73% случаев (n=90) заболевание завершилось благоприятным исходом, в 27% (n=33) имел место летальный исход. В большинстве случаев – 64% (n=21) - причиной смерти стал инсульт и/или его неврологические осложнения, в 27% случаев (n=9) – экстрацеребральная патология и в 9% (n=3) причина смерти являлась комбинированной.

2.3.1.2. Характеристика группы пациентов с инсультом (профилактика ВТЭО с дополнительным использованием роботизированного тренажера)

Группу составили 33 пациента ОАРИТ. В связи с развитием дыхательной недостаточности 64% пациентов (n=21) проведена ИВЛ. На момент поступления в ОРИТ большинство пациентов (72,7%) имели измененный уровень сознания: 39,4% (n=13) - оглушение, 12,1% (n=4) - сопор, 21,2% (n=7) были в коме. Только 27,3% (n=9) пациентов поступило в ясном сознании. Средний балл по ШКГ составил Me=13 [LQ-10, UQ-15], средний балл по NIHSS - Me=20 [LQ-16, UQ-29]. Нейрохирургические операции проведены 48% (n=16) пациентов. В двух случаях выполнен внутривенный тромболизис. Характеристика группы представлена в таблице 9.

**Таблица 9 - Характеристика пациентов с ОНМК
проспективного исследования I
(профилактика ВТЭО с дополнительным использованием
роботизированного тренажера)**

Пол		мужчины 73 %; (n=24) женщины 27 %; (n=9)
Средний возраст (лет)		59,3±12,34 (Me=62 [54; 69])
Средний срок поступления в ОАРИТ		1,9±1,3 (Me=1 [LQ-1, UQ-2])
Срок госпитализации (сутки)		37±31 (Me=24 [LQ-16, UQ-119])
Продолжительность ИВЛ (сутки)		28,9±29,3 (Me=16 [7; 93])
Характер инсульта	геморрагический	26%; (n=12)
	ишемический	64%; (n=21)
Локализация инсульта	супратенториальная	91%; (n=30)
	субтенториальная	9%; (n=3)
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	-
	умеренная (8-16 баллов)	33%; (n=11)
	тяжелая (>16 баллов)	67%; (n=22)

У 85% пациентов (n=28) заболевание завершилось благоприятным исходом. Летальный исход отмечен в 15% случаев (n=5): 4 пациентов умерли вследствие инсульта и/или его неврологических осложнений и 1 больная - от острой сердечной недостаточности, возникшей в раннем восстановительном периоде.

2.3.1.3. Характеристика группы пациентов с синдромом Гийена-Барре (профилактика ВТЭО по протоколу)

Группу составили 65 пациентов с СГБ, среди них 39 мужчин и 26 женщин, в возрасте от 17 до 73 лет, средний возраст Me=46 [34; 69] лет. У 69% (n=45) пациентов была диагностирована острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП), у 23% (n=15) - острая моторная аксональная невропатия

(ОМАН) и острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (ОМСАН), у 8% (n=5) – тяжелая форма синдрома Миллера Фишера (СМФ) и энцефалит Биккерстаффа с тетрапарезом.

По степени ограничения подвижности пациента согласно САШ, на момент поступления пациенты распределялись следующим образом (рисунок 10): две трети (85%) - тяжелая и крайне тяжелая формы СГБ, 57% (n=37) - 4 стадия (прикованы к кровати), 28% (n=18) - 5 стадия (нуждались в ИВЛ), 9% (n=6) - 3 стадия (способны проходить 10 м с опорой на трость или с поддержкой) и 6% (n=4) – 2 стадия (могли проходить 10 м и более без поддержки, но не могли бегать). Продолжительность ИВЛ в изучаемой группе составила от 1,5 до 124 суток, Me=18 [8; 40] суток.

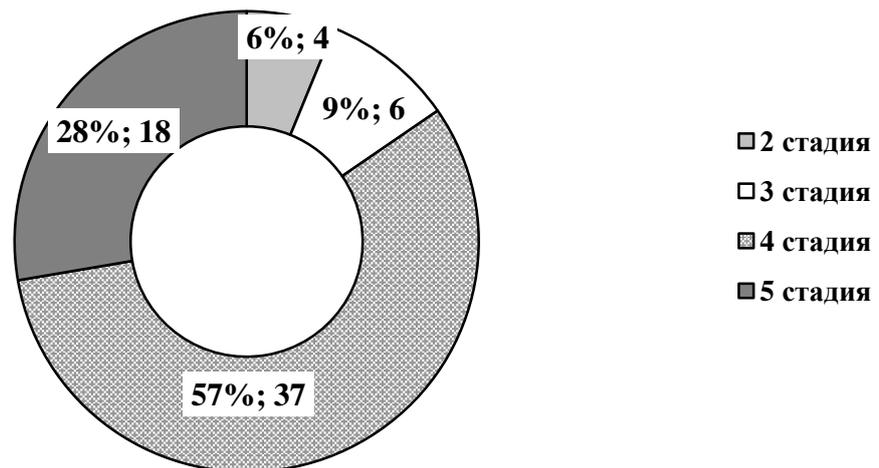


Рисунок 10. Распределение пациентов с СГБ по стадиям нарушений двигательных функций (по САШ, 2000)

Все пациенты поступили в ОАРИТ с 3 по 23 сутки от момента развития неврологической симптоматики, Me=10 [3; 20] сутки. Продолжительность госпитализации составила от 21 до 290 суток, Me=45 [16; 210] суток. Благоприятным исходом закончились 63 случая, 2 случая завершились летальным исходом. Причинами смерти стали: рецидивирующая ТЭЛА (1 пациент) и геморрагический шок (1 пациент).

В зависимости от наличия или отсутствия ВТЭО пациенты были разделены на две группы – с ВТЭО (n=34) и без таковых (n=31).

2.3.2. Основные клинические факторы риска и дополнительные неблагоприятные факторы в патогенезе ВТЭО (проспективное исследование II)

Цель исследования: установление роли основных клинических факторов риска и выявление дополнительных неблагоприятных факторов для развития ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Установление роли основных клинических факторов риска ВТЭО в патогенезе венозного тромбообразования при инсульте и СГБ.
2. Анализ взаимосвязи между степенью тяжести неврологических нарушений, полиорганной дисфункции и развитием ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.

Критерии включения соответствовали критериям включения в проспективное исследование I. Исследование выполнено на клиническом материале проспективного исследования I (для ОНМК – группа пациентов с профилактикой по протоколу (2.3.1.1.)). Перед проведением исследования пациенты в зависимости от наличия или отсутствия у них ВТЭО были разделены на две группы: с ВТЭО и без ВТЭО. ОНМК (69 пациентов с ВТЭО и 54 пациента без них), СГБ (34 пациента с ВТЭО и 31 пациент без них). Сравнительная характеристика подгрупп представлена в главе 3.

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

Цель исследования: выявление нарушений в системе гемореологии и гемостаза у пациентов с тяжелым течением, находящихся в отделениях

реанимации и интенсивной терапии, для обеспечения персонифицированной профилактики и лечения ВТЭО.

Задачи исследования:

1. Выявить «гемостазиологические» предикторы развития ВТЭО, в том числе вклад тромбофилических состояний (гипергомоцистеинемии и антифосфолипидного синдрома), у пациентов с различным характером, локализацией и степенью тяжести инсульта.
2. Оценить изменения функционального состояния системы гемореологии и гемостаза в процессе венозного тромбообразования на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.
3. Определить диагностическую и прогностическую значимость D-димера как маркера развития ВТЭО в ранние сроки ОНМК.

Критерии включения:

- пациенты с различным характером, локализацией и тяжестью инсульта;
- наличие расширенного исследования гемостаза в соответствии с дизайном работы;
- наличие полностью укомплектованной истории болезни.

Характеристика группы: критериям включения соответствовали 148 пациентов с ОНМК (всем проводилась профилактика ВТЭО по протоколу). Характеристика группы представлена в таблице 10.

**Таблица 10 - Характеристика пациентов с ОНМК
проспективного исследования III**

Пол		мужчины 63 %; (n=94) женщины 37 %; (n=54)
Средний возраст (лет)		54,8±9,7 (Me=55 [23; 77])
Средний срок поступления в Центр		2,5±1,2 (Me=1 [LQ-1, UQ-2])
Срок госпитализации (сутки)		29,7±26,1 (Me=25 [LQ-3, UQ-151])
Продолжительность ИВЛ (сутки)		28,9±29,3 (Me=16 [7; 93])
Характер инсульта	геморрагический	29 %; (n=43)
	ишемический	71 %; (n=105)
Локализация инсульта	супратенториальная	90 %; (n=134)
	субтенториальная	10 %; (n=14)
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	22 %; (n=33)
	умеренная (8-16 баллов)	32 %; (n=48)
	тяжелая (>16 баллов)	46 %; (n=67)

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

Цель исследования: Определение клинико-ультразвуковых особенностей венозного тромбообразования в системе НПВ на фоне разработанного протокола профилактики и дополнительного использования роботизированной механотерапии у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Изучение клинических проявлений, локализации и распространенности тромбозов в системе нижней полой вены в динамике острых нарушений мозгового кровообращения и синдрома Гийена-Барре при профилактике ВТЭО по протоколу.

2. Установление сроков развития острых венозных тромбозов в системе НПВ с целью проведения необходимого объема и сроков ультразвукового исследования вен системы нижней полой вены у неврологических пациентов в критических состояниях.
3. Оценка влияния роботизированной механотерапии на образование и динамику тромбозов в системе нижней полой вены у пациентов с инсультом, находящихся в ОАРИТ.

Критерии включения соответствовали критериям включения в проспективное исследование I.

Характеристика клинического материала: Исследование выполнено на клиническом материале проспективного исследования I (для ОНМК – пациенты с профилактикой ВТЭО по протоколу и профилактикой с дополнительным использованием роботизированного тренажера).

2.3.5. Эффективность алгоритма диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях (проспективно-ретроспективное исследование V)

Цель исследования: Определение эффективности разработанного алгоритма в оптимизации диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задача исследования:

1. Провести сравнительный анализ между секционными случаями ОНМК ретроспективного исследования I и проспективного исследования I по следующим критериям:
 - частота прижизненной диагностики ТЭЛА, верифицированная в дальнейшем при патоморфологическом исследовании – совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов;
 - частота не диагностированной клинически ТЭЛА, верифицированная в дальнейшем при патоморфологическом исследовании – гиподиагностика ТЭЛА;

- частота диагностированной клинически ТЭЛА, не верифицированная в дальнейшем при патоморфологическом исследовании – гипердиагностика ТЭЛА.

Критерии включения:

- умершие пациенты с ОНМК ретроспективного исследования I и проспективного исследования I;
- проведение ИВЛ не менее 1 суток;
- наличие полностью укомплектованной истории болезни;
- проведение аутопсии и наличие полностью укомплектованного протокола вскрытия.

Характеристика клинического материала: критериям включения соответствовало 27 умерших пациентов с ОНМК проспективного исследования I, из них 20 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 39 до 75 лет, средний возраст $60,3 \pm 8,1$ (Me=61 [40; 69]) лет. Все пациенты поступили в ОАРИТ на 2-3 сутки инсульта, в среднем на $2,2 \pm 1,3$ (Me=2,5 [LQ-1, UQ-16]) сутки. Продолжительность жизни составила от 3 суток до 124 дней, в среднем $17,7 \pm 2,3$ (Me=17 [LQ-3, UQ-120]) суток. Длительность ИВЛ $16,7 \pm 1,3$ (Me=16 [LQ-1, UQ-71]) суток.

По характеру и локализации ОНМК распределялись следующим образом: ишемический инсульт – 52% (n=14), геморрагический инсульт – 48% (n=13), супратенториальная локализация – 78% (n=21), субтенториальная – 22% (n=6).

По степени тяжести инсульта независимо от его характера и локализации на момент поступления в ОАРИТ пациенты были распределены следующим образом: инсульт легкой (<8 баллов по NIHSS) и умеренной степени тяжести (8-16 баллов по NIHSS) - по 11% (n=3) пациентов соответственно. 78% (n=21) пациентов были с тяжелым инсультом (>16 баллов по NIHSS).

Анализ причин летальных исходов этой группы пациентов представлен на рисунке 11.

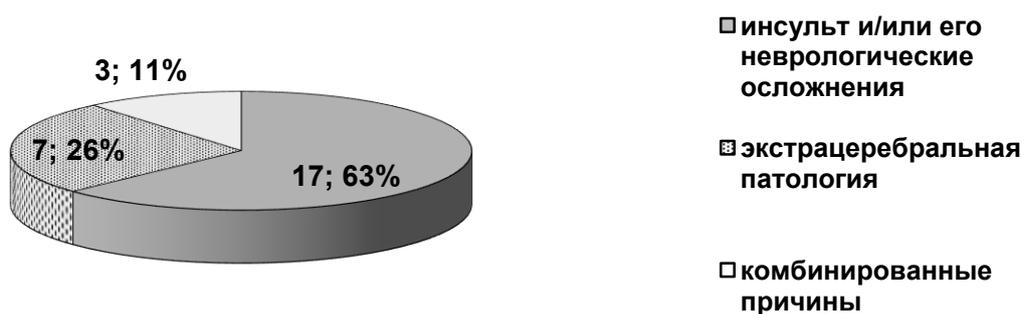


Рисунок 11. Причины летальных исходов пациентов с ОНМК проспективного исследования I

Среди экстрацеребральной патологии, послужившей причиной смерти примерно равное количество случаев (28-29%) приходится на ОССН, ОПН и СПОН. ТЭЛА имела место только у 1 пациента (14%) (рисунок 12).

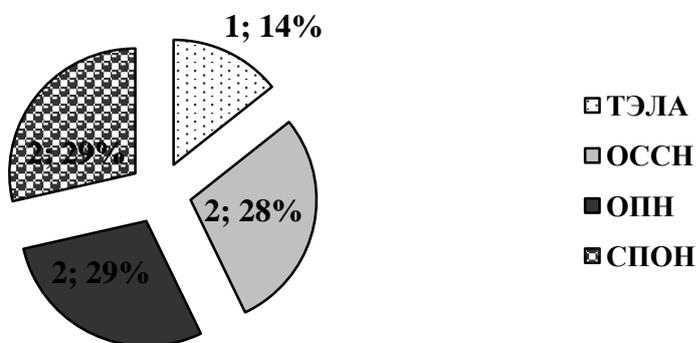


Рисунок 12. Экстрацеребральная патология как причина летальных исходов в группе пациентов с ОНМК проспективного исследования I

В 3 случаях причины смерти были комбинированными: в двух – инсульт и/или его неврологические осложнения и ТЭЛА, а в одном – ТЭЛА и тяжелая двусторонняя пневмония.

Группой сравнения послужили пациенты ретроспективного исследования (см. раздел 1.2.).

2.3.6. Профилактика ВТЭО у пациентов с инсультом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (проспективное исследование VI)

Цель исследования: Разработать протокол профилактики ВТЭО и провести клиническую оценку его эффективности и безопасности у неврологических пациентов, находящихся в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Разработать протокол профилактики ВТЭО для неврологических пациентов в критических состояниях.
2. Провести клиническую оценку эффективности и безопасности протокола профилактики ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.
3. Провести оценку эффективности и осложнений имплантации кава-фильтра в НПВ на основании клинических данных и результатов ультразвукового исследования в ближайшем послеоперационном периоде.

Характеристика клинического материала: 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 I (27 секционных случаев), III группа 33 пациента проспективного анализа I (4 секционных случая), у которых дополнительно проводились занятия на роботизированном тренажере.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Клиническая оценка

1. Оценка неврологического статуса проведена всем пациентам: с ОНМК - при поступлении и ежедневно на протяжении всего периода

госпитализации; с СГБ - при поступлении, на момент диагностики первичного ОВТ, ТЭЛА и реканализации ОВТ (если таковые имели место).

Для пациентов с ОНМК использовались следующие шкалы:

- Шкала комы Глазго (ШКГ) (*Teasdale G., Jennet B., 1974; Jennet B., 1979*), является наиболее используемой в клинической практике и применяется для экстренной оценки уровня расстройств сознания у пациентов в критических состояниях, включая ОНМК (Приложение А);
- Шкала для оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США - National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS) (*Adams H.P., Biller J., 1989 год*) (Приложение Б).

Для пациентов с СГБ применялись следующие шкалы:

- Североамериканская шкала нарушений двигательных функций (САШ) (*Hughes R., 1978г;2000г*) (таблица 11).

Таблица 11 - Североамериканская шкала нарушений двигательных функций

• 0-стадия – пациент здоров
• 1-я стадия – минимальные симптомы полиневропатии, пациент способен бегать
• 2-я стадия – пациент способен пройти 10 м и более без опоры, но не может бегать
• 3-я стадия – пациент проходит 10 м с опорой на трость, с помощью приспособлений или с поддержкой
• 4-я стадия – пациент прикован к кровати или инвалидному креслу
• 5-я стадия – необходимость проведения ИВЛ
• 6-я стадия - смерть

2. Оценка неврологических осложнений инсульта (ежедневно всем пациентам, инструментальные нижеперечисленные методики – по показаниям) - отека головного мозга со смещением и сдавлением срединных структур и ствола мозга, острой окклюзионной гидроцефалии, геморрагического пропитывания или кровоизлияния в зону ишемии, прорыва крови в желудочковую систему и/или субарахноидальное пространство, ангиоспазма – проведена 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.
3. Оценка тяжести общего состояния (всем пациентам на момент поступления). Применялась шкала бальной оценки исходных острых и хронических функциональных изменений - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) (*Knaus W.A. et all, 1985*) (Приложение В). Каждый из 11 физиологических параметров оценивается от 0 до 4 баллов, причем при неоднократном измерении показателя в расчет принимается худшее значение. К полученному результату прибавляется бальная оценка уровня сознания по ШКГ и баллы за возраст (от 0 до 6) и хронические заболевания (от 2 до 5). Максимально возможное количество баллов по шкале составляет 71.
4. Оценка наличия и степени синдрома полиорганной недостаточности (СПОН): проведена всем пациентам при поступлении, на момент диагностики ОВТ, ТЭЛА и реканализации ОВТ (если таковые имели место). Диагностика СПОН проведена на основании критериев, разработанных в НИИ Неврологии РАМН в 2006 году (*Пирадов М.А. и соавт, 2006*)^{8, 36} (таблица 12).

Таблица 12 - Критерии диагностики СПОН у пациентов с тяжелым инсультом

Патология органов дыхания	ЧДД ≤ 5 или ≥ 40 в минуту Гиперкапния ($P_aCO_2 > 50$ мм рт.ст.) Гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт.ст.) Необходимость проведения ИВЛ сутки и более
Патология сердечно-сосудистой системы	Острое повреждение миокарда различной степени САД ≤ 50 мм рт.ст. ЧСС ≤ 40 или ≥ 100 в минуту
Острая почечная недостаточность	Креатинин сыворотки крови > 150 ммоль/л при диурезе < 500 мл/сутки – олигурическая форма и при диурезе > 500 мл/сутки, но со стойким его снижением по сравнению с исходными значениями на 25% и более
ТЭЛА	Не менее 2-х клинических признаков тромбоэмболии легочных артерий
Острая патология желудка и кишечника	Острые изменения слизистой желудка и кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, динамическая кишечная непроходимость (в том числе застой желудочного содержимого)
Острая печеночная недостаточность	Повышение в сыворотке крови показателей общего билирубина более 4,4 мг% и уровней АСТ и АЛТ в два раза выше нормы

Степень полиорганной дисфункции оценена с помощью шкалы Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) (Marschall J.C. et al, 1995) (Приложение Г). Шкала состоит из 6 компонентов: ШКГ, дыхательного коэффициента, представляющего собой отношение парциального давления кислорода в крови к содержанию кислорода во вдыхаемой смеси или в атмосферном воздухе (P_aO_2/F_iO_2), уровня билирубина и креатинина в крови, количества тромбоцитов, показателя, оценивающего функцию сердечно-сосудистой системы и рассчитывающийся по формуле $ЧСС \times ЦВД / САД$. Указанные параметры оценивают по пятибалльной системе (от 0 до 5 баллов), выбирая худшие значения за сутки. Максимальное количество баллов по шкале MODS 24.

5. Оценка основных клинических факторов риска для пациентов нехирургического профиля: выполнена у всех пациентов проспективного анализа (профилактика по протоколу) (таблица 13), которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них ВТЭО. 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 ОНМК, 17 сутки СГБ), ТЭЛА (11 сутки ОНМК, 19 сутки СГБ).

Таблица 13 - Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля

Заболевания ЦНС или ПНС с парезом или параличом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA))
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)
Сепсис
Острая инфекция (например, пневмония и др.)
Онкологические заболевания (рак головного мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек, яичников)
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов
Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.)
Возраст старше 40 лет (с увеличением возраста риск растет; обычные градации >40, >60, и >75 лет)
Постельный режим (более 3 суток), длительное положение сидя
Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия
Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
Воспалительные заболевания толстого кишечника
Нефротический синдром
Миелопролиферативные заболевания
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Ожирение
Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе
Варикозное расширение вен нижних конечностей
Катетер в центральной вене
Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период

6. Оценка вероятности развития ТЭЛА проведена всем пациентам ретроспективного исследования I. Применялись следующие интегральные шкалы:

- Канадская шкала (*Wells P. et al, 2000*) (таблица 14)

Таблица 14 - Канадская шкала

Признак	Баллы
Клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей	+3
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+3
Тахикардия более 100 ударов в минуту	+1,5
Недавняя иммобилизация или хирургическая операция	+1,5
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе	+1,5
Кровохарканье	+1
Злокачественные новообразования	+1

Примечание - Вероятность ТЭЛА: менее 2 баллов – низкая, 2-6 баллов – умеренная, более 6 баллов – высокая.

- Пересмотренная Женевская шкала ¹³⁰ (таблица 15).

Таблица 15 - Пересмотренная Женевская шкала

Показатель	Баллы
Возраст более 70 лет	+1
Предшествующие ТЭЛА или ТГВ	+3
Хирургическое вмешательство (под общей анестезией) или травма нижних конечностей в течение предшествующего месяца	+2
Активное злокачественное новообразование	+2
Кровохарканье	+2
Частота сердечных сокращений 75-94 в мин	+3
Частота сердечных сокращений более 94/мин	+5
Односторонняя боль в нижних конечностях	+3
Боль при пальпации по ходу глубоких вен и односторонний отек нижней конечности	+4

Примечание - Вероятность ТЭЛА: 0-3 балла – низкая, 4-10 баллов – промежуточная, более 11 баллов – высокая.

7. Клиническая оценка состояния вен нижних конечностей выполнена всем пациентам проспективного анализа при поступлении с использованием общепринятой классификации болезней вен CEAP (Clinical Ethiology Anatomy Pathophysiology) ^{111, 212}, согласно которой класс C₀ соответствует отсутствию симптомов заболевания вен при осмотре и пальпации, C₁ - определяются

телеангиоэктазии, ретикулярные вены, класс С₂ – выявляются расширенные вены, класс С₃ – имеют место отечно-инфильтративные изменения мягких тканей, класс С₄ – выявляются трофические изменения кожи (пигментация, венозная экзема, липодерматосклероз), класс С₅ – трофические изменения кожи, зажившая язва, класс С₆ - трофические изменения кожи, активная язва.

2.4.2. Лабораторные исследования

Клинический и биохимический анализы крови, анализ газового состава крови, электролитов и осмолярности плазмы, основных параметров гемореологии 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 (PAI 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 ОВТ, ТЭЛА и реканализации ОВТ (если таковые имели место), а в отсутствие ВТЭО - на «возможные» сутки развития ВТЭО равные средним срокам развития ОВТ (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).

2.4.3. Инструментальные исследования

Лучевая диагностика и рентгенологические: КТ или МРТ-исследование головного мозга выполнено всем пациентам с ОНМК при поступлении, на 21 сутки инсульта, а также по необходимости в соответствии с клиническими показаниями (МР-томографы «Philips Panorama», мощностью 1Т («Philips», Голландия), «Magnetom Symphony, Maestro Class» мощностью 1,5Т («Siemens», Германия), «Magnetom Avanto», мощностью 1,5Т («Siemens», Германия); КТ-томограф «SOMATOM Definition AS 40» («Philips», Голландия)). При необходимости визуализации сосудистой системы головного мозга проведена КТ или МР-ангиография.

Всем пациентам при поступлении сделана рентгенография органов грудной полости («Clinodigit 90/90» («Italrhoentgen», Италия)), а затем - по показаниям. 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 по показаниям на той же аппаратуре. Исследования осуществлены в отделении лучевой диагностики (зав. отделением – д.м.н. М.В.Кротенкова).

Нейрофизиологическое: Исследование выполнено 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).

Ультразвуковые: всем пациентам с инсультом, в рамках верификации подтипа ОНМК, при поступлении проведены ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ) или дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ). Эхокардиография (Эхо-КГ) с помощью аппаратов Acuson «Aspen» («Siemens AG», Германия) и «CX50» («Philips», США) выполнена всем пациентам проспективного анализа, а также 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 цветное дуплексное сканирование (ЦДС) вен системы нижней полой вены с использованием аппаратов Acuson «Aspen» («Siemens AG», Германия) и «CX50» («Philips», США) 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).

Мониторинг системной гемодинамики, дыхания, температуры тела: неинвазивный мониторинг (ЧСС, АД, ЧД, пульсоксиметрия, уровень рСО₂, термометрия) проведен всем пациентам с использованием прикроватных мониторов «PHILIPS IntelliVue MP 40» («Philips», США).

Электрокардиография (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). Исследование выполнено на аппарате «Cardiovit Schiller AT-2 plus» («Schiller», Швейцария).

Морфологическое (головного мозга и внутренних органов): выполнено при ретроспективном исследовании - во всех 233 случаях, при проспективном анализе - в 38 случаях ОНМК и 2 случаях СГБ. Исследования выполнены в лаборатории патологической анатомии (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Т.С. Гулевская)

2.5. Методы интенсивной терапии и профилактики ВТЭО

Лечение основного заболевания проводилось с современных позиций терапии ОНМК⁴⁵ и СГБ³². При необходимости проведения ИВЛ (в большинстве случаев показанием для ИВЛ являлась нейрогенная дыхательная недостаточность) осуществлялась инвазивная ИВЛ через назотрахеальную или трахеостомическую трубку. Оротрахеальная интубация использовалась только на короткий период времени (не более 1-х суток). В зависимости от клинической ситуации применялись различные режимы ИВЛ: SIMV, Bilevel и другие. Ориентирами для проведения ИВЛ были нормовентиляция ($pCO_2=35-45$ мм рт.ст.) и нормооксия ($pO_2=75-100$ мм рт.ст.). Использовались следующие аппараты ИВЛ: «ENGSTROM Erica» («Engstrom», Швеция), «Maquet 300» («MAQUET», США), «Puritan Bennett 760» и «NELLCOR PURITAN BENETT 840 VENTILATOR SYSTEM» («Medtronic», США).

Профилактика ВТЭО подробно описана в соответствующих разделах работы. Всем пациентам проспективного анализа осуществлена профилактика ВТЭО строго в соответствии с разработанным нами протоколом с использованием немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов (см. раздел 2.3.). Подробно протокол представлен и описан в Главе 8. 33 пациентам с ОНМК проспективного анализа дополнительно проведены занятия с применением

роботизированного тренажера MOTOmed letto 2 (см. раздел 2.3.). Профилактика у пациентов ретроспективного анализа описана в разделе 2.2.

2.6. Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc, USA). Использовались параметрические и непараметрические методы анализа, ROC-анализ, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества пациентов, среднего значения, среднеквадратического 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 .

ГЛАВА 3

ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И СРОКИ РАЗВИТИЯ ВТЭО

(проспективное исследование I)

Цель исследования: 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.

Задачи исследования:

1. Определение частоты ВТЭО, ТЭЛА и ОВТ НПВ на фоне их профилактики по разработанному протоколу при геморрагическом и ишемическом инсульте, разной локализации и степени тяжести ОНМК, в том числе у пациентов, которым проводится ИВЛ.
2. Выявление частоты ВТЭО, ТЭЛА и ОВТ НПВ на фоне их профилактики по разработанному протоколу у пациентов с демиелинизирующими и аксональными формами СГБ разной степени тяжести.
3. Определение сроков развития ВТЭО (отдельно ТЭЛА и ОВТ НПВ) на фоне их профилактики по разработанному протоколу при инсульте различного характера и локализации, а также при разных формах и степени тяжести СГБ.
4. Определение частоты и сроков развития ВТЭО (ОВТ НПВ и ТЭЛА) у пациентов с ОНМК различного характера и локализации на фоне их профилактики с дополнительным использованием роботизированного прикроватного тренажера для лежачих пациентов MOTOmed letto 2.

3.1. Острые нарушения мозгового кровообращения

Группа пациентов с профилактикой ВТЭО по разработанному протоколу. ВТЭО диагностированы у половины пациентов – 56% (n=69, из 123), в среднем на $10,7 \pm 3,4$ (Me=10 [LQ-5, UQ-12]) сутки инсульта. ОВТ НПВ выявлены у всех 69 пациентов (56%) на $10,5 \pm 2,1$ (Me=10 [LQ-2, UQ-14]) сутки ОНМК. ТЭЛА развилась у 26% (n=32), сроки развития первого эпизода $11,1 \pm 4,2$ (Me=11 [LQ-5, UQ-15]) сутки ОНМК.

Развитие ВТЭО, в том числе ОВТ НПВ, отмечено одинаково часто как при геморрагическом так и при ишемическом характере инсульта, 50,6% и 69% пациентов соответственно ($p > 0,05$). ТЭЛА достоверно чаще имела место при геморрагическом инсульте (50% пациентов), чем при ишемическом (16%) ($p = 0,002$)^{270, 274}.

Частота ВТЭО в зависимости от характера инсульта представлена в таблице 16.

Таблица 16 - ВТЭО при ишемическом и геморрагическом инсульте (профилактика по протоколу)

	Ишемический инсульт (n=87)		Геморрагический инсульт (n=36)		<i>P</i>
	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (сутки ОНМК)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (сутки ОНМК)	
ВТЭО (n=69)	50,6%; 44	$10,7 \pm 3,4$ (Me=10 [LQ-5, UQ-12])	69%; 25	$7,4 \pm 3,1$ (Me=7 [LQ-3, UQ-10])	0,069
ОВТ НПВ (n=69)	50,6%; 44	$10,5 \pm 2,1$ (Me=10 [LQ-2, UQ-14])	69%; 25	$7,4 \pm 3,1$ (Me=7 [LQ-3, UQ-10])	0,069
ТЭЛА (n=32)	16%; 14	$11,1 \pm 4,2$ (Me=11 [LQ-5, UQ-15])	50%; 18	$10,8 \pm 3,9$ (Me=10 [LQ-5, UQ-14])	0,002

ВТЭО развивались одинаково часто как при супратенториальной локализации инсульта так и при субтенториальной ($p = 0,116$) (Таблица 17):

Таблица 17 - ВТЭО при супратенториальной и субтенториальной локализации ОНМК (профилактика по протоколу)

	Супратенториальная локализация (n=110)		Субтенториальная локализация (n=13)		P
	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	
ВТЭО (n=69)	54%; 59	9,7±3,4 (Me=10 [LQ-5, UQ-12])	77%; 10	7,8±2,5 (Me=8 [LQ-4, UQ-12])	0,116
ОВТ НПВ (n=69)	54%; 59	10,5±2,1 (Me=10 [LQ-2, UQ-14])	77%; 10	7,8±2,5 (Me=8 [LQ-4, UQ-12])	0,116
ТЭЛА (n=32)	23%; 25	11,0±3,8 (Me=11 [LQ-5, UQ-14])	54%; 7	7,7±2,9 (Me=9 [LQ-5, UQ-12])	0,018

Из 33 пациентов с легкой степенью тяжести инсульта ВТЭО развились у 6 – 18% (ОВТ НПВ – 6 случаев (18%), ТЭЛА – 3 случая (9%)), из 37 пациентов с умеренной тяжестью – у 22 (59%) (ОВТ НПВ – 22 случая (59%), ТЭЛА – 7 случаев (19%)), из 53 пациентов с тяжелым инсультом – у 41 (77%) (ОВТ НПВ – 41 случай (77%), ТЭЛА – 22 случая (41,5%)) (рисунок 13).

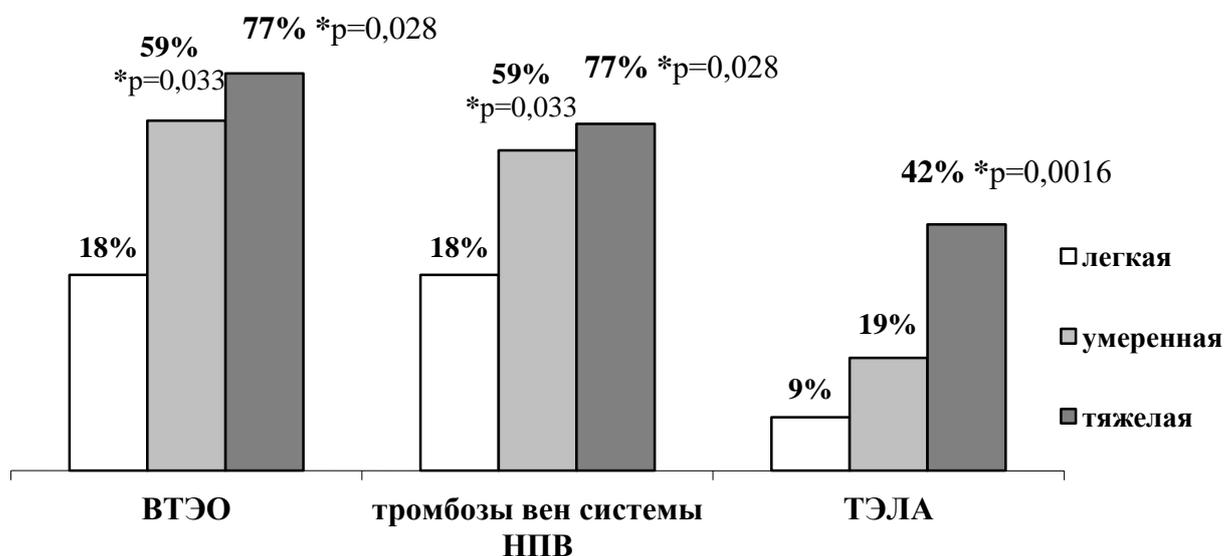


Рисунок 13. Частота ВТЭО у пациентов с инсультом различной степени тяжести (*р по сравнению с легкой степенью тяжести).

Среди пациентов, которым проведена ИВЛ, ВТЭО отмечены в 3 раза чаще (82%, (n=42)), чем в группе пациентов без ИВЛ (27,4%, (n=20)) ($p<0,05$).

Группа пациентов с профилактикой ВТЭО с дополнительным применением роботизированной механотерапии: ВТЭО развились у 58% пациентов (n=19) в среднем на $7,8\pm 5,98$ (Me=6 [LQ-4, UP-9]) сутки ОНМК. У всех пациентов имели место ОВТ НПВ, у 15% (n=5) возникла ТЭЛА. Как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте, ВТЭО (ОВТ НПВ) выявлены в половине случаев: 62% и 50% соответственно ($p=0,507$). ТЭЛА достоверно чаще развилась при геморрагическом инсульте – 33% случаев против 5% при ишемическом ($p=0,039$). Средние сроки развития ВТЭО – 5-6 сутки ОНМК (таблица 18).

Таблица 18 - ВТЭО при геморрагическом и ишемическом инсульте (профилактика с роботизированной механотерапией)

	Ишемический инсульт (n=21)		Геморрагический инсульт (n=12)		<i>P</i>
	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	
ВТЭО (n=19)	62%; 13	$7,8\pm 5,98$ (Me=6 [LQ-4, UP-9])	50%;6	$5,8\pm 4,83$ (Me=5 [LQ-3, UP-6])	0,507
ОВТ НПВ (n=19)	62%; 13	$7,8\pm 5,98$ (Me=6 [LQ-4, UP-9])	50%;6	$5,8\pm 4,83$ (Me=5 [LQ-3, UP-6])	0,507
ТЭЛА (n=5)	5%; 1	$5,2\pm 3,58$ (Me=5 [LQ-4, UP-6])	33%;4	$14,7\pm 8,92$ (Me=11 [LQ- 9,5, UP-20])	0,039

При супратенториальной локализации инсульта ВТЭО (ОВТ НПВ) развились у половины пациентов, а ТЭЛА у каждого десятого, в то время как при субтенториальной локализации - у всех пациентов, а ТЭЛА практически у половины (40%). Сроки развития ВТЭО – 4-6 сутки, ТЭЛА – 9-12 сутки инсульта (таблица 19).

Таблица 19 - ВТЭО при супратенториальной и субтенториальной локализации ОНМК (профилактика с роботизированной механотерапией)

	Супратенториальная локализация (n=28)		Субтенториальная локализация (n=5)		<i>P</i>
	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	
ВТЭО (n=19)	50%; 14	7,64±5,83 (Me=6 [LQ-5, UP-9])	100%; 5	6±5,24 (Me=4 [LQ-3, UP-6])	0,045
ОВТ НПВ (n=19)	50%; 14	7,64±5,83 (Me=6 [LQ-5, UP-9])	100%; 5	6±5,24 (Me=4 [LQ-3, UP-6])	0,045
ТЭЛА (n=5)	11%; 3	15±11,79 (Me=12 [LQ-5, UP-28])	40%; 2	9,5±0,7 (Me=9,5 [LQ-9, UP-10])	0,108

У 36% (n=4) и 68% (n=15) пациентов с изначально умеренной и тяжелой степенью ОНМК соответственно развились ВТЭО (таблица 20).

Таблица 20 - ВТЭО при различной степени тяжести ОНМК (профилактика с роботизированной механотерапией)

	Умеренная степень (n=11)		Тяжелая степень (n=22)	
	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиОНМК)
ВТЭО (n=19)	36%; 4	5,2±2,06 (Me=5 [LQ-4, UP-6,5])	68%; 15	6,5±5,39 (Me=5 [LQ-3, UP-6])
ОВТ НПВ (n=19)	36%; 4	5,2±2,06 (Me=5 [LQ-4, UP-6,5])	68%; 15	6,5±5,39 (Me=5 [LQ-3, UP-6])
ТЭЛА (n=5)	9%; 1	28	18%; 4	9±2,94 (Me=9,5 [LQ-7, UP-11])

Среди пациентов на ИВЛ ВТЭО имели место у 71% (n=15), развившиеся в среднем на 7,13±5,86 (Me=5[LQ-3, UQ-9]) сутки ОНМК. Во всех этих случаях в эти же сроки были выявлены ОВТ НПВ. ТЭЛА осложнились 4 случая на 4±8,92 (Me=1[LQ-9,5, UQ-20]) сутки ОНМК.

Таким образом, 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 НПВ (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 ($p<0,05$). Практически аналогичная структура и сроки развития ВТЭО отмечены и при профилактике с применением тренажера MOTOmed letto 2.

Инсульт умеренной и тяжелой степени предопределяет развитие ВТЭО независимо от объема профилактики ($p<0,05$). При проведении ИВЛ ВТЭО возникают в три раза чаще ($p<0,05$)²⁶⁶.

3.2. Синдром Гийена-Барре

ВТЭО развились у половины пациентов – 52% (n=34), в среднем на $17,1\pm 2,9$ (Me=17 [LQ-6, UQ-38]) сутки СГБ. ОВТ НПВ были выявлены у 49% (n=32) пациентов на $17,1\pm 2,9$ (Me=17 [LQ-6, UQ-38]) сутки. ТЭЛА развилась у 15% (n=10), сроки развития первого эпизода $19,4\pm 1,5$ (Me=9 [LQ-6, UQ-34]).

ВТЭО одинаково часто возникали как при аксональных формах (53%, n=8) так и при демиелинизирующей (51%, n=23) ($p=0,893$). Они также возникли практически у половины пациентов с синдромом Миллера-Фишера (40%, n=2). Сроки развития при аксональных формах и СМФ были примерно одинаковыми, $13,1\pm 1,5$ (Me=13 [LQ-6, UQ-25]) сутки заболевания; при ОВДП - $15,3\pm 2,7$ (Me=15 [LQ-6, UQ-37]). Независимо от формы СГБ ОВТ НПВ отмечены примерно у половины пациентов: в 49% случаев при демиелинизирующей форме, в 53% - при аксональных формах, в 40% - при СМФ. Сроки образования ОВТ НПВ статистически значимо не отличались, несколько раньше, на 2 суток, они развивались при аксональных формах ($p>0,05$). ТЭЛА, независимо от формы СГБ, имела место менее чем у трети пациентов, как правило, на третьей неделе заболевания (таблица 21).

Таблица 21 - 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 (суткиСГБ)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиСГБ)	частота (%; кол-во пациентов)	сроки развития (суткиСГБ)
ВТЭО (n=34)	51%; 23	15,3±2,7 (Me=15 [LQ-6, UQ-37])	53%; 8	13,1±1,5 (Me=13 [LQ-6, UQ-25])	40%; 2	13,1±1,5 (Me=13 [LQ-6, UQ-25])
ОВТ НПВ (n=30)	49%; 22	17,1±2,9 (Me=17 [LQ-6, UQ-38])	53%; 8	15,6±2,4 (Me=15 [LQ-6, UQ-25])	40%; 2	16,1±2,7 (Me=16 [LQ-9, UQ-20])
ТЭЛА (n=10)	15,5%; 7	19,4±1,5 (Me=19 [LQ-16, UQ-34])	13%; 2	21,8±3,6 (Me=21 [LQ-16, UQ-24])	20%; 1	36,0±0,0

У пациентов со 2 стадией по САШ ВТЭО не было. ВТЭО имели место у одного пациента из 6-ти с 3 стадией (17%), у каждого 2-го с 4 стадией (46%, n=17) и практически у всех пациентов с 5 стадией (89%, n=16) (рисунок 14).

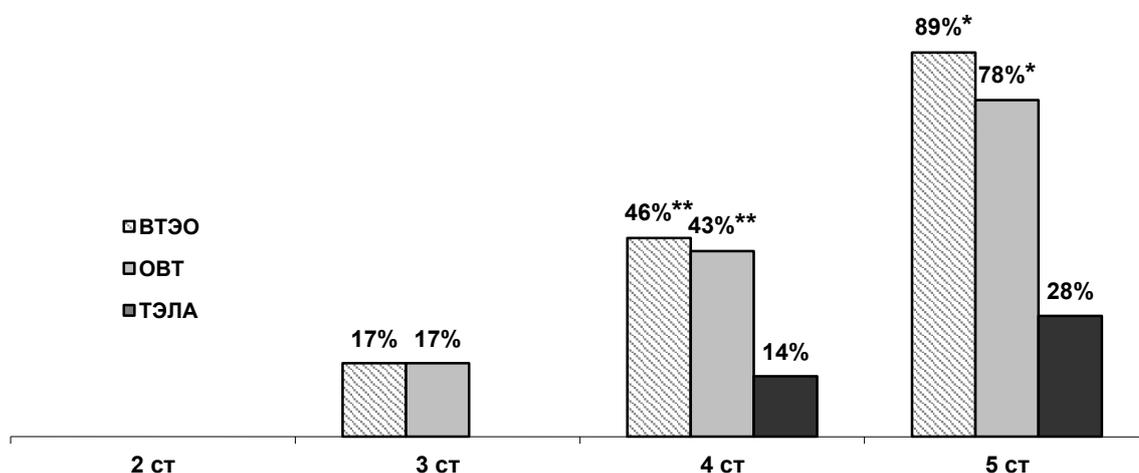


Рисунок 14. Частота ВТЭО (ОВТ НПВ и ТЭЛА) в зависимости от стадий нарушений двигательных функций по САШ (* $p < 0,05$ при сравнении 3 ст и 5 ст, ** $p > 0,05$ при сравнении 3 ст и 4 ст).

Сроки развития ВТЭО при разных стадиях по САШ представлены в таблице 22.

**Таблица 22 - Сроки развития ВТЭО при разных стадиях нарушений
двигательных функций (САШ)**

САШ	ВТЭО (сутки СГБ)	ОВТ НПВ (сутки СГБ)	ТЭЛА (сутки СГБ)
3 стадия	44	44	-
4 стадия	16,3±1,7 (Me=16 [LQ-6, UQ-37])	16,3±1,7 (Me=16 [LQ-6, UQ-37])	20,3±2,5 (Me=20 [LQ-7, UQ-36])
5 стадия	16,4±1,9 (Me=16 [LQ-6, UQ-64])	17,1±3,1 (Me=17 [LQ-7, UQ-64])	19,3±2,1 (Me=19 [LQ-6, UQ-36])

Таким образом, анализ 65 пациентов с СГБ показал что, несмотря на профилактические мероприятия, у половины пациентов (52%; n=34) независимо от формы СГБ в период нарастания неврологической симптоматики возникают ВТЭО. Во всех случаях они представлены ОВТ (52%; n=34), которые в трети случаев были осложнены ТЭЛА (15%; n=10). ВТЭО имеют место преимущественно пациентов с 5 стадией по САШ (89%(n=16))²⁶⁸.

ГЛАВА 4
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТЭО
(проспективное исследование II)

Цель исследования: установление роли основных клинических факторов риска и выявление дополнительных неблагоприятных факторов для развития ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Установление роли основных клинических факторов риска ВТЭО в патогенезе венозного тромбообразования при инсульте и СГБ.
2. Анализ взаимосвязи между степенью тяжести неврологических нарушений, полиорганной дисфункции и развитием ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.

4.1. Острые нарушения мозгового кровообращения

В соответствии с целью и задачами исследования проведен сравнительный анализ основных клинических ФР между двумя подгруппами пациентов, получавших профилактику ВТЭО по протоколу: с ВТЭО и без ВТЭО. На момент госпитализации в Центр обе подгруппы достоверно не различались между собой по полу, возрасту, характеру и локализации ОНМК, тяжести инсульта и общего состояния, степени полиорганной недостаточности (таблица 23).

Таблица 23 - Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с ОНМК, включенных в проспективное исследование II (на момент поступления)

Критерии		Подгруппа с ВТЭО (n=69)	Подгруппа без ВТЭО (n=54)	<i>p</i>
Пол	муж	62%; n=43	61%; n=33	0,91
	жен	38%; n=26	39%; n=21	0,91
Средний возраст (лет)		Me=61 [32;82]	Me=61 [35;76]	<i>p</i> >0,05
Характер инсульта	геморрагический	36%; n=25	20%; n=11	0,054
	ишемический	64%; n=44	80%; n=43	0,054
Локализация инсульта	супратенториальная	86%; n=59	94%; n=51	0,153
	субтенториальная	14%; n=10	9%; n=3	0,395
ШКГ (баллы)		Me=12 [10;15]	Me=12 [10;14]	<i>p</i> >0,05
NIHSS (баллы)		Me=17 [16; 29]	Me=17 [16; 27]	<i>p</i> >0,05
APACHE II (баллы)		Me=14 [10; 19]	Me=14 [11; 17]	<i>p</i> >0,05
MODS (баллы)		Me=2 [1; 4]	Me=2 [1; 3]	<i>p</i> >0,05

Как в одной, так и в другой подгруппе практически все пациенты имели такой немодифицируемый ФР как возраст более 40 лет, кроме того, четверть пациентов были обездвиженны более 3-х суток в результате заболевания. Такие ФР как внешнее сдавление вен, применение пероральных контрацептивов и селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, беременность и ближайший послеродовой период не были выявлены ни у одного пациента.

Несмотря на то, что в ранние сроки инсульта обе подгруппы были сопоставимы между собой по представленным в таблице 23 критериям, они достоверно различались по некоторым ФР. В подгруппе пациентов, у которых впоследствии были выявлены ВТЭО, достоверно преобладали следующие четыре ФР: парез и/или парез 3 и более баллов в нижних (-ей) конечностях (-и), все тяжелые заболевания легких, особенно с выраженной дыхательной недостаточностью и необходимостью проведения ИВЛ, острая инфекция,

преимущественно дыхательной и мочевыделительной систем, наличие катетера в центральной вене ($p < 0,05$) (таблица 24).

Таблица 24 - 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 пlegией 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
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	-	-	
Ожирение любой степени	28%;(n=19)	40%;(n=22)	0,163

Продолжение таблицы 24

Основные клинические факторы риска ВТЭО для больных нехирургического профиля	Пациенты с ВТЭО (n=69)	Пациенты без ВТЭО (n=54)	P
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	-	-	

Сравнительный анализ ФР, проведенный между подгруппами (в подгруппе пациентов без ВТЭО анализ проведен на «вероятные» сутки развития ВТЭО равные средним срокам ОВТ НПВ (10 сутки ОНМК) и ТЭЛА (11 сутки ОНМК) в подгруппе с ВТЭО) в динамике венозного тромбообразования (на момент ОВТ НПВ и ТЭЛА) выявил, что в подгруппе с ВТЭО к моменту развития ОВТ по сравнению с ранними сроками ОНМК достоверно увеличивается частота таких ФР как тяжелые заболевания легких с выраженной дыхательной недостаточностью и необходимостью проведения ИВЛ (14% против 56%), острые инфекции (22% против 58%), постельный режим более 3-х суток (25% против 100%), наличие катетера в центральной вене (13% против 56%) ($p < 0,05$). К моменту развития ТЭЛА статистически значимо возрастает частота этих же ФР, а также плевгии или пареза 3 и менее баллов в одной или обеих нижних конечностях и сепсиса, как относительно времени госпитализации, так и по сравнению со временем возникновения ОВТ (таблица 25).

Анализ ФР в подгруппе без ВТЭО показал, что по сравнению со временем поступления в Центр к 10 суткам ОНМК у этих пациентов происходит только статистически значимое увеличение частоты таких ФР как постельный режим более 3-х суток (24% против 72%) и наличие катетера в центральной вене (2% против 30%) ($p < 0,05$). Однако, дальнейшее статистически значимое прогрессирование этих ФР к 11 суткам ОНМК не выявлено (таблица 25).

Таблица 25 - 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 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
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			

Продолжение таблицы 25

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)
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			
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
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

Реканализация первичного ОВТ НПВ (по данным ЦДС) отмечена у 52% пациентов (36 из 69) в среднем на 25 сутки инсульта. Сравнительный анализ ФР между временем развития и реканализации ОВТ НПВ выявил, что ко времени реканализации статистически значимо уменьшается количество пациентов,

находящихся на постельном режиме более 3-х суток и в возрасте старше 40 лет, и увеличивается количество пациентов с сепсисом ($p < 0,05$) (таблица 26).

Таблица 26 - Сравнительный анализ факторов риска ВТЭО у пациентов с ОНМК на момент развития и реканализации первичного ОВТ НПВ

Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	Первичный ОВТ НПВ (n=69)	Реканализация ОВТ НПВ (n=36)	<i>P</i>
Заболевания ЦНС или ПНС с пlegией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	76%; (n=52)	67%; (n=24)	0,327
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA))	4%; (n=3)	2,7%; (n=1)	0,796
Все тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	56%; (n=39)	42%; (n=15)	0,176
Сепсис	2%; (n=1)	22%; (n=8)	0,0009
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	58%; (n=40)	39%; (n=14)	0,067
Онкологические заболевания	4%; (n=3)	-	0,227
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия	4%; (n=3)	-	
Возраст старше 40 лет	98%; (n=68)	86%; (n=31)	0,016
Постельный режим более 3-х суток	100 %; (n=69)	78%; (n=28)	0,0001
Воспалительные заболевания толстого кишечника	2%; (n=1)	-	0,39
Нефротический синдром	2%; (n=1)	-	0,39
Миелопролиферативные заболевания	2%; (n=1)	-	0,39
Ожирение любой степени	28%; (n=19)	27,7%; (n=10)	0,5
Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	2%; (n=1)	2,7%; (n=1)	0,745
Варикозное расширение вен нижних конечностей	33%; (n=23)	39%; (n=14)	0,542
Наличие катетера в центральной вене	56%; (n=39)	55%; (n=20)	0,922

С целью выявления взаимосвязи или ее отсутствия между развитием ВТЭО и степенью тяжести неврологических нарушений и полиорганной дисфункции проанализирована динамика неврологического и соматического статуса в патогенезе венозного тромбообразования: на момент диагностики первичного ОВТ НПВ, ТЭЛА, а также на момент реканализации тромбоза (таблица 27). В результате исследования выявлено, что к моменту развития ВТЭО (как ОВТ НПВ, так и ТЭЛА) уровень сознания по сравнению с поступлением в стационар снизился и в среднем соответствовал 10 баллам по ШКГ. Однако, эти различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Степень неврологического дефицита к моменту развития ОВТ НПВ осталась прежней - тяжелой, а ко времени развития ТЭЛА достоверно увеличилась - в среднем до 29 баллов по NIHSS ($p = 0,018$). Количество пациентов в группе с СПОН к моменту ВТЭО по сравнению с поступлением в Центр увеличилось в 12,5 раз – с 5% до 62% ($p < 0,05$), степень тяжести его значимо выросла и составила в среднем 20 баллов ($p < 0,05$). Практически все пациенты, у которых развилась ТЭЛА (92%) имели СПОН, который имел более тяжелое течение, относительно ранних сроков инсульта ($p < 0,05$).

На момент реканализации ОВТ НПВ по сравнению со временем его развития статистически значимых изменений в уровне сознания и неврологического дефицита выявлено не было ($p > 0,05$). Частота СПОН в подгруппе достоверно уменьшилась ($p = 0,0001$), так же и как его тяжесть.

Таблица 27 - Динамика неврологического статуса, полиорганной недостаточности и ее тяжести у пациентов с ВТЭО

Шкалы и частота СПОН	При поступлении (n=69)	ОВТ НПВ (n=69)	ТЭЛА (n=32)	Реканализация ОВТ НПВ (n=36)	<i>p</i>
ШКГ (средний балл)	Me=12 [10;15]	Me=10 [9;14]	Me=10 [9;14]	Me=13 [10;14]	$p>0,05$
NIHSS (средний балл)	Me=17 [16; 29]	Me=17 [16; 29]	Me=29 [20; 32]	Me=21 [16; 25]	$p=0,018$
СПОН (%)	5%; (n=4)	62%; (n=43)	92%; (n=24)	36%; (n=13)	$p<0,05$
MODS (средний баллы)	Me=2 [1; 4]	Me=20 [12; 24]	Me=20 [12; 24]	Me=3 [1; 4]	$p<0,05$

Аналогичный анализ проведен и в подгруппе пациентов без ВТЭО: оценен неврологический статус, частота и степень полиорганной недостаточности на момент вероятного времени возникновения ВТЭО у этой подгруппы пациентов (в среднем на 10 сутки ОНМК) относительно данных при поступлении. Статистически значимой разницы по всем проанализированным параметрам не получено ($p>0,05$) (рисунок 15).

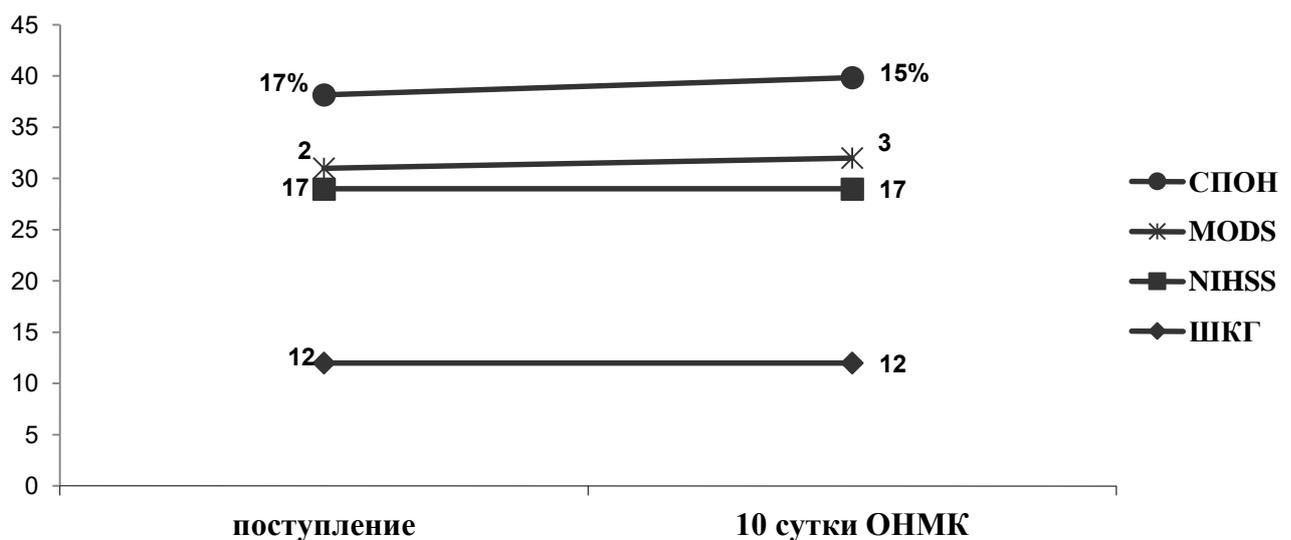


Рисунок 15. Динамика неврологического статуса, полиорганной недостаточности и ее тяжести в подгруппе пациентов без ВТЭО

Таким образом, проведенное исследование показало, что прогностическими индикаторами развития ВТЭО в отделениях реанимации и интенсивной терапии в ранние сроки инсульта являются следующие четыре из основных двадцати одного ФР для пациентов нехирургического профиля: плегия или глубокий парез одной или обеих ног, проведение ИВЛ, острая инфекционная патология и наличие катетера в центральной вене. Т.е. именно в этих клинических ситуациях пациент с инсультом имеет наибольший риск развития ВТЭО²⁶⁶. Анализ ФР на момент верифицированного ОВТ НПВ подтвердил эти данные и установил, что степень двигательных нарушений, постельный режим свыше 3-х суток, различные инфекционно-воспалительные заболевания, прежде всего легких, инвазивные манипуляции, 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.

Развитие ВТЭО достоверно чаще происходит у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом при нарастании тяжести полиорганной недостаточности ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$). Реканализация ОВТ НПВ протекает на фоне стабилизации соматического статуса пациента.

4.2. Синдром Гийена-Барре

Сравнительный анализ ФР выполнен между подгруппами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО. На момент поступления в Центр обе подгруппы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, формам СГБ, тяжести общего состояния (APACHE II) и степени полиорганной дисфункции (MODS). Однако, тяжесть двигательного дефицита (САШ) между подгруппами была исходно различной: в подгруппе без ВТЭО статистически значимо преобладали пациенты со 2 ст ($p = 0,034$). В подгруппе пациентов с ВТЭО статистически значимо преобладало количество пациентов с 5-ой стадией, нуждающихся в проведении

ИВЛ ($p=0,0006$). Количество пациентов с 4 стадией в подгруппах статистически не различалось ($p=0,26$). Сравнительная характеристика подгрупп пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 28.

Таблица 28 - Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СГБ, включенных в исследование (на момент поступления)

Критерии		Подгруппа с ВТЭО (n=34)	Подгруппа без ВТЭО (n=31)	<i>p</i>
Пол	муж	58%; n=20	61%; n= 19	0,806
	жен	42%; n=14	39%; n=12	0,806
Средний возраст (лет)		Me=46 [17;70]	Me=46 [18;68]	$p>0,05$
Форма СГБ	ОВДП	70%; n=24	68%; n=21	0,862
	ОМАН/ОМСАН	23%; n=8	23%; n=7	$p>0,05$
	СМФ	7%; n=2	9%; n=3	0,767
APACHE II (баллы)		Me=5 [LQ-0, UQ-18]	Me=5 [LQ-0, UQ-8]	$p>0,05$
MODS (баллы)		Me=0,5 [LQ-0, UQ-3]	Me=0,5 [LQ-0, UQ-3]	$p>0,05$
САШ (стадии)	2	-	13%; n=4	0,034
	3	3%; n=1	16%; n=5	0,075
	4	50%; n=17	64%; n=20	0,26
	5	47%; n=16	7%; n=2	0,0006

Сравнительный анализ основных клинических ФР ВТЭО на момент поступления в ОАРИТ между подгруппами с ВТЭО и без показал, что в подгруппе пациентов, у которых впоследствии развились ВТЭО, статистически значимо преобладали такие ФР как возраст старше 40 лет (79% и 39% соответственно, $p=0,0017$), наличие плевры или пареза 3 и менее баллов в ногах (97% и 64% соответственно, $p=0,0012$), постельный режим более 3-х суток (18% и 55% соответственно, $p=0,0028$), острые инфекции (21% и 3% соответственно, $p=0,0032$) (таблица 29).

В исследуемой выборке не встречались ни в одном случае такие ФР как: выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)), сепсис, гормонотерапия,

химиотерапия, рентгенотерапия, сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.), применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия, использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, воспалительные заболевания толстой кишки, нефротический синдром, миелопролиферативные и онкологические заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период.

**Таблица 29 - 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 парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	97%;(n=33)	64%; (n=20)	0,001
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA))	-	-	
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	-	3%; (n=1)	0,313
Сепсис	-	-	
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	21%; (n=7)	3%; (n=1)	0,032
Онкологические заболевания	6%; (n=2)	-	0,17
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия	-	-	
Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.)	-	-	
Возраст > 40 лет	79%; (n=27)	39%; (n=12)	0,002
Постельный режим более 3-х суток	18%; (n=6)	55%; (n=12)	0,003
Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия	-	-	
Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов	-	-	

Продолжение таблицы 29

Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	Подгруппа с ВТЭО (n=34)	Подгруппа без ВТЭО (n=31)	<i>p</i>
Воспалительные заболевания толстой кишки	-	-	
Нефротический синдром	-	-	
Миелопролиферативные заболевания	-	-	
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	-	-	
Ожирение любой степени	18%; (n=6)	19%; (n=6)	0,92
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
Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовый период	-	-	

В группе пациентов с ВТЭО ФР были проанализированы в динамике венозного тромбообразования, а также между подгруппами: на момент развития ОВТ НПВ, ТЭЛА и при реканализации тромбоза. А в группе без ВТЭО - на «возможные» сутки развития венозных осложнений равные средним суткам возникновения ОВТ НПВ (17 сутки СГБ), ТЭЛА (19 сутки СГБ).

Проведенный анализ показал, что к моменту возникновения ОВТ НПВ по сравнению со временем поступления в ОАРИТ статистически значимо увеличивается количество 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 ТЭЛА – острых инфекционных осложнений ($p = 0,047$). В подгруппе пациентов без ВТЭО ФР остаются неизменными на протяжении всего периода заболевания (таблица 30).

Таблица 30 - 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=34)	ОВТ НПВ (17 сут СГБ) (n=32)	ТЭЛА (19 сут ОНМК) (n=10)	поступление (n=31)	17 сутки СГБ (n=31)	19 сутки СГБ (n=31)
Заболевания ЦНС или ПНС с плегией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	97%; (n=33)	97%; (n=31)	100%; (n=10)	64%; (n=20)	42%; (n=13)	64%; (n=20)
	p>0,05		p=0,583	p=0,087		p=0,087
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	-	22%; (n=7)	50% (n=5)	3%; (n=1)	-	3%; (n=1)
	p=0,0052		p=0,095	p=0,335		p=0,335
Сепсис	-	3%; (n=1)	20%; (n=2)	-	-	-
	p=0,313		p=0,074			
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	21%; (n=7)	25%; (n=8)	60%; (n=6)	3%; (n=1)	-	3%; (n=1)
	p=0,7		p=0,047	p=0,335		p=0,335
Возраст старше 40 лет	79%; (n=27)	72%; (n=23)	60%; (n=6)	39%; (n=12)	39%; (n=12)	39%; (n=12)
	p=0,51		p=0,477	p>0,05		p>0,05
Постельный режим более 3-х суток	18%; (n=6)	72%; (n=23)	90%; (n=9)	55%; (n=12)	68%; (n=21)	55%; (n=17)
	p<0,05		p=0,249	p=0,297		p=0,297
Ожирение любой степени	18%; (n=6)	12,5%; (n=4)	20%; (n=2)	19%; (n=6)	19%; (n=6)	19%; (n=6)
	p=0,577		p=0,588	p>0,05		p>0,05
Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	6%; (n=2)	6%; (n=2)	10%; (n=1)	-	-	-
	p>0,05		p=0,588			
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5%; (n=5)	12,5%; (n=4)	-	13%; (n=4)	13%; (n=4)	13%; (n=4)
	p=0,257		p=0,234	p>0,05		p>0,05
Наличие катетера в центральной вене	21%; (n=7)	47%; (n=15)	80%; (n=8)	6%; (n=2)	6%; (n=2)	6%; (n=2)
	p=0,023		p=0,075	p>0,05		p>0,05

Реканализация первичного ОВТ НПВ (по данным ЦДС) имела место у 78% (n=25) пациентов с СГБ в среднем на 36 сутки заболевания. Проведенный сравнительный анализ ФР на момент развития ОВТ НПВ и его реканализации не выявил достоверно значимых различий ($p>0,05$) (таблица 31).

Таблица 31 - Сравнительный анализ факторов риска ВТЭО у пациентов с СГБ (на момент развития и реканализации первичного ОВТ)

Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	Развитие ОВТ НПВ (n=32)	Реканализация ОВТ НПВ (n=25)	<i>p</i>
Заболевания ЦНС или ПНС с пlegией или парезом 3 балла и менее одной или обеих нижних конечностей	68%; (n=22)	72%; (n=18)	0,745
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)	22%;(n=7)	28%;(n=7)	0,604
Сепсис	3%; (n=1)	8%; (n=2)	0,402
Острая инфекция (например, пневмония и др.)	25%; (n=8)	28%; (n=7)	0,799
Возраст >40 лет	72%; (n=23)	68%; (n=17)	0,744
Постельный режим более 3-х суток	72 %; (n=23)	88%; (n=22)	0,147
Ожирение любой степени	12,5%; (n=4)	12%; (n=3)	0,91
Венозный тромбоз и/или легочная эмболия в анамнезе	6%; (n=2)	8%; (n=2)	0,768
Варикозное расширение вен нижних конечностей	12,5%; (n=4)	16%; (n=4)	0,794
Наличие катетера в центральной вене	47%; (n=14)	56%; (n=14)	0,5

Анализ в подгруппе пациентов с ВТЭО тяжести нарушений двигательных функций по САШ, частоты и степени полиорганной недостаточности в динамике венозного тромбообразования показал, что на момент развития ОВТ НПВ по сравнению со временем поступления в ОАРИТ тяжесть нарушений двигательных

функций остается прежней и у 56% соответствует 4 стадии по САШ, а у 44% - 5 стадии ($p>0,05$). Аналогичная картина наблюдается и на момент возникновения ТЭЛА относительно времени развития ОВТ НПВ ($p>0,05$). Тяжесть нарушений двигательных функций остается прежней и во время реканализации ОВТ НПВ (относительно времени его развития) ($p>0,05$) (рисунок 16).

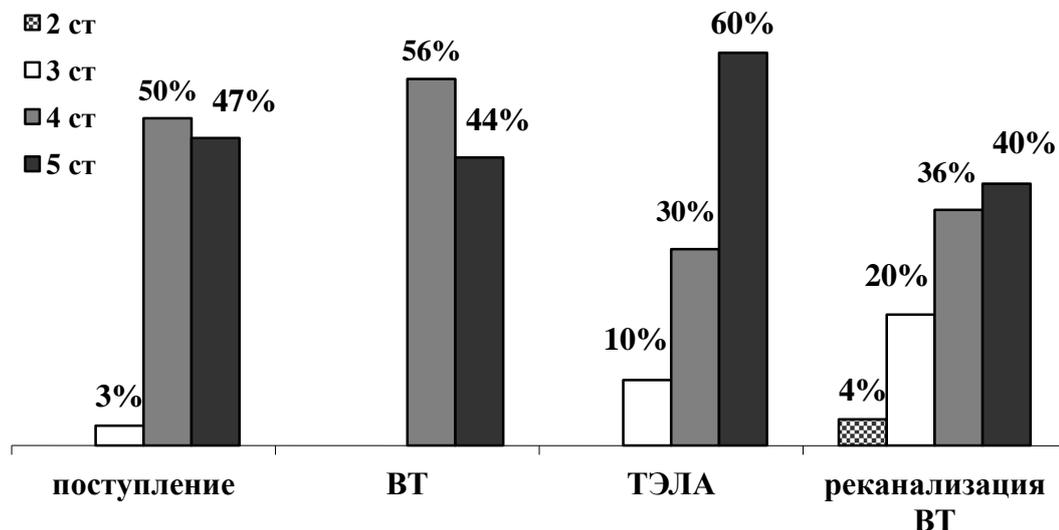


Рисунок 16. Тяжесть нарушений двигательных функций по САШ в различные сроки венозного тромбообразования ($p>0,05$)

Развитие ОВТ и ТЭЛА происходило на фоне прогрессирования СПОН ($p<0,05$) (рисунок 17).

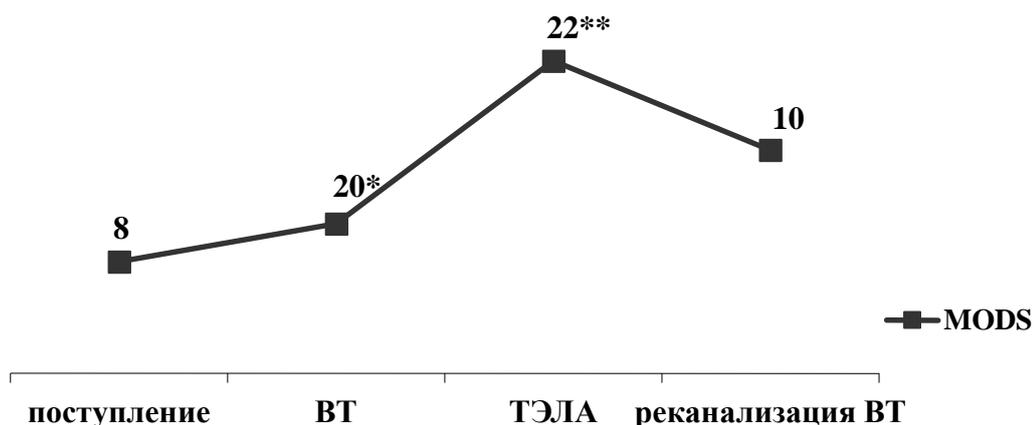


Рисунок 17. Динамика СПОН в подгруппе пациентов с ВТЭО (* $p<0,05$ на момент развития ОВТ относительно времени поступления; ** $p<0,05$ на момент развития ТЭЛА относительно времени поступления)

В подгруппе пациентов без ВТЭО на «вероятные» сутки развития ОВТ НПВ тяжесть нарушений двигательных функций по САШ была прежней относительно времени поступления ($p < 0,05$) (рисунок 18).

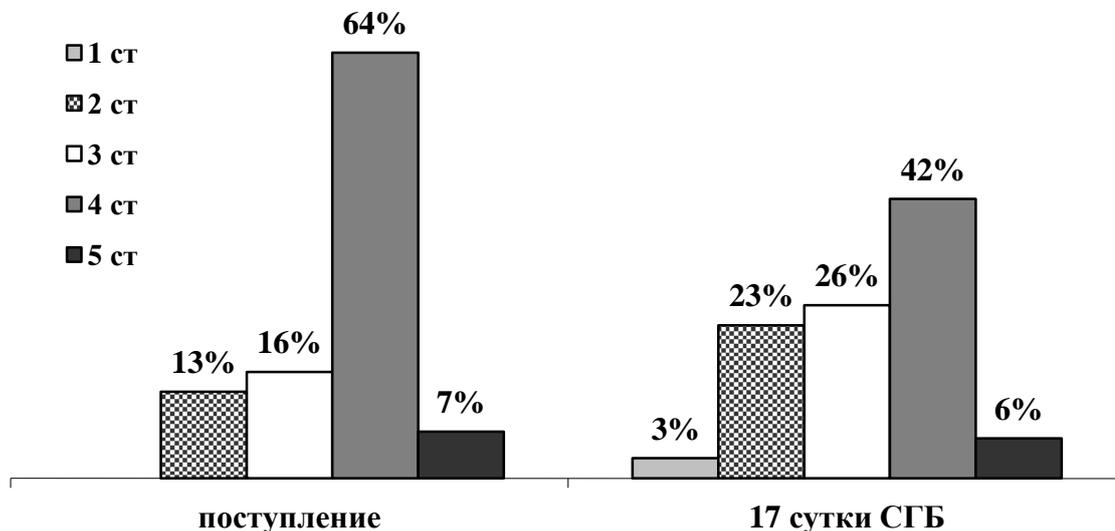


Рисунок 18. Стадии нарушений двигательных функций по САШ в различные сроки СГБ

В подгруппе с ВТЭО СПОН имел место у 56% пациентов ($n=19$), в подгруппе без ВТЭО только у 10% ($n=3$) ($p=0,0003$).

Таким образом, значимыми факторами риска ВТЭО у пациентов с СГБ являются: тяжелое течение заболевания, требующее проведения ИВЛ (5 стадия по САШ), постельный режим свыше 3-х суток, инфекционные осложнения, наличие катетера в центральной вене, возраст старше 40 лет. Развитие ВТЭО также происходит на фоне прогрессирования СПОН ($p < 0,05$)²⁶⁸.

ГЛАВА 5
ВЕНОЗНОЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОРЕОЛОГИИ И ГЕМОСТАЗА У
ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИНСУЛЬТА
(проспективное исследование III)

С целью выявления нарушений в системе гемореологии и гемостаза у пациентов с тяжелым течением инсульта, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для обеспечения персонализированной профилактики и лечения ВТЭО, были поставлены следующие задачи:

1. Выявить «гемостазиологические» предикторы развития ВТЭО, в том числе вклад тромбофилических состояний (гипергомоцистеинемии и антифосфолипидного синдрома), у пациентов с различным характером, локализацией и степенью тяжести инсульта.
2. Оценить изменения функционального состояния системы гемореологии и гемостаза в процессе венозного тромбообразования на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.
3. Определить диагностическую и прогностическую значимость D-димера как маркера развития ВТЭО в ранние сроки ОНМК.

Проведено сравнительное исследование ряда показателей гемореологии и гемостаза, а также уровней гомоцистеина и антител к кардиолипину Ig G в ранние сроки ОНМК между двумя группами пациентов проспективного анализа, сопоставимых между собой по полу, возрасту, характеру и локализации ОНМК: с ВТЭО и без ВТЭО (таблица 32).

**Таблица 32 - Сравнительная характеристика
групп пациентов с ВТЭО и без ВТЭО**

Критерии		Группа с ВТЭО (n=82)	Группа без ВТЭО (n=66)	<i>p</i>
Пол		мужчины 63,4%; (n=52) женщины 36,6%; (n=30)	мужчины 63,6% (n=42) женщины 36,4% (n=24)	0,977
Средний возраст (лет)		54,8±9,7 (Me=55 [LQ-23, UQ-77])	55,7±8,1 (Me=56 [LQ-34, UQ-71])	0,395
Характер инсульта	геморрагический	35,4%; (n=29)	21,2%; (n=14)	0,059
	ишемический	64,4%; (n=53)	78,8%; (n=52)	0,059
Локализация инсульта	супратенториальная	87,8%; (n=72)	93,9%; (n=62)	0,2
	субтенториальная	12,2%; (n=10)	6,1%; (n=4)	0,2
Степень тяжести инсульта (по шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	12,2%; (n=10)	34,8%; (n=23)	0,0007
	умеренная (8-16 баллов)	30,5%; (n=25)	34,8%; (n=23)	<i>p</i> >0,05
	тяжелая (>16 баллов)	57,3%; (n=47)	30,4%; (n=20)	0,0007

Как видно из представленной таблицы, группа пациентов, у которых впоследствии развились ВТЭО, исходно имела большее количество пациентов с тяжелым инсультом и меньшее - с легкой степенью тяжести ОНМК (*p*=0,0007).

При анализе изменений показателей гемореологии и гемостаза в ранние сроки ОНМК (в первые 48 часов) независимо от его характера выявлено, что в обеих группах по сравнению с нормой повышены уровни фактора Виллебранда (VWF), фибриногена (ФГ), тромбоспондина-1 (TSP1), VIII ФС и снижены показатели фибринолитической активности и индекса фибринолиза по сравнению с референсными значениями. При этом, в группе с ВТЭО по сравнению с группой без ВТЭО, достоверно повышены уровни VWF (*p*=0,000003), TSP1 (*p*=0,0056), антитромбина III (АТIII) (*p*=0,035), IX ФС (*p*=0,00031) и снижен уровень тканевого активатора плазминогена (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 33 - 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)	<i>p</i>
Гемореологические характеристики			
Гематокрит, % (норма 35-45%)	39,8±4,7	42,4±5,5	0,186
Фибриноген (ФГ), г/л (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

Продолжение таблицы 33

Показатели, среднее значение	Группа с ВТЭО (n=82)	Группа без ВТЭО (n=66)	<i>p</i>
Антикоагулянты (противосвертывающая система)			
Антитромбин 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			
Плазминоген (Pg), % (норма 73-126%)	98,7±7,5	95,9±6,1	0,141
Плазмин-ингибитор, % (норма 89-112%)	115,8±12,7	116,8±13,6	0,822
Ингибитор активатора плазминогена (РАI -I), Ед/мл (норма 1-7 ед/мл)	3,0±0,8	2,8±0,64	0,820
Тканевой активатор плазминогена (tPA), 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.

С целью наглядной визуализации полученные результаты отражены на диаграммах, построение которых производилось 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 7,3 нг/мл, $p=0,045$). В обеих группах выявлено увеличение фибриногена, VIII ФС (214% и 220% соответственно) без достоверно значимых различий между группами ($p>0,05$) (рисунок 19).

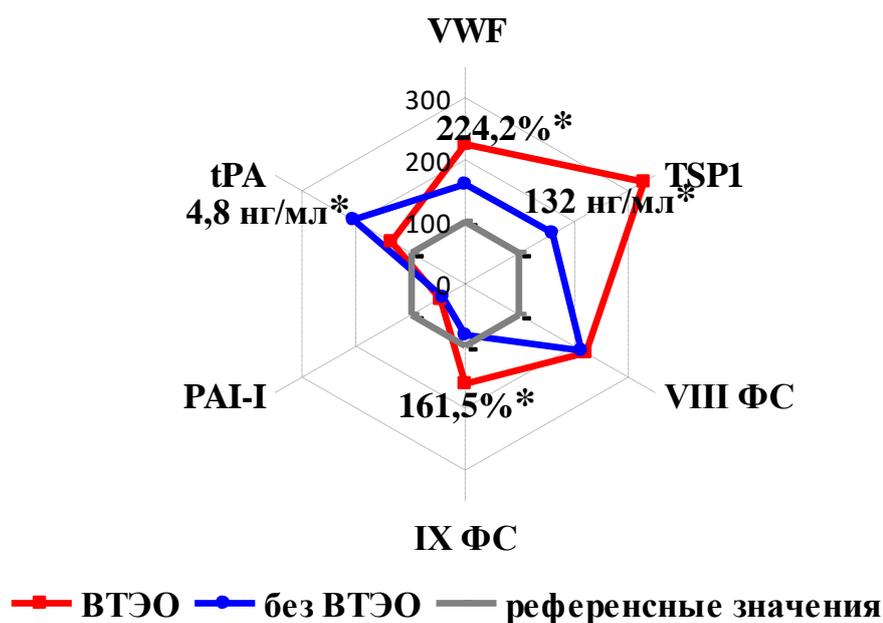


Рисунок 19. Показатели гемореологии и гемостаза в ранние сроки ишемического инсульта (* $p<0,05$)

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 20).

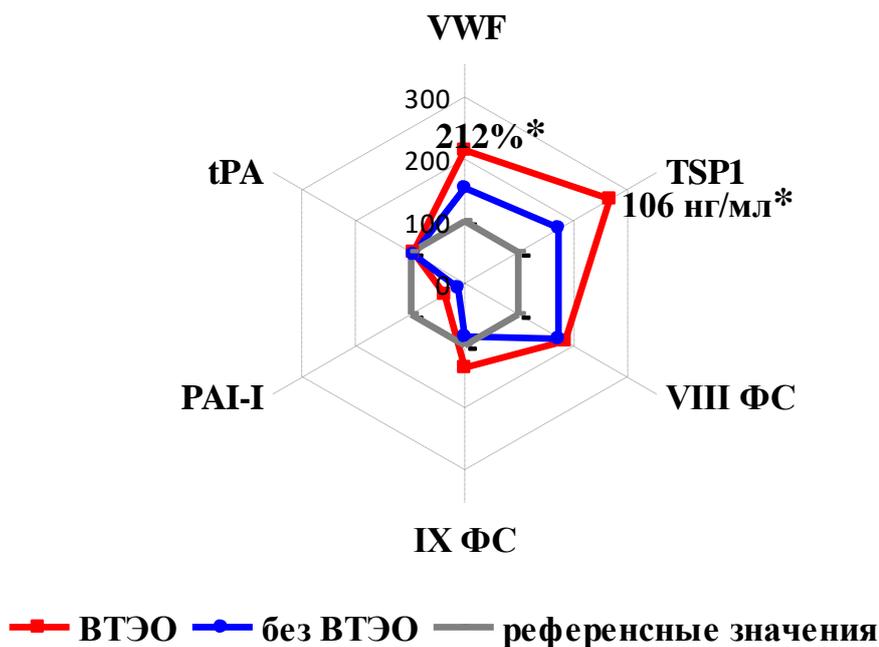


Рисунок 20. Показатели гемостаза и гемостаза в ранние сроки геморрагического инсульта (* $p < 0,05$)

При супратенториальной локализации инсульта в обеих группах наблюдалось повышение уровня фибриногена, vWF, TSP1, VIII ФС. При сравнительном анализе уровня VWF между группами имело место достоверное его увеличение в 1,8 раза в группе с ВТЭО относительно группы без ВТЭО 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 21).

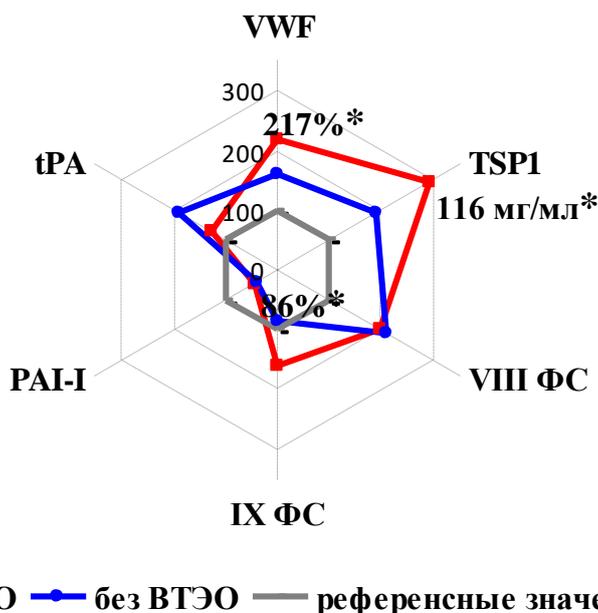


Рисунок 21. Показатели гемореологии и гемостаза в ранние сроки при супратенториальной локализации инсульта (* $p < 0,05$)

При субтенториальной локализации инсульта у пациентов обеих групп выявлено повышение VWF до 234% (в группе с VTЭО в 2 раза, достоверно больше чем в группе без VTЭО ($p = 0,035$)), повышение TSP1 до 154 нг/мл, фибриногена, VIII ФС, ($p > 0,05$) (рисунок 22).

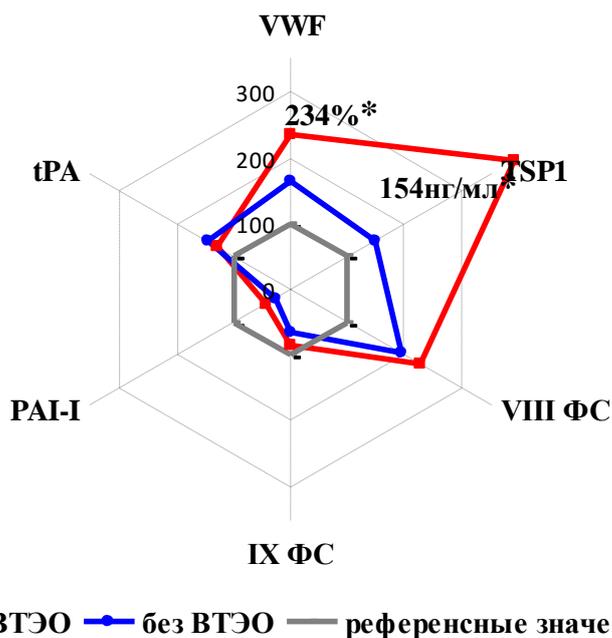


Рисунок 22. Показатели гемореологии и гемостаза в ранние сроки при субтенториальной локализации инсульта (* $p < 0,05$)

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 соответственно от уровней 172%, 83 нг/мл и 125% соответственно, могут служить «гемостазиологическими» предикторами развития ВТЭО (рисунок 23).

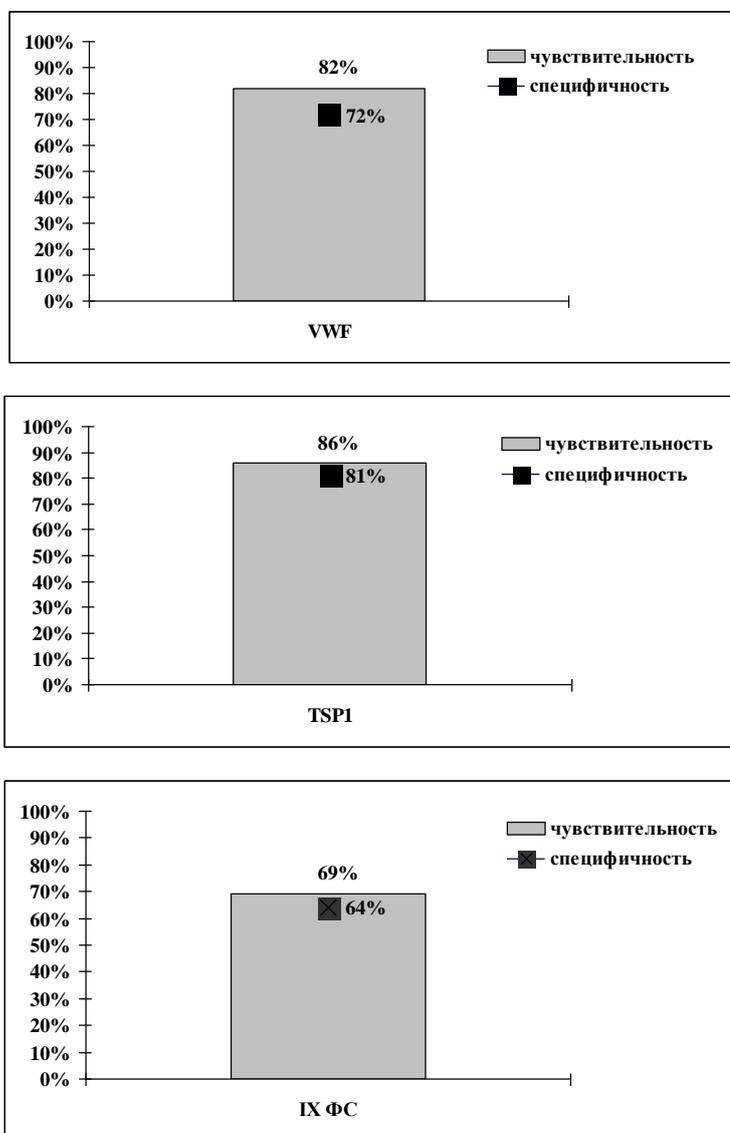


Рисунок 23. Чувствительность и специфичность VWF, TSP1, IX ФС.

В группе пациентов с ВТЭО независимо от тяжести инсульта в его ранние сроки установлено повышение фибриногена, VWF, TSP1, VIII ФС ($p>0,05$). 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% может быть "гемостазиологическим" предиктором развития ВТЭО (ROC-анализ, рисунок 24). 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 25).

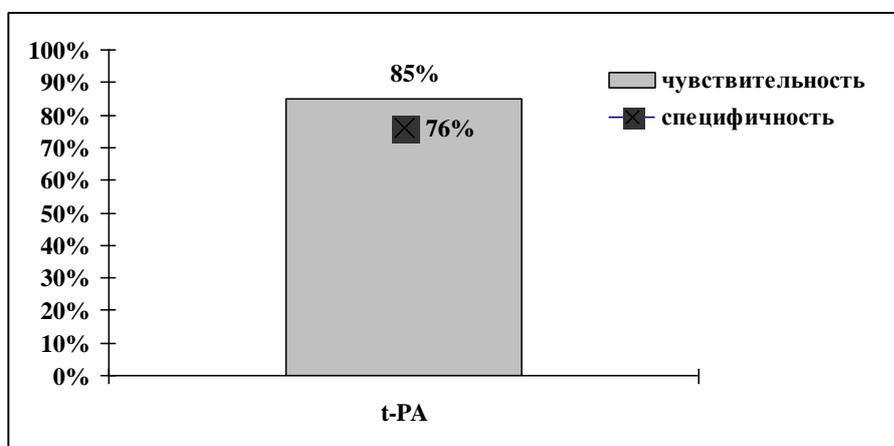


Рисунок 24. Чувствительность и специфичность tPA.

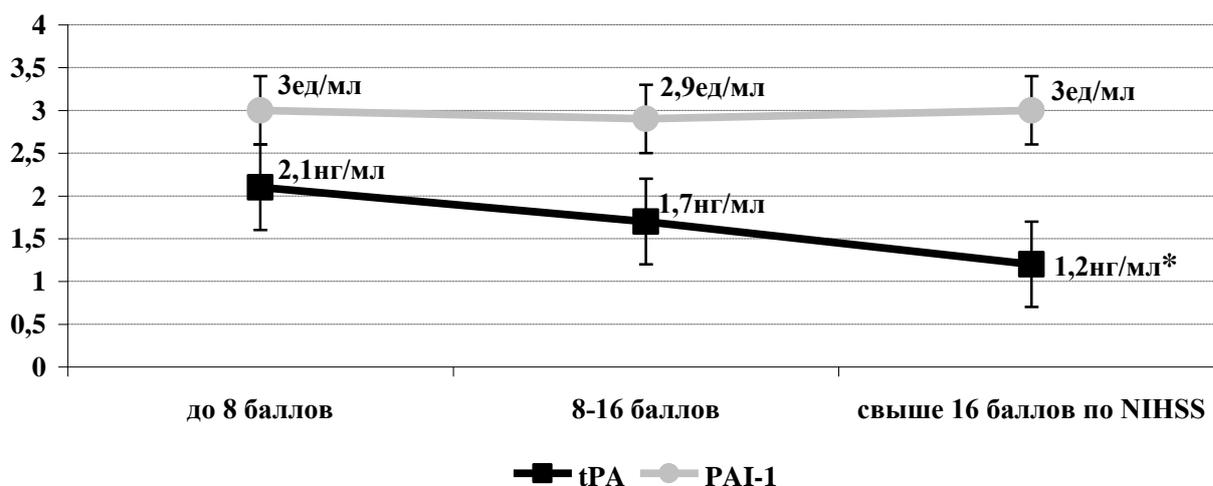


Рисунок 25. Зависимость уровней tPA и PAI-I от тяжести инсульта (* $p<0,05$ по сравнению с инсультом легкой и умеренной степени).

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 фибриногена ($p=0,025$), плазмин-ингибитора ($p=0,00928$) и снижение индекса фибринолиза до 0,2 ($p=0,029$), плазминогена 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 tРА 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 26).

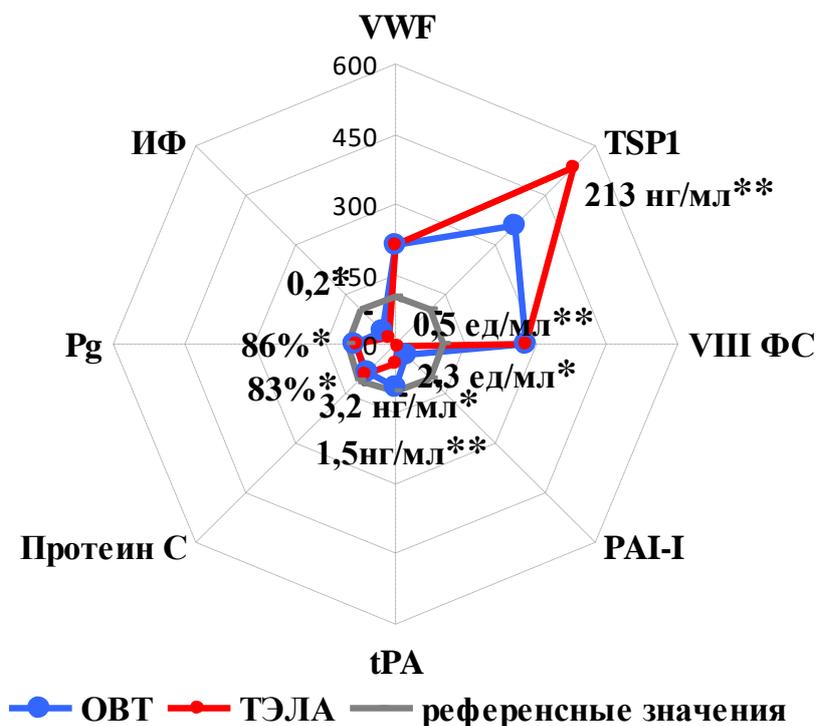


Рисунок 26. Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при ишемическом инсульте (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 часа инсульта, ** $p < 0,05$ по сравнению как с первыми 48 часами ОНМК, так и с развитием ОВТ НПВ)

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 ($p=0,008$), фибриногена ($p=0,007$), активности VIII ФС до 277% ($p=0,001$) и IX ФС ($p=0,00285$), АЧТВ ($p=0,0097$), снижение индекса фибринолиза до 0,2 ($p=0,00986$). К моменту развития ТЭЛА относительно как первых 48 часов ОНМК так и 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 27).

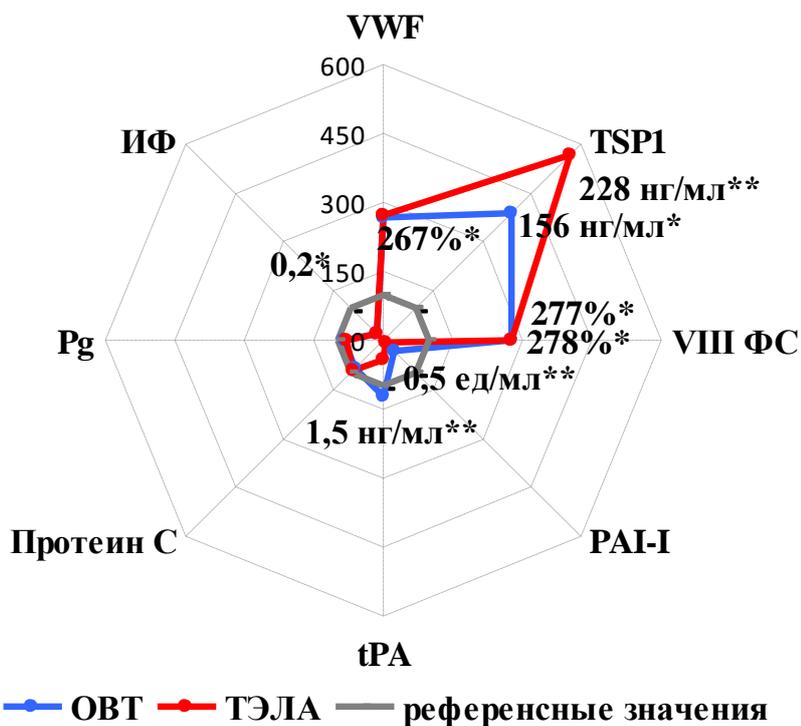


Рисунок 27. Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при геморрагическом инсульте (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 часа инсульта, ** $p < 0,05$ по сравнению как с первыми 48 часами ОНМК, так и временем развития ОВТ НПВ)

Для уточнения значимости вышеописанных изменений гемостаза в генезе ВТЭО, нами были проанализированы показатели гемостаза 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 меньшее, 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 плазминогена ($p=0,542$), 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 индекс фибринолиза ($p=0,042$). Отмечается также уменьшение активности антикоагулянтов – протеина С ($p=0,044$) и S ($p=0,014$) (таблица 34) рисунок 28.

Таблица 34 - Функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза в динамике инсульта у пациентов без ВТЭО

Показатели, среднее значение	Первые 48 часов ОНМК	10-е сутки ОНМК	р
Гемореологические характеристики			
Гематокрит, % (норма 35-45%)	42,4±2,5	37,1±3,3	0,502
Фибриноген, г/л (норма 2.220-4.000)	4,6±0,36	5,8±0,6	0,009
Адреналин -АГ% (норма 37-43%)	36,4±6,9	34,2±3,6	0,144
АДФ-АТ, % (норма 40-46%)	33,3±5,9	36,8±3,8	0,465
VWF, % (норма 61,3-117,5%)	158,8±15,8	199,1±19,4	0,0341
TSP1, нг/мл (норма <40 нг/мл)	69,2±3,8	99,3±7,7	0,00174
Проккоагулянты (свертывающая система)			
Протромбин, % (норма 50-150%)	84,7±8,0	90,4±9,1	0,109
V фактор свертывания, % (норма 50-150%)	128,1±17,5	125,9±29,2	0,764
VII ФС, % (норма 50-150%)	97,8±10,7	104,2±16,0	0,155
VIII ФС, % (норма 50-150%)	205,8±23,3	263,4±25,3	0,026
IX ФС, % (норма 50-150%)	83,7±8,6	89,4±8,8	0,275
X ФС, % (норма 50-150%)	82,7±9,4	90,7±11,9	0,112
XII ФС, % (норма 50-150%)	106,3±11,0	105,9±16,6	0,124
ПТИ, % (норма 70-130%)	72,6±8,7	75±5,6	0,562
Время свертывания по Ли-Уайту, мин (норма 4-8 мин)	10,7±1,4	10,2±1,1	0,386
Ретракция кровяного сгустка, % (норма 44-68%)	46,4±3,6	51,7±4,6	0,834
МНО (норма 0.800-1.140)	1,2±0,12	1,2±0,12	0.564
АЧТВ, сек (норма 24-35 сек)	29,2±3,3	36,8±5,7	0,136

Продолжение таблицы 34

Показатели, среднее значение	Первые 48 часов ОНМК	10-е сутки ОНМК	p
Антикоагулянты (противосвертывающая система)			
АТ III, % (норма 71-115%)	88,2±8,2	104±10,6	0,082
Протеин С, % (норма 69-115%)	109,1±10,4	83,3±9,5	0,044
Протеин S, % (норма 70-110%)	109,4±12,2	85,6±21,3	0,014
Система фибринолиза			
Плазминоген (Pg), % (норма 73-126%)	95,9±6,1	85,6±16	0,542
Плазмин-ингибитор, % (норма 89-112%)	116,8±13,6	124,7±16,8	0,548
РАI -I, ед/мл (норма 1-7 ед/мл)	2,8±0,24	2,3±0,13	0,574
tPA, нг/мл (норма 3,5-6 нг/мл)	6,4±0,51	4,2±0,29	0,024
Фибринолитическая активность, % (норма 14-16%)	9,2±0,6	6,5±0,7	0,127
Индекс фибринолиза (ИФ) (норма 0,8-1,2)	0,4±0,02	0,2±0,01	0,042

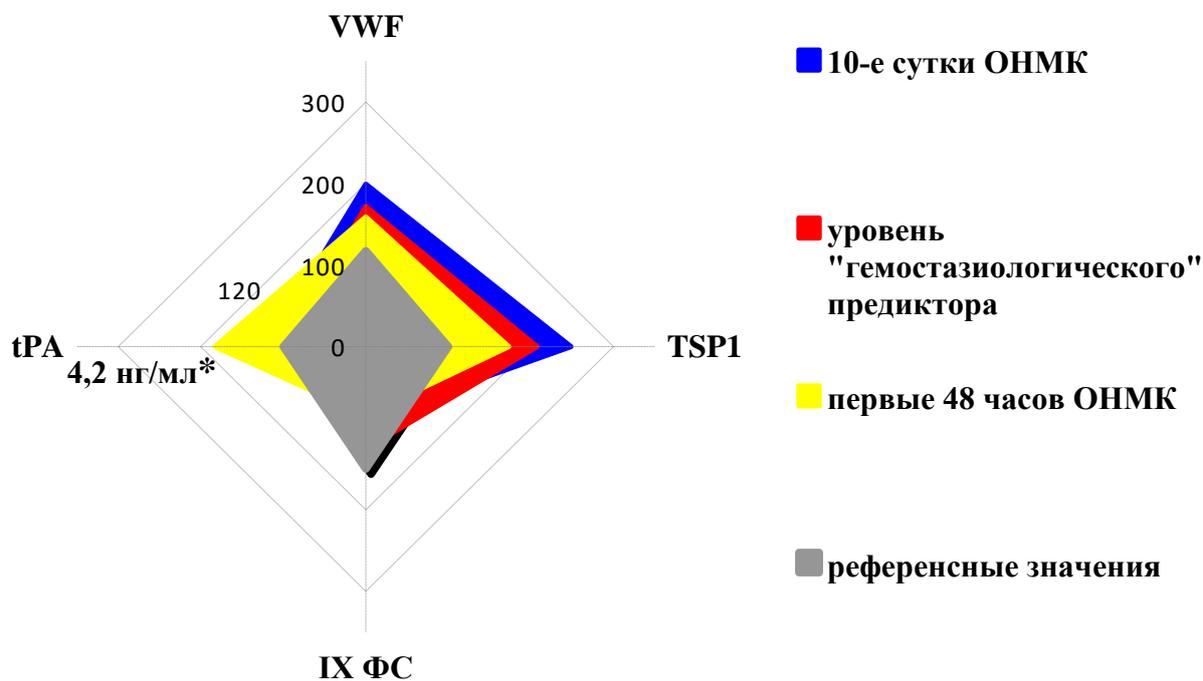


Рисунок 28. Параметры системы гемореологии и гемостаза в динамике инсульта у пациентов без ВТЭО (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 часа инсульта)

Многочисленные результаты научных работ в различных областях медицины неоднократно приписывали важную предикторную роль в артериальном тромбообразовании D-димеру. При этом надо отметить, что большая часть исследований этого показателя была проведена качественным методом.

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 35).

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 35).

Таблица 35 - 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

В ранние сроки инсульта у двух третей пациентов уровень D-димера в плазме крови соответствовал референсному значению, т.е не превышал 300 нг/мл, в том числе и в группе пациентов, у которых впоследствии возникли ВТЭО. У одной трети пациентов отмечено повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл без последующего развития ВТЭО. На момент диагностики ВТЭО (или средние сроки их развития) повышение этого показателя выявлено в обеих группах пациентов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что «гемостазиологическими» предикторами развития ВТЭО у пациентов с различным характером, локализацией и степенью тяжести инсульта могут служить совокупное повышение уровней:

- фактора фон Виллебранда от 172%,
- тромбоспондина - 1 от 83 нг/мл,
- активности IX фактора свертывания от 125%,
- а при тяжелом инсульте и снижении уровня тканевого активатора плазминогена ниже 1,7 нг/мл при неизменном уровне ингибитора активатора плазминогена²⁶⁷.

У пациентов с ВТЭО в ранние сроки ОНМК принципиальной разницы в функциональном состоянии системы гемореологии и гемостаза в зависимости от характера инсульта не выявлено. В дальнейшем, несмотря на антитромботическую, и в первую очередь, антикоагулянтную терапию, как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте отмечается нарастание протромбогенного состояния, что также и ранее было показано в работах сотрудников нашего Центра ⁴⁴. Более «выраженные» изменения в системе гемореологии и гемостаза выявлены при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом: одновременно с развитием прокоагулянтного состояния наблюдается депрессия фибринолиза и недостаточность противосвертывающей системы. При геморрагическом же инсульте фибринолиз угнетен в меньшей степени, а параметры противосвертывающей системы и вовсе не меняются. С ранних сроков инсульта и во время всего острого периода, VWF и TSP1 остаются высокими, больше при геморрагическом инсульте. Таким образом, тотальная «гемостазиологическая» недостаточность, в том числе недостаточный антикоагулянтный «ответ» и выраженная эндотелиальная дисфункция также способствуют реализации ВТЭО.

Напротив, у пациентов без ВТЭО на протяжении всего острого периода инсульта наблюдается «сохранность» как свертывающей, так и противосвертывающей систем и относительная «сохранность» системы фибринолиза, выражающаяся в стабильных (относительно ранних сроков ОНМК) уровнях плазминогена, плазмин-ингибитора, PAI-I и, главное, tPA и общей фибринолитической активности.

Развитие ТЭЛА независимо от характера инсульта характеризуется следующими особенностями гемостаза: достоверным по сравнению с исходными значениями повышением уровня TSP1 в 1,6 раза и снижением уровня tPA и его ингибитора PAI-I в 3 раза, что свидетельствует не только об истощении фибринолиза, но и о выраженной эндотелиальной дисфункции.

Полученные в работе результаты говорят о том, что уровень D-димера в плазме крови не может служить прогностическим критерием развития венозных

тромбоэмболических осложнений, хотя и является неспецифичным маркером артериального тромбообразования. Референсное значение D-димера не позволяет исключить диагноз ВТЭО у четверти пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Изменения маркеров тромбофилии (таких как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром) также не вносят вклад в развитие ВТЭО у данной категории пациентов.

ГЛАВА 6
КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ВЕНОЗНОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ
В СИСТЕМЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ
(проспективное исследование IV)

Цель исследования: Определение клинико-ультразвуковых особенностей венозного тромбообразования в системе нижней полой вены на фоне разработанного протокола профилактики и дополнительного использования роботизированной механотерапии у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Изучение клинических проявлений, локализации и распространенности тромбозов в системе нижней полой вены в динамике острых нарушений мозгового кровообращения и синдрома Гийена-Барре при профилактике ВТЭО по протоколу.
2. Установление сроков развития острых венозных тромбозов в системе НПВ с целью проведения необходимого объема и сроков ультразвукового исследования вен системы нижней полой вены у неврологических пациентов в критических состояниях.
3. Оценка влияния роботизированной механотерапии на образование и динамику тромбозов в системе нижней полой вены у пациентов с инсультом, находящихся в ОАРИТ.

6.1. Острые нарушения мозгового кровообращения

6.1.1. Клинические проявления венозного тромбоза

В соответствии с классификацией CEAP у 60 % (n=35) пациентов с ОВТ НПВ, получавших стандартную профилактику ВТЭО клинические проявления

хронической венозной патологии отсутствовали (класс C_0), у 30% ($n=18$) выявлены признаки, соответствующие классу C_1 , а у 10% ($n=6$) – классу C_2 .

У большинства пациентов (95%, $n=66$) ОВТ не сопровождалась местными проявлениями острой венозной патологии. Только у 5% ($n=3$) наблюдались остро развившиеся отечно-инфильтративные изменения мягких тканей нижних конечностей²⁶¹.

6.1.2. Первичные тромбозы

При проведении динамического ЦДС вен системы НПВ первичные тромбозы были диагностированы у 69 из 123 (56%) пациентов, которым проводилась профилактикой ВТЭО по протоколу, в среднем на $10,5 \pm 2,1$ ($Me=10$ [LQ-2, UQ-14]) сутки ОНМК. Из них примерно у половины пациентов (48%, $n=33$) тромбозы выявлены на первой неделе инсульта, т.е. в острейший период, у 41% - на протяжении 2-3 недели ОНМК, а у каждого десятого пациента – после 21 суток, т.е. в ранний восстановительный период (рисунок 29). У 69% ($n=41$) пациентов первичный ОВТ выявлен на стороне двигательных нарушений ($p < 0,05$)^{275,279}.

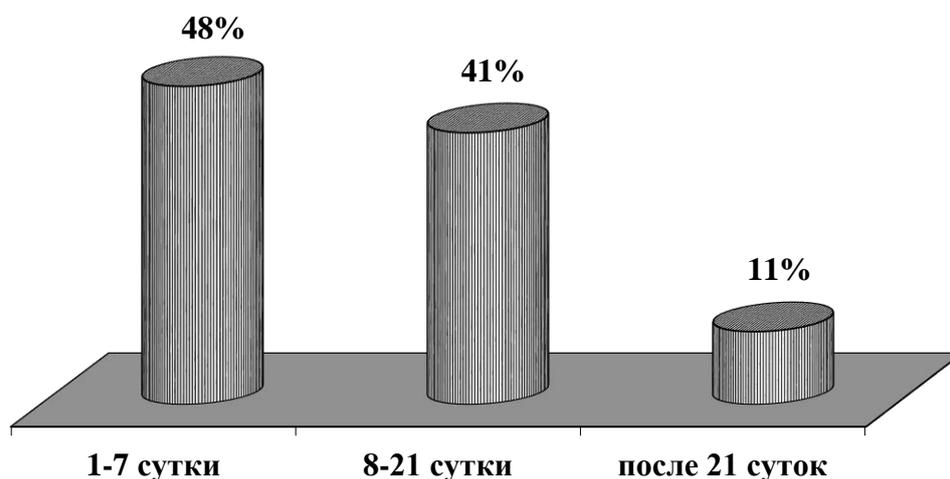


Рисунок 29. Сроки развития первичных ОВТ в системе НПВ

Анализ первичных ОВТ проведен в соответствии с классификацией^{10, 21, 38, 49,119}: по локализации, характеру и давности развития. Отдельно проанализированы флотирующие тромбозы.

Установлено, что у половины пациентов (49%) первичный ОВТ был изолированным, т.е. тромботические массы локализовались только в одной вене. У другой половины (51%) – сочетанным (тромбоз имел место в нескольких венах)²⁸¹. Изолированный тромбоз практически во всех случаях (n=28) был локализован в глубоких венах нижних конечностей примерно с одинаковой частотой как в магистральных венах голени (задних большеберцовых (ЗББВ) и малоберцовых (МБВ)) - 13 случаев, так и в суральных венах (камбаловидных (КВ) и медиальных икроножных (МИВ)) – 13 случаев (рисунок 30). В одном случае выявлен пристеночный гипоехогенный тромбоз в поверхностной бедренной вене. Чаще всего – у 80% пациентов - изолированный тромбоз диагностирован на стороне двигательного дефицита ($p < 0,05$).

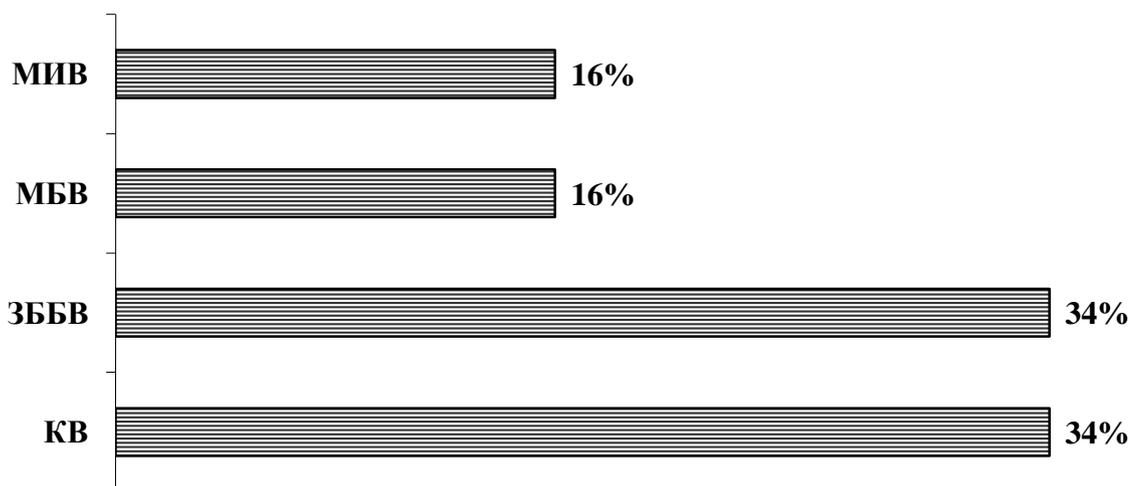


Рисунок 30. Изолированные дистальные тромбозы (ЗББВ – задние большеберцовые вены, МБВ – малоберцовые вены, КВ – камбаловидные вены, МИВ – медиальные икроножные вены)

К окончанию острого периода инсульта у 65% (n=19) пациентов отмечена реканализация первичного изолированного ОВТ, а у 25% (n=7) его прогрессирование с вовлечением в процесс тромбообразования других глубоких вен нижних конечностей (n=4) или с развитием восходящего тромбоза (n=3). У 10% пациентов какой-либо динамики выявлено не было.

При наличии сочетанного тромбоза у некоторых пациентов диагностировано вовлечение в патологический процесс не только различных вен

глубокой венозной системы, но также и поверхностной (n=3). К 21 суткам ОНМК у 57% (n=17) пациентов произошла реканализация тромбозов, у 33% наблюдалась отрицательная динамика и прогрессирование тромбозов, у 10% какой-либо динамики не отмечено.

Тромбозы в глубокой венозной системе (ТГВ) имели место у 59 из 69 пациентов (85%) с ОВТ²⁸². По локализации ОВТ в глубоких венах нижних конечностей практически все ТГВ (95%, n=55) были дистальными, т.е. локализовались в венах ниже щели коленного сустава. Выявлено поражение всех основных четырех парных вен голени: ЗББВ, МБВ, КВ и МИВ. Первое место по частоте формирования дистальных тромбозов заняли камбаловидные вены – 35% случаев ($p < 0,05$)²⁸³. Передние большеберцовые и латеральные икроножные вены голени не вовлекались в процесс тромбообразования ни в одном случае. Распределение дистальных тромбозов представлено на рисунке 31.

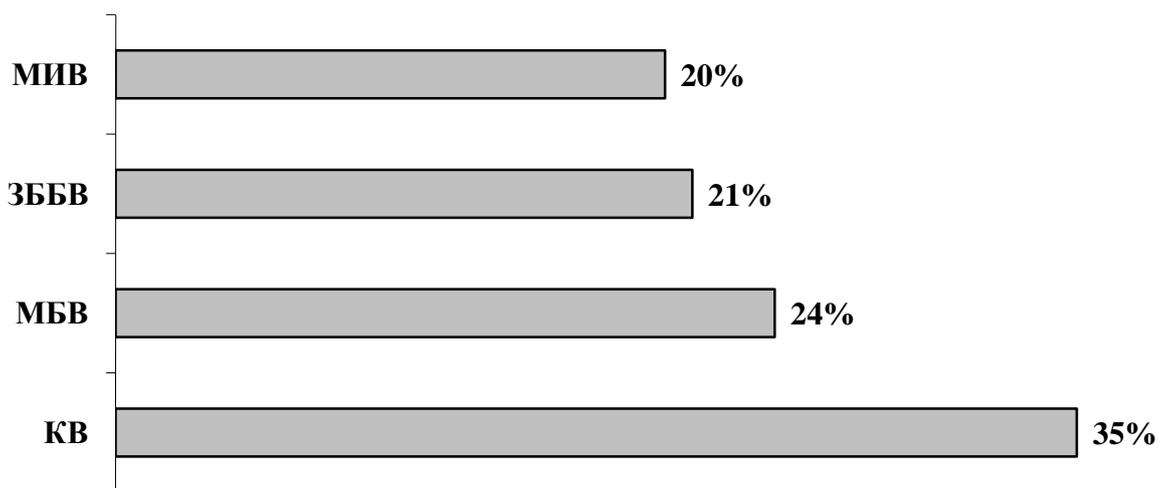


Рисунок 31. Дистальные тромбозы в глубокой венозной системе (ЗББВ – задние большеберцовые вены, МБВ – малоберцовые вены, КВ – камбаловидные вены, МИВ – медиальные икроножные вены)

У 22% (n=13) пациентов первичный ОВТ был проксимальным (локализовался выше щели коленного сустава), и чаще был локализован в бедренно-подколенном сегменте (n=11), чем в илиокавальном (n=2) ($p < 0,05$). Тромбоз подколенной вены имел место в 8 случаях, в глубокой вене бедра и

общей бедренной вене в 3 случаях соответственно, в поверхностной бедренной вене в 1 случае.

По характеру, структуре и эхогенности ТГВ голени были:

- КВ – преимущественно окклюзивные, гетерогенные, как гипоэхогенные так и средней эхогенности;
- МБВ – с одинаковой частотой как окклюзивные так и неокклюзивные, преимущественно средней эхогенности, гомогенные;
- ЗББВ – как окклюзивные так и неокклюзивные, средней эхогенности;
- МИВ – преимущественно окклюзивные, как гетерогенные так и гомогенные.

6.1.3. Флотирующие тромбы

Из 69 пациентов с ОВТ у 25% (n=15) при динамическом ЦДС вен нижних конечностей выявлено 17 флотирующих тромбов (ФТ). На этапе диагностики первичного ОВТ ультразвуковые признаки ФТ отмечены у 9 пациентов и у 6 - при последующих исследованиях. Достоверным ультразвуковым признаком ФТ при исследовании в В-режиме было наличие неокклюзивного тромба с единственной точкой фиксации в дистальном отделе, а при исследовании в режиме ЦДК – выявление «симптома кольца» - концентрического кровотока вокруг тромба, что соответствовало единственной точке фиксации тромба в дистальном отделе (рисунок 32).

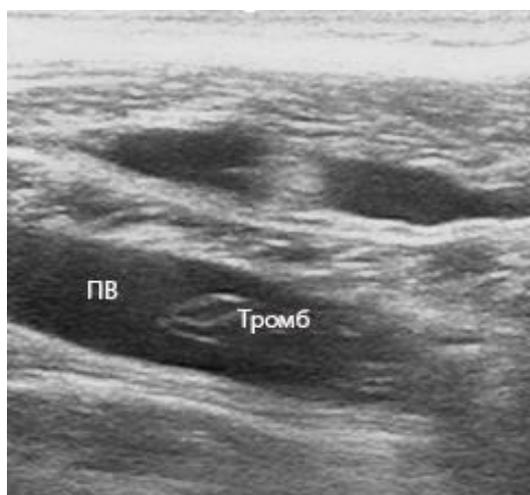


Рисунок 32. Изображение флотирующего тромба в В-режиме

При анализе развития частоты ФТ в зависимости от характера ОНМК и степени тяжести неврологических нарушений (по шкале NIHSS) статистически значимых различий между пациентами с ишемическим и геморрагическим инсультом не выявлено ($p > 0,05$). ФТ достоверно чаще развивались при наиболее тяжелом течении инсульта ($p < 0,05$)^{284, 288}.

ФТ чаще диагностировались на 12 сутки ОНМК, практически во всех случаях ($n=16$) - в глубоких венах нижних конечностей. У одной пациентки при первичном обследовании был выявлен флотирующий тромб в большой подкожной вене, а в более поздние сроки – в глубокой вене бедра (клиническое наблюдение № 1).

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка У., 70 лет, находилась на лечении в ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «Повторное кровоизлияние в правом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство. Артериальная гипертензия. Сахарный диабет II типа, декомпенсация. Двусторонний кокс- и гонартроз».

При поступлении (7 сутки ОНМК) состояние тяжелое, АРАСНЕ II 22 балла, MODS 20 баллов. Пастозность и трофические нарушения голени. Дыхание самостоятельное, ЧД 24 в мин. Аускультативно - везикулярное, равномерно проводится над всеми легочными полями. АД 170/90 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 86 в мин. Диурез адекватный. Гликемия 12,4 ммоль/л.

В неврологическом статусе: Оглушение, ШКГ 13 баллов. NIHSS 18 баллов. Ригидность затылочных мышц +2 см. Зрачки D>S, фотореакции живые. Сглажена левая носогубная складка. Легкий парез в левой руке. В ногах объем движений и мышечную силу оценить не представляется возможным из-за кокс- и гонартроза. Синдром Бабинского слева.

При проведении МРТ головного мозга выявлено подострое лобарное кровоизлияние в правом полушарии головного мозга объемом 16 см³, с прорывом крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство.

В первые сутки пребывания в ОАРИТ состояние пациентки внезапно ухудшилось в связи с увеличением объема гематомы до 25 см³ и смещением срединных структур головного мозга на 6 мм. Уровень сознания снизился до комы (ШКГ 7 баллов), появились клинико-лабораторные признаки дыхательной недостаточности – начато проведение ИВЛ. NIHSS 24 балла, MODS 24 балла.

При выполнении ЦДС вен нижних конечностей выявлены: острый флотирующий тромб в стволе большой подкожной вены справа (рисунок 33), острые тромбозы МБВ, ЗББВ и КВ голени справа, острые тромбозы МБВ и КВ голени слева.

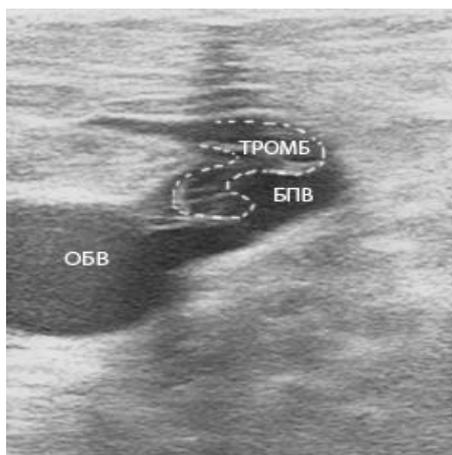


Рисунок 33. Изображение флотировавшего тромба в стволе большой подкожной вены

Проведена операция кроссэктомии (Троянова-Тренделенбурга) справа. Через сутки после оперативного вмешательства (9 сутки ОНМК) начато введение НМК в лечебной дозе. Несмотря на это, еще через 7 суток у пациентки диагностирован острый флотировавший тромбоз в общей бедренной вене слева (рисунок 34), ранее выявленные тромбозы с признаками организации и частичной реканализации. Пациентке был установлен каво-фильтр TrapEase.

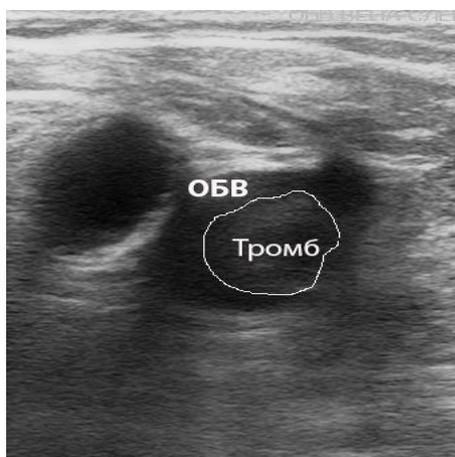


Рисунок 34. Изображение флотировавшего тромба в общей бедренной вене

Несмотря на проведение всех необходимых мероприятий по интенсивной терапии и реанимационной помощи, на 88 сутки ОНМК наступил летальный исход, причиной которого явилась сердечно-легочная недостаточность.

Таким образом, у пациентки с тяжелым инсультом в отсутствии профилактики ВТЭО на 7 сутки ОНМК развился острый флотировавший тромбоз в поверхностной венозной системе, что явилось показанием для оперативного вмешательства с целью профилактики ТЭЛА. Вероятно, предпосылками для возникновения второго флотировавшего тромба уже в глубокой венозной системе

послужили: ухудшение общего состояния пациентки со снижением уровня сознания до комы и необходимостью проведения ИВЛ, отсроченное назначение НМГ в послеоперационном периоде (в связи с наличием противопоказаний), а также наличие сопутствующей патологии – двустороннего кокс- и гонартроза.

Анализ локализации проксимальной границы ФТ представлен на рисунке 35. Как следует из диаграммы, в половине случаев (40%) проксимальная граница ФТ располагается в подколенной вене, в 18% случаев – в поверхностной бедренной вене, в 12% - в общей бедренной и наружной подвздошной, в 6% случаев – в глубоких венах голени, глубокой бедренной вене и большой подкожной венах²⁸⁹.

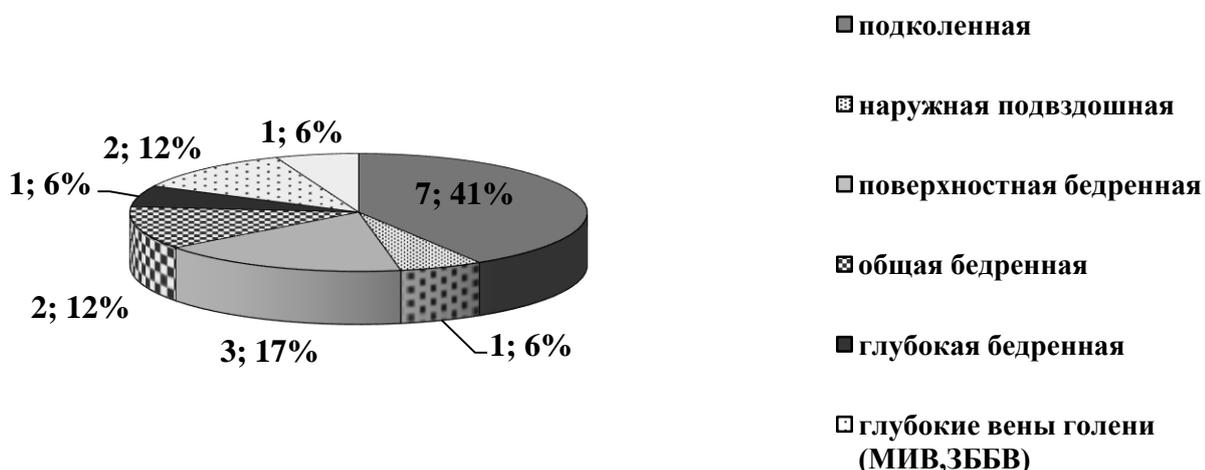


Рисунок 35. Локализация проксимальной границы флотирующих тромбов

Длина нефиксированного участка ФТ, выявленных у пациентов, составляла от 2 до 10 см.

В большинстве случаев (88%) источником ФТ являлись глубокие вены голени, в 2 случаях глубокая вена бедра и большая подкожная вена соответственно (рисунок 36).

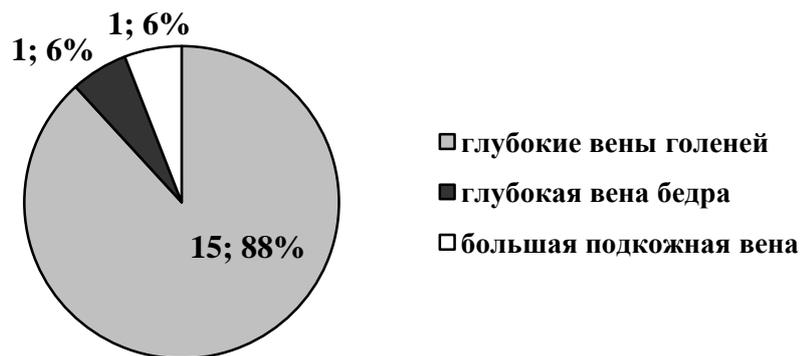


Рисунок 36. Источники флотирующих тромбов

При оценке эмбологенности ФТ в динамике эмболия имела место в 68 % (11) случаев, при этом эмболия в кава-фильтр в 7 случаях, в 3 случаях нефатальная ТЭЛА и в 1 – фатальная. Флотирующие тромботические массы фиксировались к сосудистой стенке в 10 случаях.

Анализ неэмбологенных тромбов показал, что из 5 тромбов проксимальная граница четырех была в подколенной вене.

Таким образом, при клинико-ультразвуковом обследовании 123 пациентов с инсультом, которым проведена профилактика ВТЭО по протоколу с использованием НМГ, у половины пациентов – 56% (n=69) выявлено развитие первичных ОВТ в системе НПВ преимущественно в острейший период – на второй неделе ОНМК (Me=10 [2, 14] сут). Выявлена особенность клинических проявлений ОВТ, заключающаяся в отсутствии у 95% (n=66) пациентов местных клинических признаков.

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) ($p < 0,05$)^{290, 302}.

Установлено, что у каждого четвертого пациента (25%) первичные ОВТ являются флотирующими, достоверно чаще развивающимися у наиболее тяжелых пациентов ($p < 0,05$). В большинстве случаев источниками ФТ являются глубокие вены голени, а проксимальная граница ФТ локализуется в подколенной вене. Только 2/3 ФТ являются эмбологенными.

К окончанию острого периода инсульта более половины венозных тромбозов находятся в стадии организации. У трети больных наблюдается прогрессирование венозного тромбоза с вовлечением в процесс тромбообразования других вен нижних конечностей и/или с развитием восходящего тромбоза. У 10% больных какой-либо динамики не отмечается.

6.2. Синдром Гийена-Барре

6.2.1. Клинические проявления венозного тромбоза

Из 65 пациентов с СГБ, в соответствии с классификацией СЕАР, признаки хронической венозной недостаточности имели место у 14% ($n=9$) и соответствовали классу C_1 в 11% случаев ($n=7$), классу C_2 – в 3% ($n=2$). У 56 пациентов (86%) проявления хронической венозной недостаточности отсутствовали – класс C_0 .

У большинства пациентов 91% ($n=31$) местные клинические проявления ОВТ отсутствовали. Только в одном случае отмечались отечность мягких тканей и гиперемия кожных покровов голени, сопровождавшиеся болевым синдромом. В этом случае при ЦДС выявлен сочетанный венозный тромбоз семи глубоких вен голени.

6.2.2. Первичные тромбозы

ОВТ НПВ были выявлены у 49% ($n=32$) пациентов на $17,1 \pm 2,9$ ($Me=17$ [LQ-6, UQ-38]) сутки СГБ, т.е. в период нарастания неврологической симптоматики. У 34% ($n=11$) пациентов ОВТ были изолированными и во всех случаях локализовались в глубокой венозной системе (рисунок 37). Количество тромбированных вен не превышало одной. Практически все изолированные

тромбозы были дистальными и только у одного пациента с СМФ, без двигательного дефицита имел место изолированный проксимальный неокклюзивный пристеночный тромбоз в илиокавальном сегменте.

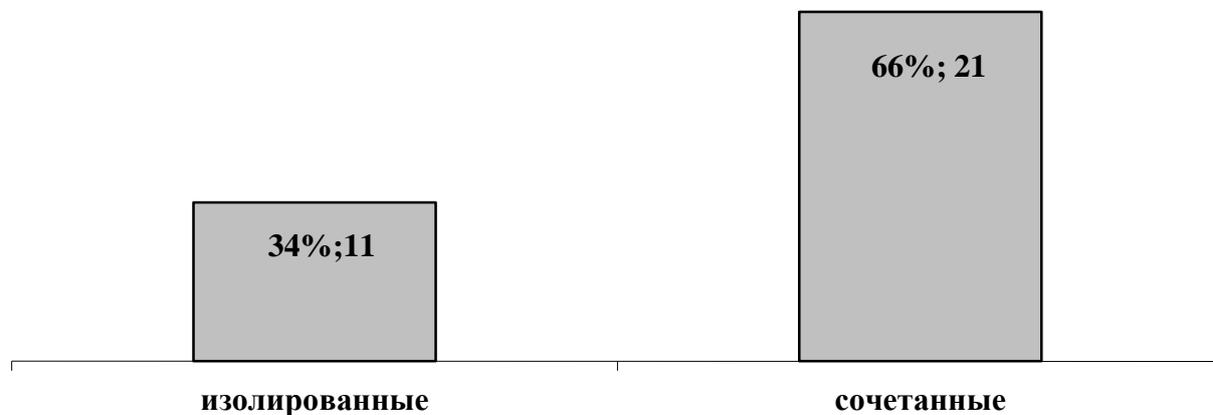


Рисунок 37. Локализация первичных венозных тромбозов у пациентов с СГБ

Наиболее часто дистальный венозный тромбоз выявлялся в камбаловидных венах – 6 случаев, в 3 случаях – в малых большеберцовых венах и в 1 случае – в задних большеберцовых. По характеру и эхогенности тромбозы были преимущественно окклюзивными и гипоэхогенными.

Реканализация первичного изолированного тромбоза наступила в 82% случаев в период стабилизации неврологической симптоматики (плато), на $25,1 \pm 1,7$ (Me=25 [LQ-18, UQ-30]) сутки СГБ. Только у 2-х пациентов наблюдалась отрицательная динамика в процессе венозного тромбообразования. В обоих случаях отмечено прогрессирование первичного дистального тромбоза с развитием флотирующих тромбов. Приводим клиническое наблюдение №.2.

Клиническое наблюдение №2

Пациент Б., 37 лет, находился на лечении в ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «Синдром Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), тяжелое течение с развитием дыхательных и бульбарных нарушений, тетрапареза. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Сепсис. Впервые выявленный сахарный диабет, 2 типа, инсулинопотребный».

При поступлении в ОАРИТ на 3 сутки заболевания состояние тяжелое. Дыхание самостоятельное, ЧД 30 в мин. ЖЕЛ 25,3% ДЖЕЛ. рН 7,38, рСО₂ 42,9 мм рт.ст., рО₂ 58,2 мм рт.ст., ВЕ 0, Нь О₂ 89,1. Аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах легких с 2-х сторон. АД 130/70 мм

рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 82 в мин. Диурез адекватный. Гликемия 10 ммоль/л.

В неврологическом статусе: сознание ясное, бульбарный синдром, вялый грубый тетрапарез - возможны минимальные движения в плечевых и тазобедренных суставах, сухожильная арефлексия, снижение всех видов глубокой чувствительности на кистях и стопах. САШ 5 ст.

В связи с развитием дыхательной недостаточности проведена интубация трахеи, начато проведение ИВЛ, патогенетическая (плазмаферез) и симптоматическая терапия, профилактика ВТЭО с использованием НМГ. Несмотря на проведение высокообъемного плазмафереза (курсовой объем удаленной плазмы 18000 мл), общее состояние оставалось тяжелым, в неврологическом статусе без положительной динамики. Течение заболевания осложнилось сепсисом, двусторонней нижнедолевой пневмонией, декомпенсацией сахарного диабета.

На 33 сутки СГБ при проведении динамического ЦДС вен нижних конечностей выявлен острый неокклюзивный тромбоз ЗББВ слева. Продолжено лечение низкомолекулярным гепарином в лечебной дозе, однако, на 37 сутки СГБ отмечена отрицательная динамика: в просвете еще одной ЗББВ и МИВ слева выявляются тромботические массы. На 44 сутки СГБ тромбозы распространились на подколенную вену, появились признаки флотации (рисунок 38). Величина флотирующего участка тромба 1,5 см, подвижность слабая.



Рисунок 38. Изображение флотирующего тромба в подколенной вене

На 53 сутки СГБ на фоне улучшения общего состояния и положительной динамики в неврологическом статусе тромботические массы в стадии организации, признаков флотации нет. На 100 сутки СГБ, для дальнейшего лечения, переведен в стационар по месту жительства.

Таким образом, у пациента с тяжелым течением СГБ, осложнившимся сепсисом и находившемся на длительной ИВЛ (90 суток), несмотря на применение НМГ в лечебной дозе наблюдалась отрицательная динамика течения венозного тромбоза.

У 66% (n=21) пациентов с СГБ первичные ОВТ были сочетанными, т.е. локализовались одновременно в нескольких венах. Количество тромбированных вен от 2-х до 5-ти. Во всех случаях это были дистальные тромбозы в глубокой венозной системе, в одном случае в сочетании с проксимальным флотирующим тромбозом в поверхностной бедренной вене и тромбозом подколенной вены. Наиболее часто дистальный тромбоз имел место в КВ – 15 случаев, в МБВ в 13 случаях, в ЗББВ – 7 случаев и в МИВ – 2 случая (рисунок 39).

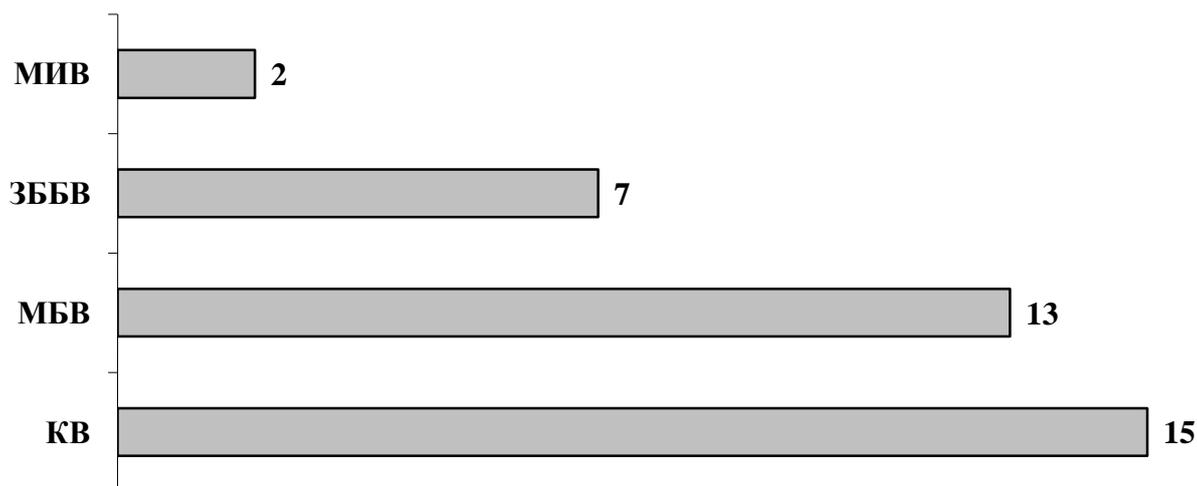


Рисунок 39. Локализация сочетанных дистальных тромбозов у пациентов с СГБ

По характеру и экзогенности первичные тромбозы были преимущественно окклюзивными и гипозоногенными.

Реканализация первичного ОВТ НПВ в период стабилизации неврологической симптоматики отмечена в большинстве случаев, 12 из 21. В 2 летальных случаях СГБ информации о динамике первичного ОВТ НПВ нет. У 7 пациентов, несмотря на терапию НМГ в лечебных дозах, наблюдалась отрицательная динамика: в 4 случаях венозные тромбозы образовались в других глубоких венах голени, в 2-х случаях первичный тромбоз являлся восходящим с развитием флотирующего тромбоза, в 1 случае наблюдалось как образование тромбозов в других глубоких венах, так и развитие восходящего тромбоза.

Дополнительно проведен сравнительный анализ подгрупп пациентов с изолированными и сочетанными тромбозами по форме СГБ и тяжести

двигательного нарушений по САШ на момент поступления в ОАРИТ (рисунок, рисунок 40). Установлено, что изолированные и сочетанные тромбозы развиваются у 73% и 67% пациентов с демиелинизирующей формой соответственно ($p>0,05$), у 9% и 13% пациентов с аксональными формами соответственно ($p>0,05$). При СМФ все тромбозы были только изолированными – 18% случаев ($p<0,05$).

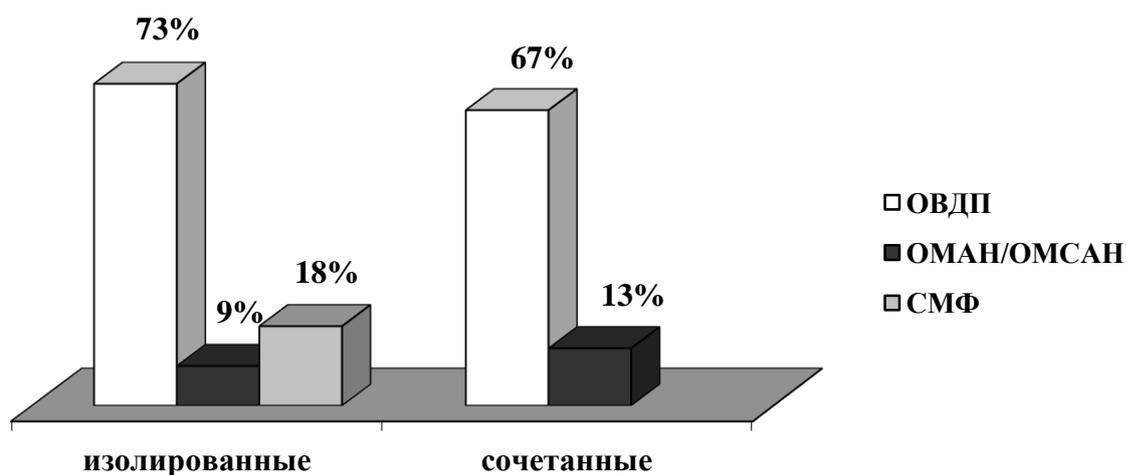


Рисунок 40. Сравнительный анализ подгрупп пациентов с изолированными и сочетанными тромбозами по форме СГБ

Таким образом, формы СГБ не влияют на локализацию ОВТ НПВ ($p>0,05$), за исключением СМФ, при котором в нашей выборке у пациентов не было сочетанных тромбозов ($p<0,05$).

Сравнительный анализ этих же подгрупп по САШ не выявил закономерности развития изолированных или сочетанных тромбозов в зависимости от тяжести двигательных нарушений. Как изолированные, так и сочетанные тромбозы одинаково часто развиваются и при 4, и при 5 стадии по САШ ($p>0,05$) (рисунок 41).

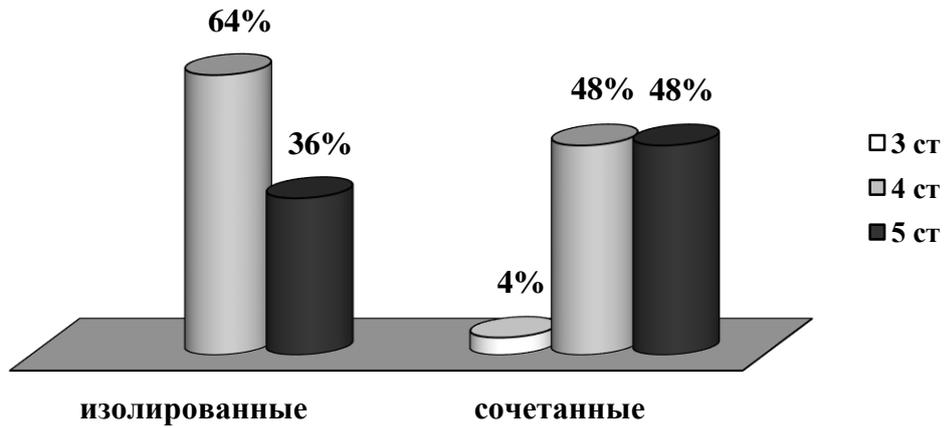


Рисунок 41. Сравнительный анализ подгрупп пациентов с изолированными и сочетанными тромбозами по степени тяжести двигательных нарушений (САШ)

На фоне проводимой медикаментозной терапии в рекомендованных лечебных дозах НМГ динамика ОВТ у пациентов исследуемой группы различалась. У 66 % (n=21) пациентов к 25 суткам СГБ наступила реканализация, а у 34 % (n=10) по данным ЦДС наблюдалась отрицательная динамика. Для выявления различий между этими подгруппами пациентов дополнительно был проведен анализ, показавший, что среди пациентов с нарастающими тромбозами статистически чаще встречались более тяжелые пациенты, соответствующие 5 стадии по САШ ($p < 0,05$) (рисунок 42).

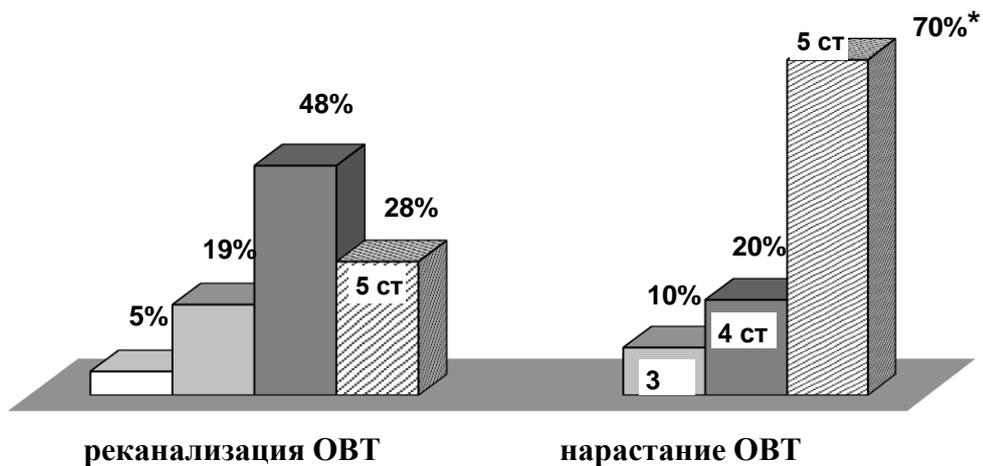


Рисунок 42. Сравнительный анализ подгрупп пациентов с реканализацией и с нарастанием острых венозных тромбозов по тяжести двигательного дефицита (по САШ) (* $p < 0,05$)

Таким образом, у половины пациентов с СГБ при отсутствии местных клинических проявлений, в период нарастания неврологической симптоматики развиваются острые венозные тромбозы в системе НПВ, которые преимущественно являются сочетанными. Реканализация первичного тромбоза происходит у большинства пациентов в период стабилизации неврологической симптоматики, за исключением пациентов с 5 стадией по САШ, у которых часто имеет место отрицательная динамика в течении венозного тромбоза, в том числе с формированием флотирующих тромбов²⁸⁰.

6.3. Острые венозные тромбозы в системе НПВ и роботизированная механотерапия у пациентов с тяжелым инсультом

Из 33 пациентов (условно группа Р), которым проводились занятия на тренажере «МОТОmed letto 2» ОВТ НПВ имели место у 58% (n=19) – группа Р1, причем у 9 пациентов ОВТ НПВ были еще до начала проведения занятий – подгруппа Р1Д, а у 10 - они сформировались на фоне роботизированной механотерапии – подгруппа Р1В (рисунок 43).

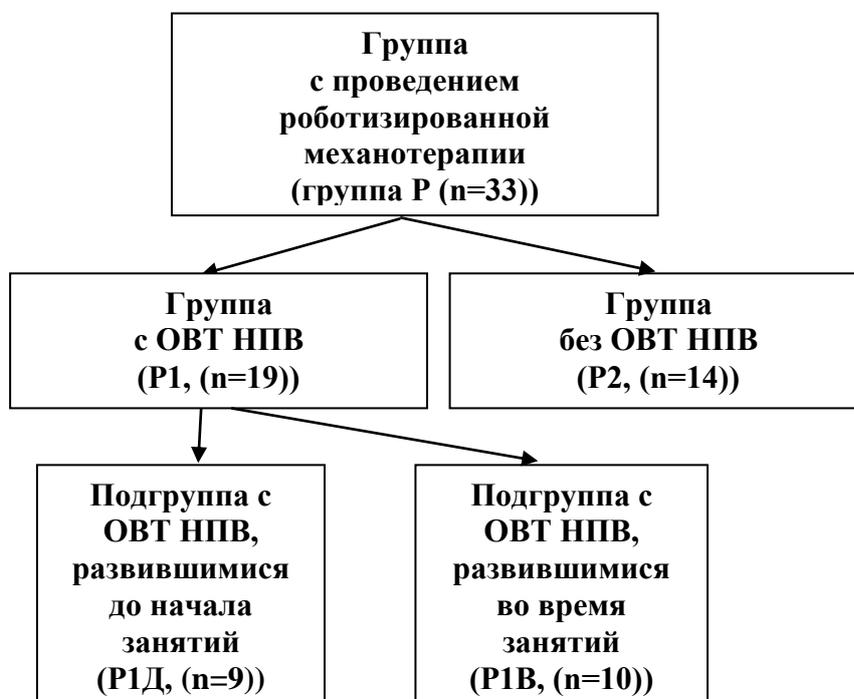


Рисунок 43. Распределение пациентов в группе с проведением роботизированной механотерапии с использованием тренажера МОТОmed letto2

Проведен сравнительный анализ групп пациентов с ОВТ НПВ (группа P1) и без ОВТ НПВ (группа P2) по полу, возрасту, характеру и локализации ОНМК, неврологическому и соматическому статусу на момент поступления в ОАРИТ (таблица 36).

Таблица 36 - Сравнительная характеристика пациентов с роботизированной механотерапией (при поступлении в ОАРИТ)

Критерии		Группа с ОВТ НПВ P1 (n=19)	Группа без ОВТ НПВ P2 (n=14)	<i>p</i>
Возраст		61,42±9,7 (Me=62 [LQ-54, UQ-71])	56,1±15,09 (Me=57 [LQ-53, UQ-69])	<i>p</i> >0,05
Пол	женский	26% (n=5)	29% (n=4)	0,845
	мужской	74% (n=14)	71% (n=10)	0,85
Характер ОНМК	ишемический	68% (n=13)	57% (n=8)	0,522
	геморрагический	32% (n=6)	43% (n=6)	0,521
Локализация ОНМК	супратенториальная	84% (n=16)	100% (n=14)	0,126
	субтенториальная	16% (n=3)	0%	0,126
ШКГ		10,6±3,9 (Me=13 [LQ-7, UQ-14])	13,8±1,5 (Me=14 [LQ-13, UQ-15])	0,017
NIHSS		25,79±9,29 (Me=25 [LQ-17, UQ-36])	17,64±5,6 (Me=16,5 [LQ-15, UQ-21])	0,014
MODS		3,26±2,4 (Me=3 [LQ-1, UQ-6])	1,5±1,56 (Me=1 [LQ-0, UQ-2])	0,032
APACHE II		14,95±7,7 (Me=13 [LQ-8, UQ-24])	8,93±3,6 (Me=8,5 [LQ-7, UQ-11])	<i>p</i> >0,05
СПОН		26% (n=5)	7% (n=1)	0,017

Установлено, что в группе с ОВТ НПВ уровень сознания был достоверно ниже и составил 13 против 14 баллов по ШКГ в группе без ОВТ НПВ (*p*=0,017). Тяжесть неврологического дефицита была более выраженной, составив 25 баллов против 16 по NIHSS в группе без ОВТ НПВ (*p*=0,014). Частота СПОН в группе пациентов с ОВТ НПВ была достоверно больше, чем в группе без ОВТ НПВ и составила 26% против 7% (*p*=0,017). Степень тяжести полиорганной дисфункции

также была выше в группе с ОВТ НПВ и составила 3 балла против 1 группе без ОВТ ($p=0,032$)³⁰⁰.

Принимая во внимание, что ОВТ развиваются в среднем на $8,7\pm 5,59$ (Me=7 [LQ-5, UP-9]) сутки ОНМК между этими двумя группами был проведен сравнительный анализ неврологического и соматического статуса в эти сроки. Выявлено достоверное увеличение тяжести течения инсульта в группе с ОВТ НПВ на 7 сутки ОНМК по всем проанализированным показателям (таблица 37).

Таблица 37 - Сравнительная характеристика пациентов с роботизированной механотерапией (на 7 сутки ОНМК)

Показатели	Группа с ОВТ P1 (n=19)	Группа без ОВТ P2 (n=14)	p
ШКГ	10,3±4,5 (Me=9 [LQ-7, UQ-15])	14,1±2,1 (Me=15 [LQ-15, UQ-15])	<i>p=0,003</i>
NIHSS	25,2±8,5 (Me=25 [LQ-17, UQ-35])	16,8±5,9 (Me=16 [LQ-13, UQ-20])	<i>p=0,006</i>
MODS	4,1±3,1 (Me=5 [LQ-1, UQ-6])	1,2±1,2 (Me=0 [LQ-0, UQ-2])	<i>p=0,001</i>
СПОН	32% (n=6)	7% (n=1)	<i>p=0,047</i>

Учитывая, что у части пациентов ОВТ НПВ развились еще до проведения роботизированной механотерапии, дополнительно был выполнен сравнительный анализ между подгруппой пациентов с ОВТ НПВ развившимися во время занятий на тренажере (подгруппа P1B, (n=10)) и группа без ОВТ (P2 (n=14)) на момент поступления и 7 сутки ОНМК.

При поступлении группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру и локализации ОНМК, а также времени начала роботизированной механотерапии. Обе группы не имели статистически значимых различий по уровню бодрствования (средний балл по ШКГ в группе P1B составил 13 баллов, в группе P2 - 14 баллов), степени неврологического дефицита (по NIHSS – 19, и 16,5 баллов соответственно) ($p>0,05$). Статистически значимой разницы по тяжести состояния на момент поступления и степени полиорганной дисфункции также выявлено не было (средний балл по шкалам APACHE II и MODS в группе P1B

составил - 11,5 и 2 балла соответственно, в группе P2 – 8,5 и 1 балл соответственно ($p>0,05$). СПОН имел место у 3 и 1 пациента соответственно ($p>0,05$) (таблица 38).

**Таблица 38 - Сравнительная характеристика
на момент поступления**

Критерии		Подгруппа с ОВТ, развившимися во время занятий (P1B, (n=10))	Группа без ОВТ (P2 (n=14))	p
Возраст		59,5±10,2 (Me=60,5 [LQ-51, UQ-62])	56,1±15,1 (Me=57 [LQ-53, UQ-69])	p>0,05
Пол	женский	40% (n=4)	36%(n=5)	0,844
	мужской	60% (n=6)	64%(n=9)	0,844
Характер ОНМК	ишемический	60% (n=6)	57% (n=8)	0,884
	геморрагический	40% (n=4)	43% (n=6)	0,884
Локализация ОНМК	супратенториальная	90% (n=9)	100% (n=4)	0,234
	субтенториальная	10% (n=1)	0%	0,711
Время начала занятий		3,4±1,6 (Me=3,5 [LQ=2,UQ=5])	4,42±1,9 (Me=4,5 [LQ=3,UQ=6])	p>0,05
ШКГ		12±3,02 (Me=13 [LQ-12, UQ-14])	13,79±1,48 (Me=14 [LQ-13, UQ-15])	p>0,05
NIHSS		21,7±8,5 (Me=19 [LQ-15, UQ-28])	17,64±5,6 (Me=16,5 [LQ-15, UQ-21])	p>0,05
APACHE II		13,2±7,9 (Me=11,5 [LQ- 7,UQ-23])	8,93±3,6 (Me=8,5 [LQ- 7,UQ-11])	p>0,05
СПОН		30% (n=3)	7% (n=1)	p>0,05
MODS		2,9±2,7 (Me=2 [LQ-1, UQ- 5])	1,5±1,2 (Me=1 [LQ-0, UQ- 2])	p>0,05

При сравнении этих групп на 7 сутки ОНМК (таблица 39) установлены статистически значимые различия по уровню сознания (ШКГ в подгруппе с P1B 13 баллов, в группе P2 15 баллов), а также тяжести полиорганной дисфункции

(MODS в подгруппе P1B – 3,5, P2 – 0 баллов). В подгруппе P1B СПОН имел место у 40% пациентов против 7% в группе A2 ($p=0,0311$).

**Таблица 39 - Сравнительная характеристика
на 7 сутки ОНМК**

Параметры	Подгруппа с ОВТ, развившимися во время занятий (P1B, (n=10))	Группа без ОВТ (P2 (n=14))	<i>p</i>
ШКГ	10,9±4,9 (Me=13,5 [LQ-7, UQ-15])	14,07±2,1 (Me=15 [LQ-15, UQ-15])	0,043
NIHSS	24,2±9,1 (Me=26,5 [LQ-15, UQ-29])	16,8±5,95 (Me=16 [LQ-13, UQ-20])	$p>0,05$
MODS	4,1±3,5 (Me=3,5 [LQ-1, UQ-5])	1,21±1,9 (Me=0 [LQ-0, UQ-2])	0,008
СПОН	40% (n=4)	7% (n=1)	0,031

В подгруппе пациентов P1D ОВТ НПВ развились до начала занятий в среднем на 3,4±1,7 (Me=3 [LQ-2, UQ-5]) сутки ОНМК, а в подгруппе P1B в период проведения занятий в среднем на 7,21±5,59 (Me=6 [LQ-3, UQ-9]) сутки ОНМК. Практически у всех пациентов - 95% (n=18) - тромбозы были асимптомными. Только у одного пациента (5%) наблюдались отеочно-инфильтративные изменения мягких тканей ног.

У всех пациентов подгруппы P1D имели место тромбозы глубокой венозной системы, у одного пациента - в сочетании с тромбозом большой подкожной вены (БПВ). В большинстве случаев тромбозы развивались в парализованной конечности, однако, статистически значимой разницы между развитием тромбозов в парализованной и контрлатеральной конечности выявлено не было ($p>0,05$). У преимущественного большинства пациентов (n=7) первичные тромбозы были исключительно дистальными. Только у 2 пациентов имело место сочетание их с проксимальным тромбозом. У 6 пациентов тромботические массы локализовались только в одной парной вене, то есть тромбоз был изолированным, у 3 пациентов – сочетанным, то есть, развитие тромбоза имело место одновременно в нескольких венах. У всех 47% пациентов (n=9) имел место первичный тромбоз в КВ, у трети больных – в МИВ, у трети – в МБВ, у каждого

пятого пациента (22%) – в ЗББВ. Реже имел место тромбоз в ПВ и БПВ (3%). Ни в одном случае не наблюдалось тромбоза латеральных икроножных (ЛИВ), передних большеберцовых (ПББВ) и малой подкожной вены (МПВ)^{263, 287}.

По характеру тромбоза в большинстве случаев (76%) тромбозы вен были окклюзивными, в 24% - неокклюзивными. Количество гипоехогенных тромбозов составило 64%, тромбозов средней эхогенности - 30%, тромбозов с гиперэхогенной структурой - 6%.

Первичные эмболоопасные тромбозы в подгруппе Р1Д диагностированы у 2 из 9 пациентов. У одного пациента на 3 сутки ОНМК при первичном ЦДС вен НПВ выявлен флотирующий тромб в подколенной вене паретичной ноги, протяженностью 4 см, гипоехогенной структуры, в связи с чем, пациенту была выполнена «Имплантиция кава-фильтра в нижнюю полую вену», после чего начаты занятия на тренажере MOTomed letto 2. У второго пациента при первом ЦДС на 1 сутки инсульта о выявлено наличие неокклюзивных, гиперэхогенных тромботических масс в большой подкожной вене паретичной ноги на уровне верхней трети бедра. Учитывая характер («давность») тромбоза пациент был включен в исследование.

Всем пациентам подгруппы Р1Д роботизированная механотерапия начала проводиться в среднем на $5,13 \pm 2,6$ (Me=7 [LQ-2,5, UQ-7]) сутки ОНМК. Несмотря на ежедневное проведение занятий, у большинства пациентов (67%) в среднем на $12,16 \pm 5,98$ (Me=11 [LQ-8, UQ-18]) сутки ОНМК отмечалась отрицательная динамика в течении первичного венозного тромбоза (рисунок 44): вовлечение в патологический процесс в 70% случаев других парных вен и в 30% - непарных, а также развитие восходящих тромбозов, в том числе флотирующих^{293, 295}. Приводим клиническое наблюдение №3.

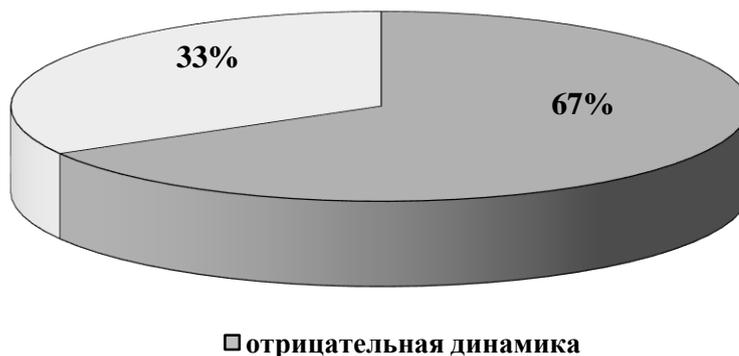


Рисунок 44. Динамика первичных тромбов на фоне проведения роботизированной механотерапии в подгруппе Р1Д

Клиническое наблюдение № 3

Пациент М., 73 лет, находился на лечении в ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «Кровоизлияние в правое полушарие головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему».

Поступил в 1-е сутки ОНМК в крайне тяжелом состоянии. Кома 4 балла по ШКГ, симптом Кернига с 2-х сторон, расходящееся косоглазие за счет OS, фотореакции живые, тризм жевательной мускулатуры, левосторонняя гемиплегия. Патологический рефлекс Бабинского с 2-х сторон. NIHSS 29 баллов.

ЧД 20 в мин, при аускультации ослаблено справа в нижних отделах, хрипов нет. ЧСС 110 уд в мин, тоны сердца приглушены, аритмичные. АД 180/100 мм рт.ст. Тазовые функции не контролирует.

При проведении КТ головного мозга выявлено смешанное кровоизлияние в правом полушарии головного мозга объемом 80 см³ с прорывом крови в ликворосодержащие пространства, острая окклюзионная гидроцефалия (рисунок 45).



Рисунок 45. КТ-изображение внутримозговой гематомы в правом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему

Проведено оперативное лечение: костно-пластическая трепанация черепа, удаление внутримозговой гематомы и наложение наружного вентрикулярного дренажа.

На 2-е сутки ОНМК при проведении ЦДС вен нижних конечностей диагностированы сочетанные тромбозы в глубоких венах обеих голеней с начальными признаками организации. Начаты занятия на тренажере MOTomed letto2, через 48 часов после оперативного вмешательства – НМГ в лечебной дозе. Несмотря на это, на 9 сутки ОНМК (6 суток занятий) выявлены флотирующие тромбы в правой и левой подколенных венах. Величина флотирующей части тромба слева 5 см, справа 4 см. Учитывая высокий риск развития ТЭЛА и применения нефракционированного гепарина у пациента после нейрохирургического вмешательства по поводу внутримозговой гематомы произведена установка кава-фильтра Cordis “Trapease” (Johnson&Johnson (США)). Через 5 суток после эндоваскулярной операции на проксимальной части КФ визуализируются небольшие подвижные линейные гипоэхогенные экоструктуры размерами 0,4 и 0,5 см (рисунок 46). В режиме ЦДК НПВ полностью окрашивается. Размеры флотирующих частей тромбов уменьшились.

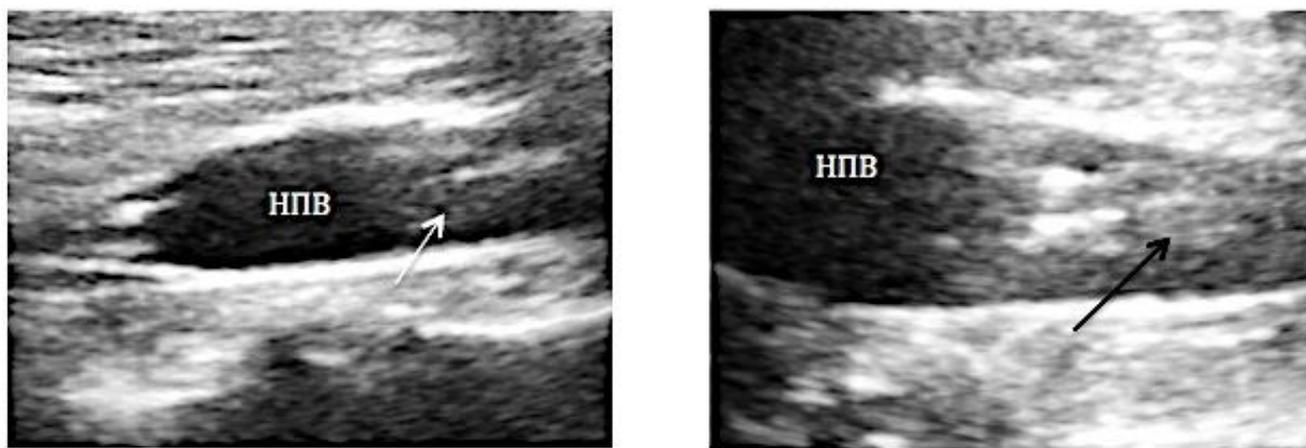


Рисунок 46. Эмболы (указаны стрелками) в НПВ в проекции кава-фильтра

Таким образом, у пациента, несмотря на проведение занятий на тренажере MOTomed letto2 и применение НМГ в лечебной дозе, развились эмболоопасные тромбозы, что потребовало изменения тактики ведения пациента и имплантации кава-фильтра в НПВ.

У трети пациентов (33%) подгруппы Р1Д не наблюдалось отрицательной динамики в течении венозного тромбоза на фоне проведения роботизированной механотерапии. Реканализация первичного тромбоза наблюдалась в среднем к $11,8 \pm 3,7$ (Me=11 [LQ-10, UQ-15]) суткам инсульта²⁹⁸. Приводим клиническое наблюдение №.4.

Клиническое наблюдение №4

Больная К., 62 лет, находилась на лечении в БИТ и ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии с развитием обширного инфаркта в правом полушарии головного мозга. Отек головного мозга».

Поступила в Центр в 1-е сутки ОНМК в тяжелом состоянии, уровень бодрствования - сопор (ШКГ 9 баллов), менингеальный синдром, парез взора влево, парез мимической мускулатуры слева, левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом. Патологический рефлекс Бабинского слева. NIHSS 36 баллов. Дыхательных нарушений нет, гемодинамика стабильная. При проведении МРТ головного мозга – острый инфаркт в правом полушарии головного мозга, окклюзия средней мозговой артерии (рисунок 47).

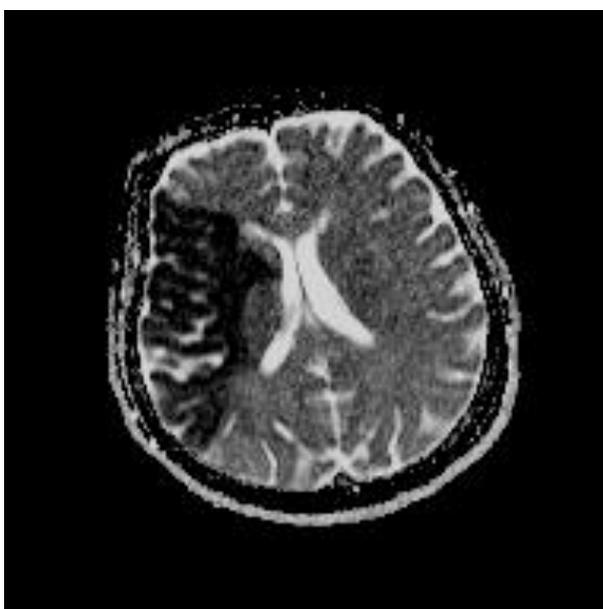


Рисунок 47. МРТ-изображение острого инфаркта в правом полушарии головного мозга

На 2 сутки ОНМК выполнена «Декомпрессивная гемикраниэктомия справа» (рисунок 48).

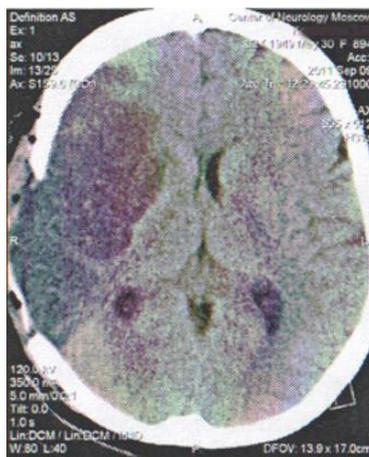


Рисунок 48. МРТ-изображение острого инфаркта в правом полушарии головного мозга. Состояние после декомпрессивной гемикраниэктомии

Поступила в ОАРИТ из операционной, проводится ИВЛ, медикаментозная коррекция АД, сердечной деятельности, гомеостаза. Несмотря на выявленный сочетанный тромбоз камбаловидной и малоберцовой вен левой голени, реабилитационные мероприятия с применением тренажера MOTomed letto2 начаты на следующие сутки после операции (3 сутки ОНМК) в пассивном режиме, со скоростью 20 оборотов в минуту в течение 40 мин. Смена направления "вперед-назад" осуществлялась каждые 5 минут. Со 2-го и всех последующих занятий продолжительность механотерапии была увеличена до 60 мин.

Перед проведением реабилитационных мероприятий t тела $38,5^{\circ}\text{C}$, АД 180/100 мм рт.ст., ЧСС 100 уд в минуту, сатурация крови 93%, с аппаратом ИВЛ синхронна. Механотерапия проводилась с 3 по 21 сутки ОНМК. АД, t тела, ЧСС, сатурация крови во время занятий находились в соответствии с условиями проведения занятий. Десинхронизации с аппаратом ИВЛ не было. Занятие однократно отменялось в связи с развитием пароксизма мерцательной аритмии до начала занятий, который был купирован медикаментозно.

На 21 сутки ОНМК состояние пациентки средней тяжести, сознание ясное, по шкале NIHSS 19 баллов (появились движения в левой ноге). Температура тела $36,7^{\circ}\text{C}$, дыхание самостоятельное, АД 150/90 мм рт.ст., ЧСС 68 уд в минуту. Нарастания первичного венозного тромбоза выявлено не было. Эпизоды ТЭЛА в течение острого периода инсульта не отмечались. Реканализация тромбоза произошла на 14 сутки ОНМК. На 55 сутки ОНМК для дальнейшего лечения была переведена в одно из отделений Центра.

Таким образом, у пациентки с развившимися в ранние сроки острыми сочетанными тромбозами в глубоких венах голени на фоне проведения роботизированной механотерапии не наблюдалось отрицательной динамики в процессе венозного тромбообразования.

В другой подгруппе (P1B) (рисунок 43), у всех 10 пациентов до начала занятий не имевших острой венозной патологии, во время занятий развились

тромбозы глубоких вен нижних конечностей в среднем на $7,21 \pm 5,59$ (Me=6 [LQ-3, UQ-9]) сутки ОНМК. У преимущественного большинства первичные тромбозы развились в парализованной ноге. Роботизированная механотерапия в этой подгруппе была начата в среднем на $3,4 \pm 1,65$ (Me=3,5 [LQ=2, UQ=5]) сутки ОНМК. Все первичные тромбозы были дистальными и локализовались в глубокой венозной системе. Практически у всех пациентов тромбозы были изолированными, и только у 2 - сочетанными. В большинстве случаев - 58% имел место первичный тромбоз в КВ, в 21% случаев – в МИВ. Тромбозы МБВ и ЗББВ встречались реже – в 14% и 7% случаев соответственно (рисунок 49). Ни в одном случае не наблюдалось тромбоза ЛИВ, БПВ и МПВ^{299,301}.

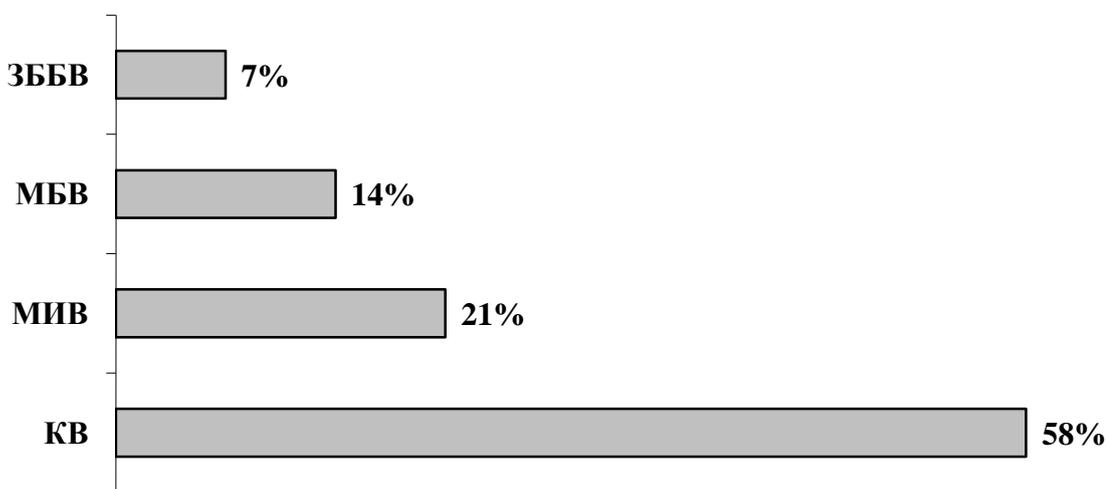


Рисунок 49. Локализация первичных тромбозов, развившихся на фоне занятий на тренажере MOTomed letto2

У большинства пациентов (87%) ОВТ НПВ были окклюзивными и только в 13% - неокклюзивными. Количество гипозоогенных тромбозов составило 60%, тромбов средней экзогенности - 40%.

Во время занятий отрицательная динамика ОВТ имела место у 40% пациентов в среднем на $7,3 \pm 1,53$ (Me=7 [LQ-6, UQ-9]) сутки ОНМК (рисунок 50): у 3 пациентов отмечалось распространение тромбозов на другие парные глубокие вены голени, у одного пациента наблюдался восходящий тромбоз.

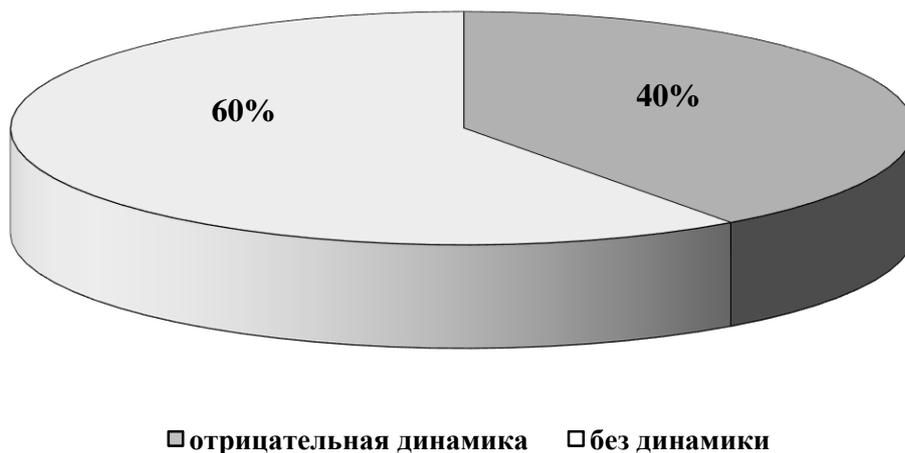


Рисунок 50. Динамика первичных тромбозов на фоне проведения роботизированной механотерапии в подгруппе P1B

Реканализация первичного тромбоза наблюдалась более чем у половины пациентов ($n=6$) в среднем на $15,2 \pm 6,05$ ($Me=15$ [$LQ=14$, $UQ=16$]) сутки ОНМК. К 21 суткам ОНМК полная реканализация отмечена только у 3 пациентов, неполная - у 3, у 2 сохранялись сочетанные тромбозы, в том числе в одном случае – флотирующий тромб в наружной подвздошной вене.

На момент реканализации тромбозов был проанализирован неврологический статус, частота и тяжесть СПОН, а также проведен сравнительный анализ с пациентами из этой же подгруппы, но без реканализации тромбозов на «вероятные» сутки реканализации (таблица 40). Достоверных различий по уровню сознания, неврологическому статусу, частоте и тяжести СПОН между подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$).

**Таблица 40 - Сравнительная характеристика подгрупп
на 15 сутки ОНМК**

Параметры	Подгруппа с реканализацией ОВТ НПВ, развившихся во время занятий (P1B, (n=6))	Подгруппа без реканализации ОВТ НПВ, развившихся во время занятий (P1B, (n=3))	<i>p</i>
ШКГ	12,3±4,5 (Me=15 [LQ-10, UQ-15])	9,67±5,86 (Me=12 [LQ-3, UQ-14])	<i>p</i> >0,05
NIHSS	17,5±12,45 (Me=14 [LQ-10, UQ-28])	28,67±7,6 (Me=27 [LQ-22, UQ-37])	<i>p</i> >0,05
СПОН	16% (n-1)	67% (n-2)	<i>p</i> >0,05
MODS	2,0±2,09 (Me=1,5 [LQ-1, UQ-2])	4±1 (Me=4 [LQ-3, UQ-5])	<i>p</i> >0,05

Таким образом, проведенное исследование показало, что роботизированная механотерапия с ежедневным применением тренажера MOTOmed letto 2 в пассивном режиме до 1 часа в сутки, что соответствует дистанции 600 метров, не предупреждает образование венозных тромбозов в системе нижней полой вены. ОВТ НПВ развиваются достоверно чаще у пациентов с тяжелым инсультом, сопровождающимся СПОН, чем у пациентов с инсультом средней тяжести и без полиорганной патологии. Прогрессирующее утяжеление общего состояния пациента в течении инсульта способствует возникновению венозной патологии как правило в острейший период инсульта (7 сутки ОНМК). Практически во всех случаях ОВТ НПВ являются асимптомными и развиваются в дистальных отделах глубокой венозной системы, наиболее часто – в камбаловидных венах.

Более того, примерно у половины пациентов на фоне роботизированной механотерапии отмечается отрицательная динамика в течении венозного тромбоза. Наиболее часто наблюдается развитие тромбов в других парных и непарных венах голени. В ряде случаев первичный тромбоз является восходящим с образованием флотирующего компонента.

Вместе с тем, даже при таком выбранном объеме реабилитационных мероприятий, имеет место тенденция к преобразованию характера тромбозов и сокращению сроков реканализации.

ГЛАВА 7

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

(ретроспективное исследование I, проспективное исследование V)

Целью данной части работы является разработка оптимального алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА, с учетом особенностей неврологических пациентов в критических состояниях, позволяющего правильно поставить диагноз и уменьшить количество летальных исходов, связанных с ТЭЛА. На первом этапе (ретроспективное исследование I), на большом ретроспективном секционном материале, было определено диагностическое значение интегральных шкал для оценки вероятности развития ТЭЛА, выявлены наиболее часто встречающиеся клинические симптомы и установлена информативность некоторых рутинных лабораторно-инструментальных методов для диагностики ТЭЛА. Разработан алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА для этой категории пациентов. На втором этапе проведена оценка эффективности разработанного алгоритма (проспективное исследование V).

7.1. Ретроспективное исследование I (алгоритм диагностики ТЭЛА)

Цель исследования: Разработать алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Выявление наиболее часто встречающихся клинических симптомов ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях, позволяющих целенаправленно поставить диагноз ТЭЛА.
2. Установление информативности рутинных лабораторно-инструментальных методов исследования для диагностики ТЭЛА.

3. Определение диагностического значения интегральных шкал для оценки вероятности развития ТЭЛА у пациентов с ОНМК.

Для решения поставленных задач все пациенты ретроспективного исследования были разделены на несколько групп (рисунок 51). Проведение детального анализа результатов патоморфологического исследования и клинко-морфологических сопоставлений в 222 секционных случаях ОНМК показало, что ТЭЛА имела место у 42% (n=94) пациентов: в 55% (n=52) из 94 выявленных на секции случаев ТЭЛА, диагноз был установлен при жизни – основная группа, в 45% (n=42) ТЭЛА не была диагностирована – гиподиагностика ТЭЛА. В тоже время, из 128 случаев без ТЭЛА, в 29% (n=37) прижизненно она была диагностирована ошибочно, диагноз на секции не подтвердился – контрольная группа (гипердиагностика ТЭЛА).

Из 11 секционных случаев СГБ ТЭЛА была выявлена в 7 случаях (64%), практически во всех из них она была диагностирована прижизненно (6 случаев) – основная группа. Еще в 3 секционных случаях ТЭЛА была установлена при жизни, однако, на аутопсии диагноз подтвержден не был – контрольная группа (гипердиагностика ТЭЛА). В 1 случае выявлена гиподиагностика ТЭЛА.

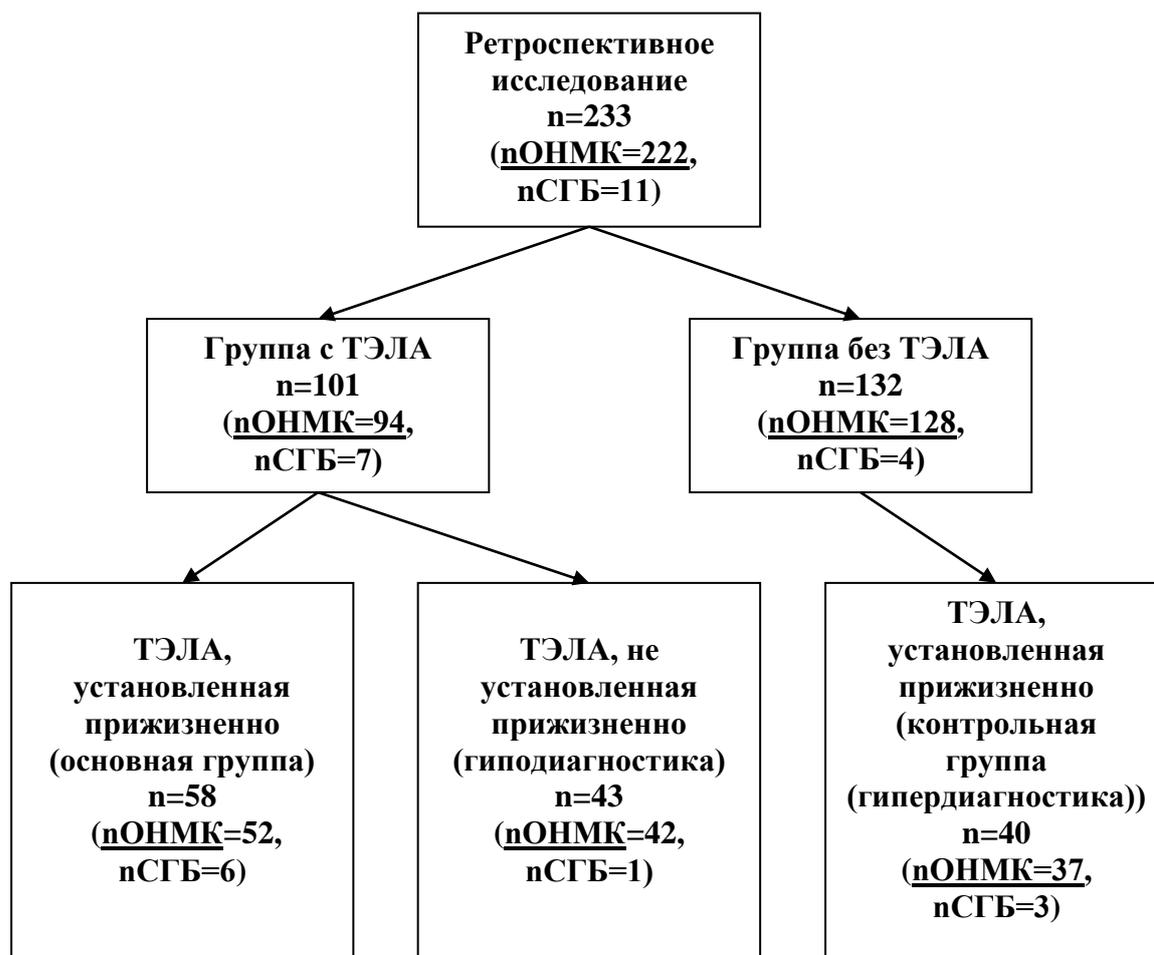


Рисунок 51. Распределение пациентов ретроспективного исследования I на группы

Учитывая недостаточное количество случаев СГБ для проведения статистического анализа, данная часть работы в полном объеме проведена только в группе пациентов с ОНМК. В группе пациентов с СГБ, по возможности, описаны только клинические симптомы и результаты рутинных лабораторно-инструментальных методов исследования.

7.1.1. Клинические симптомы и рутинные лабораторно-инструментальные методы исследования в диагностике ТЭЛА

Для выявления наиболее часто встречающихся клинических симптомов ТЭЛА и установления информативности рутинных лабораторно-инструментальных методов диагностики ТЭЛА (определение газового состава капиллярной крови, ЭКГ, рентгенографии органов грудной полости) проведен сравнительный анализ между основной и контрольной группами (рисунок 51).

Перед проведением исследования обе группы пациентов были сопоставлены между собой по полу и возрасту, характеру и локализации ОНМК, степени тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS) на момент поступления в Центр (таблица 41).

Таблица 41 - Сравнительная характеристика основной и контрольной групп пациентов с ОНМК

Критерии		Основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=37)	<i>p</i>
Пол	мужчины	65% (n=34)	73% (n=27)	0,426
	женщины	35% (n=18)	27% (n=10)	0,426
Средний возраст (лет)		54,8±9,7 (Me=55 [LQ-23, UQ-77])	55,7±8,1 (Me=56 [LQ-34, UQ-71])	0,395
Характер инсульта	геморрагический	58%; (n=33)	48%; (n=18)	0,354
	ишемический	42%; (n=19)	52%; (n=19)	0,354
Локализация инсульта	супратенториальная	86%; (n=45)	92%; (n=34)	0,384
	субтенториальная	14%; (n=7)	8%; (n=3)	0,384
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	9%; (n=5)	5%; (n=2)	0,477
	умеренная (8-16 баллов)	20%; (n=10)	18%; (n=7)	0,814
	тяжелая (>16 баллов)	71%; (n=37)	77%; (n=28)	0,529

Как видно из представленной таблицы обе группы были сопоставимы между собой ($p < 0,05$).

Клинические симптомы и результаты лабораторно-инструментальных исследований были проанализированы ретроспективно у всех пациентов в целом

и в обеих группах, и оценены при помощи подсчета достоверности различий между группами (таблица 42).

Таблица 42 - 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)	p
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)	p<0,05
Артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.)	33%; (n=29)	44%; (n=23)	16%; (n=6)	0,0066
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

Как видно, из таблицы «необъяснимая» десинхронизация пациента с аппаратом ИВЛ, являющаяся аналогом тахипноэ при самостоятельном дыхании, отмечалась более чем в половине случаев, 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, достоверно чаще в основной группе по сравнению с контрольной (p=0,0066). Тахикардия и гипоксия в капиллярной крови (pO₂<80 мм рт.ст.) регистрировались примерно у каждого пятого пациента, как в основной так и в контрольной группе. Изменения цвета кожных покровов и двигательное возбуждение наблюдались редко.

В единичных случаях выявлялись изменения на ЭКГ, характерные для ТЭЛА (признаки перегрузки правого предсердия (P-pulmonale) или признаки острого легочного сердца (синдром McGinn-White): внезапное углубление зубцов

Q_{III} и S_I, подъем сегмента RS-T в отведениях III, aVF, V₁ и V₂ и дискордантное снижение сегмента RS-T в отведениях I, aVL, V₅ и V₆, появление отрицательных зубцов T в отведениях III, aVF, V₁ и V₂, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса), и рентгенограмме органов грудной полости (выбухание конуса легочной артерии, увеличение правых отделов сердца, расширение верхней полой вены).

Как известно, клиническая картина ТЭЛА определяется массивностью эмболизации артериального русла легких. Анализ 52 секционных случаев основной группы показал, что в 69% случаев (n=36) это была массивная ТЭЛА, в 31% (n=16) – немассивная²⁵⁸. Сравнительный ретроспективный анализ клинических симптомов и лабораторно-инструментальных признаков между этими двумя подгруппами показал, что массивная ТЭЛА имеет наиболее яркую и отчетливую клинику, практически у всех пациентов с усугублением дыхательной недостаточности и в более чем половине случаев с развитием артериальной гипотонии и других симптомов (таблица 43).

Таблица 43 - Клинические и лабораторно-инструментальные признаки у пациентов с массивной и немассивной ТЭЛА

Клинические, лабораторно-инструментальные признаки	Число случаев выявления		p
	Подгруппа пациентов с массивной ТЭЛА (n=36)	Подгруппа пациентов с немассивной ТЭЛА (n=16)	
Цианоз или бледность кожных покровов преимущественно лица и верхней половины туловища	17%; (n=6)	12%; (n=2)	0,643
Двигательное возбуждение	-	12%; (n=2)	0,039
Тахикардия (ЧСС более 100 ударов в мин.)	28%; (n=10)	25%; (n=4)	0,823
Десинхронизация с аппаратом ИВЛ	97%; (n=35)	69%; (n=11)	0,049
Артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст.)	55%; (n=20)	19%; (n=3)	0,02
Гипоксия в капиллярной крови	14%; (n=5)	37%; (n=6)	0,06
Изменения на ЭКГ, характерные для ТЭЛА	8%; (n=3)	-	0,245
Изменения на рентгенограмме органов грудной полости, характерные для ТЭЛА	5%; (n=2)	-	0,367

Во всех случаях симптоматика развивалась остро, в среднем на 8 сутки инсульта, часто при поворотах пациента в постели. У большинства пациентов

наблюдалось сочетание двух или трех клинических признаков²⁸⁶. Чаще других симптомов, как при массивной так и при немассивной ТЭЛА, отмечалась десинхронизация пациента с аппаратом ИВЛ ($p=0,049$). Приводим клиническое наблюдение №5.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент П., 63 лет, находился в ОАРИТ ФГБНУ НЦН в течение 11 суток с диагнозом: «Обширное кровоизлияние в оральные отделы ствола головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему. Артериальная гипертензия 3 ст. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Хронический бронхит. Двусторонняя бронхопневмония» С момента поступления в отделение состояние больного оставалось крайне тяжелым, кома (ШКГ 5 баллов), NIHSS 24 балла. Проводилась ИВЛ, гипотензивная, антибактериальная, симптоматическая терапия. На 11 сутки инсульта состояние больного внезапно ухудшилось: появился пепельный оттенок лица, области шеи и верхней половины туловища, появилась десинхронизация с аппаратом ИВЛ, частота собственного дыхания до 48 в минуту с участием вспомогательной мускулатуры, АД 80/40 мм рт.ст. ЧСС 132 в минуту. Проводимые реанимационные мероприятия эффекта не дали. Констатирована биологическая смерть. По результатам патологоанатомического исследования непосредственной причиной смерти пациента с кровоизлиянием в оральные отделы ствола головного мозга (рисунок 52) явилась тромбоэмболия основного ствола, правой и левой легочных артерий (рисунок 53) на фоне тромбоза вен малого таза.



Рисунок 52. Макрофото кровоизлияния в оральные отделы ствола головного мозга

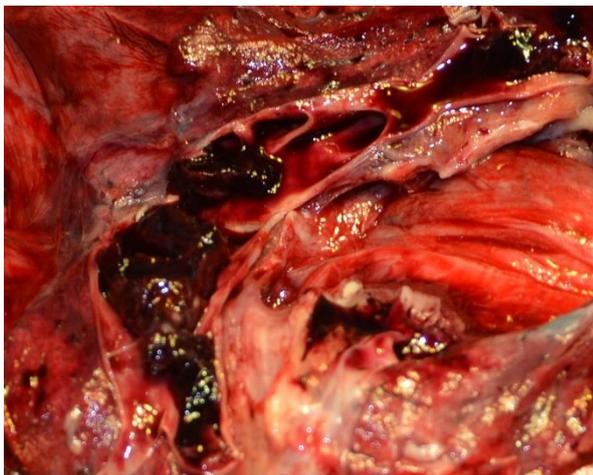


Рисунок 53. Макрофото ТЭЛА основного ствола, правой и левой легочных артерий

В 16 случаях основной группы имела место немассивная тромбоэмболия, часто протекавшая моно- или бессимптомно²⁷². Анализ клинической картины этих случаев показал, что самым частым клиническим симптомом также являлась десинхронизация пациента с аппаратом ИВЛ. Приводим клиническое наблюдение №6.

Клиническое наблюдение №6

Пациентка Ж., 43 лет, находилась в ОАРИТ ФГБНУ НЦН в течение 6 суток с диагнозом «Обширное кровоизлияние в ствол головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему. Артериальная гипертензия 3 ст. Первичный гиперальдостеронизм». При поступлении в отделение состояние пациентки крайне тяжелое, глубокий сонор. Проводилась ИВЛ, гипотензивная, антибактериальная, симптоматическая терапия. На 2 сутки инсульта уровень сознания снизился до комы (ШКГ 3 балла). Эпизодически отмечалась десинхронизация с аппаратом ИВЛ. На 6 сутки инсульта наступил летальный исход. По результатам патологоанатомического исследования непосредственной причиной смерти пациентки явилось кровоизлияние в ствол головного мозга. Также на секции верифицирована тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий.

Наиболее сложным вопросом является прижизненная диагностика объема эмболического поражения сосудистого русла легких, определяющая тактику лечения пациента. Только у 52% (n=27) пациентов с инсультом основной группы объем эмболического поражения сосудистого русла легких был установлен правильно: у 69% (n=17) это была массивная и субмассивная ТЭЛА, а у 10 – тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий. В 25 случаях несовпадения

характера ТЭЛА установленного при жизни с характером ТЭЛА выявленным на аутопсии у 11 пациентов оказалась массивная ТЭЛА, у 8 субмассивная, а у 6 – мелких ветвей.

Несмотря на то, что массивная ТЭЛА имеет более отчетливую клиническую картину, анализ 42 секционных случаев не диагностированной при жизни ТЭЛА (гиподиагностика ТЭЛА) показал, что в 81% случаев (n=34) это была массивная ТЭЛА²⁷³.

Высокая частота массивной ТЭЛА в основной группе и группе с гиподиагностикой ТЭЛА (69% и 81% соответственно) послужила поводом для проведения сравнительного анализа этих двух групп пациентов на момент поступления в ОАРИТ и в динамике ОНМК (таблица 44).

Таблица 44 - Сравнительный анализ групп пациентов с массивной ТЭЛА (при поступлении и в динамике ОНМК)

Критерии		Основная группа (n=52)	Гиподиагностика ТЭЛА (n=42)	<i>p</i>
Пол	мужской	65%; (n=34)	69%; (n=29)	0,683
	женский	35%; (n=18)	31%; (n=13)	0,683
Средний возраст (годы)		54,8±9,7 (Me=55 [LQ-23, UQ-77])	54±9,64 Me=54 [LQ-51, UQ-72]	0,786
Продолжительность ИВЛ (сутки)		11,3 ±10,4 Me=11 [LQ-2, UQ-45]	11,1 ±9,7 Me=11 [LQ-2, UQ-54]	0,542
Характер ОНМК	ишемический	36%; (n=19)	48%; (n=20)	0,243
	геморрагический	64%; (n=33)	52%; (n=22)	0,243
Локализация ОНМК	супратенториальная	85%; (n=44)	81%; (n=34)	0,61
	субтенториальная	15%; (n=8)	19%; (n=8)	0,61
Уровень сознания при поступлении (ШКГ, баллы)		Me=12 [LQ-10, UQ-14]	Me=8 [LQ-6, UQ-10]	0,04
Степень тяжести инсульта при поступлении (NIHSS, баллы)		Me=15 [LQ-13, UQ-18]	Me=21 [LQ-17, UQ-29]	0,049
Смерть мозга (кол-во случаев)		5,8%; (n=3)	40,5%; (n=17)	0,0001
Количество пациентов, умерших от ОНМК и/или его неврологических осложнений		29%; (n=15)	62%; (n=26)	0,018
Тяжесть общего состояния при поступлении (APACHE II, баллы)		Me=14 [LQ-7, UQ-19].	Me=20 [LQ-16, UQ-29].	0,035
Тяжесть полиорганной дисфункции при поступлении (MODS, баллы)		2	2	0,54

В результате установлено, что обе группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, характеру и локализации инсульта, однако уже на момент

поступления в ОАРИТ различались по степени тяжести инсульта и тяжести общего состояния ($p < 0,05$). Кроме этого, в группе с не диагностированной прижизненно ТЭЛА наблюдалось в 7 раз больше случаев смерти мозга ($p = 0,0001$) и соответственно в два раза больше летальных исходов ($p = 0,018$), причиной которых явился инсульт и/или его неврологические осложнения, что говорит о крайне тяжелом течении основного заболевания, не позволившем правильно установить диагноз ТЭЛА²⁷¹.

Таким образом, только у половины пациентов с тяжелыми формами ОНМК, и чаще при массивной ТЭЛА, диагноз этого жизнеугрожающего осложнения устанавливается при жизни, из них у половины - правильно устанавливается объем эмболизации сосудистого русла легких. Таким образом, только у четверти пациентов возможен правильный выбор тактики лечения ТЭЛА.

Из 11 секционных случаев СГБ ТЭЛА имела место в 7. Все пациенты с крайне тяжелым течением аксональных форм, которым проводилась ИВЛ продолжительностью от 2 до 37 суток. У 5-х пациентов из 7 был диагностирован СПОН. Несмотря на тяжесть состояния в большинстве случаев ($n = 6$) диагноз был установлен прижизненно. У всех этих пациентов наблюдалась десинхронизация с аппаратом ИВЛ и двигательное возбуждение, в 4 случаях отмечена артериальная гипотензия, тахикардия, цианоз лица и верхней половины туловища, гипоксия в капиллярной крови. Изменений на ЭКГ и рентгенограмме органов грудной полости (выполнены только у 2-х пациентов, т.к. у 4-х пациентов через несколько минут после появления клинических симптомов наступил летальный исход) выявлено не было. Объем эмболизации сосудистого русла легких установлен правильно только в 3-х случаях: в 1 случае – массивная ТЭЛА и в 2-х – немассивная. Еще в 3-х случаях массивная ТЭЛА диагностирована не была.

У одного пациента из 7 с ТЭЛА диагноз прижизненно установлен не был. Приводим клиническое наблюдение №7.

Клиническое наблюдение №7

Пациент Д., 26 лет, находился в ОАРИТ ФГБНУ НЦН в течение 14 суток с диагнозом: «Синдром Гийена-Барре, тяжелое течение с развитием тетраплегии, бульбарных нарушений и дыхательной недостаточности».

Поступил в отделение на 3-е сутки развития неврологической симптоматики в тяжелом состоянии с жалобами на трудности при дыхании и глотании, «нехватку воздуха», отсутствие движений в руках и ногах, онемение в них. За неделю до появления первых симптомов заболевания была диарея, повышение температуры тела до 37,5 С°.

При поступлении: Дыхание самостоятельное, с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД 12-15 в мин. ЖЕЛ 22% ДЖЕЛ. рН 7,36, рСО₂ 52,1 мм рт.ст., рО₂ 55,0 мм рт.ст.. Аускультативно дыхание везикулярное, резко ослаблено в нижних отделах легких с 2-х сторон. АД 140/90 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 104 в мин. Диурез адекватный. В неврологическом статусе: сознание ясное, бульбарный синдром, вялый грубый тетрапарез в ногах до плегии (возможны минимальные движения в пальцах рук), сухожильная арефлексия, снижение всех видов глубокой чувствительности с уровня коленных и голеностопных суставов. САШ 5 ст. Выполнена трансназальная интубация трахеи, переведен на ИВЛ. Проводилась патогенетическая терапия: курс программного плазмафереза с общим объемом удаленной плазмы 12000 мл.

Течение СГБ осложнилось развитием двусторонней крупноочаговой абсцедирующей пневмонии. На 17 сутки СГБ у пациента внезапно развилась десинхронизация с аппаратом ИВЛ, выросла гипоксия в капиллярной крови, уровень сознания снизился до сопора, появилась устойчивая к медикаментозной терапии артериальная гипотония. На ЭКГ синусовый ритм, ЧСС 76 уд в мин. Каких-либо других изменений выявлено не было. На рентгенограмме органов грудной полости выявляются рентгенологические признаки соответствующие диагностированной ранее пневмонии. Ухудшение состояния пациента было расценено как тяжелое течение пневмонии. Через три часа после развития симптоматики при явлениях нарастающей дыхательной и сердечной недостаточности наступил летальный исход. При проведении патоморфологического исследования выявлена фатальная тромбоэмболия долевых и сегментарных легочных артерий, эмфизема легких, двусторонняя крупноочаговая абсцедирующая пневмония и инфаркты в обоих легких (рисунок 54).

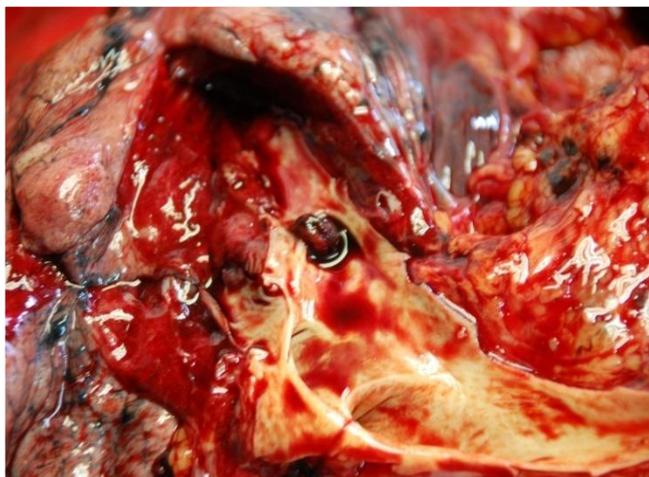


Рисунок 54. Макрофото субмассивной ТЭЛА

В 4 случаях СГБ из 11 ТЭЛА на секции выявлено не было. Однако у 3 пациентов диагноз ТЭЛА был ошибочно установлен прижизненно.

Таким образом, анализ клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментальных исследований у пациентов с ОНМК показал, что десинхронизация пациента с аппаратом ИВЛ, являющаяся аналогом тахипноэ при самостоятельном дыхании, выявленная более чем в половине случаев (57%), была наиболее часто встречающимся клиническим симптомом относительно других симптомов и достоверно чаще имела место в группе пациентов с ТЭЛА, диагностированной прижизненно и подтвержденной при патологоанатомическом вскрытии ($p < 0,05$). У трети пациентов (33%) этой же группы наблюдалась артериальная гипотензия ($p = 0,0066$). 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.

Только у половины пациентов с тяжелыми формами ОНМК, и чаще при массивной ТЭЛА, диагноз этого жизнеугрожающего осложнения устанавливается при жизни, из них у половины - правильно устанавливается объем эмболизации сосудистого русла легких²⁷⁶. Таким образом, только у четверти пациентов возможен правильный выбор тактики лечения ТЭЛА.

7.1.2. Диагностические интегральные шкалы оценки вероятности развития ТЭЛА

Для оценки практической диагностической ценности Канадской и пересмотренной Женевской шкал, проводился ретроспективный сравнительный анализ между основной и контрольной группами пациентов с ОНМК (таблица 45). Сравнительная характеристика групп представлена в разделе 7.1.1.

**Таблица 45 - Оценка вероятности развития ТЭЛА
по диагностическим шкалам**

Шкалы	Все пациенты (n=89)	Основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=37)	<i>p</i>
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

Оценка у всех 89 пациентов с подозрением на ТЭЛА по Канадской шкале и пересмотренной Женевской шкале составила в среднем $3,45 \pm 0,57$ и $3,18 \pm 0,63$ балла соответственно, что говорило об умеренной вероятности развития ТЭЛА. У 52 пациентов основной группы (диагноз впоследствии был подтвержден на секции), оценка по Канадской шкале составила $3,52 \pm 0,53$, по пересмотренной Женевской шкале $3,71 \pm 0,56$, что соответствовало умеренной и низкой клинической вероятности ТЭЛА соответственно. У 37 пациентов контрольной группы (диагноз на секции подтвержден не был) оценка по Канадской шкале составила $3,36 \pm 0,41$, по пересмотренной Женевской шкале $1,85 \pm 0,43$, что соответствовало умеренной и низкой клинической вероятности ТЭЛА соответственно. Таким образом, в то время как у одной группы пациентов на секции была выявлена ТЭЛА, а у другой на секции она подтверждена не была, проведенная прижизненная оценка вероятности развития ТЭЛА по современным шкалам говорила о низкой или умеренной вероятности развития этого осложнения.

Для оценки практической ценности и определения чувствительности и специфичности для каждой из шкал дополнительно был проведен ROC-анализ. К сожалению, кривые, полученные нами, отражают низкую чувствительность и специфичность для каждой из представленных шкал у пациентов с тяжелыми формами ОНМК (рисунок 55).

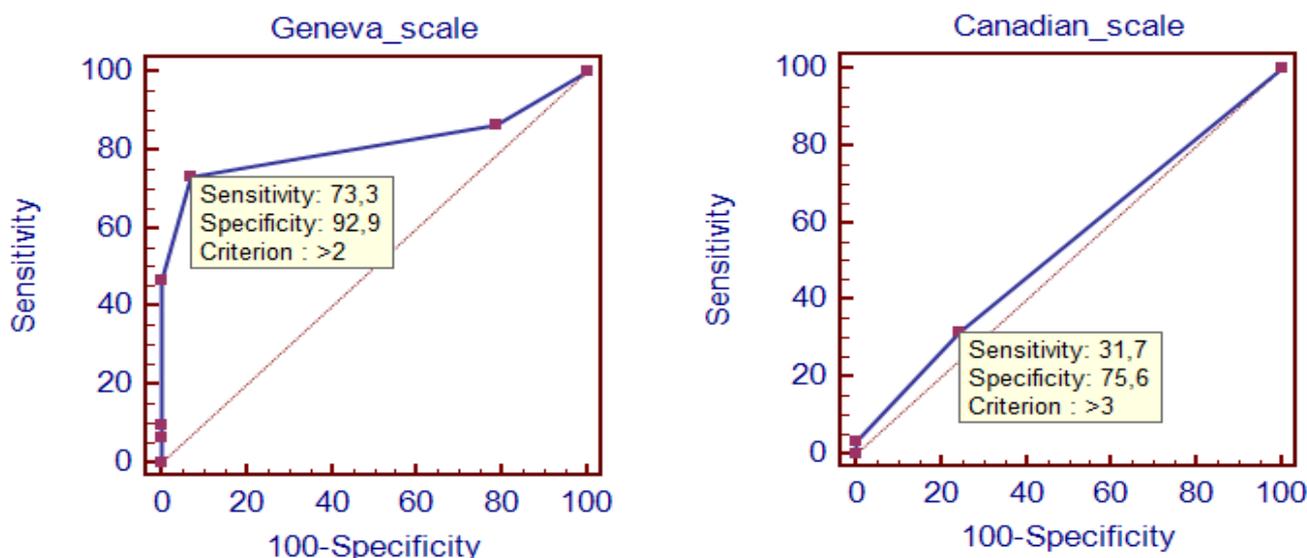


Рисунок 55. ROC-кривые Канадской и пересмотренной Женевской шкал

Ретроспективная оценка пациентов по обеим шкалам, в зависимости от объема эмболического поражения сосудистого русла легких, также говорит об умеренной вероятности развития ТЭЛА и не выявляет достоверных различий не только между подгруппами с массивной и немассивной ТЭЛА, но и между группой контроля и для каждой из подгрупп ($p > 0,05$) (таблица 46).

Таблица 46 - Оценка вероятности развития ТЭЛА по диагностическим шкалам в зависимости от объема эмболического поражения сосудистого русла легких

Шкалы	Основная группа (n=52)		Контрольная группа (n=37)
	Массивная ТЭЛА (n=36)	Немассивная ТЭЛА (n=16)	
Канадская шкала (баллы)	3,86±0,57	2,69± 0,53	3,51±0,41
Пересмотренная Женевская шкала (баллы)	5,18±0,63	5,21±0,56	5,19±0,43

Таким образом, проведенный анализ говорит о низкой диагностической ценности данных интегральных шкал, что делает их применение у пациентов с тяжелыми формами ОНМК нецелесообразным.

7.1.3. Алгоритм диагностики ТЭЛА

Результатом проведенного ретроспективного исследования I явилось создание алгоритма диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях (рисунок 56).

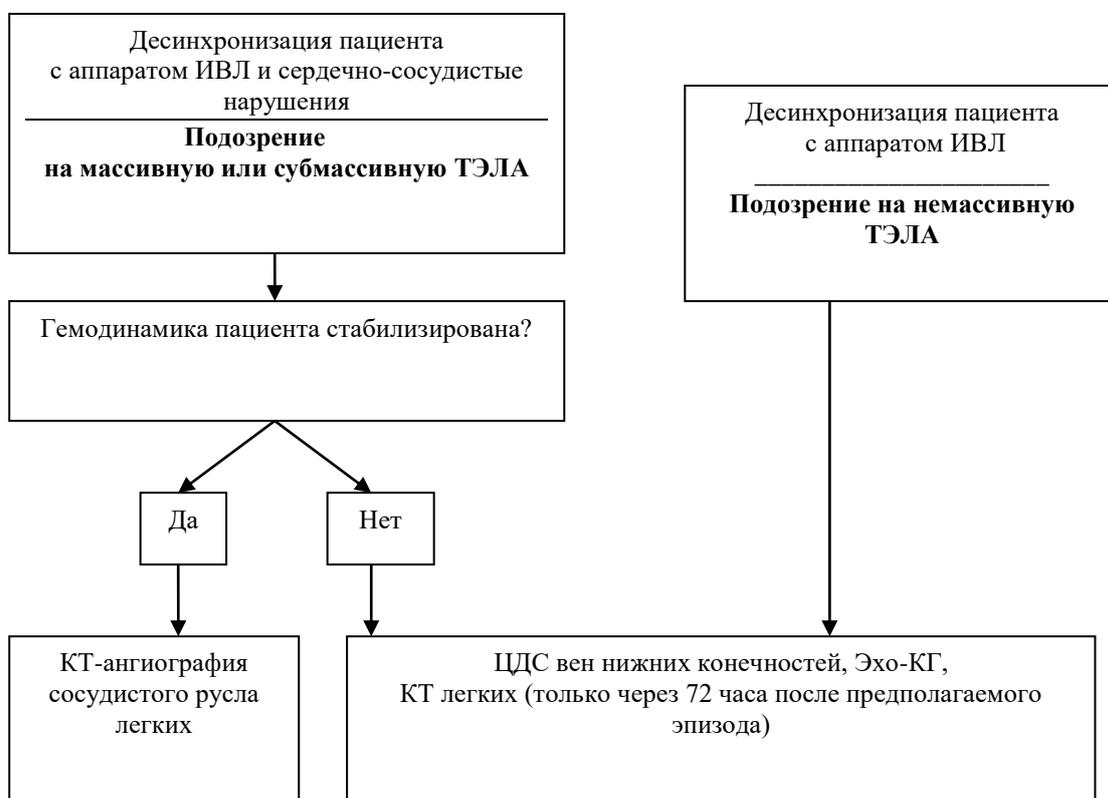


Рисунок 56. Алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях

Согласно алгоритма, ЦДС вен нижних конечностей проводится всем пациентам с целью выявления источника ТЭЛА и установления необходимости вторичной ее профилактики. Эхо-КГ используется для определения правожелудочковой недостаточности и ее степени, наличия или отсутствия тромботических масс в правых полостях сердца и исключения другой кардиальной патологии. Выполнение КТ легких целесообразно только через 72 часа после развития предполагаемого эпизода ТЭЛА, т.к. именно за этот период времени формируется инфарктная пневмония, визуализация которой и является целью данного исследования. В более ранние сроки возможно только проведение КТ-ангиографии легких при отсутствии противопоказаний для ее выполнения (аллергические реакции на введение контрастного вещества в анамнезе, острая

почечная недостаточность или обострение хронической почечной недостаточности на момент исследования). Указанные противопоказания необходимо оценивать индивидуально в каждом конкретном случае, соотнося риск летального исхода от ТЭЛА с другими рисками (например, прогрессирования почечной недостаточности). Проведение КТ-ангиографии не рекомендовано у гемодинамически нестабильных пациентов в связи с высоким риском летального исхода²⁶⁹.

7.2. Проспективное исследование V (эффективность алгоритма неинвазивной диагностики ТЭЛА)

Цель исследования: Определение эффективности разработанного алгоритма в оптимизации диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях.

Задача исследования:

1. Провести сравнительный анализ между секционными случаями ОНМК ретроспективного исследования I и проспективного исследования I по следующим критериям:
 - частота прижизненной диагностики ТЭЛА, верифицированная в дальнейшем при патоморфологическом исследовании – совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов;
 - частота не диагностированной клинически ТЭЛА, верифицированная в дальнейшем при патоморфологическом исследовании – гиподиагностика ТЭЛА;
 - частота диагностированной клинически ТЭЛА, не верифицированная в дальнейшем при патоморфологическом исследовании – гипердиагностика ТЭЛА.

С целью определения эффективности разработанного 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 57).

	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 57. Дизайн проспективного исследования V

Перед проведением исследования все три группы были попарно (рисунок 57) сопоставлены между собой по полу и возрасту, характеру и локализации ОНМК, степени тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS) на момент поступления в Центр (таблицы 47,48,49). Все группы были сопоставимы между собой на момент поступления в Центр по всем проанализированным критериям ($p < 0,05$).

**Таблица 47 - Сравнительная характеристика основных групп P_I и П_I
(ОНМК)**

Критерии		Основная группа P _I (n=52)	Основная группа П _I (n=15)	<i>p</i>
Пол		мужчины 65% (n=34)	мужчины 67% (n=10)	0,886
		женщины 35% (n=18)	женщины 33% (n=5)	0,88
Средний возраст (лет)		54,8±9,7 (Me=55 [LQ-23, UQ-77])	59±2,1 (Me=59 [LQ-39, UQ-74])	0,674
Характер инсульта	геморрагический	58%; (n=33)	67%; (n=10)	0,533
	ишемический	42%; (n=19)	33%; (n=5)	0,533
Локализация инсульта	супратенториальная	86%; (n=45)	73%; (n=11)	0,241
	субтенториальная	14%; (n=7)	27%; (n=4)	0,241
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	9%; (n=5)	13%; (n=2)	0,65
	умеренная (8-16 баллов)	20%; (n=10)	13%; (n=2)	0,54
	тяжелая (>16 баллов)	71%; (n=37)	74%; (n=11)	0,821

**Таблица 48 - Сравнительная характеристика
групп гиподиагностики Р_I и П_I (ОНМК)**

Критерии		Гиподиагностика Р _I (n=42)	Гиподиагностика П _I (n=3)	<i>p</i>
Пол		мужчины 69% (n=29) женщины 31% (n=13)	мужчины 67% (n=2) женщины 33% (n=1)	0,943 0,943
Средний возраст (лет)		54±9,64 Me=54 [LQ-51, UQ-72]	57,3±4,2 (Me=57 [LQ-55, UQ-60])	0,967
Характер инсульта	геморрагический	52%; (n=22)	67%; (n=2)	0,618
	ишемический	48%; (n=20)	33%; (n=1)	0,618
Локализация инсульта	супратенториальная	81%; (n=34)	67%; (n=2)	0,56
	субтенториальная	19%; (n=8)	33%; (n=1)	0,56
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	5%; (n=2)	-	0,694
	умеренная (8-16 баллов)	20%; (n=9)		0,395
	тяжелая (>16 баллов)	75%; (n=31)	100%; (n=3)	0,328

**Таблица 49 - Сравнительная характеристика
групп гипердиагностики Р_I и П_I с ОНМК**

Критерии		Гипер- диагностика Р _I (n=37)	Гипер- диагностика П _I (n=6)	<i>p</i>
Пол		мужчины 73% (n=27) женщины 27% (n=10)	мужчины 83% (n=5) женщины 17% (n=1)	0,605 0,605
Средний возраст (лет)		55,7±8,1 (Me=56 [LQ-34, UQ-71])	63,2±3,3 (Me=63 [LQ-59, UQ-75])	0,765
Характер инсульта	геморрагический	48%; (n=18)	17%; (n=1)	0,163
	ишемический	52%; (n=19)	83%; (n=5)	0,163
Локализация инсульта	супратенториальная	92%; (n=34)	83%; (n=5)	0,484
	субтенториальная	8%; (n=3)	17%; (n=1)	0,484
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	5%; (n=2)	17%; (n=1)	0,281
	умеренная (8-16 баллов)	18%; (n=7)	-	0,265
	тяжелая (>16 баллов)	77%; (n=28)	83%; (n=5)	0,744

Таким образом, все группы пациентов были сопоставимы между собой на момент поступления в Центр по всем проанализированным критериям ($p < 0,05$).

Результаты выполненного сравнительного анализа представлены в таблице 50.

Таблица 50 - Эффективность алгоритма диагностики ТЭЛА у пациентов с тяжелыми формами ОНМК

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

Использование предложенного алгоритма повышает частоту прижизненной диагностики ТЭЛА у пациентов с тяжелыми формами ОНМК в 1,5 раза, с 55% до 85%, соответственно 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 гипердиагностики.

Таким образом, разработанный алгоритм без использования инвазивных методов позволяет поставить диагноз ТЭЛА при жизни большинству пациентов с ОНМК, находящихся в критическом состоянии.

ГЛАВА 8

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО

У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

(проспективное исследование VI)

Цель исследования: Разработать протокол профилактики ВТЭО и провести клиническую оценку его эффективности и безопасности у неврологических пациентов, находящихся в критических состояниях.

Задачи исследования:

1. Разработать протокол профилактики ВТЭО для неврологических пациентов в критических состояниях.
2. Провести клиническую оценку эффективности и безопасности протокола профилактики ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях.
3. Провести оценку эффективности и осложнений имплантации кава-фильтра в НПВ на основании клинических данных и результатов ультразвукового исследования в ближайшем послеоперационном периоде.

8.1. Протокол профилактики ВТЭО

Принимая во внимание, что пациенты с СГБ относятся к группе умеренного или высокого риска развития ВТЭО (в зависимости от степени двигательных нарушений), а пациенты с ОНМК ишемического или геморрагического характера различной локализации - к группе высокого риска (независимо от тяжести двигательного дефицита) профилактика ВТЭО в нашем исследовании была комплексной и включала в себя следующие мероприятия (рисунок 58).

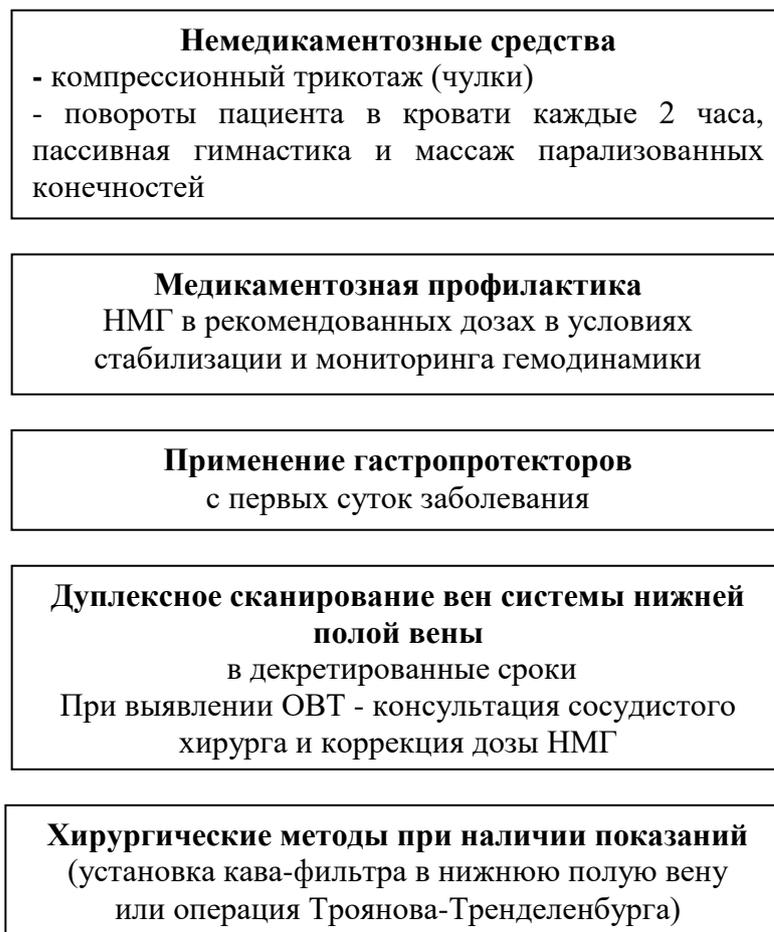


Рисунок 58. Протокол профилактики ВТЭО ФГБНУ НЦН

При выявлении ОВТ НПВ во время ЦДС вен нижних конечностей проводилось изменение дозы НМГ на рекомендованную производителями для лечения ОВТ в рамках профилактики ТЭЛА. При выявлении эмболоопасного тромбоза осуществлялась консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о хирургических методах профилактики ТЭЛА.

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 лекарственных препаратов, гемодинамики. Круглосуточно проводился неинвазивный мониторинг параметров гемодинамики.

В случае проведения ТЛТ или выполнения нейрохирургического вмешательства НМГ назначались через 48 часов после окончания этих манипуляций. Использовались следующие НМГ: надропарин кальция, эноксапарин, фондапаринукс натрия. При развитии тромбоза кава-фильтра или при протяженном флотирующем тромбозе, в том числе с распространением на нижнюю полую вену - 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 ОНМК (первые 7 суток ОНМК) - квамател 20 мг внутривенно 2 раза в сутки, затем омепразол 20 мг 2 раза в сутки перорально. При СГБ - омепразол 20 мг 2 раза в сутки перорально (при отсутствии в анамнезе патологии желудка и двенадцатиперстной кишки), квамател 20 мг внутривенно 2 раза в сутки (при наличии в анамнезе патологии желудка и двенадцатиперстной кишки).

Все остальные профилактические мероприятия ВТЭО проводились на протяжении всего периода обездвиженности. Во всех случаях необъяснимого нарастания неврологического дефицита у пациентов антикоагулянтная терапия прекращалась до выяснения причины ухудшения состояния пациента (в том числе, у пациентов с ОНМК выполнялось нейровизуализационное исследование головного мозга). При подозрении на желудочно-кишечное кровотечение проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)^{269, 291, 292}.

8.2. Оценка эффективности и безопасности протокола профилактики ВТЭО

Учитывая недостаточное количество пациентов с СГБ для проведения статистического анализа, оценка эффективности и безопасности протокола профилактики проведена только в группе пациентов с ОНМК.

С целью достоверной оценки эффективности разработанного протокола профилактики ВТЭО выполнен сравнительный анализ частоты нефатальной и фатальной ТЭЛА и ее характера между группами умерших пациентов без (см. раздел 1.2., ретроспективное исследование I - **группа I**) и с профилактикой по протоколу (см. раздел 1.3.1.1., проспективное исследование I - **группа II**), а также между группами умерших пациентов с профилактикой по протоколу и с профилактикой с дополнительным применением роботизированного тренажера (см. подраздел 1.3.1.2., проспективное исследование I - **группа III**). Также между всеми пациентами II и III групп выполнен сравнительный анализ частоты ВТЭО (ТЭЛА и ОВТ). Оценка безопасности протокола проведена во II и III группах пациентов (только секционные случаи) по сравнению с I группой. Дизайн исследования представлен на рисунке 59.



Рисунок 59. Дизайн исследования «Эффективность протокола профилактики ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях»

Первым этапом, перед проведением исследования группы пациентов были сопоставлены между собой по полу и возрасту, характеру и локализации ОНМК, степени тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS) на момент поступления в Центр (таблицы 51,52,53).

Таблица 51 - Сравнительная характеристика секционных случаев ОНМК между I и II группами

Критерии		I группа (n=222)	II группа (n=27)	<i>p</i>
Пол		мужчины 70% (n=155) женщины 30% (n=67)	мужчины 74% (n=20) женщины 26% (n=7)	0,667
Средний возраст (лет)		53,7±9,7 (Me=60 [LQ-21, UQ-80])	60,3±8,1 (Me=61 [LQ-40, UQ-69])	0,516
Характер инсульта	геморрагический	56,3%; (n= 125)	48%; (n=13)	0,431
	ишемический	43,7%; (n=97)	52%; (n=14)	0,431
Локализация инсульта	супратенториальная	83%; (n=185)	78%; (n=21)	0,519
	субтенториальная	17%; (n=37)	22%; (n=6)	0,519
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	9%; (n=20)	11%; (n=3)	0,735
	умеренная (8-16 баллов)	20%; (n=45)	11%; (n=3)	0,262
	тяжелая (>16 баллов)	71%; (n=157)	78%; (n=21)	0,446

Как видно из представленной таблицы, по всем проанализированным критериям группы были сопоставимы между собой ($p>0,05$).

Таблица 52 - Сравнительная характеристика всех пациентов с ОНМК между II и III группами

Критерии		II группа (n=123)	III группа (n=33)	<i>p</i>
Пол		мужчины 62% (n=76) женщины 38% (n=47)	мужчины 73% (n=24) женщины 27% (n=9)	0,243
Средний возраст (лет)		61,9±11,32 (Me=62 [LQ-56, UQ-69])	59,3±12,34 (Me=62 [LQ-54, UQ-69])	0,675
Характер инсульта	геморрагический	29%; (n=36)	26%; (n=12)	0,735
	ишемический	71%; (n=87)	64%; (n=21)	0,439
Локализация инсульта	супратенториальная	89%; (n=110)	91%; (n=30)	0,741
	субтенториальная	11%; (n=13)	9%; (n=3)	0,741
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	27%; (n=33)	-	0,001
	умеренная (8-16 баллов)	30%; (n=37)	33%; (n=11)	0,005
	тяжелая (>16 баллов)	43%; (n=53)	67%; (n=22)	0,0154

Как видно из представленной таблицы, практически по всем проанализированным критериям группы были сопоставимы между собой ($p>0,05$).

Таблица 53 - Сравнительная характеристика секционных случаев ОНМК между II и III группами

Критерии		II группа (n=27)	III группа (n=4)	Достоверность
Пол	мужчины	74% (n=20)	50% (n=2)	0,332
	женщины	26% (n=7)	50% (n=2)	0,332
Средний возраст (лет)		60,3±8,1 (Me=61 [LQ=40, UQ=69])	62,5±7,42 (Me=60,5[LQ=57,5,UQ=67,5])	
Характер инсульта	геморрагический	48%; (n=13)	50%; (n=2)	0,941
	ишемический	52%; (n=14)	50%; (n=2)	0,941
Локализация инсульта	супратенториальная	78%; (n=21)	50%; (n=2)	0,241
	субтенториальная	22%; (n=6)	50%; (n=2)	0,241
Степень тяжести инсульта (по американской шкале NIHSS)	легкая (<8 баллов)	11%; (n=3)	-	0,491
	умеренная (8-16 баллов)	11%; (n=3)	-	0,491
	тяжелая (>16 баллов)	78%; (n=21)	100%; (n=4)	0,01

Как видно из представленной таблицы, по всем проанализированным критериям группы были сопоставимы между собой ($p>0,05$), в III группе все пациенты были тяжелыми ($p=0,01$).

Вторым этапом, проведен анализ причин летальных исходов и частоты ТЭЛА во всех трех группах.

I группа

Из 222 секционных случаев ТЭЛА была выявлена в 42% (n=94)²⁹⁴. По степени эмболизации сосудистого русла легких в 74% случаев она была массивной, в 26% - немассивной. При геморрагическом инсульте ТЭЛА имела место в 44% (n=55), при ишемическом – 40% (n=39) ($p>0,05$)²⁷⁷. При супратенториальной локализации инсульта ТЭЛА развилась в 43% случаев (78 пациентов), при субтенториальной локализации также в 43% (16 пациентов)

($p > 0,05$). Практически у всех пациентов с тяжелым инсультом (на момент поступления в ОАРИТ) развилась ТЭЛА – 150 пациентов из 157 (95%).

Анализ причин 222 летальных исходов показал, что в 56% случаев инсульт и/или его неврологические осложнения были несовместимы с жизнью, несмотря на весь комплекс реанимационных, а при необходимости и нейрохирургических мероприятий. В тоже время, в 44% случаев причиной летальных исходов явилась экстрацеребральная патология: в 39% как самостоятельная причина и в 5% в совокупности с церебральными причинами (комбинированные причины смерти)^{296, 297} (рисунок 60).

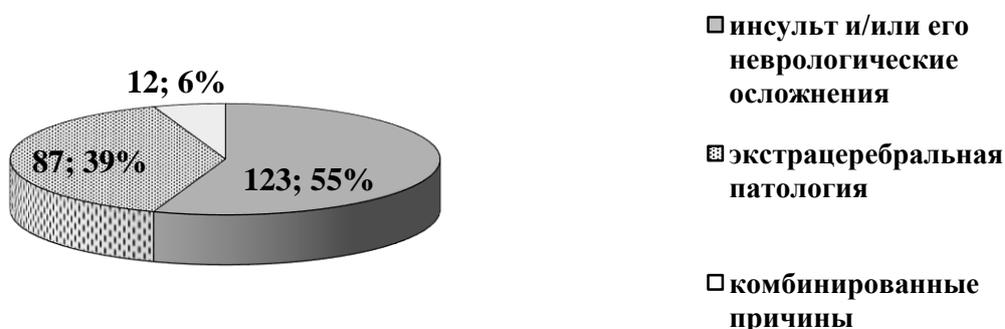


Рисунок 60. Причины летальных исходов пациентов с ОНМК I группы

ТЭЛА явилась непосредственной причиной смерти 17% пациентов ($n=37$) с тяжелым инсультом, которым проведена ИВЛ. Среди экстрацеребральных причин смерти она занимала лидирующие позиции, составляя 43% ($p=0,001$) (рисунок 61). Примерно в каждом 6 случае летальный исход был связан с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности. Каждый 10 пациент умер от пневмонии, острого инфаркта миокарда (ОИМ) или острой почечной недостаточности (ОПН). Другие «не неврологические» причины (желудочно-кишечное кровотечение и другие) примерно в одинаковом проценте внесли свой вклад в летальный исход тяжелого инсульта.

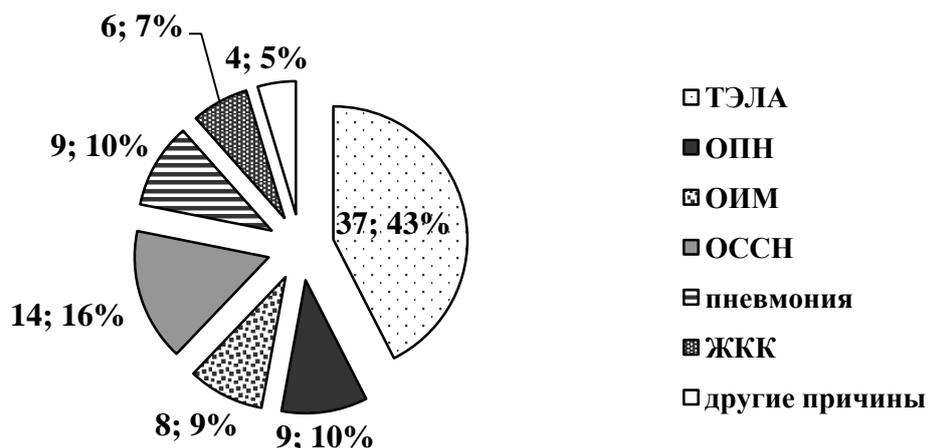


Рисунок 61. Экстрацеребральные причины летальных исходов при тяжелом инсульте в I группе

В составе комбинированных причин смерти (5% летальных исходов) ТЭЛА была выявлена в половине случаев (50%) по сравнению с другими причинами (рисунок 62).



Рисунок 62. Комбинированные причины летальных исходов при тяжелом инсульте

II группа

ТЭЛА имела место у 67% (n=18) пациентов с профилактикой ВТЭО по разработанному протоклу и по характеру эмболизации сосудистого русла легких у большинства пациентов – 89% (n=16) была немассивной.

Анализ причин летальных исходов (рисунок 63) показал, что более половины пациентов – 63% (n=17) умерли от инсульта и/или его неврологических осложнений, 26% (n=7) - от экстрацеребральной патологии, а в 11% (n=3) случаев причины летальных исходов были комбинированными.

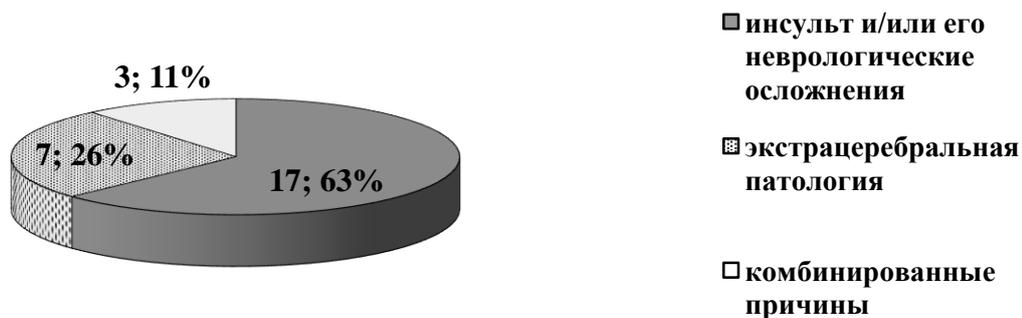


Рисунок 63. Причины летальных исходов пациентов с ОНМК II группы

ТЭЛА явилась непосредственной причиной летального исхода только у одного пациента (3,7%), в составе комбинированных причин у обоих пациентов (100%). Среди экстрацеребральных причин смерти ТЭЛА «заняла» последнее третье место (14%), после СПОН (57%) и острой сердечно—легочной недостаточности²⁶⁰ (рисунок 64).

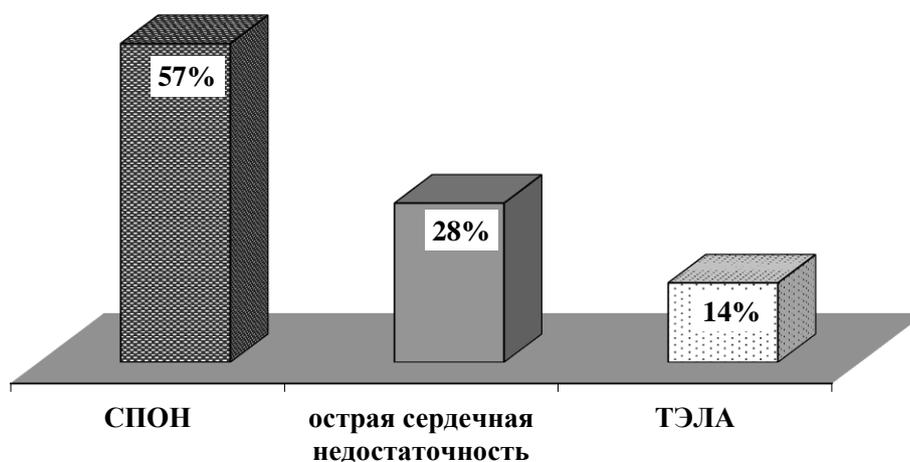


Рисунок 64. Экстрацеребральные причины летальных исходов при тяжелом инсульте во II группе

III группа

В группе с проведением роботизированной механотерапии нефатальная ТЭЛА имела место только в 1 случае (25%) и была немассивной. Летальным исходом завершились 4 случая из 33. В 3-х случаях (75%) причиной смерти явился инсульт и/или его неврологические осложнения, а в одном случае (25%) – причина смерти была комбинированной (ОНМК с развитием СПОН и острой сердечной недостаточности). ТЭЛА как непосредственная причина смерти или в составе комбинированных причин не имела места ни в одном случае²⁵⁹.

Сравнительный анализ частоты нефатальной и фатальной ТЭЛА между I и II группой пациентов показал, что на фоне проведения профилактики по протоколу частота ТЭЛА не уменьшилась, однако, изменился ее характер с массивной на немассивную, что определило тенденцию к снижению частоты фатальной ТЭЛА с 17% в I группе до 3,7% во II и уменьшение доли ТЭЛА среди экстрацеребральных причин смерти во II группе^{278,265} (таблица 54).

Таблица 54 - Сравнительный анализ частоты и характера фатальной и нефатальной ТЭЛА между I и II группами

Критерии		I группа (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
ТЭЛА в составе комбинированных причин смерти		50% (n=6)	100%; (n=3)	0,177
Доля ТЭЛА среди экстрацеребральных причин смерти		43%; (n=37)	14%; (n=1)	0,0689

Аналогичный анализ между II и III группой пациентов не выявил статистически значимой разницы (таблица 55).

Таблица 55 - Сравнительный анализ фатальной и нефатальной ТЭЛА между II и III группами

Критерии		II группа (n=27)	III группа (n=4)	<i>p</i>
Частота нефатальной ТЭЛА		67%; (n=18)	25%; (n=1)	0,112
Объем эмболизации сосудистого русла легких	массивная	11%; (n=2)	-	0,491
	немассивная	89%; (n=16)	100%; (n=1)	0,491
Частота фатальной ТЭЛА		3,7%; (n=1)	-	0,124
ТЭЛА в составе комбинированных причин смерти		100%; (n=3)	-	
Доля ТЭЛА среди экстрацеребральных причин смерти		14%; (n=1)	-	0,431

Сравнительный анализ ОВТ НПВ проведен между всеми пациентами с ОНМК только II и III групп, т.к. в I группе пациентов ультразвуковое исследование не выполнялось. Подробно венозная патология описана в главе V.

ВТЭО имели место у 56% II и 58% III группы ($p < 0,05$)²⁶⁴. Сравнительный анализ частоты, характера, локализации, динамики и сроков развития первичных ОВТ НПВ между указанными группами не выявил статистически значимых различий (таблица 56).

Таблица 56 - Сравнительный анализ частоты ВТЭО и первичных ОВТ НПВ 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 [LQ-5, UQ-12])	7,21±5,59 (Me=6 [LQ-3, UQ-9])	
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

Одной из задач работы являлась оценка безопасности применяемого протокола, а именно анализ частоты и характера фатальных и нефатальных геморрагических осложнений: увеличения объема внутримозговых гематом и развитие желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Поскольку у пациентов и II, и III группы применялись НМГ, они сформировали общую группу – 156 человек, из них 32 случая секционных.

В группе пациентов с роботизированной механотерапией (33 пациента) также проводилась оценка безопасности применения тренажера МТОmed letto 2:

Геморрагические осложнения на фоне применения протокола развились у 5% (n=8) пациентов с ОНМК, получавших профилактические дозы НМГ и ни в одном случае не были фатальными: увеличение в объеме внутримозговой гематомы имело место в 1 случае (0,6%), ЖКК в 8 случаях (5%) (клиническое наблюдение №8).

Клиническое наблюдение № 8

Пациент С., 49 лет, находился на лечении в БИТ 2-го неврологического отделения и ОАРИТ с диагнозом: «ОНМК по геморрагическому типу с формированием латеральной гематомы в правом полушарии большого мозга объемом 90 см³ с прорывом крови в желудочковую систему и гемотампонадой IV желудочка. Острая окклюзионная гидроцефалия. Артериальная гипертония III ст.».

Заболел остро, когда внезапно появилась нижеописанная симптоматика. Длительное время страдает артериальной гипертонией с повышениями АД до 230/190 мм рт.ст. (постоянно антигипертензивные препараты не принимал); язвенной болезнью желудка, эпизодически принимает оmez.

Госпитализирован в тяжелом состоянии через час после развития неврологической симптоматики. При поступлении предъявлял жалобы на слабость в левых руке и ноге, головную боль, тошноту, нарушение речи. АД 220/120 мм рт.ст., ЧСС 60 уд в мин, ЧД 20 в мин. В неврологическом статусе: сознание ясное, дизартрия. Парез взора влево. Сглажена правая носогубная складка, девиация языка вправо. Левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом, патологический рефлекс Бабинского с двух сторон.

При проведении КТ головного мозга выявлено острое латеральное кровоизлияние в правом полушарии большого мозга, объемом 90 см³ с прорывом крови в желудочковую систему (рисунок 65).



Рисунок 65. КТ-изображение латерального кровоизлияния в правом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему

Выполнена резекционная трепанация черепа в правой лобно-височно-теменной области, удаление гематомы. Для дальнейшего лечения переведен в ОАРИТ на продленную ИВЛ, профилактика ВТЭО по протоколу за исключением НМГ (в связи с оперативным вмешательством). На 2-е сутки ОНМК при проведении КТ ГМ отмечено появление острой окклюзионной гидроцефалии, гематампонады IV желудочка. Установлен наружный вентрикулярный дренаж, интравентрикулярно введен актилизе. Уровень сознания 3 балла по ШКГ. АД 170-180/90 мм рт.ст. на фоне непрерывного круглосуточного введения нимотона через перфузор. На 4-е сутки ОНМК начата медикаментозная профилактика ВТЭО. На 7-е сутки – по назогастральному зонду отмечено появление отделяемого по типу «кофейной гущи». ЭГДС не выполнялась в связи с крайне тяжелым состоянием пациента. Несмотря на проведение интенсивной терапии и реанимационных мероприятий, на 7-е сутки ОНМК возникла остановка сердечной деятельности.

По результатам патоморфологического исследования причиной смерти стало внутримозговое кровоизлияние (рисунок 66), осложненное развитием двусторонней нижнедолевой пневмонии и тромбоэмболией субсегментарных ветвей легочных артерий. Выявлены признаки состоявшегося кровотечения из язвы луковицы 12-перстной кишки (рисунок 67).

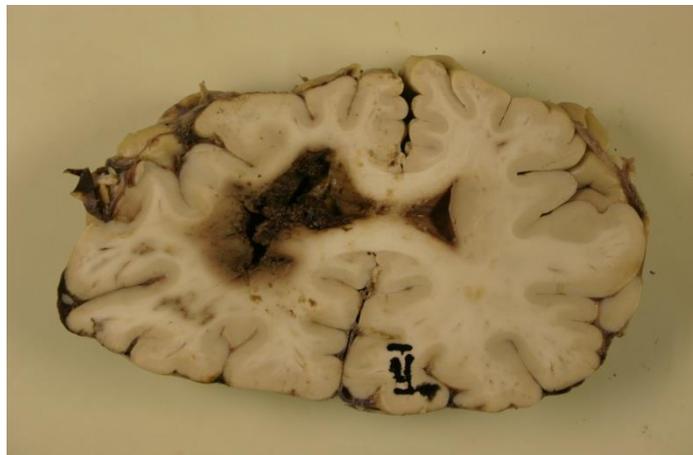


Рисунок 66. Макрофото внутримозгового кровоизлияния в правом полушарии головного мозга

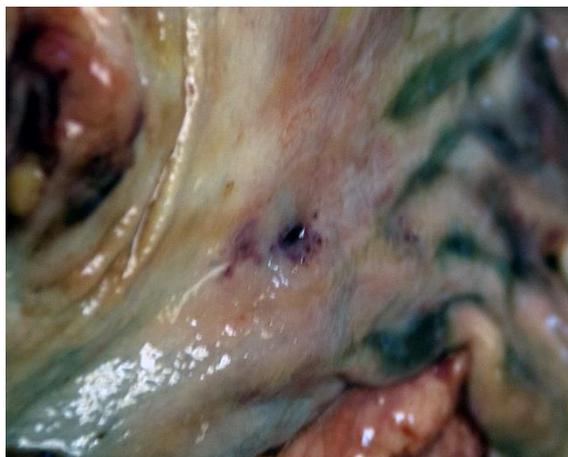


Рисунок 67. Макрофото язвы луковицы 12-перстной кишки с признаками состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения

У одного пациента с геморрагическим инсультом отмечено и увеличение объема гематомы, и развитие ЖКК. Приводим это клиническое наблюдение №9.

Клиническое наблюдение № 9.

Пациент К., 49 лет, поступил в БИТ 2-го неврологического отделения в 1-е сутки заболевания в состоянии средней степени тяжести, АРАСНЕ II 10 баллов. В неврологическом статусе: оглушение (ШКТГ 14 баллов), легкий парез в правой руке, NIHSS 5 баллов.

Длительное время - артериальная гипертония, антигипертензивные препараты не принимал. Заболел остро, когда на фоне повышения АД до 190/100 мм рт.ст. развилась вышеуказанная симптоматика. В анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта нет.

При проведении МРТ головного мозга в глубоких отделах левого полушария большого мозга выявлено кровоизлияние объемом 30 см² с прорывом крови в желудочковую систему, смещением срединных структур и компрессией левого бокового желудочка мозга (рисунок 68).

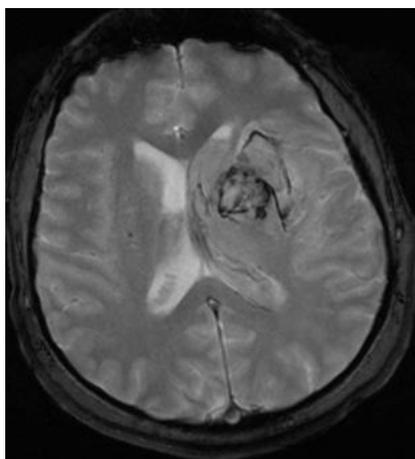


Рисунок 68. МРТ-изображение кровоизлияния в левом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему

Выполнено оперативное вмешательство – костно-пластическая трепанация в левой лобно-височной области, удаление гематомы. Переведен в ОАРИТ, проводится ИВЛ, профилактика ВТЭО по протоколу за исключением НМГ.

На 3-е сутки заболевания (через 48 часов после операции) начата терапия НМГ в профилактических дозах, однако, на 11-е сутки ОНМК при проведении ЦДС вен нижних конечностей выявлен флотирующий тромб в правой общей бедренной вене, в связи с чем был установлен кава-фильтр, изменена доза НМГ на рекомендованную для лечения.

На 12-е сутки ОНМК отмечена отрицательная динамика: увеличилось количество тромбированных вен ног, появился еще один флотирующий тромб в подколенной вене. Принимая во внимание ультразвуковую картину и стабильную гемодинамику, начато внутривенное введение нефракционированного гепарина из расчета 24000 МЕ/сут. На следующий день по назогастральному зонду появилось отделяемое типа «кофейной гущи». По данным ЭГДС – диффузный поверхностный гастрит. Терапия гепаринами прекращена и возобновлена вновь только на 21 сутки инсульта (гепарин, затем НМГ), в связи с увеличением протяженности подвижной части флотирующего тромба в правой общей бедренной вене, отсутствием признаков ЖКК и стабильной гемодинамикой. На 24-е сутки ОНМК уровень сознания снизился до комы (ШКГ 5 баллов). При проведении КТ головного мозга выявлено увеличение объема кровоизлияния (рисунок 69).

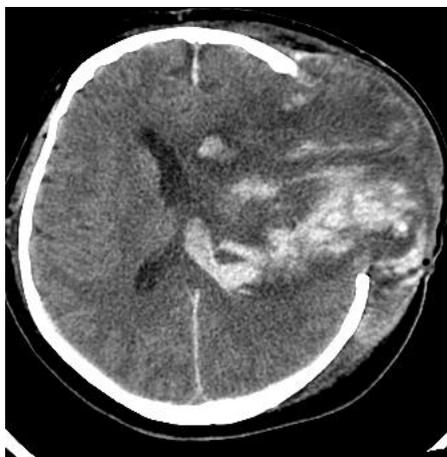


Рисунок 69. КТ-изображение кровоизлияния в левом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему (отрицательная динамика на 24 сутки)

Течение инсульта осложнилось бронхо-легочной патологией, сепсисом, железodefицитной анемией, транзиторной гипергликемией. Проводилось консервативное лечение, в том числе, профилактические дозы НМГ. Продолжительность ИВЛ 121 сутки. На 121 сутки ОНМК в состоянии средней степени тяжести и ясном сознании для дальнейшего лечения переведен в стационар по месту жительства.

Геморрагические осложнения были проанализированы и в I группе пациентов, которым профилактические мероприятия ВТЭО проведены в ограниченном объеме. Частота геморрагических осложнений составила 20% (n=44). Увеличение в объеме внутримозговой гематомы выявлено у 3 из 125 пациентов с геморрагическим инсультом (2,4%). ЖКК развилось в 44 случаях (20%), при этом массивное кровотечение, приведшее к летальному исходу, наблюдалось у 5% пациентов (n=11) и только в группе тяжелых геморрагических инсультов.

Сравнительный анализ частоты геморрагических осложнений между I и II+III группами пациентов показал, что частота фатальных ЖКК была выше в группе пациентов с ограниченной профилактикой ВТЭО (таблица 57).

Таблица 57 - Сравнительный анализ частоты геморрагических осложнений между группами пациентов с различной профилактикой ВТЭО

Критерии	I группа (n=222)	II+ III группа (n=156)	<i>p</i>
Общее количество геморрагических осложнений	20%; (n=44)	5%; (n=8)	0,988
Увеличение объема внутримозговой гематомы	2,4%; (n=3 из 125)	4%; (n=1 из 25)	0,504
Нефатальные ЖКК	20%; (n=44)	5%; (n=8)	0,988
Фатальные ЖКК	5%;(n=11)	-	0,0048

У одного пациента с СГБ на фоне терапии НМГ возникла гепарин-индуцированная тромбоцитопения²⁶². Приводим это клиническое наблюдение №10.

Клиническое наблюдение № 10.

Пациент Г., 61 года, находился на лечении ОАРИТ с диагнозом: «Синдром Гийена-Барре, острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия». Поступил на 12-е сутки от момента развития неврологической симптоматики.

При поступлении: Предъявляет жалобы на слабость в руках и ногах, наиболее выраженную в дистальных отделах конечностей, нарушение ходьбы, самообслуживания, онемение кистей рук, голеней и стоп, учащенное сердцебиение и одышку при физической нагрузке. Общее состояние средней тяжести. Температура тела нормальная. Кожные покровы обычной окраски и влажности. ЧД в покое 20 в 1 мин. После небольшой физической нагрузки ЧД до 35 в 1 мин. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 150/90 мм рт.ст. Пульс ритмичный, 85 ударов в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Остальные системы органов – без патологии.

Неврологический статус: Сглажена правая носогубная складка, определяется слабость *mm. orbicularis oris et nasalis dextri*. Грубый, преимущественно дистальный тетрапарез со снижением мышечного тонуса. Самостоятельно с трудом садится в постели. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках и ногах не вызываются, патологических рефлексов нет. Болевая чувствительность умеренно расстроена по типу «перчаток» и «носков», тактильная снижена в стопах. Вибрационная гипестезия в пальцах рук и с уровня коленных суставов. Суставно-мышечное чувство нарушено в пальцах ног. Тазовые функции контролирует. ЖЕЛ 84% от должных величин. САШ IV стадия.

В клиническом анализе крови при поступлении тромбоциты $209,0 \times 10^9/л$.

Проведено лечение: курс программного плазмафереза, на фоне которого отмечена положительная неврологическая динамика (9000мл плазмы удалено за курс, гепарина введено 60 000Ед за 3 операции плазмафереза); профилактика ВТЭО: низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) в дозе 0.6мл/сут п/к, эластическая компрессия нижних конечностей. На 16-е сутки заболевания при динамическом ЦДС вен нижних конечностей выявлены острые неэмбологенные тромбозы глубоких вен голеней, при ЭХО-КГ – признаки легочной гипертензии I степени. Доза фраксипарина увеличена до 1.2мл/сут, назначен детралекс. Вечером этого же дня у пациента внезапно развился эпизод тахипноэ до 40 в 1 мин., тахикардия до 100 уд/мин, АД 125/85 мм рт. ст., ЖЕЛ 73% от ДЖЕЛ. На 17-е сутки заболевания при проведении КТ органов грудной клетки в режиме ангиографии выявлены признаки тромбозов ветвей легочной артерии. В тот же день установлен временный кава-фильтр в нижнюю полую вену, продолжена терапия фраксипарином в дозе 1,2 мл/сут. На фоне проводимого лечения отмечалось постепенное уменьшение числа тромбоцитов крови. На 21-е сутки заболевания отмечался подъем температуры тела до 40.0 С0. В посевах крови выявлена бактериемия. При УЗ-исследовании селезенки – спленомегалия. Начата эмпирическая антибактериальная терапия. На 22-е сутки заболевания проведен очередной сеанс плазмафереза. На 23-сутки появилась генерализованная петехиальная геморрагическая сыпь, имеющая сливной характер, выявлено

снижение тромбоцитов до $31 \times 10^9/\text{л}$, отмечено нарастание дыхательной недостаточности – увеличение ЧДД до 40 в минуту, pаO_2 58.0 мм рт. ст., pаCO_2 42.5 мм рт. ст. при инсуффляции кислорода со скоростью 3 л/мин, ЖЕЛ снизилась до 56% от должных величин. Были отменены препараты, способные угнетать гемопоэз (линезолид, кансидас, эторикокиб). Пациент консультирован гематологом, для дообследования и лечения на 24-сутки основного заболевания переведен в Гематологический научный центр РАМН, где проводился дифференциальный диагноз между потреблением тромбоцитов на фоне сепсиса, иммунной тромбоцитопенией и гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Учитывая отсутствие признаков коагулопатии потребления (МНО 0,870, протромбиновый индекс 126%, антитромбин III 92%, протеин С 82%, протеин S 127%, фактор VIII 207%), септическое потребление тромбоцитов было исключено. При исследовании миелограммы - данных за опухолевое заболевание системы крови не получено, продукция тромбоцитов сохранена. Пациенту проведен анализ крови на наличие антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (PF4), который оказался положительным.

Таким образом, причиной развития у пациента тромбоцитопении с выраженными кожными проявлениями явилась специфическая неблагоприятная реакция на прямые антикоагулянты, так называемая гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Гепарин был отменен, начата терапия препаратом арикстра в дозе 5мг/сут. С целью элиминации антител к гепарину проведен 1 сеанс плазмафереза с удалением 900 мл плазмы. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось, проявления кожного геморрагического синдрома регрессировали, количество тромбоцитов возросло до $130 \times 10^9/\text{л}$. Для дальнейшего лечения основного заболевания больной был переведен в ОАРИТ НЦН РАМН.

В рамках оценки безопасности использования роботизированной механотерапии у реанимационных пациентов с ОНМК проводилась оценка системной гемодинамики, в т.ч. фракции выброса левого желудочка по Teicholts (ФВ), ЧСС, САД, ДАД, а также ЧД, температуры тела, сатурации крови и возможных осложнений этой методики.

При все вышеперечисленным показателям до и после окончания проведения механотерапии ног не выявлено достоверно значимого ухудшения по сравнению с исходными (до начала занятий) значениями. Все пациенты во время занятий на тренажере были «синхронны» с аппаратом ИВЛ (таблица 58).

Таблица 58 - Оценка безопасности роботизированной механотерапии ног у реанимационных пациентов с инсультом

Показатели*	До начала занятий	После окончания занятий	<i>p</i>
ЧД	17,64±2,6 (Me=17 [LQ=16, UQ=19])	16,27±5,4 (Me=17 [LQ=16, UQ=19])	0,029
Сатурация крови	96,84±1,9 (Me=97 [LQ=96, UQ=98])	97,25±1,8 (Me=97 [LQ=96, UQ=99])	0,0001
ЧСС	80,71±15,6 (Me=78 [LQ=69, UQ=92])	81,23±15,2 (Me=79,5 [LQ=70, UQ=91,5])	<i>p</i> >0,05
САД	138±21,4 (Me=140 [LQ=121, UQ=154])	138±23,5 (Me=135 [LQ=121, UQ=151])	<i>p</i> >0,05
ДАД	78,13±11,8 Me=77 [LQ=70, UQ=86]	77,74±11,9 Me=76 [LQ=70, UQ=84]	<i>p</i> >0,05
Температура тела	37,22±0,6 (Me=37 [LQ=36,7, UQ=37,7])	37,27±0,6 (Me=37,1 [LQ=36,7, UQ=37,8])	0,00039

* Общее количество измерений по каждому из показателей 521

Отдельно проанализированы пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). ФВ у пациентов с ИБС при поступлении составила 66,2±8,7 (Me=66 [LQ=60, UQ=74])%, а на 21 сутки ОНМК (после окончания курса роботизированной механотерапии) - 65,8±9,5 (Me=71[LQ=60, UQ=72]) (*p*>0,05). ФВ у пациентов без ИБС при поступлении - 70,7±3,16 (Me=70 [LQ=69, UQ=73])%, на 21 сутки ОНМК – 71,3±1,15 (Me=72[LQ=70, UQ=72]) (*p*>0.05) (рисунок 70).

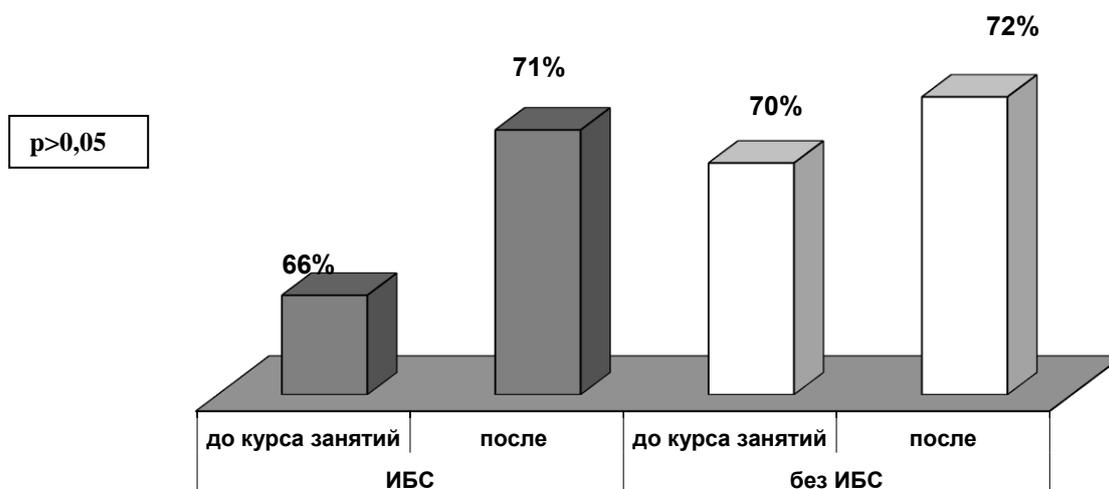


Рисунок 70. Фракция сердечного выброса у реанимационных пациентов с ОНМК, которым проводилась роботизированная механотерапия ног

В качестве примера иллюстрирующего безопасность роботизированной методики у реанимационных пациентов приводим клиническое наблюдение №11.

Клиническое наблюдение № 11

Пациент В., 59 лет, поступил в БИТ 2-го неврологического отделения в 1 сутки ОНМК по ишемическому типу в правом полушарии большого мозга, кардиоэмболический подтип. ИБС. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Артериальная гипертензия". На 2-е сутки у пациента развилось кровоизлияние в правое полушарие большого мозга с прорывом крови в желудочковую систему. Выполнена гемикраниэктомия справа, установлен наружный вентрикулярный дренаж в полость бокового желудочка". После операции поступил в ОАРИТ в крайне тяжелом состоянии: кома, 7 баллов по ШКГ, расходящееся косоглазие за счет правого глазного яблока, центральный парез VII пары ЧМН слева, гемиплегия слева, патологический рефлекс Бабинского с двух сторон. NIHSS 37 баллов, APACHE II 19 баллов, MODS 4 балла. Пациенту проводилась ИВЛ, медикаментозная коррекция АД, сердечной деятельности, гомеостаза, симптоматическая терапия. На 5 сутки ОНМК диагностированы острые тромбозы камбаловидных вен с 2-х сторон. Учитывая тяжесть состояния пациента, занятия на тренажере MOTomed letto 2 начаты на 7 сутки и выполнялись на протяжении всего острого периода ОНМК. Перед проведением реабилитационных мероприятий температура тела 38°C, АД 150/74 мм рт. ст. на фоне круглосуточного непрерывного в/в введения гипотензивных препаратов через перфузор, ЧСС 80 уд в мин., ФВ 54%, ИВЛ в режиме Bilevel, сатурация крови 98%, по газовому составу крови компенсирован.

В первое занятие проводилась механотерапия в пассивном режиме, со скоростью 20 оборотов в минуту в течение 40 мин для ног. Через каждые 5 минут проводилась смена направления "вперед-назад". Со 2-го и все последующие занятия продолжительность механотерапии для ног была увеличена до 60 мин. АД, t тела, ЧСС, сатурация крови во время занятий находились в соответствии с условиями проведения занятий. ФВ 56%. Десинхронизации с аппаратом ИВЛ на фоне занятий не было.

На 21 сутки ОНМК общее состояние пациента тяжелое, с положительной динамикой: уровень сознания повысился до сопора, ШКГ 10 баллов, левосторонняя гемиплегия, патологический рефлекс Бабинского слева. NIHSS 31 балл, MODS 4 балла. Проводится ИВЛ, АД 140/90 мм рт.ст. на фоне пероральной антигипертензивной терапии. По результатам ДС вен ног отмечена положительная динамика - реканализация ранее выявленных острых венозных тромбозов. На 85 сутки ОНМК в ясном сознании и на самостоятельном дыхании переведен для продолжения реабилитационных мероприятий в другой стационар.

Каких-либо осложнений методики при проведении роботизированной механотерапии ног выявлено не было.

Таким образом, использование разработанного протокола профилактики ВТЭО позволило изменить характер ТЭЛА с массивной и фатальной на немассивную и «переживаемую» пациентами, что определяет тенденцию к снижению летальности от ТЭЛА и изменяет структуру летальных исходов при ОНМК.

Частота геморрагических осложнений на фоне проведения профилактики ВТЭО по разработанному протоколу, в том числе при строгом соблюдении определенных условий ведения пациента с тяжелым инсультом, а именно стабилизации и постоянного мониторинга параметров системной гемодинамики, использования гастропротекторов с первых часов инсульта и др., не превышает 5%, что сопоставимо с частотой этих же осложнений у пациентов с ограниченной профилактикой.

Проведение роботизированной механотерапии ног в указанном режиме безопасно у реанимационных пациентов с инсультом различного характера, локализации и степени тяжести, в том числе при проведении ИВЛ.

8.3. Имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену

С целью хирургической профилактики ТЭЛА кава-фильтры (КФ) различных модификаций были установлены 19 пациентам: 15 с ОНМК и 4 с СГБ. Из 19 кава-фильтров в 6 случаях использовался съемный КФ (Cordis “Optease”, «Johnson & Johnson» (США) - 5 случаев, Gunther Tulip, «СООК», (Дания) - 1 случай), в 13 случаях – постоянный (Cordis “Trapease”, «Johnson & Johnson» (США) - 11 случаев, «КОРОНА», ООО «МИТ» (Россия) - 2 случая). Во всех наблюдениях КФ располагался на уровне 5 мм ниже устья почечных вен и был представлен гиперэхогенной структурой, расположенной в просвете НПВ (рисунок 71).



Рисунок 71. Интактный кава-фильтр

Осложнения после имплантации КФ имели место у 21% пациентов. Частота осложнений в зависимости от типа кава-фильтра представлена в таблице 59. Ни в одном случае не было установлено миграции и отклонения КФ от центральной оси.

Таблица 59 - Частота осложнений после имплантации кава-фильтра

Тип КФ	Осложнения			
	Частичная окклюзия	Полная окклюзия	Миграция	Отклонение от центральной оси
Cordis “Trapease”, «Johnson & Johnson» (США)	5%; n=1	5%; n=1	-	-
Cordis “Optease”, «Johnson & Johnson» (США)	5%; n=1	-	-	-
Gunther Tulip, «COOK» (Дания)	5%; n=1	-	-	-
«КОРОНА», ООО «МИТ» (Россия)	-	-	-	-

Ультразвуковая картина частичной или полной окклюзии КФ была представлена наличием подвижных или неподвижных тромботических масс различной эхогенности в сочетании с наличием дефектов окрашивания в режиме ЦДК. Приводим клинические наблюдения № 12, №.13.

Клиническое наблюдение №12

Больной Х., 42 лет находился на госпитализации в ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «Синдром Гийена-Барре (форма Миллера Фишера), тяжелое течение с развитием бульбарного синдрома и дыхательных нарушений. Артериальная гипертония».

В анамнезе: лимфогранулематоз с клиническим излечением; тяжелая открытая ЧМТ с развитием травматического субарахноидального кровоизлияния.

При поступлении в ОАРИТ на 5 сутки СГБ общее состояние тяжелое, ЧД 18 в мин, ЖЕЛ 50% ДЖЕЛ, рН 7,38, рСО₂ 43 мм рт.ст., рО₂ 92 мм рт.ст., ВЕ 0, Нв О₂ 97,0. Аускультативно дыхание везикулярное над всеми легочными полями. ЧСС 118 уд в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 170/100 мм рт.ст. В неврологическом статусе: объем движений глазных яблок резко ограничен (возможны только попытки взора вверх), диплопия, птоз справа. Рефлексы с мягкого неба и задней стенки глотки снижены, назолалия. Вялый тетрапарез со снижением мышечной силы в руках до 3 баллов, в ногах до 4 баллов. Кашилевой толчок ослаблен. Сухожильная арефлексия, снижение вибрационной чувствительности. Координаторные нарушения, атаксия.

В связи с нарастанием слабости дыхательной мускулатуры и развитием дыхательной недостаточности начато проведение ИВЛ. Для выполнения плазмафереза установлен центральный венозный катетер в правую наружную подвздошную вену.

На 8 сутки СГБ диагностирован неокклюзивный тромбоз наружной подвздошной вены справа, в области проксимального конца ЦВК лоцируется подвижная часть тромба длиной 3-3,5 см. Учитывая высокий риск развития ТЭЛА при удалении ЦВК, произведена имплантация кава-фильтра Gunther Tulip, «СООК» (Дания) в НПВ, ЦВК удален, продолжена терапия прямыми антикоагулянтами. При динамическом ЦДС на 17 сутки СГБ диагностирован неокклюзивный тромбоз общей бедренной и наружной подвздошной вены справа, неокклюзивный тромбоз общей подвздошной вены и пристеночный тромбоз НПВ в инфраренальном сегменте на уровне дистального отдела кава-фильтра распространяющийся из общей подвздошной вены (рисунок 72).



Рисунок 72. Частичный тромбоз НПВ в инфраренальном сегменте на уровне кава-фильтра

С 17 суток СГБ отмечено постепенное уменьшение неврологического дефицита, на 19 сутки переведен на самостоятельное дыхание. В эти же сроки появились начальные признаки организации и частичной реканализации тромбозов. На 21 сутки кава-фильтр был удален.

Таким образом, у пациента на фоне тяжелого течения СГБ, имеющего высокий риск развития ВТЭО, обусловленный не только неврологическим заболеванием, но и миелопролиферативным заболеванием в анамнезе, развился острый флотирующий тромбоз в наружной подвздошной вене. Провоцирующим фактором стала травматизация венозной стенки ЦВК, установленным с целью проведения патогенетической терапии СГБ – плазмафереза. Наличие эмболоопасного (флотирующего) тромба в подвздошной вене и невозможность прямого хирургического вмешательства явились абсолютными показаниями для имплантации кава-фильтра, который в последующем был удален.

Несмотря на изменение дозы НМГ с профилактической на лечебную, отмечено прогрессирование тромбоза с последующим частичным тромбозом кава-фильтра менее 1/2 просвета НПВ, не сопровождавшимся клиническими проявлениями.

Клиническое наблюдение №13.

Пациент И., 73 лет находился на госпитализации в ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «Синдром Гийена-Барре (ОВДП), тяжелое течение с развитием бульбарного синдрома, дыхательных нарушений, выраженного тетрапареза. ИБС: нарушение сердечного ритма по типу частой желудочковой экстрасистолии с периодами бигеминии. Артериальная гипертензия».

При поступлении в ОАРИТ на 12 сутки СГБ выявлены сочетанные острые тромбозы в глубоких венах голени. Профилактика ВТЭО не проводилась (находился в другом лечебном учреждении). Начато лечение НМГ, однако, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии отмечались повторные эпизоды ТЭЛА. Произведена имплантация кава-фильтра. При динамическом УЗИ – тромбоз подвздошно-бедренного сегмента справа.

В связи с тяжестью состояния, обусловленной основным заболеванием и сопутствующей соматической патологией хирургическое вмешательство (эмболэктомия) сопряжено с высоким риском летального исхода. Антикоагулянтная терапия продолжена нефракционированным гепарином в дозе 1000 ЕД/час круглосуточно. Тромбоз распространился на супраренальный отдел НПВ до устья печеночных вен, что сопровождалось эпизодами ТЭЛА. Пациент стал предъявлять жалобы на сильные разлитые боли в нижних отделах живота, паху, ногах. Появились отеки нижней половины живота, паховой области, ягодиц, обеих нижних конечностей вплоть до стоп. Окружность бедер и голени увеличилась на 5 см. В передне-боковых отделах брюшной стенки появились расширенные подкожные вены. Развилась почечная, дыхательная недостаточность, уровень бодрствования снизился до сопора. Начата ИВЛ. Суточная доза гепарина увеличена до 1250 ЕД/час. На этом фоне отмечена реканализация тромбоза НПВ. На 45 сутки СГБ для дальнейшего лечения переведен в стационар по месту жительства.

Таким образом, у пациента с тяжелым течением СГБ и сопутствующей соматической патологией развился высокий окклюзивный тромбоз НПВ, сочетавшийся с правосторонним подвздошно-бедренным тромбозом и развитием синдрома нижней полой вены с нефротическим синдромом.

Рецидив ТЭЛА после имплантации КФ имел место только в 1 случае. Приводим клиническое наблюдение № 14.

Клиническое наблюдение №14

Больной С., 68 лет, находился на госпитализации в БИТ и ОАРИТ ФГБНУ НЦН с диагнозом: «ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, кардиоэмболический подтип. ИБС. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Хроническая сердечная недостаточность II ст.».

При поступлении в БИТ на 1-е сутки ОНМК состояние средней тяжести, температура тела 37,5 °С. Послеоперационные швы после орхиэктомии слева без воспалительных изменений (операция выполнена за 6 суток до ОНМК). ЧД 16 в мин, аускультативно в легких жесткое дыхание по всем полям. Гемодинамические показатели стабильные. В неврологическом статусе: Оглушение. Левосторонняя гомонимная гемипарезия. Сглажена правая носогубная складка. Дисфагия. Правосторонний выраженный гемипарез. NIHSS 18 баллов, MODS 16 баллов. Назначен НМГ в профилактической дозе.

На 3 сутки ОНМК состояние ухудшилось, внезапно возникло тахипноэ 45 в мин, дыхание поверхностное с участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно ослаблено в нижних отделах с двух сторон. Сатурация 95% на фоне инсуффляции O₂ 2л/мин. Температура тела 39,5 °С. Цианоз лица и верхней половины туловища. Гемодинамика стабильная. Гастродуоденостаз. В неврологическом статусе без отрицательной динамики.

Для дальнейшего лечения был переведен в ОАРИТ. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, начато проведение ИВЛ. При проведении ЦДС вен нижних конечностей выявлен острый неокклюзивный тромбоз поверхностной бедренной и общей бедренной вены слева. Острые тромбозы глубоких вен голени, в том числе флотирующий тромб ЗББВ на уровне верхней трети правой голени. Назначены НМГ в лечебной дозе, произведена имплантация кава-фильтра с УЗ-контролем на следующие сутки: кава-фильтр позиционирован правильно, просвет НПВ на уровне КФ прокрашивается полностью. На вторые сутки после оперативного лечения у пациента возникла «несинхронность» с аппаратом ИВЛ, снижение сатурации до 92%. При динамическом ЦДС НПВ и вен нижних конечностей флотирующий компонент тромба в ЗББВ не визуализируется, просвет КФ прокрашивается полностью.

Таким образом, у пациента с тяжелым инсультом в раннем послеоперационном периоде произошла ТЭЛА, источником которой явились острые венозные тромбозы в системе НПВ. Повторная ТЭЛА возникла после имплантации кава-фильтра, о чем свидетельствует, при наличии клинической

картины ТЭЛА, отсутствие флотирующего компонента тромба и полное прокрашивание КФ.

Таким образом, имплантация кава-фильтра в НПВ защищает от ТЭЛА 95% пациентов²⁸⁵. Послеоперационные осложнения в ранние сроки после имплантации развиваются у каждого пятого пациента с наличием кава-фильтра. Наиболее часто - частичный тромбоз НПВ на уровне КФ. Цветовое дуплексное сканирование НПВ при соответствующей подготовке пациента к исследованию является доступным и информативным методом диагностики осложнений, связанных как с его установкой, так и послеоперационных осложнений. В течение первых 4 недель после имплантации кава-фильтра необходимо проведение еженедельного динамического ультразвукового контроля, а при развитии отека мягких тканей нижних конечностей – безотлагательно.

ГЛАВА 9

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на значительные успехи современной медицины, ВТЭО остаются актуальной проблемой. По эпидемиологическим данным, в общей популяции ежегодно регистрируется 800 тысяч ВТЭО ¹⁷⁷, а ТЭЛА занимает 3 место среди основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта ²³⁷. Наиболее часто ТЭЛА развивается и является причиной летальных исходов у пациентов в критических состояниях различного генеза, находящихся в ОАРИТ и БИТ ^{83, 84, 91, 142, 161, 199}.

В последние годы широкое внедрение современных рекомендаций по лечению и профилактике ОНМК: неотложная госпитализация в специализированные неврологические отделения для пациентов с инсультом ²³⁴, активное применение системного тромболизиса, использование препаратов ацетилсалициловой кислоты в ранние сроки ишемического инсульта, позволило качественно улучшить прогноз этих состояний ¹⁴⁸.

Успешное применение программного плазмафереза и внутривенных иммуноглобулинов класса G с 90-х годов прошлого века позволило в значительной степени качественно улучшить систему оказания помощи пациентам с СГБ - самой частой причиной острых периферических тетрапарезов и параличей ⁴³.

Вместе с тем, лечение пациентов с тяжелыми формами как ОНМК, так и СГБ требует оказания помощи в условиях ОАРИТ и представляет собой мультидисциплинарную проблему. Исследования показывают, что без проведения профилактических мероприятий частота ВТЭО (как ОВТ, так и ТЭЛА) у пациентов с инсультом достигает 50-75% ^{75, 161}, а внедрение различных протоколов профилактики лишь уменьшает частоту, но не решает проблему полностью ²⁰⁶.

В последние десятилетия зарубежных работ, посвященных проблеме ВТЭО при критических состояниях в неврологии, а именно, при инсульте и СГБ, мало. В отечественной литературе по СГБ они и вовсе отсутствуют, что не уменьшает актуальности этой проблемы и, прежде всего ТЭЛА, как жизнеугрожающего осложнения для этого уникального заболевания, когда пациент, неспособный в остром периоде самостоятельно дышать, глотать, говорить, полностью парализованный, прикованный к кровати, нуждающийся в постоянном профессиональном уходе, при правильно проводимом лечении, уже через несколько недель или месяцев возвращается к прежнему образу жизни, работе и активным занятиям спортом ³².

Целью настоящей работы было исследование основных патогенетических механизмов, факторов риска развития ВТЭО, эффективной их профилактики и лечения у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями нервной системы, находящихся в критическом состоянии.

В соответствии с поставленными задачами выполнено комплексное обследование (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, нейрофизиологическое, ультразвуковое и морфологическое) 454 пациентов ОАРИТ и БИТ, в том числе 378 в остром периоде инсульта и 76 пациентов с СГБ.

Проведенное исследование показало, что острые нарушения мозгового кровообращения и аксонально-демиелинизирующие полинейропатии, формирующие синдром Гийена-Барре - наиболее тяжелые заболевания центральной и периферической нервной системы – несмотря на проведение современных профилактических мероприятий ВТЭО с применением НМГ, характеризуются высокой частотой их развития и представлены у половины пациентов ОВТ нижних конечностей (при инсульте у 56%, а при СГБ у 52%), а у четверти из них – ТЭЛА (26% при ОНМК и 15% при СГБ).

Выявленная высокая частота развития ВТЭО на фоне современного комплекса превентивных мероприятий превышает средний уровень, составляющий, по данным литературы у пациентов с инсультом 40% ²⁰⁶. Относительно высокой частоты ВТЭО при СГБ, следует сказать, что проведенный

тщательный анализ, в том числе и частоты, у пациентов ОАРИТ с различными формами и тяжестью течения СГБ выполнен впервые в отечественной и мировой литературе. Имеющиеся в литературе единичные работы, также говорят о том что, несмотря на профилактическую антикоагулянтную терапию, у пациентов всё-таки развиваются ВТЭО. По данным литературы, ОВТ в глубокой венозной системе имеют место у 8% пациентов, а ТЭЛА – у 6% ¹¹⁷, что по сравнению с нашими данными меньше в 6,5 и 2,5 раза соответственно.

По нашему мнению, это может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, тщательным проведением динамического ультразвукового исследования венозного русла системы НПВ с обязательной оценкой состояния вен икроножной и камбаловидной мышц голени, являющихся наиболее частой локализацией тромбоза глубоких вен, что показано и в настоящей работе и в предыдущих наших работах ²². Это подтверждают и другие исследователи: при выполнении дуплексного сканирования вен нижних конечностей 2 раза в неделю пациентам ОАРИТ, получающим медикаментозную профилактику, ТГВ выявляют практически у половины пациентов – 40% ⁹¹. Во-вторых, информированностью врачей ОАРИТ и БИТ нашего Центра о высокой вероятности развития ВТЭО, в том числе ТЭЛА, у пациентов с инсультом умеренной и тяжелой степени и пациентов с тяжелым течением СГБ, в связи с чем, при подозрении на ее возникновение своевременно были выполнены все необходимые диагностические мероприятия с целью подтверждения или опровержения диагноза.

Еще одной, третьей по счету причиной может быть недостаточная эффективность проводимых профилактических мероприятий для столь тяжелой категории пациентов. В отношении использования компрессионного трикотажа и эластичных бинтов в группе высокого риска ряд исследователей отмечают их низкую профилактическую ценность ^{99, 191}. Относительно применения низкомолекулярных гепаринов в рекомендованных профилактических дозах ряд авторов высказывает мнение о том, что при высоком риске развития ВТЭО они недостаточны ⁴². Наша работа также показала, что тотальная

«гемостазиологическая» недостаточность, в том числе недостаточный антикоагулянтный «ответ» на рекомендованные профилактические дозы и выраженная эндотелиальная дисфункция также способствуют реализации ВТЭО.

Для СГБ небольшая частота ВТЭО, по-видимому, еще обусловлена значительно более легким контингентом пациентов, включенных в исследование зарубежных коллег, где ИВЛ не проводилась ни в одном случае ¹¹⁷.

ВТЭО развиваются у каждого второго пациента ($p < 0,05$) в остром периоде инсульта вне зависимости от его характера и локализации, наиболее часто при умеренной и тяжелой степени, проведении ИВЛ, и нарастании тяжести полиорганной недостаточности. ВТЭО наблюдаются более чем в половине случаев СГБ независимо от формы заболевания, в основном у пациентов на ИВЛ, в период нарастания неврологических нарушений.

Данные, полученные нами по срокам развития ВТЭО – вторая неделя ОНМК – совпадают с данными других авторов. По результатам исследований CLOTS ($n=5\ 623$), при проведении профилактических мероприятий, наибольшая частота ТГВ наблюдается преимущественно в первые 10 суток инсульта, в среднем на 8 сутки ^{99, 100, 242}.

Как и ожидалось, ВТЭО наиболее часто имеют место у самых тяжелых пациентов, независимо от того инсульт это или СГБ. У пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ и с нарастающей полиорганной недостаточностью. Как известно, тяжесть инсульта определяется не только обширностью поражения, непосредственным или опосредованным вовлечением стволовых структур головного мозга ^{6, 66, 30}, но и сопутствующей экстрацеребральной патологией, формирующей СПОН. Высокая частота различной висцеральной патологии, в том числе ТЭЛА, и наиболее тяжелый ее характер, наблюдается именно у этой категории пациентов ³¹. Аналогичная ситуация складывается и при тяжелом течении СГБ, когда тяжесть состояния обусловлена не только степенью поражения ПНС, но и соматической патологией, зачастую определяющей исход СГБ.

По-видимому, высокую частоту ВТЭО определяет и большое количество ФР, имеющих у пациентов с инсультом и СГБ. По нашим подсчетам, их не менее 16 из традиционных 21 ФР, определенных к настоящему времени для пациентов нехирургического профиля. Однако, прогностическими факторами развития ВТЭО и ведущими факторы риска являются только четыре: плегия или глубокий парез одной или обеих ног, проведение ИВЛ, острая инфекционная патология и наличие катетера в центральной вене. Именно у пациентов в критических состояниях они присутствуют одновременно.

Необходимо отметить, что согласно данным современной литературы, ни один из этих ФР не является фактором высокого риска в общетерапевтической практике ¹⁶⁶. Все они относятся к факторам умеренного риска. Некоторые исследователи выделяют их как ФР, характерные для пациентов ОАРИТ и по нашему мнению, это целесообразно ^{91, 125, 126}. Все эти факторы являются «модифицируемыми», т.е. влияние на них может снизить частоту ВТЭО.

Эти ФР можно отнести к одной, второй или третьей из всех трех патогенетических составляющих по Вирхову: замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и нарушения свертывающих свойств крови.

Традиционно ведущую роль в патогенезе венозного тромбообразования у пациентов с инсультом отводили замедлению кровотока, обусловленному наличием пареза и вынужденной иммобилизацией пациента. Это широко растиражированное утверждение в нашей работе не нашло подтверждения. Фактор иммобилизации не оказался прогностическим или ведущим. В группе пациентов без ВТЭО к 10 суткам ОНМК (времени развития ОВТ НПВ) также выявлено достоверное увеличение количества иммобилизованных пациентов в отсутствие у них ВТЭО. Дополнительное использование у части пациентов с инсультом ежедневной роботизированной механотерапии в объеме равном ежедневной дистанции ходьбы 600 м, направленной на уменьшение времени иммобилизации, оказалось не неэффективным. Справедливости ради, необходимо отметить, что реканализация ОВТ все же происходит достоверно быстрее при использовании тренажера MOTomed letto 2 с первых суток ОНМК ³⁴. Наши

данные согласуются и с современными представлениями о ранжировании ФР по степени их значимости. В рекомендациях ЕОК 2014 года, иммобилизация более 3-х суток является низким ФР¹⁶⁶.

В последнее десятилетие, в мировой и отечественной литературе, активно обсуждается роль инфекционной патологии в патогенезе венозного тромбообразования при различных нозологиях. Считается, что связующим звеном между инфекцией и ВТЭО является эндотелиальная дисфункция²²⁶. Доказано, что воздействие эндотоксинов и биологически активных соединений при развитии системной воспалительной реакции вследствие инфекционных заболеваний приводит к нарушению целостности эндотелия, участвующего в регуляции тромбообразования.

Разнообразная инфекционно-воспалительная патология, в первую очередь, органов дыхания, имеет место практически у всех пациентов с тяжелым инсультом и СГБ, которым проводится ИВЛ^{31, 32}. У пациентов с инсультом она обусловлена, преимущественно, центральными нарушениями регуляции дыхания с формированием синдромов альвеолярной гипер- и гиповентиляции при непосредственном или опосредованном поражении бульбо-понтинного респираторного центра ствола головного мозга, а также фарингеальным или фаринголарингеальным парезом или параличом при поражении каудальной группы ядер черепных нервов, приводящим к гиперсекреции слизи и нарушению проходимости верхних дыхательных путей, дисфагии, снижению кашлевого рефлекса и аспирации. У пациентов с СГБ развитие бульбарного синдрома часто сопровождается нарушением функции диафрагмы и межреберных мышц, что приводит к дыхательной недостаточности и необходимости проведения ИВЛ.

Анализ функционального состояния системы гемореологии и гемостаза подтвердил значимую роль этой системы в развитии ВТЭО у пациентов с инсультом. В результате работы установлено, что «гемостазиологическими» предикторами развития ВТЭО у пациентов с различным характером, локализацией и степенью тяжести инсульта могут служить совокупное повышение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции и повреждения

эндотелия VWF от 172% и TSP1 от 83 нг/мл, а также IX ФС от 125%, а при тяжелом инсульте и снижении уровня tPA ниже 1,7 нг/мл при неизменном уровне его ингибитора (PAI-I).

В острый период инсульта независимо от его характера и, несмотря на проведения антикоагулянтной терапии, у части пациентов отмечается нарастание протромбогенного состояния, что также и ранее было показано в фундаментальных работах сотрудников нашего Центра⁴⁴. Более «выраженные» изменения в системе гемореологии и гемостаза выявлены при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом: одновременно с развитием прокоагулянтного состояния наблюдается депрессия фибринолиза и недостаточность противосвертывающей системы. При геморрагическом же инсульте фибринолиз угнетен в меньшей степени, а параметры противосвертывающей системы и вовсе не меняются. С ранних сроков инсульта и во время всего острого периода, VWF и TSP1 остаются высокими, больше при геморрагическом инсульте. ТЭЛА развивается в момент крайнего истощения фибринолиза и выраженной эндотелиальной дисфункции, что характеризуется следующими изменениями гемостаза: достоверным по сравнению с исходными значениями повышением уровня TSP1 в 1,6 раза и снижением уровня tPA и его ингибитора PAI-I в 3 раза. Напротив, у пациентов без ВТЭО на протяжении всего острого периода инсульта наблюдается «сохранность» как свертывающей, так и противосвертывающей систем и относительная «сохранность» системы фибринолиза, выражающаяся в стабильных, относительно ранних сроков ОНМК, уровнях плазминогена, плазмин-ингибитора, PAI-I и, главное, tPA и общей фибринолитической активности. Таким образом, развивающиеся тотальная «гемостазиологическая» недостаточность, в том числе выраженная эндотелиальная дисфункция и сниженный антикоагулянтный «ответ» способствуют реализации ВТЭО. При этом показано, что значения маркеров тромбофилии (таких как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром) не вносят вклад в развитие ВТЭО у данной категории пациентов.

В настоящее время не существует единого мнения о весомости различных ФР и их сочетаний в патогенезе ВТЭО. Однако, общеизвестно, что для возникновения ВТЭО необходимо сочетание, как минимум двух любых составляющих триады Вирхова¹⁹. По нашему мнению, сложившееся на сегодняшний день представление о патогенезе ВТЭО реализуется у неврологических пациентов в критических состояниях при наличии всех трех патогенетических составляющих, что может обуславливать такую высокую частоту ВТЭО. Наиболее вероятно, что именно дисфункция эндотелия (а не непосредственная травматизация сосудистой стенки при инвазивных манипуляциях) в результате воздействия эндотоксинов и биологически активных соединений при системной воспалительной реакции организма, инициированной различной инфекционно-воспалительной патологией и гипоксией в условиях общего тяжелого состояния пациента, играет ведущую роль. Выявленная нами тесная взаимосвязь между частотой ВТЭО и острой инфекционной патологией, скорее всего, является закономерностью. По мнению отечественных исследователей, дисфункцию эндотелия с активацией каскада коагуляции, вызывает и растяжение вен при застое крови в венозной системе нижних конечностей в результате вынужденного ограничения мышечной активности¹⁹.

Венозное тромбообразование у пациентов с СГБ практически не отличается от такового при тяжелых ОНМК, что говорит об универсальности данного патологического процесса при критических состояниях, обусловленных заболеваниями как центральной, так и периферической нервной систем.

При анализе функционального состояния системы гемостаза нами были выявлены более тяжелые нарушения на момент развития ВТЭО при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом, что должно было бы обусловить более высокую частоту ВТЭО при инфарктах головного мозга. Однако, зависимости частоты ВТЭО от характера инсульта нами установлено не было.

Впервые о взаимосвязи между ВТЭО и атеросклерозом, являющимся одной из ведущих причин развития инфарктов головного мозга, было сообщено в 2003 году^{213, 222}. Некоторые авторы даже считают, что коронарный атеросклероз -

независимый ФР ВТЭО. В рамках этого исследования диабет и гипертензия также были определены, как независимые ФР ВТЭО ¹³⁹. Однако, другие исследователи не находят связи между утолщением комплекса интима-медиа или наличием каротидной бляшки и повышением частоты ВТЭО ²¹⁷, а субклинический атеросклероз не связывают с повышением риска ТГВ ²⁴⁵.

Одним из результатов работы стал алгоритм диагностики ТЭЛА у гемодинамически стабильных и нестабильных неврологических пациентов в критических состояниях, базирующийся на использовании неинвазивных методов - Эхо-КГ, МСКТ легких и ЦДС вен нижних конечностей. Алгоритм позволил нам повысить частоту диагностики ТЭЛА в 1,5 раза, с 55% до 85%, не тратя время на некоторые рутинные методы диагностики (определение газового состава крови, рентгенографию органов грудной полости, ЭКГ, стандартную коагулограмму), оказавшиеся не эффективными, что согласуется с данными других авторов ^{28, 39}. Уровень D-димера в плазме крови - неспецифичного маркера внутриартериального тромбообразования, не может служить прогностическим критерием развития венозных тромбоэмболий, поскольку по нашим данным у четверти пациентов с подобным диагнозом отмечено отсутствие изменений в его референсных значениях.

Согласно нашего алгоритма, при возникновении необъяснимых десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ и/или сердечно-сосудистых нарушений, являющихся наиболее достоверными клиническими признаками ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях, необходимо, ориентируясь на гемодинамику пациента, выполнить КТ-ангиографию сосудистого русла легких и/или МСКТ легких, превосходящую в настоящее время по информативности вентиляционно-перфузионное сканирование легких ¹⁸⁰, Эхо-КГ и ЦДС вен нижних конечностей, поскольку общеизвестно ^{13, 17, 38, 49, 81, 87} и еще раз подтверждено в нашей работе, что основной формой патологических процессов в системе нижней полой вены при критических состояниях, несмотря на проведение современной профилактики ВТЭО, является острый венозный тромбоз, затрагивающий преимущественно глубокие вены голени (наиболее

часто – камбаловидные), в большинстве случаев не сопровождающийся местными клиническими проявлениями. Применение интегральных систем оценки вероятности развития ТЭЛА (Канадская и пересмотренная Женевская шкалы) у пациентов с инсультом оказалось не эффективным, что связано с тяжестью их состояния, в первую очередь, низким уровнем сознания, и невозможностью адекватной оценки некоторых параметров. Неоднозначное отношение к вышеуказанным шкалам прослеживается и в литературе^{82, 207}. Именно поэтому, в 2014 году предложены упрощенные версии Канадской и пересмотренной Женевской шкал, и рекомендовано их использовать во всех случаях подозрения на ТЭЛА с целью выбора и последующей трактовки результатов инструментальных исследований¹⁶⁶. Однако, информация о возможностях их применения у пациентов в бессознательном состоянии отсутствует.

В 2014 году, в Рекомендациях ЕОК была изложена современная диагностическая стратегия ТЭЛА, базирующаяся на степени клинической вероятности ТЭЛА, оцениваемой по соответствующим упрощенным шкалам и также зависящая от стабильности гемодинамики пациента¹⁶⁶. Ключевыми методами диагностики ТЭЛА в этом алгоритме также являются Эхо-КГ и МСКТ-ангиография. Дополнительным методом в случае нестабильной гемодинамики служит компрессионная эхография вен нижних конечностей.

Предложенная нами профилактическая стратегия, в том числе с использованием роботизированного метода и имплантации кава-фильтра, не решает проблему ВТЭО у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, находящихся в ОАРИТ и БИТ, полностью. Однако, она позволяет изменить характер ТЭЛА с массивной и фатальной на немассивную и «переживаемую» пациентами, что определяет тенденцию к снижению летальности от ТЭЛА и изменяет структуру летальных исходов при ОНМК, не приводя к росту различных геморрагических осложнений. Очевидным является факт недостаточной эффективности проводимых профилактических мероприятий для этой категории пациентов, что требует поиска иных профилактических стратегий.

Принимая во внимание полученные в настоящей работе данные, с целью дальнейшего снижения частоты ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях, нам представляется целесообразным выделить группу пациентов «наиболее высокого риска», нуждающейся в тщательном клиническом, лабораторном и ультразвуковом мониторинге, максимально быстром устранении «модифицируемых» ФР, в первую очередь, инфекционной патологии и иммобилизации. К этой группе необходимо относить следующих пациентов:

- с инсультом независимо от его характера и локализации, имеющих по шкале NIHSS более 8 баллов;
- с СГБ независимо от его формы с 5 стадией по САШ;
- со следующими факторами риска: плегией или глубоким парезом (3 и менее баллов) одной или обеих ног, проведением ИВЛ, острой инфекционной патологией, наличием катетера в центральной вене;
- с синдромом полиорганной недостаточности;
- с совокупным повышением в ранние сроки указанных неврологических заболеваний уровней VWF от 172%, TSP1 от 83 нг/мл и активности IX ФС от 125%, а при тяжелом инсульте и снижении уровня tPA ниже 1,7 нг/мл при неизменном уровне его ингибитора (PAI-I).

В доступной нам литературе не встретилось описания подобной группы среди пациентов неврологического профиля, хотя некоторые авторы отмечают такую необходимость при различных нозологиях ⁷⁹.

Особого внимания заслуживают пациенты с субтенториальной локализацией геморрагического инсульта, крайне тяжелым течением инсульта независимо от его характера ($Me_{NIHSS}=29$ [20; 32]), многокомпонентным СПОН, с повышением по сравнению с исходными значениями уровня TSP1 в 1,6 раза и снижением уровня tPA и его ингибитора PAI-I в 3 раза. Именно у них в первую очередь развивается ТЭЛА.

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 – тромбозом 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. Тромбоз 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 голеней, 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 тромбоза 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 тромбозов осложненных для пациентов с тяжелыми инсультами позволяет изменить характер тромбоза легочных артерий с массивной и фатальной на немассивную и «переживаемую» пациентами, что обуславливает тенденцию к снижению летальности от тромбоза 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 тромбоза легочных артерий в 1,7 раза с 26% до 15%.
10. Имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену защищает от тромбоза 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 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 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 тромбоэмболических осложнений у пациентов в критических состояниях, в первую очередь, инфекционных осложнений и длительной иммобилизации.
8. Рекомендуется дополнить профилактику венозных 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 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
НОАК	новые оральные антикоагулянты
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
ФГ	фибриноген
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-I	ингибитор активатора плазминогена
Pg	плазминоген
tPA	тканевой активатор плазминогена
TSP1	тромбоспондин-1
VWF	фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баешко, А.А. Протезирование нижней полой вены в эксперименте и клинике / А.А. Баешко, И.А. Яхновец // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. - № 6. - С.73 — 77.
2. Балуда, В.П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика / В.П. Балуда, М.В. Балуда, Гольдберг А.П., Салманов П.Л., - М.: ООО «Зеркало-М», 1999-297 с.
3. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. - М.: Медицина, 1980-396 с.
4. Баркаган, З.С. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома / З.С. Баркаган, А.П. Момот, Г.В. Сердюк, Л.П. Цывкина. - М.: «Ньюдиамед», 2003. – 45 с.
5. Варданян, А.В. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений/А.В. Варданян, Р.Б. Мумладзе, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Ройтман // Качественная клиническая практика. - 2006. - №1. - С. 51-63.
6. Виленский, Б.С. Соматические осложнения инсульта / Б.С. Виленский // Неврологический журнал. – 2003. - №3. - С. 4-10.
7. Воробьев, П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев.-М.:«Ньюдиамед», 2004. - 139 с.
8. Гнедовская, Е.В. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах полушарного ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук.:14.00.13 / Гнедовская Елена Владимировна. - М., 2006.- 29 с.
9. Гольдина, И. М. Ультразвуковая диагностика и оценка результатов лечения пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены: автореф. дис. ... докт. мед. наук.:14.01.13 / Гольдина Ирина Михайловна. - М., 2011. - 29 с.

10. Гольдина, И.М. Возможности ультразвукового исследования в диагностике острых тромбозов глубоких вен голени / И.М. Гольдина, Е.Ю. Трофимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 1. - С. 59-68.
11. Дибиров, М.Д. Профилактика и лечение тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей / М.Д. Дибиров // Хирургия. - 2004. - №6. - С. 3-7.
12. Золотухин, И.А. Классификация хронических заболеваний вен СЕАР: инструкция по применению / И.А. Золотухин // Consilium Medicum. Хирургия. - 2009. - №1. - С. 64-68.
13. Зубарев, А.Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей / А.Р. Зубарев, В.Ю. Богачев, В.В. Митьков. - М.: Видар, 1999. - 256 с.
14. Зубарев, А.Р. Диагностические возможности ультразвукового ангиосканирования в оценке патологического дренажа вен голени у больных варикозной болезнью / А.Р. Зубарев, Е.Г. Градусов, Н.В. Кривошеева // Медицинская визуализация. - 2006. - № 6. - С. 113-117.
15. Ипатов, П.В. Роль неинвазивной диагностики тромбоэмболии легочной артерии в оптимизации лечения / П.В. Ипатов, А.В. Никитин, А.Н. Фурсов // Клиническая медицина. - 2005. - №7. - С. 41-45.
16. Ипатов, П.В. Тромбоэмболия легочной артерии и тромбофилические состояния: современные принципы диагностики и лечения / П.В. Ипатов. - М.: Миклош, 2010. - 119 с.
17. Кириенко, А.И. Амбулаторная ангиохирургия / А.И. Кириенко, В.М. Кошкин, В.Ю. Богачева, - М.: Литтерра, 2007. - 327 с.
18. Кириенко, А.И. Алгоритм ведения больных с острым венозным тромбозом / А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев, И.С. Лебедев, Е. Б. Петухов, Е. И. Селиверстов, И. Ю. Лапшина // Флебология. - 2008. - №1. - С.58-62.
19. Кириенко, А.И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А.И. Кириенко, Е.П. Панченко, В.В. Андрияшкин. - М.: «Планида», 2012. - 328 стр.

20. Константинова, Г.Д. Мышечно-венозная помпа нижних конечностей (Обзор литературы) / Г.Д. Константинова, И.Г. Костенко, А.Г. Шкурко // Хирургия.- 1982. - № 2. - С.105-109.
21. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В.П. Куликов. - М.:Стром. - 2007. - 512 с.
22. Кунцевич, Г.И. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения / Г.И. Кунцевич, М.Ю. Максимова, Л.А. Попова, М.А. Пирадов, Ю.В. Рябинкина // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2012. - т.18. - №2. - С. 77-81.
23. Лопес-Маяйно В. Диагностика тромбоэмболической болезни / В. Лопес-Маяйно // Эндоваскулярные методы лечения в пульмонологии: Сб. науч. тр. – СПб, 1992. – С. 49-58.
24. Лукьянов, А.Л. Вертикализация больных в остром периоде церебрального инсульта / А.Л. Лукьянов, Н.А. Шамалов, Г.Е. Иванова, В.И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. -№4. – С. 29-35.
25. Мартынов, А.И. Интенсивная терапия / А.И. Мартынов. - ГЭОТАР Медицина, 1998. – 640 с.
26. Насонов, Е.Л. Антифосфолипидный синдром / Е.Л. Насонов.-М.: «Литерра», 2004.- 440 с.
27. Никитин, А.В. Зависимость клинического течения тромбоэмболии легочной артерии от степени ее тяжести и сопутствующей патологии легких и сердца / А.В. Никитин // Воен.мед.журнал, 2001. - №3. - С. 88.
28. Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов, 2000. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии // Клин.фармакол.тер. - 2001. - №1. - С. 84-90.
29. Пирадов, М.А. Причины летальных исходов у больных с тяжелыми инсультами / М.А. Пирадов, Т.С. Гулевская, Е.В. Гнедовская, Е.В. Лебедева, Ю.В. Рябинкина и соавт. // Материалы Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов.– 2006. – С. 174-175.

30. Пирадов, М.А. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование) / М.А. Пирадов, Т.С. Гулевская, Е.В. Гнедовская, Ю.В. Рябинкина // Неврологический Журнал. – 2006. - №5. – С. 9-13.
31. Пирадов, М.А. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта / М.А. Пирадов, Т.С. Гулевская, Е.В. Гнедовская, Ю.В.Рябинкина и соавт. // Русский медицинский журнал. - 2006. - т.14 .- № 23. - С. 1645-1648.
32. Пирадов, М.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение/ М.А. Пирадов, Н.А. Супонева.- М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 200 стр.
33. Попова Л.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и венозные осложнения в системах нижней и верхней полых вен (клинико-ультразвуковое исследование): автореф. дис. ...кандитата медицинских наук 14.01.11, 14.01.13 / Попова Лидия Алексеевна–М., 2013.- 33 с.
34. Проказова, П.Р., Роботизированная механотерапия с использованием тренажера MOTOmed letto2 в комплексной ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии / П.Р. Проказова, М.А. Пирадов, Ю.В. Рябинкина, Г.И. Кунцевич, Е.В. Гнедовская, Л.А. Попова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - т.7. - №2.- С. 11-15.
35. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. - 2010. - т.1. - №2. - С. 3-28.
36. Рябинкина Ю.В. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при кровоизлияниях и инфарктах в стволе головного мозга, автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.13 / Рябинкина Юлия Валерьевна. - М., 2006. – 30 с.
37. Савельев В.С. Болезни магистральных вен / В.С. Савельев.-М., Медицина, 1972. - 440 с.

38. Савельев, В.С. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев. – М.: Медицина, 2001. - 660 с.
39. Савельев, В.С. Массивная эмболия легочной артерии / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко. - М.: Медицина. - 1990. - 182 с.
40. Сидякина, И.В. Совершенствование системы реабилитационных программ в острейшем и остром периодах тяжелого церебрального ишемического инсульта: автореф. дис. ... док. мед. наук:14.03.11 / Сидякина Ирина Владимировна. – М., 2013. - 49 с.
41. Стойко, Ю.М. Специфическая профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин // Трудный пациент. Архив. - 2007.-т.6 - №7. - С. 35-38.
42. Стойко, Ю.М. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин // Consilium Medicum. Хирургия. – 2007. - №2. – С. 40-43.
43. Супонева, Н.А. Особенности осмотра пациента, дифференциальная диагностика и самые частые причины острого вялого тетрапареза / Н.А. Супонева, С.С. Никитин, М.А. Пирадов // Нервно-мышечные болезни. – 2011. - №1. – С. 5-13.
44. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, атеротромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова. – М: Медицинская книга, 2005. – 248 с.
45. Суслина, З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, М.А. Пирадов.– М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
46. Тихонова, Т.Л. Факторы риска тромбозов при антифосфолипидном синдроме: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Тихонова Татьяна Леонидовна.- М., 2003. - 174 с.
47. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. - Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2003. - 354 с.

- 48.Хрипун, А.И. Суральный синус как основной источник послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических пациентов / А.И. Хрипун, А.Д. Прямыков, А.Б. Миронков, С.Н. Шурыгин, С.А. Асратян, М.В. Абашин, В.В. Латонов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2013.- т. 19. - №4. - С. 82-87.
- 49.Чуриков, Д.А. Ультразвуковая диагностика болезней вен / Д.А. Чуриков. - М.: Литтерра, 2006. - 92 с.
- 50.Шевченко, Ю.Л. Анатомо-физиологические особенности мышечно-венозных синусов голени / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, Е.В. Шайдаков и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия.* - 2000. - т. 6. - №1. - С. 57-60.
- 51.Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови / Ф.Дж. Шиффман.-М.: БИНОМ, 2000. - 466 с.
- 52.Шульгина, Л Э. Особенности патогенеза эмболоопасного венозного тромбоза. Автореф. дис. ... док. мед. наук. 14.00.16 / Шульгина Людмила Эдуардовна. - Новосибирск, 2007. - 42 с.
- 53.Adams, D.M. Adherence to PIOPED II investigators' recommendations for computed tomography pulmonary angiography / D.M. Adams, S.M. Stevens, S.C. Woller, R.S. Evans, J.F. Lloyd, G.L. Snow, T.L. Allen, J.R. Bledsoe, L.M. Brown, D.P. Blagev, T.D. Lovelace, T.L. Shill, K.E. Conner, V.T. Aston, C.G. Elliott // *Am J Med.* – 2013. - 126(1). – P. 36-42.
- 54.Adams, H. P. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: A Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology Affirms the Value of This Guideline as an Educational Tool for Neurologists / H. P. Adams, Jr. G. del Zoppo, M. J. Alberts, D. L. Bhatt, L. Brass, A. Furlan, R. L. Grubb, R. T. Higashida, E. C. Jauch, C. Kidwell, P. D. Lyden, L. B. Morgenstern, A. I. Qureshi, R. H. Rosenwasser, P. A. Scott, and E. F. Wijdicks // *Circulation.* -

2007. - 115. - P. 478-534.
55. Ageno, W. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST) / W. Ageno, G. Agnelli, G. Checchia, C. Cimminiello et al. // *Thrombosis Research*. - 2009. - 124. - e26-e31.
 56. Agnelli, G. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism / G. Agnelli, C. Becattini // *Hematology*. – 2013. – P. 471-477.
 57. Agnelli, G. Prevention of venous thromboembolism in high risk patients / G. Agnelli, F. Sonaglia // *Haematologia*. - 1997.- V. 82. - P. 496 – 502.
 58. Agnelli G. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stocking alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery / G. Agnelli, F. Piovella, P. Buoncrisiant et al. // *N. Engl J Med*. – 1998. - 339. - P.80-5.
 59. Akil P. An analysis of deep vein thrombosis in 1277 consecutive neurosurgical patients undergoing routine weekly ultrasonography/ Akil P., Michael N. Koltz, Charles A. Sansur, Mangla Gulati, Kojo Hamilton // *J Neurosurg*. - 2013. - 118. - P. 505-509.
 60. Alikhan, R. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of MEDENOX Study / R. Alikhan, A.T. Cohen, S. Combe et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. - 164(9). - P. 963-968.
 61. Anderson, F. A. Jr. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study / F.A.Jr. Anderson, H.B. Wheeler, R.J. Goldberg et al.//*Arch Intern Med*. – 1991. - 151(5). – P. 933-938.
 62. Andre, C. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles / C. Andre, G.R. de Freitas, M.M. Fukujima // *Eur. J. Neurol*. - 2007. - v. 14. - P. 21-32.

63. Avorn, J. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism / J. Avorn, W.C. Winkelmayr // *Circulation*. – 2004. - 110 (supplement1). - IV25-IV32.
64. Bailey, P. Early Activity Is Feasible and Safe in Respiratory Failure Patients / P. Bailey, G.E. Thomsen, V.J. Spuhler, R. Blair, J. Jewkes, L. Bezdjian, K. Veale, L. Rodriguez, and R.O. Hopkins // *Crit Care Med*. - 2007. - 35. - P. 139-45.
65. Bates, B. Veterans Affairs / Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: Executive Summary / B. Bates, J.Y. Choi, P.W. Duncan, J.J. Glasberg, G.D. Graham, R.C. Katz, K. Lamberty, D. Reker and R. Zorowitz // *Stroke*. - 2005. – 36.- P.2049-2056.
66. Baudo, F. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and / or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study / F. Baudo, T.M. Caimi, F. deCataldo // *Intensive Care Med*. – 1998. – 24. – P. 336-342.
67. Beam Daren, M. Risk of Thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients / M. Beam Daren, D. Mark Courtney, C. Kabrhel, C. L. Moore, P. B. Richman, J. A. Kline // *Ann Emerg Med*. – 2009. - 54(2). – P.147-152.
68. Bembenek, J. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome / J. Bembenek, M. Karlinski, A. Kobayashi, A. Czlonkowska // *J Thromb Thrombolysis*. – 2011. – 32. – P. 96-102.
69. Bernhardt, J. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (Avert): Phase II Safety and Feasibility / J. Bernhardt, H. Dewey, A. Thrift, J. Collier and G. Donnan // *Stroke*. - 2008. - 39. - P. 390-396.
70. Bernhardt, J. Very Early Versus Delayed Mobilization after Stroke / J. Bernhardt, M. N. Thuy, J. M. Collier and L. A. Legg // *Stroke*. - 2009. - P. 489-490.

71. Bhagat, K. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxine: a mechanism to link infection and infarction? / K. Bhagat, R. Moss, J. Collier, P. Vallance // *Cardiovasc Res.* – 1996. -32. - 822-829.
72. Bhagat, K. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo / K. Bhagat, P. Vallance // *Circulation.* – 1997. – 96. – P. 3042-3047.
73. Blom, J.W. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis / J.W. Blom, C.J.M. Doggen, S. Osanto et al. // *JAMA.* - 2005. - 293(6). – P. 715-722.
74. Boer, A. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage / A. Boer, E. Voth, T. Henze, H.W. Prange // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1991. – 54. – P. 466-467.
75. Brandstater, M.E. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice / M.E. Brandstater, E.J. Roth, H.C. Siebens // *Arch Phys Med Rehabil.* – 1992. - 73 (5-S). – P. 379-391.
76. Brott, T. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage / T. Brott, J. Broderick, R. Kothari, W. Barsan, T. Tomsick, L. Sauerbeck et al. // *Stroke.* – 1997. – 28. – P. 1-5.
77. Busse, L.W. Submassive Pulmonary Embolism / L.W. Busse, J.S. Vourlekis // *Crit Care Clin.* - 2014. – V. 30. – I. 4. – P. 447-473.
78. Cade, J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism / J.F. Cade // *Crit Care Med.* – 1982. - 10(7). - 448-450.
79. Caprini, J.A. Individual Risk Assessment Is the Best Strategy for Thromboembolic Prophylaxis / J.A. Caprini // *Dis Mon.* – 2010. – 56. – P. 552-559.
80. Casazza, F. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism / F. Casazza, A. Bongarzone, F. Centonze, M. Morpurgo // *Am J Cardiol.* – 1997. - 79(10). – P. 1433-1435.
81. Cavezzi, A. Дуплексное сканирование при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

- Международного союза флебологов. Часть II / A. Cavezzi, N. Labropoulos, H. Partsch et al. // Флебология. - 2008. - №1. - С. 63-69.
82. Ceriani, E. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / E. Ceriani, C. Combescure, Le Gal., M. Nendaz, T. Perneger, H. Bounameaux et al // J Thromb Haemost. – 2010. - 8(5). – P. 957-970.
83. Chan, C.M. Venous Thromboembolic Disease in the Intensive Care Unit / C.M. Chan, A.F. Shorr // Semin Respir Crit Care Med. – 2010. – 31. – P. 39-46.
84. Chee, M.C. Venous Thromboembolic Disease in the Intensive Care Unit / M. C. Chee, F.A. Shorr // Semin Respir Crit Care Med. – 2010. – 31. – P. 39-46.
85. Chih-Ying, Lee. Musculoskeletal sepsis associated vein thrombosis in a child / Chih-Ying Lee, Yu-Sheng Lee, Pei-Chen Tsao, Mei-Jy Jeng, Wen-Jue Soong // Pediatrics and Neonatology. – 2013. - S1875-9572.
86. Cohen, A.T. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study/ A.T. Cohen, V.F. Tapson, J.F. Bergmann et al. / Lancet // 2008. - 371. – P. 387-394.
87. Coleridge-Smith, P. Основные принципы дуплексного сканирования вен нижних конечностей при хронических заболеваниях вен. Согласительный документ Международной ассоциации флебологов. Часть I / P. Coleridge-Smith, N. Labropoulos, H. Partsch et al. // Флебология.- 2008.- №1. - С. 70-76.
88. Committee, HoCH. The prevention of thromboembolism in hospitalized patients. 1st ed. House of Commons, 2015 [Электронный ресурс]
<http://www.parliament.the-stationary-office.co.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/99/99>
89. Cook, D.J. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients / D.J. Cook, J. Attia, B. Weaver, E. McDonald, M. Meade, M. Crowther // J Crit Care. – 2000. -15(4). – P. 127-132.

90. Cook, D. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors/ D. Cook, M. Crowther, M. Meade et al. // *Crit Care Med.* – 2005. – 33. – P. 1565-1571.
91. Cook, D.J. Pulmonary embolism in Medical-Surgical Critically Ill Patients / D.J. Cook, P.M. Donadini // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2010. – V. 24. – I. 4. – P. 677-682.
92. Corriere, M.A. Vena cava filters and inferior vena cava thrombosis / M.A. Corriere, M.A., K.J. Suave BS, J. Ayerdi, L. Brandon, B.S. Craven, J.M. Stafford, R.L. Geary and M.S. Edwards / *J Vasc Surg.* – 2007. – V. 45. – I. 4. – P. 789-794.
93. Cotton, L.T. Symposium on thrombosis: anatomical localization of venous thrombosis / L.T. Cotton, C.Clark // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1965. – 36. - 214-224.
94. Cukic, V. The pulmonary thromboembolism as a risk of surgical treatments and the role of anticoagulant prophylaxis / V. Cukic // *Mater Sociomed.* – 2014. - 26(5). – P. 303-305.
95. Cushman, M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis / M. Cushman // *Semin Hematol.* – 2007. – 44. – P. 62-69.
96. Danish, S.F. Prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with craniotomies: a review / S.F. Danish, M.G. Burnett , S.C. Stein // *Neurosurg. Focus.* - 2004. - V. 17. - P. 1–8.
97. Davenport, R.J. Complications after acute stroke / R.J. Davenport, M.S. Dennis, I. Wellwood, C.P. Warlow // *Stroke.* - 1996. - V. 27. - P. 415-420.
98. Dennis, M. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial / M. Dennis, G. Cranswick, A. Deary, A. Fraser, C. Graham, S. Grant et al. // *Ann Intern Med.* – 2010. – 2. - 153(9). – P. 553-562.
99. Dennis, M. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a

- multicenter, randomised controlled trial // M. Dennis, G. Granswick, A. Deary et al // *Lancet*. – 2009. - 373 (9679). – P. 1958-1965.
100. Dennis, M. On behalf of the CLOTS trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials / M. Dennis, N. Mordi, C. Graham, P. Sandercock // *J. Thromb. Haemost.* - 2011. - V. 9. - P. 2193-2200.
 101. Dennis, M. Can clinical features distinguish between immobile patients with stroke at high and low risk of deep vein thrombosis? Statistical modelling based on the CLOTS trials cohorts/ M. Dennis, S. Sandercock, J. Reid et al. // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. - 2011. - V. 82. - P. 1067-1073.
 102. Denson, K. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury / K. Denson, M. Daniel, R. Cunningham, A. Nigliazzo, D. Brackett, M. Lane, B. Smith, R. Albrecht / *Am J Surg*. – V. 193. - I. 3. – P. 380-384.
 103. De Silva, D.A. Deep vein thrombosis following ischemic stroke among Asians / D.A. De Silva, H.B. Pey, M.C. Wong et al. // *Cerebrovasc Dis*. - 2006. - V. 22. - №4. - P. 245-250.
 104. De Stefano, V. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management / V. De Stefano, G. Finazzi, P. Mannucci // *Blood*. – 1996. - №6. - P. 15-21.
 105. Dickmann, U. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage / U. Dickmann, E. Voth, H. Schicha, T. Henze, H. Prange, D. Emrich // *Klin Wochenschr*. – 1988. – 66. – P. 1182-1183.
 106. Di Nisio, M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review / M. Di Nisio, A. Squizzato, A.W. Rutjes, H.R. Büller, A.H. Zwinderman, P.M. Bossuyt // *J Thromb Haemost*. – 2007. - 5(2). – P. 296-304.
 107. Diringer, M.N. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage / M.N. Diringer, B.E. Skolnick, S.A. Mayer et al. /

- Risk of thromboembolic events in controlled trials of rFVIIa in spontaneous intracerebral hemorrhage // *Stroke*. – 2008. - V. 39. - №3. - P. 850-856.
108. Diserens, K. Early Mobilisation after Stroke: Review of the Literature / K. Diserens, P. Michel and J. Bogousslavsky // *Cerebrovasc Dis*. - 2006. - 22. - P. 183-190.
109. Duncan, P.W. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: A Clinical Practice Guideline / P.W. Duncan, R. Zorowitz, B. Bates, J.Y. Choi, J.J. Glasberg, G.D. Graham, R.C. Katz, K. Lamberty and D. Reker // *Stroke*. - 2005. - 36. - P. 100-143.
110. Ekeh, A.P. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury / A.P. Ekeh, K.M. Dominguez, R.J. Markert, M.C. McCarthy // *J. Trauma*. - 2010. - 68. – P. 912-915.
111. Eklof, B. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklof, R.B. Rutherford, J.J. Bergan, P.H. Carpentier, P. Glovicski, R.L. Kistner et al. // *J. Vasc. Sur*. - 2004. - V. 40. - P.1248-1252.
112. Elliott, C.G. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C.G. Elliott, S.Z. Goldhaber, R.L. Jensen // *Chest*. - 2005. - V. 128. - №5. - P. 3372-3376.
113. Feigenbaum, H. Echocardiography / H. Feigenbaum // 4-th ed. Philadelphia, 1986. - 1088 p.
114. Ferriar, J. An affection of the lymphatic vessels hitherto misunderstood / J. Ferriar // In: *Medical Histories and Reflections*. - London, 1810. - V. 3.
115. Field, T.S. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with stroke / T.S. Field, M.D. Hill // *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. - 2012. -V.18. - №1. - P. 5-19.
116. Fraisse, F. The association of non-university affiliated intensive care specialist physicians of France. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated CORD / F. Fraisse, L. Holzapfel,

- J.M.Couland et al // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. - 161(4Pt 1). – P. 1109-1114.
117. Gaber, T.K. Current practice of prophylactic anticoagulation in Guillain-Barre syndrome / T.K. Gaber, S.G.B. Kirker and J.R. Jenner // Clinical Rehabilitation. – 2002. – 16. P. 190-193.
118. Garg, K. Thromboembolic Disease: Comparison of Combined CT Pulmonary Angiography and Venography with Bilateral Leg Sonography in 70 Patients / K. Garg, J.L. Kemp, D. Wojcik et al. // A.J.R. - 2000. -V. 175. - №4. - P. 997-1001.
119. Gillet, J.L. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis / J.L. Gillet, M.R. Perrin, F.A. Allaert // J Vasc Surg.-2007. - V.46. - №3. - P. 513-519.
120. Goldhaber, S.Z. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem / S.Z. Goldhaber // Best Practice & Research Clinical Haematology. – 2012. - 25(3). – P. 235-242.
121. Gomez-Hernandes, M.T. Prevalence of venous thromboembolism in elective thoracic surgery / M.T. Gomez-Hernandes, M. Rodrigues-Perez, N. Novoa-Valentin, M. Jimenez-Lopez, J.L. Aranda-Alcaide, G. Varela-Simo // Arch Bronconeumol. – 2013. - 49(7). – P. 297-302.
122. Goodacre, S. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis / S. Goodacre // Ann. Intern. Med. - 2005. - V. 143. - №2. - P. 129-139.
123. Goodacre, S. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis / S. Goodacre, F. Sampson, M. Stevenson et al. // Health Technol. Assess. - 2006. - V.10. - № 15. - P. 1-168.
124. Gosselink, R. Physiotherapy for Adult Patients with Critical Illness: Recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients / R. Gosselink, J. Bott, M. Johnson, E. Dean, S. Nava, M. Norrenberg, B.

- Schonhofer, K. Stiller, H. van de Leur and J.L. Vincent // *Intensive Care Med.* - 2008. - 34. - P. 1188-1199.
125. Geerts, W.H. American college of chest physicians. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)/ W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, C.M. Samama, M.R. Lasen, C.W. Colwell // *Chest.* – 2008. - 133(Suppl.6). – P. 381-453.
126. Geerts, W. Venous thromboembolism and its prevention in critical care / W. Geerts, D. Cook, R. Selby, E. Etchells // *J Crit Care.* – 2002. - 17(2). - 95-104.
127. Geerts, W.H. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma / W.H. Geerts, K.I. Code, R.M. Jay, E. Chen, J.P. Szalai // *The New England Journal of Medicine.* – 1994. – 331. – P. 1601-1606.
128. Gibbs, N.M. Venous thrombosis of lower limbs with particular reference to bed-rest / N.M. Gibbs // *Br J Surg.* – 1957. - 45 (191). – P. 209-236.
129. Gregory, P.C. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke / P.C. Gregory, K.V. Kuhlemeier // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* - 2003. - V. 82. - №5. - P. 364-369.
130. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* – 2008. - 29(18). - 2276-2315.
131. Guyatt, G.H. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ G.H. Guyatt, E.A. Akl , M. Crowther , D.D. Gutterman , H.J. Schuünemann // *Chest.* – 2012. - 141(2Suppl). - 7S-47S.
132. Hagen, E.M. Acute complication of spinal cord injuries / E.M. Hagen // *World J Orthop.* – 2015. - 6(1). – P. 17-23.
133. Harvey, R.L. Prevention of venous thromboembolism after stroke / R.L. Harvey // *Top Stroke Rehabil.* - 2003. - V. 10. - №3. - P. 61-69.

134. Harvey, R.L. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: a historical cohort study / R.L. Harvey, L.L. Lovell, N. Belanger, E.J. Roth. - Arch Phys Med Rehabil. – 2004. – 85. – P. 1070-1075.
135. Heit, J.A. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy of postpartum: a 30-year population-based study / J.A. Heit, C.E. Kobberving, A.H. James et al // Ann Intern Med . – 2005. - 143(10). - P. 697-706.
136. Hirsh, J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals / J. Hirsh, J. Hoak // Circulation. – 1996. – 93(12). – P. 2212-2245.
137. Hirsch, D.R. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care / D.R. Hirsch, E.P. Ingenito, S.Z. Goldhaber // JAMA. – 1995. - 274(4). – P.335-337.
138. Hollerweger, A. Sonographische Diagnose von Muskelvenenthrombosen des Unterschenkels und deren Bedeutung als Emboliequelle / A. Hollerweger, P. Macheiner, T. Rettenbacher, N. Gritzmann // Ultraschall Med. - 2000. - V.21. - № 2. - P. 45-46.
139. Hong, C. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism / C. Hong, F. Zhu, D. Du, T.K. Pilgram, G.A. Sicard, K.T. Bae // Atherosclerosis. – 2005. - 183(1). – P. 169-174.
140. Hu, M.H. Early and Intensive Rehabilitation Predicts Good Functional Outcomes in Patients Admitted to the Stroke Intensive Care Unit / M.H. Hu, S.S. Hsu, P.K. Yip, J.S. Jeng, and Y.H. Wang // Disabil Rehabil. - 2010. - 32. - P. 1251-1259.
141. Hughes, R. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy / R. Hughes, J.M. Newsom-Davis, G.D. Perkin, J.M. Pierce. – 1978. – 2. – P. 750-753.

142. Ibrahim, E.H. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis / E.H. Ibrahim, M. Iregui, D. Prentice, G. Sherman, M.H. Kollef, W. Shannon // *Crit Care Med.* – 2002. – 30. – P.771-774.
143. Indredavik, B. Treatment in a Combined Acute and Rehabilitation Stroke Unit: Which Aspects Are Most Important? / B. Indredavik, F. Bakke, S.A. Slordahl, R. Rokseth, and L.L. Haheim // *Stroke.* - 1999. - 30. - P. 917-923.
144. Indredavik, B. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service / B. Indredavik, G. Rohweder, E. Naalsund, S. Lydersen // *Stroke.* - 2008. - V. 39. - P. 414-420.
145. Inci, S. Pulmonary Embolism in neurosurgical patients / S. Inci, A. Erbeni, M. Berker // *Surg Neurol.* – 1995. – 43. – P. 123-129.
146. Imberti, D. Interventional treatment of venous thromboembolism: A review / D. Imberti, W. Ageno, R. Manfredini, F. Fabbian, R. Salmi, R. Duceand, M. Gallerani. – 2012. – 04. – V. 129. – I.4. – P. 418-425.
147. Imberti, D. Retrievable vena cava filters: a review / D. Imberti, W. Ageno and M. Carpenedo // *Curr Opin Hematol.* – 2006. – 13. - P. 351-356.
148. Jauch, E.C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr, A. Bruno, J.J. Connors, B.M. Demaerschalk, P. Khatri, P.W. McMullan Jr, A.I. Qureshi, K. Rosenfield, P.A. Scott , D.R. Summers, D.Z. Wang , M. Wintermark, H. Yonas // *Stroke.* – 2013. - 44(3). – P. 870-947.
149. Jauch, E.C. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage / E.C. Jauch, C.J. Lindsell, O. Adeoye, J. Khoury, W. Barsan, J. Broderick et al. // *Stroke.* – 2006. – 37. – P. 2061-2065.
150. Jeng, J.S. Predictors of Survival and Functional Outcome in Acute Stroke Patients Admitted to the Stroke Intensive Care Unit / J.S. Jeng, S.J. Huang, S.C. Tang and P.K. Yip // *J Neurol Sci.* - 2008. - 270. - P. 60-66.

151. Jesty, J. Positive feedbacks of coagulation: their role in threshold regulation / J. Jesty, E. Beltrami // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. - 25(12). - 2463-2469.
152. Kalra, L. Medical complications during stroke rehabilitation / L. Kalra, G. Yu, K. Wilson, P. Roots // *Stroke.* - 1995. - V. 26. - P. 990–994.
153. Kalweit, G. Pulmonary embolism a frequent cause of acute fatality after lung resection / G. Kalweit, H. Huwer, I. Volkmer, T. Petzold, E. Gams // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 1996. – 10. – P. 242-246.
154. Kamphuisen, P.W. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke / P.W. Kamphuisen, G. Agnelli, M. Sebastianelli // *J. Thromb. Haemost.* - 2005. –V.3. - №6. - P. 1187-1194.
155. Kanne, J.P. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism / J.P. Kanne, T.A. Lalani // *Circulation.* - 2004. - V. 109. - P. 115-121.
156. Karunakakar, M.A. Body mass index as a predictor of complications after operative treatment of acetabular fractures / M.A. Karunakakar, S.N. Shan, S. Jerabek // *The Journal of Bone and Joint Surgery American.* – 2005. - V.87. – P. 1498-1500.
157. Kawase, K. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage / K. Kawase, S. Okazaki, K. Toyoda et al. // *Cerebrovascular Disease.* – 2009. – 27. – 4. – P. 313-319.
158. Kayser-Gatchalian, M.C. Thrombosis and intracranial tumors / M.C. Kayser-Gatchalian, K. Kayser // *J Neurol.* - 1975. - V. 209. - P. 217 – 224.
159. Kearon, C. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon, J.S. Ginsberg, J. Hirsh // *Ann Intern Med.* – 1998. - 129(12). – P.1044-1049.
160. Kearon, C. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / C. Kearon, S.R. Kahn, G. Agnelli et al // *Chest.* – 2008. - 133(6 Suppl). – 454S–545S.

161. Kelly, J. Venous Thromboembolism after Acute Stroke / J. Kelly, A. Rudd, R. Lewis and B.J. Hunt // *Stroke*. - 2001. - 32. - P. 262-267.
162. Kelly, J. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging / J. Kelly, A. Rudd, R. Lewis, C. Coshall, A. Moody, B. Hunt // *Stroke*. - 2004. - V. 35. - №10. - P. 2320-2325.
163. Kim, K.S. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage / K.S. Kim, G.M. Brophy // *Neurocritical Care*. – 2009. – 11. – 1. – P. 28-33.
164. Kistner, R.L. Diagnosis of Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: The CEAP Classification / R.L. Kistner, B. Eklof, M. Masuda // *Mayo Clin. Proc.* - 1996. - V.71. - № 4. - P. 338-345.
165. Kniffin, W.D. The epidemiology of diagnosis pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly / W.D. Kniffin, J.A. Baron, J. Barret et al // *Arch Intern Med*. – 1994. - 154(8). – P. 861-866.
166. Konstantinides, S.V. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galiè, J.S. Gibbs, M.V. Huisman, M. Humbert, N. Kucher, I. Lang, M. Lankeit, J. Lekakis, C. Maack, E. Mayer, N. Meneveau, A. Perrier, P. Pruszczyk, L.H. Rasmussen, T.H. Schindler, P. Svitil, A. Vonk Noordegraaf, J.L. Zamorano, M. Zompatori // *Eur Heart J*. – 2014. - 35(43). – P. 3033-3073.
167. Kshetry, V.R. Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurismal subarachnoid hemorrhage / V.R. Kshetry, P.B. Rosenbaum, A. Seicean, M.L. Kelly, N.K. Schiltz, R.J. Weil // *Journal of Clinical Neuroscience*. -2014. – 21. – P. 282-286.

168. Krivec, B. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis / B. Krivec, G. Voga, I. Zuran, R. Skale, R. Pareznik, M. Podbregar, M. Noc // *Chest*. – 1997. - 112(5). – P. 1310-1316.
169. Kreidy, R. Value of venous color flow duplex as initial screening test for geriatric inpatients with clinically suspected pulmonary embolism / R. Kreidy, E. Stefan, P. Salameh, M. Waked // *Vascular Health and Risk Management*. – 2011. – 7. – P. 585-589.
170. Kreidy, R. Lower extremity venous thrombosis in the elderly patient / R. Kreidy, E. Stefan, P. Salameh, M. Waked // *International Angiology*. – 2013. - 32(supplement1). - P.53.
171. Krüger , K. Diagnostic imaging of venous disease: Part I: methods in the diagnosis of veins and thrombosis / K. Krüger, J. Wildberger, P. Haage, P. Landwehr // *Radiologe*. - 2008. - V.48. - №10. - P. 977-992.
172. Kyrle, P.A. Deep vein thrombosis / P.A. Kyrle, S. Eichinger // *Lancet*. – 2005. – 365. – P. 1163-1174.
173. Lee, C.Y. Musculoskeletal sepsis associated vein thrombosis in a child/ C.Y. Lee, . Y.S. Lee , P.C. Tsao , M.J. Jeng , W.J. Soong // *Pediatrics and Neonatology*. – 2013. - S1875-9572 .
174. Leizorovicz, A. Preventing venous thromboembolism in medical patients / A. Leizorovicz, P. Mismetti // *Circulation*. – 2004. - 110 (Suppl. I). - IV-13-IV-19.
175. Lobstein, J.F. *Traite d' Anatomie Pathologique*/ J.F. Lobstein. - Paris: Levrault, 1833. - Vol. 2.
176. Lopez, J.A. Deep venous thrombosis / J.A. Lopez, C. Kearon, A.Y. Lee // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2004. – P.439.
177. MakBein, R. Венозный тромбоемболизм. Рекомендации 2012 г. / R. MakBein // *Сборник презентаций и тезисов*. – 2013. – С. 65-81.
178. Masotti, L. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism during acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage: what do we know

- about risks and benefits? / L. Masotti, D.A. Godoy, M.D. Napoli, A.A. Rabinstein, M. Paciaroni, W. Agenoo // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2012. – 18. – P. 393-402.
179. Matsui, H. An Exploration of the Association between Very Early Rehabilitation and Outcome for the Patients with Acute Ischaemic Stroke in Japan: A Nationwide Retrospective Cohort Survey // H. Matsui, H. Hashimoto, H. Horiguchi, H. Yasunaga and S. Matsuda // *BMC Health Serv Res.* - 2010. - 10. - P. 213.
180. Mayo, J.R. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy / J.R. Mayo, M. Remy-Jardin, N.L. Muller, J. Remy and al // *Radiology.* – 1997. - №205. – P. 355-356.
181. McColl, M.D. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism / M.D. McColl, J.E. Ramsay, R.C. Tait et al. // *Thromb Haemost.* – 1997. - 78(4). – P. 1183-1188.
182. Mclahlin, A.D. Venous stasis in the lower extremities / A.D. Mclahlin, J.A. Mclahlin, T.A. Jory, E.G. Rawling // *Ann Surg.* – 1960. – 152. – P. 678-85.
183. McRae, S.J. The diagnostic evaluation of deep vein thrombosis / S.J. McRae, J.S. Ginsberg // *Am. Heart. Hosp. J.* - 2004. -V. 2. - P. 205-210.
184. Millward, S.F. Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Reporting standards for inferior vena cava filter placement and patient follow-up: supplement for temporary and retrievable/optional filters / S.F. Millward, C.J. Grassi, T.B. Kinney et al // *J Vasc Interv Radiol.* – 2005. – 16. - P. 441-443.
185. Montgomery, K.D. Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture / K.D. Montgomery, H.G. Potter, D.L. Helfet // *The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume.* – 1995. -77. – P.1639-1649.
186. Morgenstern, L.B. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Morgenstern, L.B.,

- J.C. Hemphill, C. Anderson, K. Becker, J.P. Broderick, E.S. Connolly, S.M. Greenberg, J.N. Huang, R.L. MacDonald, S.R. Messe, P.H. Mitchell, M. Selim and R.J. Tamargo // *Stroke*. - 2010. - 41. - P. 2108-2129.
187. Morris, P.E. Moving Our Critically Ill Patients: Mobility Barriers and Benefits / P.E. Morris // *Crit Care Clin*. - 2007. - 23. - P. 1-20.
188. Morris, G.K. Evaluation of 125I-fibrinogen test for venous thrombosis in patients with hip fractures: comparison between isotope scanning and necropsy findings / G.K. Morris, G.R. Mitchell // *Br. Med. J.* - 1977. - V. 1. - P. 264-266.
189. Muscedere, J.G. Venous thromboembolism in critical illness in a communiti intensive care unit / J.G. Muscedere, D.K. Heyland, D.J. Cook // *Journal of Critical Care*. – 2007. – 22. – P. 285-289.
190. Musicco, M. Early and Long-Term Outcome of Rehabilitation in Stroke Patients: The Role of Patient Characteristics, Time of Initiation, and Duration of Interventions / M. Musicco, L. Emberti, G. Nappi and C. Caltagirone // *Arch Phys Med Rehabil*. - 2003. - 84. - P. 551-558.
191. Naccarato, M. Physical method of preventing deep vein thrombosis after stroke / M. Naccarato, F. Chiodo Grandi, M. Dennis, P.A. Sandercock // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. - 4;(8). - CD001922.
192. Naess, I.A. Incidence and mortality of venous thrombosis a population-based study / I.A. Naess, S.C. Christiansen, P. Romundstad et al.// *J Thromb Haemost.* – 2007. - 5(4). – P. 692-699.
193. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management [электронный ресурс] - 2010. [Http://www.Strokefoundation.Com.Au/Clinical-Guidelines](http://www.Strokefoundation.Com.Au/Clinical-Guidelines)
194. Needham, D.M. Technology to Enhance Physical Rehabilitation of Critically Ill Patients / D.M. Needham, A.D. Truong, and E. Fan // *Crit Care Med*. - 2009. - 37. - S436-441.
195. Nicolaides, A.N. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study / A.N. Nicolaides, V.V. Kakkar, E.S. Field, J.T. Renney // *Br J Radiology*. - 1971. - 44 (525). – P. 653-663.

196. Nicolaides, A.N. Prevention and treatment of venous thromboembolism international consensus statement (guidelines according to scientific evidence) / A.N. Nicolaides, J. Fareed, A.K. Kakkar et al. // *Int.Angiology*. – 2006. – 25. – P. 101-161.
197. Nurmohamed, M.T. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery / M.T Nurmohamed, A.M. van Riel, C.M. Henkens, M.M Koopman, G.T. Que, P. d'Azemar et al // *Thromb Haemost.* - 1996. – 75. - P. 233-238.
198. Ohgi, S. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis / S. Ohgi, M. Tachibana, M. Ikebuchi et al // *Angiology*. - 1998. - V.49. - № 9. - P. 759-764.
199. Ogata, T. Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage / T. Ogata, Y. Masahiro, Y. Wakugawa, T. Inoue, S. Ibayashi and Y. Okada // *J Neurol Sci*. – 2008. – V. 272. – P. 83-86.
200. Oger, E. The value of risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis / E. Oger, C. Leroyer, E. Le Moigne et al // *Respiration*. – 1997. - 64(5). – P. 326-330.
201. Orken, D.N. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage / D.N. Orken, G. Kenangil, H. Ozkurt, C. Guner, L. Gundogdu, M. Basak et al // *Neurologist*. – 2009. – 15. – P. 329-331.
202. O'Shaughnessy, A.M. Organization patterns of venous thrombus over time as demonstrated by duplex ultrasound / A.M. O'Shaughnessy, D.E. Fitzgerald // *J. Vasc. Invest.* - 1996. - V. 2. - P. 75-81.
203. Ozbudak, O. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism / O. Ozbudak, I. Erogullari, C. Ogus et al. // *J. Thromb Thrombolysis*. - 2006. - V. 21. - P. 159-162.
204. Paolucci, S. Early Versus Delayed Inpatient Stroke Rehabilitation: A Matched Comparison Conducted in Italy / S. Paolucci, G. Antonucci, M.G.

- Grasso, D. Morelli, E. Troisi, P. Coiro and M. Bragoni // *Arch Phys Med Rehabil.* - 2000. - 81. - P. 695-700.
205. Patel, A.P. An analysis of deep vein thrombosis in 1277 consecutive neurosurgical patients undergoing routine weekly ultrasonography / A.P. Patel, M.T. Koltz, C.A. Sansur, M. Gulati, D.K. Hamilton // *J Neurosurg.*-2013.- 118. – P.505-509.
206. Patel, R. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observation study / R. Patel, D.J. Cook, M.O. Meade, L.E. Griffith, G. Mehta et al // *Journal of Critical Care.* – 2005. – 20. – P. 341-347.
207. Penalzoza, A. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism / A. Penalzoza, C. Melot, S. Motte // *Thrombosis Research.* – 2011. – 127. – P. 81-84.
208. Perrier, A. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism / A. Perrier, H. Bounameaux // *Ann Intern Med.* – 1998. - 128(3). – P. 243. - author reply 244-245.
209. Peurala, S.H. Effects of Intensive Gait-Oriented Physiotherapy During Early Acute Phase of Stroke / S.H. Peurala, O. Airaksinen, P. Jakala, I. M. Tarkka and J. Sivenius // *J Rehabil Res Dev.* - 2007. - 44. - P. 637-648.
210. Pomp, E.R. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutation / E.R. Pomp, S. le Cessie, F.R. Rosendaal et al // *Br. J Haematol.* – 2007. - 139(2). – P. 289-296.
211. Pomp, E.R. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study / E.R. Pomp, A.M. Lenselink, F.R. Rosendaal et al // *J Thromb Haemost.* – 2008. - 6(4). – P. 632-637.
212. Porter, J.M. Reporting standards in venous disease: an update / J.M. Porter, Moneta G.L // *J. Vasc. Surg.* - 1995. - V. 21. - P. 635-645.
213. Prandoni, P. An association between atherosclerosis and venous thrombosis / P. Prandoni, F. Bilora, A. Marchiori et al // *N Engl J Med.* – 2003. – 348. – P. 1435-1441.

214. Prins, M.H. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients / M.H. Prins, R. Gelsema, A.K. Sing et al // Haemostasis. – 1989. – 19. – P. 245–250.
215. Ray, W.Z. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage / W.Z. Ray, R.G. Storm, S.L. Blackburn et al // J Neurosurg. – 2009. – 110. – P. 1010-1014.
216. Rehabilitation. In: Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne (Australia): National Stroke Foundation. – 2010. - P. 78-95.
217. Reich, L.M. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism / L.M. Reich, A.R. Folsom, N.S. Key, L.L. Boland, S.R. Heckbert, W.D. Rosamond, M. Cushman // J Thromb Haemost. – 2006. - 4(9). – P. 1909-1913.
218. Rosendal, F.R. Risk factors for venous thrombotic disease / F.R. Rosendal // Thromb Haemost. – 1999. – 82. – P. 610-619.
219. Scarvelis, D. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis / D. Scarvelis, P.S. Wells // CMAJ. – 2006. - 175 (9). –P. 1087-1092.
220. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Patients with Stroke: Rehabilitation, Prevention and Management of Complications, and Discharge Planning. A National Clinical Guideline [электронный ресурс]. - 2010. [Http//www.Sign.Ac.Uk/Pdf/Sign118.Pdf](http://www.Sign.Ac.Uk/Pdf/Sign118.Pdf)
221. Schweickert, W.D. Early Physical and Occupational Therapy in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients: A Randomised Controlled Trial / W.D. Schweickert, M.C. Pohlman, A.S. Pohlman, C. Nigos, A.J. Pawlik, C.L. Esbrook, L. Spears, M. Miller, M. Franczyk, D. Deprizio, G.A. Schmidt, A. Bowman, R. Barr, K.E. McCallister, J.B. Hall, and J.P. Kress // Lancet. - 2009. - 373. - P.1874-82
222. Serensen, H.T. Venous thromboembolism and subsequent hospitalization due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study / H.T. Serensen, E. Horvath-Puho, L. Pedersen, J.A Baron, P. Prandoni // Lancet. – 2007. – 370. – P. 1773-1779.

223. Serrone, J.C. Venous thromboembolism in Subarachnoid Hemorrhage / J.C. Serrone, E.M. Wash, J.A. Hartings, N. Andaluz, M. Zuccarello // *World Neurosurgery*. -2013. - 80(6). – P. 859-863.
224. Shutter, L. Increased Intensity of Physiotherapy after Stroke / L. Shutter, J. Whyte // *Stroke*. - 1999. - 30. - P. 2242-2243.
225. Skaf, E. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke / E. Skaf, P.D. Stein., A. Beemath, J. Sanchez, M.A. Bustamante, R.E. Olson // *Am. J. Cardiol*. - 2005. - V. 96. - P. 1731-1733.
226. Smeeth, L. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting / L. Smeeth, C. Cook, S. Thomas, A. J Hall, R. Hubbard, P. Vallance // *Lancet*. – 2006. – 367. –P. 1075-1079.
227. Smith, J.S. Rates and causes of mortality associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a review of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Database / J.S. Smith, D. Saulle, C.J. Chen, L.G. Lenke, D.W. Polly, M.K. Kasliwal, P.A. Broadstone, S.D. Glassman, A.R. Vaccaro, C.P. Ames, C.I. Shaffrey // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2012. - 37(23). – P. 1975-1982.
228. Smith, T.R. Development of venous thromboembolism in patients undergoing surgery for brain tumors: results from a single center over a 10 year period / T.R. Smith, A.D. Nanney, R.R. Lall, R.B. Graham, J. McClendon Jr., R.R. Lall, J.G. Adel, A. Zakarija, D.J. Cote, J.P. Chadler // *Journal of clinical neuroscience*. – 2015. - 22(3). – P. 519-525.
229. Stannard, J.P. Mechanical prophylaxis against deep-vein thrombosis after pelvic acetabular fractures / J.P. Stannard, R.S. Riley, M.D. McClenney, R.R. Lopez-Ben, D.A. Volgas, J.E. Alonso // *The Journal of Bone and Joint Surgery American*. – 2001. – 83.- P. 1047-1051
230. Stein, P.D. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism / P.D. Stein, A. Beemath, R.E. Olson // *Am J Med*. – 2005. - 118(9). – P. 978-980.
231. Stein, P.D. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review / P.D. Stein, R.D. Hull, K.C. Patel,

- R.E. Olson, W.A. Ghali, R. Brant, R.K. Biel, V. Bharadia, N.K. Kalra // *Ann Intern Med.* – 2004. - 140(8). –P. 589-602.
232. Stein, P.D. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? / P.D. Stein, F. Matta, J.E. Dalen // *Chest.* – 2011. - 139 (6), P. 1317-1321.
233. Stroke Rehabilitation. In: Lindsay Mp, Gubitz G, Bayley M, Hill Md, Davies-Schinkel C, Singh S, Phillips S, Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. Ottawa (on): Canadian Stroke Network: 2010.- P. 99-128
[электронный ресурс] www.guideline.gov/content.aspx?id=34091
234. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke / Cochrane Database Syst Rev. – 2007. - 17(4). - CD000197.PMID:17943737
235. Sjöholm, A. Does Evidence Really Matter? Professionals' Opinions on the Practice of Early Mobilization after Stroke / A. Sjöholm, M. Skarin, T. Linden and J. Bernhardt // *J Multidiscip Healthc.* - 2011. - 4. - P. 367-376.
236. Tanislav, C. High Frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale / C. Tanislav, M. Puille, W. Pabst, F. Reichenberger, M. Grebe, M. Nedelmann, M. Kaps, J. Allendörfer // *Stroke.* – 2011. – 42. – P. 822-824.
237. Tarbox, A.K. Pulmonary embolism / A.K. Tarbox, M. Swaroop // *Int J Illn Sci.* – 2013. - 3(1). – P. 69-72.
238. The Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party. National Clinical Guideline for Stroke, 3rd Edn. London: Royal College of Physicians. – 2008.
239. Toledano, T.H. The occurrence of venous thromboembolism in cancer patients following major surgery / T.H. Toledano, D. Kondal, S.R. Kahn, V. Tagalakis // *Thrombosis Research.* – 2013. – 131. - e1-e5.

240. Tonarelli, S.B. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with acute intracerebral hemorrhage / S.B. Tonarelli, R.G. Hart // *Semin. Cerebrovasc. Dis. Stroke.* - 2005. - V. 5. - P. 189-193.
241. Torbicki, A. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al // *Europ. Heart J.* – 2008. - 29(18). – P. 2276-2315.
242. Turpie, A.G. Double-blind randomized trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke / A.G. Turpie, M.N. Levine, J. Hirsh et al // *Lancet.* - 1987. - V. 1. - P. 523-526.
243. Vaitkus, P.T. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients / P.T. Vaitkus, A. Leizorovicz, A.T. Cohen et al. Thromboprophylaxis Study Group // *Thromb. Haemost.* – 2005. – 93. – P. 76-79.
244. Van Beek, E.J. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism / E.J. Van Beek, J.A. Reekers, D.A. Batchelor, D.P. Brandjes, H.R. Büller // *Eur Radiol.* – 1996. - 6(4). - P. 415-419.
245. Van der Hagen, P.B. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular health study / P.B. Van der Hagen, A.R. Folsom, N.S. Jenny, S.R. Heckbert, E.S. O'Meara, L.M. Reich, F.R. Rosendaal, M. Cushman // *J Thromb Haemost.* – 2006. - 4(9). P. 1903-1908.
246. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // *Lancet.* – 1995. - 346 (8990). – P. 1575-1582.
247. Vergouwen, M.D. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with acute stroke and traumatic brain injury / M.D Vergouwen, Y.B. Roos, P.W. Kamphuisen // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2008. - V.14. - P. 149-155.

248. Wang, C.J. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients / C.J. Wang, L.H. Wang, C.C. Hsu, C.C. Huang, P.C. Yu // *J Bone Joint Surg.* – 2004. – 86. – P. 136-140.
249. Wasay, M. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DTV prophylaxis in intracerebral haemorrhage / M. Wasay, S. Khan, K.S. Zaki, B.A. Khealani, A. Kamal, I. Azam et al // *J Pak Med Assoc.* – 2008. – 58. – P. 362-364.
250. White, R.H. The epidemiology of venous thrombo embolism / R.H. White // *Circulation.* – 2003. - №17. - №107(23 Suppl 1). - P. 14-18.
251. White, R.H. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures / R.H. White, H. Zhou , P.S. Romano // *Thromb Haemost.* – 2003. - 90(3). – P. 446-455.
252. Williams, M.T. Venous thromboembolism in the intensive care unit / M.T. Williams, N. Aravindan , M.J. Wallace , B.J. Riedel, A.D. Shaw // *Crit Care Clin.* – 2003. - 19(2). – P. 185-207.
253. Wood, K.E. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism / K.E. Wood // *Chest.* – 2002. - 121. – P. 877-905.
254. Wu, T.C. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension / T.C. Wu, M. Kasam, N. Harun, H. Halleivi, H. Bektas, I. Acosta et al // *Stroke.* – 2011. – 42. – P. 705-709.
255. Yoshida, S. Spiral CT venography of the lower extremities by injection via an arm vein in patients with leg swelling / S. Yoshida, H. Akiba, M. Tamakawa, N. Yama, M. Takeda, M. Hareyama // *Br. J. Radiol.* - 2001. - V. 74. - P. 1013-1016.
256. Zierler, B.K. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism / B.K. Zierler // *Circulation.* - 2004. - V. 109. - P. 9-14.

257. Ziomek, S. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy / S. Ziomek, R.C. Read, H.C. Tobler, J.E. Harrell Jr., J.C. Gocio, L.M. Fink, et al // *Ann Thorac surg.* – 1993. – 56. – P. 223-226.

Работы, опубликованные по теме диссертации:

258. 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.
259. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И., Б.Р.Гельфанд, Пирадов М.А, Рябинкина Ю.В. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // **Флебология.** 2010. № 1. Т. 2. выпуск 2. С. 3-38.
260. Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А., Кунцевич Г.И. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым инсультом // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2010. № 9. выпуск 2. С. 18-23.
261. 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.
262. Пирадов М.А., Городецкий В.М., Рябинкина Ю.В., Галстян Г.М., Хорошун А.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических 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.
263. 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.
264. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Гнедовская Е.В., Проказова П.Р. Проблемы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при тяжелом инсульте // **Флебология**. 2015. № 1. С. 35-39.
265. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Проказова П.Р., Гнедовская Е.В., Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в острой стадии инсульта // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2015. № 3. Т. 115. выпуск 2. С. 33-39.
266. 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.
267. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Танащян 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.

277. 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.
278. Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при заболеваниях нервной системы // Флебология. Материалы VIII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием. 2010. № 2. Т. 4. С. 149.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Скрылев С.И., Кошечев 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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
289. 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.
290. 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.
291. 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 тромбоэмболии легочной артерии. Протокол ведения больных // М.: Планида. 2012. 112 с.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Список таблиц

Порядковый номер, наименование	Номер страницы
1. Врожденные тромбофилии и риск венозного тромбоза	21
2. Основные клинические факторы риска, не связанные с травмой и операцией	22
3. Дополнительная стратификация при невысоком риске ТЭЛА (индексы PESI/ sPESI)	37
4. Оценка результатов дополнительной стратификации рисков при невысоком риске и необходимая терапия	37
5. Факторы риска ВТЭО в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2008 года	39
6. Степени риска ВТЭО в соответствии с Российскими клиническими рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений от 2010 года	40
7. Характеристика пациентов с ОНМК ретроспективного исследования I	48
8. Характеристика пациентов с ОНМК проспективного исследования I (профилактика ВТЭО по протоколу)	56
9. Характеристика пациентов с ОНМК проспективного исследования I (профилактика ВТЭО с дополнительным использованием роботизированного тренажера)	58
10. Характеристика пациентов с ОНМК проспективного исследования III	62
11. Североамериканская шкала нарушений двигательных функций	67
12. Критерии диагностики СПОН у пациентов с тяжелым инсультом	69

13. Основные клинические факторы риска ВТЭО для пациентов нехирургического профиля	70
14. Канадская шкала	71
15. Пересмотренная Женевская шкала	71
16. ВТЭО при ишемическом и геморрагическом инсульте (профилактика по протоколу)	78
17. ВТЭО при супратенториальной и субтенториальной локализации ОНМК (профилактика по протоколу)	79
18. ВТЭО при геморрагическом и ишемическом инсульте (профилактика с роботизированной механотерапией)	80
19. ВТЭО при супратенториальной и субтенториальной локализации ОНМК (профилактика с роботизированной механотерапией)	81
20. ВТЭО при различной степени тяжести ОНМК (профилактика с роботизированной механотерапией)	81
21. Частота и сроки развития ВТЭО при различных формах СГБ (профилактика по протоколу)	83
22. Сроки развития ВТЭО при разных стадиях нарушений двигательных функций (САШ)	84
23. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с ОНМК, включенных в проспективное исследование II (на момент поступления)	86
24. Факторы риска ВТЭО в ранние сроки инсульта	87
25. Частота факторов риска ВТЭО в динамике инсульта	89
26. Сравнительный анализ факторов риска ВТЭО у пациентов с ОНМК на момент развития и реканализации первичного ОВТ НПВ	91
27. Динамика неврологического статуса, полиорганной недостаточности и ее тяжести у пациентов с ВТЭО	93
28. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СГБ, включенных в исследование (на момент поступления)	95

29. Частота факторов риска ВТЭО при поступлении в ОАРИТ у пациентов с СГБ	96
30. Частота факторов риска ВТЭО в динамике СГБ	98
31. Сравнительный анализ факторов риска ВТЭО у пациентов с СГБ (на момент развития и реканализации первичного ОВТ)	99
32. Сравнительная характеристика групп пациентов с ВТЭО и без ВТЭО	103
33. Сравнительная характеристика показателей гемостаза в ранние сроки инсульта между группами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО	106
34. Функциональное состояние системы гемостаза в динамике инсульта у пациентов без ВТЭО	114
35. Уровень D-димера в плазме крови в ранние сроки и в динамике инсульта в группах пациентов с ВТЭО и без ВТЭО	117
36. Сравнительная характеристика пациентов с роботизированной механотерапией (при поступлении в ОАРИТ)	136
37. Сравнительная характеристика пациентов с роботизированной механотерапией (на 7 сутки ОНМК)	137
38. Сравнительная характеристика на момент поступления	138
39. Сравнительная характеристика на 7 сутки ОНМК	139
40. Сравнительная характеристика подгрупп на 15 сутки ОНМК	147
41. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп пациентов с ОНМК	151
42. Клинические и лабораторно-инструментальные признаки у пациентов с ОНМК при подозрении на ТЭЛА	152
43. Клинические и лабораторно-инструментальные признаки у пациентов с массивной и немассивной ТЭЛА	153
44. Сравнительный анализ групп пациентов с массивной ТЭЛА (при поступлении и в динамике ОНМК)	156

45. Оценка вероятности развития ТЭЛА по диагностическим шкалам	160
46. Оценка вероятности развития ТЭЛА по диагностическим шкалам в зависимости от объема эмболического поражения сосудистого русла легких	161
47. Сравнительная характеристика основных групп P_1 и $П_1$ (ОНМК)	165
48. Сравнительная характеристика групп гиподиагностики P_1 и $П_1$ (ОНМК)	166
49. Сравнительная характеристика групп гипердиагностики P_1 и $П_1$ с ОНМК	166
50. Эффективность алгоритма диагностики ТЭЛА у пациентов с тяжелыми формами ОНМК	167
51. Сравнительная характеристика секционных случаев ОНМК между I и II группами	172
52. Сравнительная характеристика всех пациентов с ОНМК между II и III группами	172
53. Сравнительная характеристика секционных случаев ОНМК между II и III группами	173
54. Экстрацеребральные причины летальных исходов при тяжелом инсульте во II группе	177
55. Сравнительный анализ фатальной и нефатальной ТЭЛА между II и III группами	178
56. Сравнительный анализ частоты ВТЭО и первичных ОВТ НПВ между II и III группами	178
57. Сравнительный анализ частоты геморрагических осложнений между группами пациентов с различной профилактикой ВТЭО	183
58. Оценка безопасности роботизированной механотерапии ног у реанимационных пациентов с инсультом	186
59. Частота осложнений после имплантации кава-фильтра	189

Список рисунков

Порядковый номер, наименование	Номер страницы
1. Основные реакции плазменной системы свертывания крови	20
2. Распределение пациентов, включенных в диссертационную работу	46
3. Ретроспективный анализ	48
4. Причины летальных исходов пациентов с СГБ	49
5. Распределение пациентов ретроспективного исследования	50
6. Проспективные исследования	50
7. Протокол профилактики ВТЭО ФГБНУ НЦН	51
8. Тренажер MOTOmed letto 2	52
9. Занятия на тренажере MOTOmed letto 2 (роботизированная механотерапия ног)	54
10. Распределение пациентов с СГБ по стадиям нарушений двигательных функций (по САШ, 2000)	59
11. Причины летальных исходов пациентов с ОНМК проспективного исследования I	65
12. Экстрацеребральная патология как причина летальных исходов в группе пациентов с ОНМК проспективного исследования I	65
13. Частота ВТЭО у пациентов с инсультом различной степени тяжести	79
14. Частота ВТЭО (ОВТ НПВ и ТЭЛА) в зависимости от стадий нарушений двигательных функций по САШ	83
15. Динамика неврологического статуса, полиорганной недостаточности и ее тяжести в подгруппе пациентов без ВТЭО	93

16. Тяжесть нарушений двигательных функций по САШ в различные сроки венозного тромбообразования ($p > 0,05$)	100
17. Тяжесть нарушений двигательных функций по САШ в различные сроки венозного тромбообразования	100
18. Стадии нарушений двигательных функций по САШ в различные сроки СГБ	101
19. Показатели гемостаза в ранние сроки ишемического инсульта	106
20. Показатели гемостаза в ранние сроки геморрагического инсульта	107
21. Показатели гемостаза в ранние сроки при супратенториальной локализации инсульта	108
22. Показатели гемостаза в ранние сроки при субтенториальной локализации инсульта	108
23. Чувствительность и специфичность VWF, TSP1, IX ФС (ROC-анализ)	109
24. Чувствительность и специфичность tPA (ROC-анализ)	110
25. Зависимость уровней tPA и PAI-I от тяжести инсульта	110
26. Изменения параметров системы гемостаза в динамике венозного тромбообразования при ишемическом инсульте	112
27. Изменения параметров системы гемостаза в динамике венозного тромбообразования при геморрагическом инсульте	113
28. Параметры системы гемостаза в динамике инсульта у пациентов без ВТЭО	115
29. Сроки развития первичных ОВТ в системе НПВ	121
30. Изолированные дистальные тромбозы	122
31. Дистальные тромбозы в глубокой венозной системе	123
32. Изображение флотирующего тромба в В-режиме	124
33. Изображение флотирующего тромба в стволе большой подкожной вены	126

34. Изображение флотирующего тромба в общей бедренной вене	126
35. Локализация проксимальной границы флотирующих тромбов	127
36. Источники флотирующих тромбов	128
37. Локализация первичных венозных тромбозов у пациентов с СГБ	130
38. Изображение флотирующего тромба в подколенной вене	131
39. Локализация сочетанных дистальных тромбозов у пациентов с СГБ	132
40. Сравнительный анализ подгрупп пациентов с изолированными и сочетанными тромбозами по форме СГБ	133
41. Сравнительный анализ подгрупп пациентов с изолированными и сочетанными тромбозами по степени тяжести двигательных нарушений (САШ)	134
42. Сравнительный анализ подгрупп пациентов с реканализацией и с нарастанием острых венозных тромбозов по тяжести двигательного дефицита (по САШ)	134
43. Распределение пациентов в группе с проведением роботизированной механотерапии с использованием тренажера MOTOmed letto2	135
44. Динамика первичных тромбозов на фоне проведения роботизированной механотерапии в подгруппе Р1Д	141
45. КТ-изображение внутримозговой гематомы в правом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему	141
46. Эмболы в НПВ в проекции кава-фильтра	142
47. МРТ-изображение острого инфаркта в правом полушарии головного мозга	143

48. МРТ-изображение острого инфаркта в правом полушарии головного мозга. Состояние после декомпрессивной гемикраниэктомии	144
49. Локализация первичных тромбозов, развившихся на фоне занятий на тренажере MOTomed letto2	145
50. Динамика первичных тромбозов на фоне проведения роботизированной механотерапии в подгруппе P1B.	146
51. Распределение пациентов ретроспективного исследования I на группы	150
52. Макрофото кровоизлияния в оральные отделы ствола головного мозга.	154
53. Макрофото ТЭЛА основного ствола левой легочной артерии.	155
54. Макрофото массивной ТЭЛА	159
55. ROC-кривые Канадской и пересмотренной Женевской шкал	161
56. Алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА у неврологических пациентов в критических состояниях	162
57. Дизайн проспективного исследования V	164
58. Протокол профилактики ВТЭО ФГБНУ НЦН	169
59. Дизайн исследования «Эффективность протокола профилактики ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях»	171
60. Причины летальных исходов пациентов с ОНМК I группы	174
61. Экстрацеребральные причины летальных исходов при тяжелом инсульте в I группе	175
62. Комбинированные причины летальных исходов при тяжелом инсульте	175
63. Комбинированные причины летальных исходов при тяжелом инсульте	176

64. Экстрацеребральные причины летальных исходов при тяжелом инсульте во II группе	176
65. КТ-изображение латерального кровоизлияния в правом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему	180
66. Макрофото внутримозгового кровоизлияния в правом полушарии головного мозга	180
67. Макрофото язвы луковицы 12-перстной кишки и признаками состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения	181
68. МРТ-изображение кровоизлияния в левом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему.	181
69. КТ-изображение кровоизлияния в левом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему (отрицательная динамика на 24 сутки)	182
70. Фракция сердечного выброса у реанимационных пациентов с ОНМК, которым проводилась роботизированная механотерапия ног	186
71. Интактный кава-фильтр	189
72. Частичный тромбоз НПВ в инфраренальном сегменте на уровне кава-фильтра	190

Список приложений

Наименование	Номер страницы
А. Шкала комы Глазго	256
Б. Шкала оценки инсульта национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS))	257
В. Шкала оценки исходных острых и хронических функциональных изменений - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II)	261
Г. Шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности - Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)	262

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

ШКАЛА КОМЫ ГЛАЗГО

Клинический симптом	Баллы
<i>Открывание глаз:</i>	
Отсутствует	1
На боль	2
На речь	3
Спонтанное	4
<i>Ответ на болевой раздражитель:</i>	
Отсутствует	1
Сгибательная реакция	2
Разгибательная реакция	3
Отдергивание	4
Локализация раздражения	5
Выполнение команды	6
<i>Речь:</i>	
Отсутствует	1
Нечленораздельные звуки	2
Отдельные непонятные слова	3
Спутанная речь	4
Ориентированность полная	5
<i>Оценка состояния сознания:</i>	
Ясное	15
Оглушение	13-14
Сопор	9-12
Кома	3-8

**ШКАЛА ОЦЕНКИ ИНСУЛЬТА
НАЦИОНАЛЬНОГО ИНСТИТУТА ЗДОРОВЬЯ США
National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS)**

Инструкция	Значение шкалы
<p>1а. Уровень сознания Исследователь должен дать оценку, даже если она является предварительной из-за интубации трахеи, языкового барьера и т. д. 3 балла выставляется, только если больной не производит движений (кроме рефлекторных) в ответ на болевую стимуляцию.</p>	<p>0. бодрствование, активно реагирует. 1. не бодрствует, но может быть легко разбужен, чтобы ответить на вопрос, выполнить инструкцию или отреагировать как-то еще. 2. без сознания, требуются повторные стимулы или болевые раздражения, чтобы вызвать двигательную реакцию (не стереотипную). 3. реакция только рефлекторными или автоматическими движениями или отсутствие реакции, атония, арефлексия.</p>
<p>1б. Ответы на вопросы Пациенту задают вопросы о его/ее возрасте и текущем месяце года. Ответы должны быть точными – частичные и близкие не принимаются. Больные с афазией или в ступоре оцениваются в 2 балла. Больные не способные говорить из-за интубации, оротрахеальной травмы, тяжелой дизартрии, языкового барьера или из-за других причин, кроме афазии, получают 1 балл. Важно, чтобы оценивался только первый ответ и врач не помогал больному словесными или другими намеками</p>	<p>0. правильный ответ на оба вопроса. 1. правильный ответ на один вопрос. 2. не правильных ответов.</p>
<p>1в. Выполнение команд Пациента просят открыть и закрыть глаза и затем сжать и разжать непаретичную руку. Если рука не может быть использована, заменить другой простой инструкцией. Можно засчитать, если была сделана четкая попытка, но она не закончена из-за слабости. Если больной не понимает команды, нужно показать ему жестами и оценить результат. Пациентам с травмой, ампутацией или другим физическим недостатком следует давать аналогичные выполнимые команды.</p>	<p>0. выполняет обе задачи правильно. 1. правильно выполняет одну задачу. 2. ни одну задачу не выполняет.</p>

Инструкция	Значение шкалы
<p>2. Фиксация взора Учитывая только горизонтальные движения глаз. Будут оцениваться произвольные или рефлекторные (окулоцефалические) движения глазных яблок, но калорическую пробу не делать. Если больной имеет сходящееся косоглазие, но может преодолеть его произвольным или рефлекторным действием – оценка в 1 балл. Если у больного имеется изолированный периферический парез III, IV или VI черепных нервов – ставится 1 балл. Тест может быть проведен у всех больных с афазией. У пациентов с травмой глаза или повязкой, предшествующей слепотой или другими нарушениями остроты или полей зрения должны исследоваться рефлекторные движения по выбору исследователя. Неподвижные глаза и иногда плавающие движения глазных яблок расцениваются как паралич взора</p>	<p>0. нормальная 1. частичный парез взора. Эта оценка дается если имеются глазодвигательные нарушения со стороны одного или обоих глаз, но когда отсутствует вынужденная девиация глаз или полный паралич взора. 2. вынужденная девиация глазных яблок или паралич взора, не преодолимые окулоцефалическими рефлексам.</p>
<p>3. Зрение Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуются при прямом контакте, применяя счет пальцев или соответствующую зрительную угрозу. Если имеется односторонняя слепота или энуклеация, учитываются поля зрения сохранного глаза. 1 балл выставляется, только если есть четкая асимметрия, включая квадрианопсию. Если больной слепой по любой причине – 3 балла. Если имеется угасание, пациент получает 1 балл и результаты используются для ответа на 11 вопрос</p>	<p>0. нет ограничения зрения. 1. частичная гемианопсия. 2. полная гемианопсия. 3. билатеральная гемианопсия (включая корковую слепоту).</p>
<p>4. Парез лицевой мускулатуры</p>	<p>0. нормальные симметричные движения. 1. легкий парез (сглажена носогубная складка, асимметрия улыбки). 2. частичный парез (полный или близкий к полному парез нижней половины лица). 3. полный паралич (отсутствуют движения верхней и нижней мускулатуры лица).</p>

Инструкция	Значение шкалы
<p>5 и 6. Движения руки и ноги Конечности располагают в заданной позиции: рука разогнута на 90° (если сидя) или на 45° (если лежа) и нога – на 30° (всегда лежа на спине). Учитывается пассивное опускание руки в течение 10 с и ноги – 5 с. Каждая конечность оценивается по очереди, начиная с непаретичной руки. Только в случае ампутации или анкилоза плечевого или бедренного сустава можно выставить 9, и врач должен четко описать объяснение этому.</p>	<p>0. нет опускания; рука удерживает 90° (или 45°) все 10 с. 1. медленное опускание; рука удерживает 90° (или 45°), но медленно опускается до 10 с, не достигая кровати или другой опоры. 2. определенное усилие против гравитации; рука не может сохранить или достичь позиции 90° (или 45°), опускается на кровать, но с сопротивлением силе тяжести. 3. нет сопротивления гравитации, конечность падает. 4. нет движений 9. ампутация; повреждение сустава; объяснение: 5а. левая рука 5б. правая рука 6а. левая нога 6б. левая рука</p>
<p>7. Атаксия в конечностях Пальце-носо-пальцевая и пяточно-коленная пробы проводятся с двух сторон, и атаксия учитывается только при отсутствии соответствующего пареза. Атаксия отсутствует у пациентов, которые не понимают инструкцию или с гемиплегией.</p>	<p>0. атаксия отсутствует. 1. атаксия в одной конечности. 2. атаксия в 2 конечностях.</p>
<p>8. Чувствительность Только расстройство чувствительности, связанное с инсультом считается патологией, и врач должен исследовать столько частей тела, сколько требуется для тщательной проверки на гемипестезию. 2 балла следует давать, только когда тяжелое снижение или полная потеря чувствительности четко показаны. Поэтому ступорозным или афатическим пациентам выставляется 1 или 0. Больные с инсультом в стволе мозга, имеющие двустороннюю потерю чувствительности, получают 2. Пациентам в коме (пункт 1а=3) дают 2 балла.</p>	<p>0. нормальная, нет снижения. 1. от легкого до умеренного снижение чувствительности; 2. тяжелая или полная потеря чувствительности, больной не ощущает касания.</p>

Инструкция	Значение шкалы
<p>9. Речевая функция Пациента просят описать, что происходит на представленной картинке, обозначить темы представленного отрывка текста и прочитав указанный список предложений. О понимании судят по этим ответам так же, как и по ответам на команды, предложенные при общем неврологическом обследовании. Интубированным пациентов просят написать предложение. Больным в коме (пункт 1a=3) присваивают 3 балла.</p>	<p>0. нет афазии, норма. 1. легкая или умеренная афазия; некоторое явное снижение плавности и беглости речи или легкости понимания без существенного ограничения возможности выразить мысль или формы выражения. 2. тяжелая афазия; все общение состоит из фрагментарных выражений; выраженная бедность и высказываний, вопросов и узнавания на слух. 3. немота, тотальная афазия; речь или слуховое понимание невозможны.</p>
<p>10. Дизартрия Если у больного нормальное мышление, адекватный образец речи может быть получен при просьбе прочитав или повторить слова из предъявленного списка. Только если больной интубирован или имеются другое физическое препятствие исследованию речи, можно выставить 9 баллов, и исследователь должен четко записать объяснение отсутствия оценки.</p>	<p>0. норма 1. легкая или умеренная дизартрия. 2. выраженная дизартрия. 9. интубация или другой физический барьер; объяснить.</p>
<p>11. Угасание и отсутствие внимания (ранее игнорирование) Достаточная информация для определения игнорирования может быть получена во время предшествующего тестирования. Наличие зрительного пространственного игнорирования или анозогнозии может быть расценено как признак игнорирования.</p>	<p>0. норм. 1. зрительная, тактильная, слуховая, пространственная или личностная невнимательность или отвлечение при двусторонней одновременной стимуляции в одной из чувствительных модальностей. 2. глубокое игнорирование половины тела или гемиигнорирование более одного вида чувствительности; не узнает свою руку или ориентируется только в одной половине пространства.</p>

ШКАЛА ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)

Параметры	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание: P_aO_2/FiO_2	≥ 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Почки: креатинин сыворотки крови, ммоль/л	≤ 100	101-200	201-350	351-500	≥ 500
Печень: билирубин сыворотки крови, ммоль/л	≤ 20	21-60	61-120	121-240	≥ 240
Сердечно-сосудистая система: ЧСС/среднее АД	≤ 10	10-15	15-20	20-30	≥ 30
Тромбоциты	≥ 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
ШКГ	15	13-14	10-12	7-9	≥ 6