

На правах рукописи

ЛЕОНТЬЕВ СТАНИСЛАВ ГЕННАДЬЕВИЧ

**МАССИВНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ:
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА**

14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук**

Москва - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

д. м. н., профессор, академик РАН,
зав. кафедрой факультетской хирургии
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Кириенко Александр Иванович

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор, зав. кафедрой
госпитальной хирургии им. Б.А.Королева
ГБОУ ВПО Нижегородской государственной
медицинской академии МЗ РФ

Медведев Александр Павлович

д.м.н., профессор, Новосибирского
научно-исследовательского института
патологии кровообращения
им. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ.

Карпенко Андрей Анатольевич

д.м.н., ст.н.с. отделения неотложной
сосудистой хирургии ГБУЗ научно-
исследовательского института скорой
помощи им. Н.В.Склифосовского
ДЗ г. Москвы

Кунгурцев Евгений Вадимович

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ

Защита состоится « » _____ 2015 года в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д.001.015.01 на базе ФГБНУ НЦССХ им.
А.Н.Бакулева по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское ш., д. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦССХ им.
А.Н.Бакулева по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское ш., д. 135.

Автореферат разослан « » _____ 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Газизова Д. Ш.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АПГ - ангиопульмонография

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВЧК – внутримозговые кровоизлияния

КФ – кава-фильтр

ЛА – легочные артерии

МНО – международное нормализованное отношение

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОВТ – острый венозный тромбоз

ПСЛ – перфузионная сцинтиграфия легких

ПТВ – протромбиновое время

ТВ – тромбиновое время

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочных артерий

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ФСПАП – фибринспецифичные активаторы плазмингена

ФНСАП – фибриннеспецифичные активаторы плазминогена

ХПЭЛГ – хроническая постэмболическая легочная гипертензия

ЭХОКГ – эхокардиография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Несмотря на развитие, за последние десятилетия, интенсивной терапии, фармакологии, хирургии, огромные достижения патофизиологии и методов моделирования различных патологических состояний пока не удалось полностью вывести тромбоэмболию легочных артерий из категории фатальных заболеваний. Показатели летальности, неменяющиеся последние два десятка лет служат лишь справедливым подтверждением обозначенной проблемы (Heit JA., 2008; Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP., 2010).

Что же мешает дальнейшему улучшению показателей выживаемости при ТЭЛА? Почему эта нозология до сих пор не перешла в разряд рутинной? Существует три основные проблемы, затрудняющие дальнейшее улучшение результатов лечения. Первой и наиболее важной следует признать гиподиагностику. Своевременное распознавание заболевания, правильная оценка объема поражения и возможных последствий эмболической окклюзии малого круга во многом определяют успех лечения. В 70% случаев правильный диагноз устанавливается только посмертно (Бокерия Л.А. и соавт., 2009; Савельев В.С. и соавт., 2010; Stein P. D., Henry J. W., 1995; Heit J. A, Silverstein M. D., et al, 2000). Это можно объяснить отсутствием строго специфичных симптомов ТЭЛА, помогающим эффективно диагностировать заболевание. Имеющиеся в современном врачебном арсенале лабораторные методы так же не показали удовлетворительных результатов. Достоверные рентгенорадиологические методы диагностики высокзатратны и их применяют, как правило, для верификации, диагноза. Они не могут быть использованы для скрининга, а значит, ключевым моментом остается настороженность клиницистов в отношении ТЭЛА (Anderson F.A. Jr., Spencer F. A., 2003; Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., 2007).

Вторая проблема заключается в отсутствии исчерпывающих данных о влиянии остро возникшей легочной гипертензии на миокард. Известно, что ТЭЛА приводит к развитию острого легочного сердца. Между тем, далеко не каждый эпизод массивной эмболизации приводит к перегрузке правых отделов и наоборот. Иногда относительно небольшая тромбоэмболия может сопровождаться выраженными гемодинамическими расстройствами. Но ведь именно кардиальный резерв определяет лимит времени и необходимость использования агрессивных методов лечения, а значит, служит предиктором исхода заболевания. Таким образом, взаимосвязи между объемом поражения, легочной гипертензией и исходом не всегда очевидны, а значит, каждый клинический случай требует особого подхода.

Третьим не менее важным звеном в задаче успешного лечения тромбоэмболии легочных артерий является сложный выбор метода восстановления лёгочного кровотока. Дифференцированный подход должен обеспечить положительный исход не только в ближайшей, но и средне- и долгосрочной перспективе. Четкое определение показаний для проведения хирургической интервенции, либо проведения тромболизиса, выделение группы пациентов, нуждающихся лишь в антикоагулянтной терапии, позволит правильно распределить имеющиеся ресурсы с учетом соотношения риск/польза. Лечебный фибринолиз, занимающий на сегодняшний момент центральное место в терапии массивной ТЭЛА, требует выделения не только показаний и противопоказаний, но и определения наиболее предпочтительного препарата в различных клинических ситуациях.

В соответствии с изложенным нами определены цель и задачи исследования.

Цель работы. Создать алгоритмы диагностики и лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий.

В связи с указанной целью нам предстояло решить следующие **задачи**:

1. Оценить диагностическую значимость клинических симптомов и разработать балльную шкалу вероятности массивной тромбоэмболии легочных артерий.
2. Создать диагностический алгоритм при подозрении на массивную тромбоэмболию легочных артерий с учетом клинической ситуации и возможностей использования инструментальных методов обследования.
3. Определить прогностические критерии исхода массивной тромбоэмболии легочных артерий.
4. Разработать тактику и основные принципы лечения массивной легочной тромбоэмболии
5. Модифицировать методики тромболитической терапии.
6. Определить особенности лечебной тактики при полной окклюзии одной из главных легочных артерий
7. Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий.

Научная новизна.

Работа основана на обширном опыте лечения реально существующей популяции больных, а не отдельных когорт. В отличие от большинства исследований она отражает все многообразие клинических проявлений и сочетаний ТЭЛА с другими заболеваниями. Это обстоятельство позволило сформировать собственные дифференциально-диагностические алгоритмы эффективного выявления ТЭЛА.

Предложена схема объективизации поражения легочного русла при компьютерной томографии, которая предполагает не только морфологическую оценку распространенности эмболической окклюзии, но и функциональную – дав определение тяжести гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения, что обеспечивает правильный выбор лечебных мероприятий.

Разработанные нами клинико-диагностические и лечебные подходы обеспечили снижение летальности больных ТЭЛА. Обширный опыт использования всех типов тромболитических препаратов, существующих на сегодняшний момент, позволил определить лучший тромболитик в конкретной клинической ситуации.

Впервые разработаны диагностические и лечебные подходы у пациентов с рецидивной эмболией, ТЭЛА при беременности, и у больных, перенесших различные виды хирургических вмешательств.

Определены клинические критерии, указывающие на высокую вероятность смерти больных в ближайшие 30 дней при массивной ТЭЛА. Их выявление требует проведение лечебных мероприятий направленных на скорейшую дезобструкцию легочных артерий.

Практическая значимость

Представленные результаты свидетельствуют, что в большинстве случаев диагноз ТЭЛА не может быть поставлен на основании только клинических проявлений, его верификация, как правило, требует проведения инструментальных методов исследования: ЭХОКГ, АПГ, МСКТ, УЗАС. Очередность тех или иных диагностических методов поставлена в зависимость от состояния пациентов и уровня вероятности легочной эмболии. Определены показания к тромболитической терапии с учетом объема эмболического поражения и тяжести гемодинамических расстройств.

Предложенный алгоритм выбора типа тромболитического средства, а также использование модифицированной стратификации риска смерти больного в ближайший период после эмболизации перед началом тромболизиса позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. У пациентов, находящихся в критическом состоянии сформулирована необходимость болюсного введения активаторов фибринолиза в высоких дозах, что позволяет снизить летальность у этой категории больных. Установлено, что при длительности заболевания более 5

суток наиболее эффективны фибрин-неспецифичные активаторы плазминогена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При стабильном состоянии больного предположительный диагноз ТЭЛА должен быть верифицирован с помощью КТ, АПГ, ПСКЛ, ЭХОКГ. Это позволяет исключить либо подтвердить диагноз ТЭЛА, оценить объем и характер поражения, а так же выраженность гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения. В случае крайней тяжести состояния методом выбора является мультиспиральная компьютерная томография с болюсным усилением.
2. Критериями неблагоприятного исхода массивной легочной служат: артериальная гипотензия, одышка в покое выше 30 в минуту и тахикардия выше 100 в минуту. Так же неблагоприятным прогностическим признаком служит локализация тромбоемболов в легочном стволе и обеих главных легочных артериях, в сочетании с выраженной легочной гипертензией (систолическое давление в малом круге кровообращения более 60 мм рт.ст.).
3. В случаях эмболизации одной из главных легочных артерий неокклюзивного характера без гемодинамических расстройств в большом и малом кругах кровообращения достаточно назначение антикоагулянтов. Адекватная гипокоагуляция способствует восстановлению легочного кровотока и предотвращает прогрессирование венозного тромбоза.
4. Тромбоемболия обеих главных легочных артерий и ствола со значимой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке более 50 мм рт.ст.) и дилатацией правых отделов, служит показанием к проведению тромболитической терапии. Это снижает летальность в остром периоде и предотвращает развитие тяжелой

хронической постэмболической легочной гипертензии в отдаленном периоде.

5. Препараты стрептокиназы и урокиназы по сравнению с тканевыми активаторами плазминогена эффективнее в случаях длительности заболевания более 5 суток.
6. Прогрессирующая системная гипотензия требуют одномоментного введения 1,5 млн. ЕД стрептокиназы или 3 млн. ЕД урокиназы, что в ряде случаев оказывает «реанимационный» эффект, предотвращая гибель больного.
7. Отсутствие положительной динамики восстановления легочного кровотока после тромболизиса делает необходимым динамическое наблюдение за пациентом. При сохраняющейся выраженной либо прогрессирующей легочной гипертензии следует решить вопрос о тромбинтимэктомии в отдаленном постэмболическом периоде.

Практическое внедрение

Алгоритмы диагностики ТЭЛА, методы тромболитической и антикоагулянтной терапии внедрены в практику хирургических и отделений реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, ГКБ № 57, ГКБ № 31, АНО ЦКБ Святителя Алексия г. Москвы, ЦКВГ ФСБ РФ, они использованы при создании Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО.

Апробация диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на Российских конференциях флебологов (Москва, 2001, 2004, 2007, Ростов на Дону, 2012, Нижний – Новгород, 2014); 3-ей Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с межд.участием) (Москва, 2007); VII Московская ассамблея «Здоровье столицы», (2008); 21междунаодной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Самара, 2009); Российском национальном конгрессе «Неотложная кардиология» (Москва, 2012, 2013);

VI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2013); материалы диссертации были представлены и рекомендованы к защите на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, НИИ клинической хирургии, кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников хирургических отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы 23 октября 2014г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 56 научных работ, 36 из них в ведущих рецензируемых научных журналах, определённых ВАК.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 43 таблицами и 24 рисунками, содержит 12 клинических наблюдений. Библиографический указатель включает 7 отечественных и 154 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В настоящем диссертационном исследовании использованы результаты обследования и лечения 501 пациента. Необходимость реализации означенной цели работы не позволяет дать единую характеристику наблюдаемых больных. Анализ части больных проходил проспективно, других ретроспективно. Для решения конкретных задач исследования, касающихся диагностики, выбора лечебной тактики в различных клинических ситуациях нами рассматривались отдельные группы больных с лёгочной эмболией. Более подробная характеристика представлена в таблице 1. Для разработки единых подходов к диагностике и лечению ТЭЛА нами использована вся совокупность больных и обширный опыт хирургической клиники, руководимой академиком А.И.Кириенко, базирующейся в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (гл. врач - А.В. Свет), включающем более 1000 пациентов только за последние 10 лет.

В зависимости от поставленных задач каждая выборка подвергалась собственному анализу, построенному на основании демографических данных, анамнестических сведений, физикального осмотра и результатов инструментального обследования.

Возраст обследованных больных варьировал от 17 до 83 лет, средний возраст составил $54,8 \pm 9,7$ лет. Количество женщин (56,6%) незначительно преобладало над числом мужчин. Более подробные характеристики каждой из групп представлены в соответствующих разделах работы.

В своем исследовании почти во всех клинических группах нами был использован как ретро-, так и проспективный подходы к сбору и анализу данных. Для выявления тех или иных закономерностей течения заболевания мы использовали как демографические (пол, возраст) и анамнестические

Общая характеристика клинических групп

Задача	Число пациентов				Вид исследования
	Всего	Мужчины	Женщины	Средний возраст	
Разработка алгоритма клинической диагностики ТЭЛА	130	56	74	56,7±15,2	Случай-контроль, поперечное
Разработка алгоритма лечения больных с немассивной ТЭЛА	120	62	58	49,1±7,2	проспективное, ретроспективное
Разработка алгоритма диагностики и лечения больных с ТЭЛА в послеоперационном периоде	40	18	22	59,8±6,6	проспективное, ретроспективное
Разработка алгоритма диагностики и лечения больных с ТЭЛА у беременных	27	-	27	24,8±5,6	ретроспективное
Разработка алгоритма диагностики и лечения больных с рецидивом ТЭЛА	18	8	10	68,4±8,3	проспективное, ретроспективное
Оценка эффективности тромболитической терапии различными препаратами	142	74	68	56,4±16,1	ретроспективное в параллельных группах
Оценка эффективности эндоваскулярных методов деобструкции легочного артериального русла	24	14	10	42,2±3,6	Клиническое испытание
Всего	501	232	269	54,8±9,7	

(сопутствующая патология, факторы риска) данные, составляющие проспективную часть, так и результаты физикального и инструментального обследования – ретроспективная часть. Такой подход обеспечивает полноту анализа и позволяет избежать однобокого подхода. Вследствие малой распространенности методов эндоваскулярного лечения ТЭЛА, их применение и оценка их эффективности, не выходят за рамки клинического эксперимента. Малая выборка таких больных препятствует дальнейшему

построению сравнительного анализа, однако задает дальнейшие векторы исследований.

Методы обследования.

Обследование больных проводили по единой, принятой в клинике методике. Всего нами было выполнено 8538 инструментальных и лабораторных исследований (таблица 2). Основная часть лабораторных методов была проведена для изучения исходного состояния системы гемостаза и его динамики на фоне тромболизиса и антикоагулянтной терапии. Для этого исследовали активированное частичное тромбoplastинное время (АЧТВ), тромбиновое (ТВ) и протромбиновое время (ПТВ), концентрацию антитромбина III (АТ-III) и фибриногена, уровень Д-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Таблица 2

Характер и количество проведенных лабораторных исследований

Методы исследования	Количество исследований
Исследование системы гемостаза	4568
Исследование гемореологии	1820
Общеклинические исследования крови	2150
Всего	8538

Инструментальная диагностика

Инструментальное обследование больных включало: электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) венозного русла, рентгеноконтрастные (ретроградная илиокавография и ангиопульмонография, компьютерная томография органов грудной клетки с болюсным усилением легочной артерии) и радионуклидные (перфузионная сцинтиграфия легких) методы. Очередность их выполнения определялась с

учетом поставленных задач, выраженности клинической картины, тяжести сопутствующей патологии. Верификацию диагноза венозного тромбоза и легочной эмболии проводили в течение первых 24 часов пребывания в стационаре. В таблице 3 представлены данные о количестве и характере инструментальных обследований.

Таблица 3

Характер и количество проведенных инструментальных исследований

Методы исследования	Количество исследований
Ангиопульмонография	345
КТ с болюсным усилением	211
Ультразвуковое ангиосканирование вен	1320
Перфузионная сцинтиграфия легких	155
Электрокардиография	1523
Рентгенография органов грудной клетки	820
Эхокардиография	210
Всего	4584

Критерии диагностики легочной эмболии

Диагностика массивной ТЭЛА затруднена отсутствием строго специфичных симптомов. «Счастливое» сочетание характерных анамнестических данных: внезапного возникновения признаков сердечно-легочной недостаточности и наличия симптомов тромбоза в системе нижней полой вены, позволяет относительно достоверно поставить диагноз, однако такое сочетание встречается далеко не всегда. В некоторых наших наблюдениях, несмотря на наличие тромбоемболов в главных легочных артериях и легочном стволе, имеющийся кардио-респираторный резерв обеспечивал гораздо менее яркие клинические проявления.

Проведенный нами анализ клинических признаков у больных с верифицированной ТЭЛА (n=96) не позволил нам выделить патогномоничных признаков заболевания. Вместе с тем, оценка совокупности симптомов может иметь определенное диагностическое значение. Для этого были созданы различные диагностические шкалы. В настоящее время наибольшее распространение для оценки вероятности ТЭЛА получили две из них – шкалы Wells и пересмотренная шкала Geneva. Для оценки практической ценности каждой из шкал нами произведено сравнение AUC-площади на ROC-кривой для каждой из интегральных систем вероятности. AUC- площадь для шкалы Wells составляла 0,428 (95% ДИ 0.72-0.87) и 0,512 (95% ДИ 0.65-0.81) для пересмотренной шкалы Geneva. Сравнение AUC между кривыми не показали существенных различий ($P = 0,1$). Эти данные продемонстрировали низкую ценность интегральных систем оценки вероятности ТЭЛА в общей Российской популяции больных с этим патологическим состоянием. Полученный результат «размывается» и обоснованно судить о вероятности ТЭЛА уже не представляется возможным. В связи с этим нами совместно с Устиновым Ф.С. была разработана собственная шкала балльной оценки вероятности ТЭЛА (см таблицу 4). Представленное диагностическое правило было разработано с помощью логистической регрессии, подвергнутых экспертному пересмотру значимости симптомов ТЭЛА с использованием RAND/UCLA метода в модификации дельфийского метода.

При оценке эффективности шкалы с помощью ROC-кривых нами получены следующие результаты. AUC- площадь для шкалы Wells составляла 42,8% и 51,2% для пересмотренной шкалы Geneva. Диагностическая ценность разработанной нами шкалы составила – 72,4%. Между тем, нами показано, что при использовании двухуровневой системы интерпретации для оценки массивной ТЭЛА и других ее форм, суммарное значение свыше 6

баллов в шкале Wells и 10 баллов в шкале Geneva также отождествляется с высокой вероятностью наличия ТЭЛА (68%).

Таблица 4

Балльная оценка вероятности ТЭЛА, разработанная в нашей клинике

Критерии диагноза ТЭЛА	Баллы
Диагностированное онкозаболевание	1,5
Операция в течение последнего месяца	1,5
Иммобилизация	2
Цианоз лица, губ	2,5
Тахикардия более 100 в мин.	3
Одышка при нагрузке	3
Синкопе	2,5
ТЭЛА в анамнезе	1
ТГВ в анамнезе	3
Набухание шейных вен	2,5
Клиника ТГВ	3
Прием гормональных препаратов	3

Примечание: При сумме баллов 10 и более диагноз ТЭЛА вероятен (он подтверждается в 72,4% случаев).

На основании полученных данных нами предложен следующий диагностический алгоритм (Рис. 1 и 2), зависящий от стабильности гемодинамики большого круга кровообращения, что во многом определяет прогноз этого патологического состояния.

Рентген-радиологические методы диагностики, такие как перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография и компьютерная томография органов грудной клетки с болюсным усилением легочных артерий, позволяют не только подтвердить или отвергнуть диагноз ТЭЛА, но и определить объем и характер поражения легочного сосудистого русла. Именно метод контрастной КТ следует отнести к разряду современного «золотого стандарта». Минимальная инвазия и малые оператор-зависимые результаты вот те факторы, которые определяют лидирующие позиции этого метода. Указанные обстоятельства, побудили нас разработать методику

цифрового определения объема поражения, являющегося вектором дальнейшего лечения (Рис.3). В основе метода лежит определение суммы баллов, где за один балл принимается 1 сегментарная ветвь ЛА и выявление

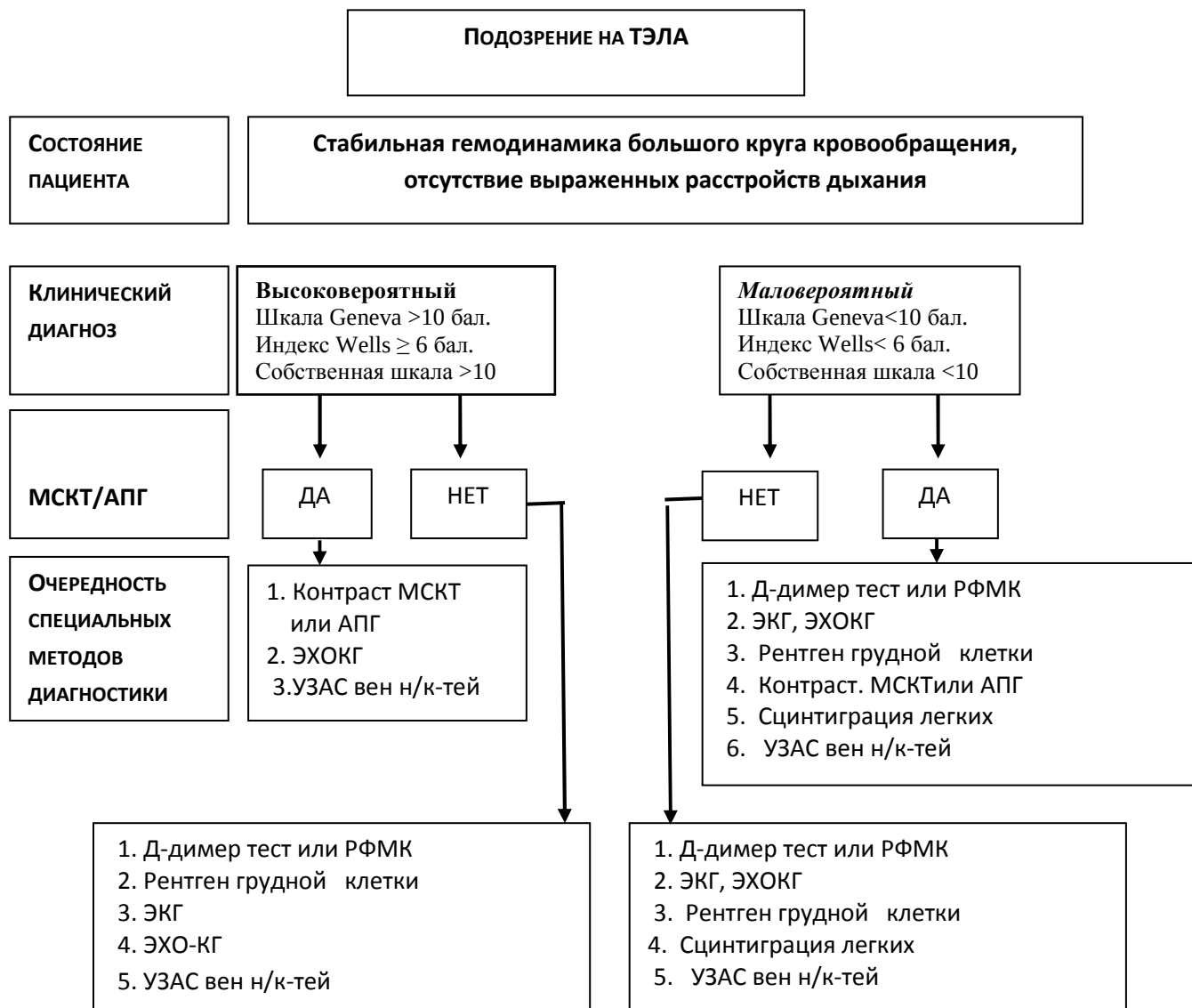


Рис.1. Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА в условиях стабильной гемодинамики.

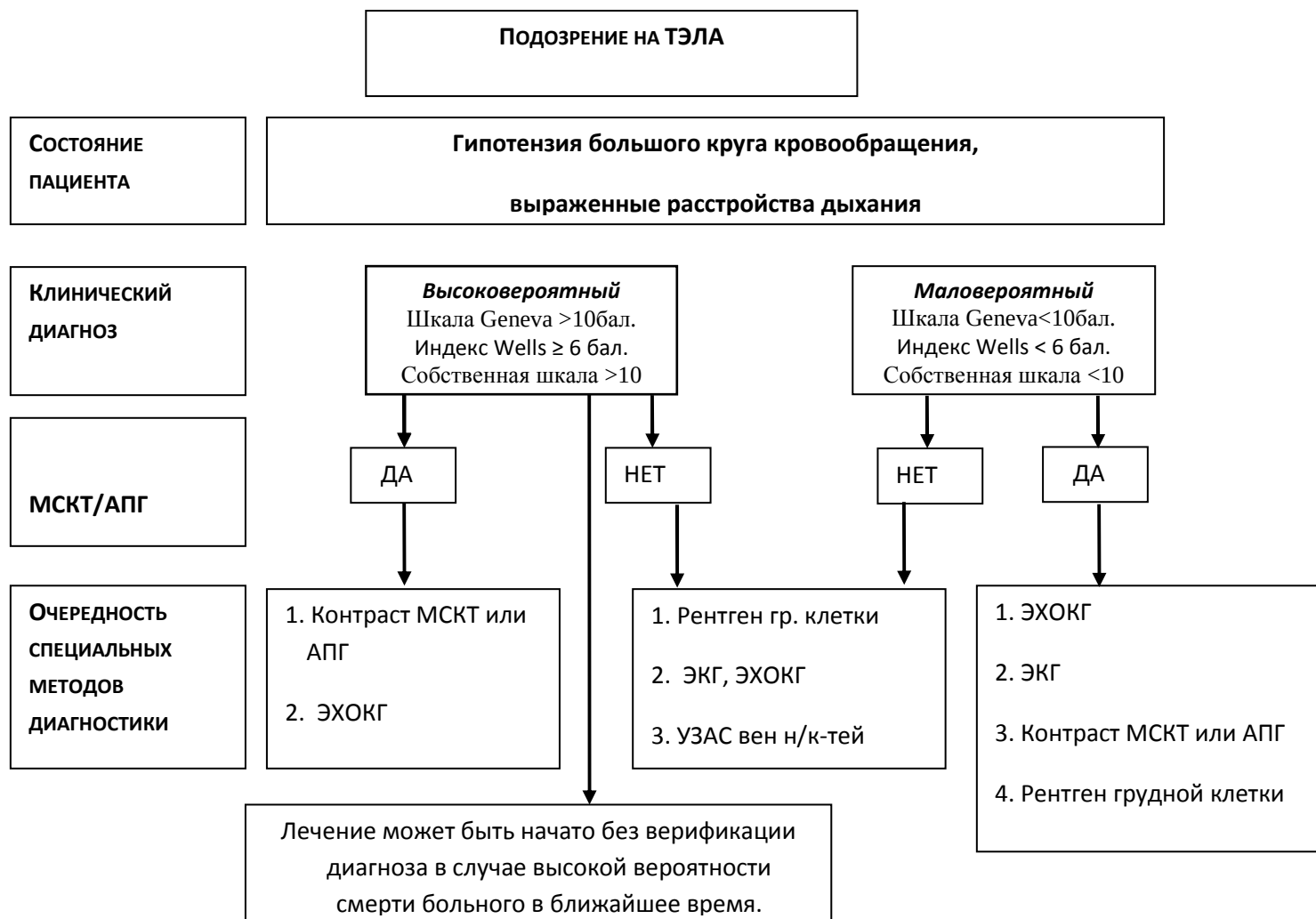


Рис. 2. Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА в случаях системной гипотензии и выраженной дыхательной недостаточности

правожелудочковой дисфункции, путем расчета коэффициента, являющегося соотношением поперечных размеров правого и левого желудочков сердца. Полученный результат представляет собой «КТ-индекс Первой Градской Больницы».

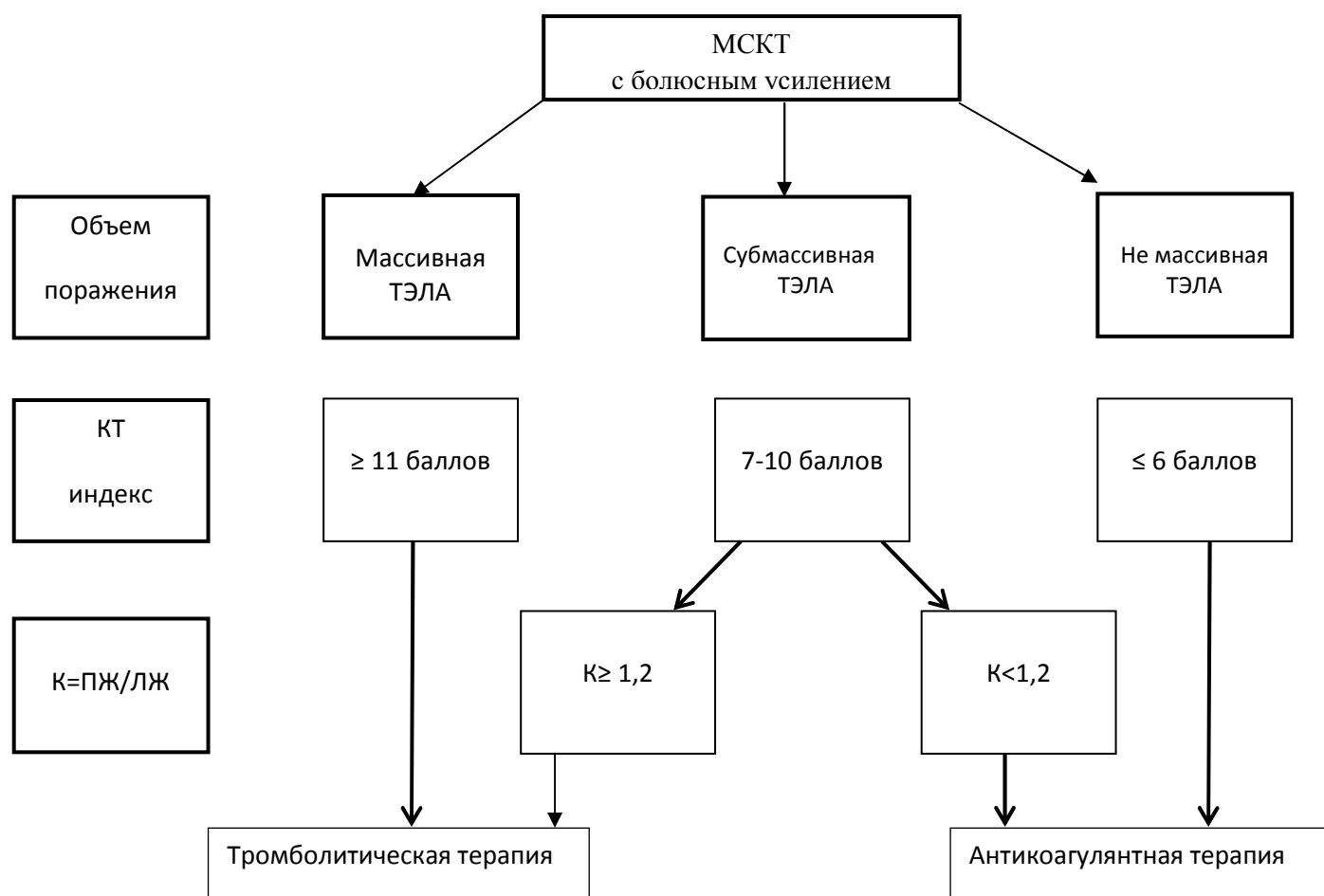


Рис. 3. Алгоритм выбора лечебных мероприятий в зависимости от величины КТ - индекса

Представленный алгоритм проверен нами на 113 последовательно поступивших больных при этом он продемонстрировал свою состоятельность и работоспособность в условиях реальной клинической практики.

Верификация правожелудочковой недостаточности, при отсутствии явлений шока и нарушений гемодинамики, представляется необходимым мероприятием с прогностической точки зрения, т.е. определяет исход заболевания в кратко- и среднесрочной перспективе.

Для стратификации риска декомпенсации сердечно-легочной деятельности и возможности развития летального исхода в ближайшие 30 суток с момента манифестации заболевания нами разработана специальная шкала, основанная на результатах обследования 130 пациентов с ТЭЛА представленная ниже. Считаем необходимым её использовать при невозможности выполнить другие диагностические методы высокой разрешающей способности (таблица 5).

Таблица 5

Шкала стратификации риска летального исхода при верифицированной ТЭЛА

Критерии	Баллы
Сердечная недостаточность в анамнезе	3
Тахикардия ≥ 100 в мин.	7
Набухание шейных вен	3
Расщепление II тона	9
Одышка ≥ 30 в мин.	8
Оксигенация ≤ 90 % без инсуфляции кислорода	8
Пульсация шейных вен	6
Выраженный цианоз	7

Примечание: При сумме баллов более 13 – высокий риск летального исхода (>15%).

Тромболитическая терапия тромбозмболии легочных артерий

После установки диагноза ТЭЛА и оценки состояния гемодинамики малого круга кровообращения, необходимо выбрать больному лечебные мероприятия, направленные либо на быстрое восстановление перфузии легочного русла и нормализацию гемодинамики (тромболитическая терапия, эмболэктомия), либо ограничивающиеся назначением антикоагулянтов, положительный эффект которых в значительной мере заключается в снижении частоты повторной эмболизации.

При немассивных формах ТЭЛА в большинстве случаев для получения клинического эффекта достаточно назначения терапевтической дозы антикоагулянтов. Следует указать, что в ряде случаев адекватной антикоагулянтной терапии мы наблюдали эффект подобный результату тромболизиса (исчезновение дефектов наполнения в легочном сосудистом русле).

Тактика ведения таких больных определяется в каждом конкретном случае, исходя из вероятности развития рецидива. Для этого с помощью ультразвукового ангиосканирования или рентгеноконтрастной флебографии верифицируют локализацию и характер проксимальной части тромба для оценки наличия флотирующей части и вероятности ТЭЛА. При выборе лечебной тактики необходимо также учитывать факторы, которые явились причиной развития венозного тромбоза, тяжесть сопутствующей патологии, оценить возможность применения методов, направленных на восстановление кровотока, проведения полноценной антикоагулянтной терапии.

При отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии выбирают методику ее проведения. По нашему мнению, целесообразно выделить два основных метода. Оба они подразумевают обязательное использование антикоагулянтов прямого действия (гепарины различной молекулярной массы) и антагонистов витамина К.

Мы выделили ранний и отсроченный режимы назначения непрямых антикоагулянтов, чем и обусловлены различия в рекомендуемых методиках. Разнообразие тактических решений у больных с венозным тромбозом и ТЭЛА, диктует необходимость дифференцированного применения двух методов антикоагулянтной терапии. Раннее назначение, в первые или вторые сутки гепаринизации, антагонистов витамина К (АВК) возможно у тех пациентов, у которых был имплантирован кава-фильтр, либо нет флотирующей верхушки венозного тромба. Второй режим подразумевает назначение АВК на 7-9 сутки от начала гепаринизации: при тромбозах, развившихся в ближайшем послеоперационном периоде или флотирующих тромбах на широком основании, когда в случае их проксимального распространения не исключается хирургическая профилактика рецидива ТЭЛА. Оба подхода продемонстрировали хороший результат и могут с успехом применяться в клинической практике.

В случае массивных и субмассивных форм ТЭЛА с выраженной правожелудочковой дисфункцией ситуация требует более радикальных подходов. Прямая эмболэктомия из легочных артерий как ургентное вмешательство в современных условиях не может быть основным методом лечения этой группы пациентов. Это связано с отсутствием в большинстве стационаров необходимого оборудования и квалифицированного персонала, обладающего опытом кардиохирургических вмешательств, хотя эмболэктомия не уступает по эффективности тромболизису, а в ряде клинических ситуаций является методом выбора.

Ряд авторов эндоваскулярные вмешательства на ЛА рассматривают как особенно привлекательные у пациентов с массивной ТЭЛА. Затраты на подобного рода интервенции значительно ниже в сравнении с экстренной хирургической эмболэктомией. Проведенный нами анализ использования таких методик как эндоваскулярной роторной и реолитической механической дезобструкции легочных артерий не позволяет признать их самостоятельными методиками лечения. Оба метода применимы у пациентов

в качестве «стартового лечения», т.к. фактически они, не уменьшая объема эмболической окклюзии, лишь увеличивают площадь контакта тромболитического агента с тромботическими массами, введение которого является обязательным в послеоперационном периоде. Подобные вмешательства, по нашему мнению, имеют некоторые преимущества лишь у больных с окклюзивным поражением одной из главных легочных артерий. Методика реолитической дезобструкции представляется слишком рискованной у больных с декомпенсированной гемодинамикой, вследствие чего не может быть рекомендована для использования.

Данные обстоятельства указывают на явные преимущества использования ТЛТ у больных с массивной ТЭЛА. Ниже представлена методика проведения лечения как фибриннеспецифичными так и фибринспецифичными препаратами, разработанная и используемая нами в настоящее время (таблица 6).

Таблица 6

Дозы активаторов фибринолиза, используемые в зависимости от стабильности состояния больного

Тромболитический агент	Обычный режим		Жизнеспасающий («Life-saving») режим
	Титрационная доза	Лечебная доза	
Стрептокиназа	300000 ЕД за 30 мин.	100000/час ЕД 12 – 72 часа	1,5 млн. ЕД за 1,5 часа
Урокиназа	4400 ЕД/кг за 10 мин.	4400 ЕД/кг/ч 12 – 24 часа	3 млн. ЕД за 2 часа
Альтеплаза	10 мг за 5 мин.	90 мг за 2 часа	50 мг за 15 мин.

Принятие решения о проведении ТЛТ всегда сопровождается оценкой соотношения риск/польза. Высокий риск развития геморрагий с одной стороны и выраженный клинический эффект - с другой – те детерминанты, которые определяют показания и противопоказания у конкретного пациента. Объем поражения легочного русла, выраженность сердечной

недостаточности, длительность заболевания (до 14 суток), и сопутствующая патология, чреватая геморрагическими осложнениями, являются критериями назначения лечебного тромболизиса или отказа от него (таблица 7).

Таблица 7

Абсолютные и относительные противопоказания к ТЛТ в зависимости от состояния гемодинамики большого и малого кругов кровообращения

Форма ТЭЛА	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Кардиогенный шок	Продолжающееся кровотечение	Внутричерепное кровоизлияние
Массивная ТЭЛА+выраженная лёгочная гипертензия	Активное кровотечение Послеродовой период Внутричерепное кровоизлияние	- Внутричерепная опухоль - Нейрохирургическое вмешательство за последний месяц - Хирургическое вмешательство за последние 10 дней. - Пункция несжимаемых вен за последние 5 дней - Травма за последние 15 дней - Неконтролируемая гипертензия (САД180 мм ртст, ДАД 110 мм ртст) -Тромбоцитопения (менее 100,000) - Печеночная и/или почечная дисфункция - ЖКК за последние 10 дней - Беременность
Субмассивная ТЭЛА	- Внутричерепная опухоль - Нейрохирургическое вмешательство за последний месяц - Хирургическое вмешательство за последние 10 дней. - Пункция несжимаемых вен за последние 5 дней - Травма за последние 15 дней - Неконтролируемая гипертензия (САД180 мм ртст, ДАД 110 мм ртст) - Тромбоцитопения (менее 100,000) - Печеночная и почечная дисфункция - ЖКК за последние 10 дней - Беременность -Послеродовой период	Возраст более 65 лет

В реальной клинической практике, зачастую ТЭЛА сопутствует послеоперационному периоду, беременности и другим состояниям, которые

значительно усложняют принятие решения о характере лечебных мероприятий.

Особенности терапии тромбоэмболии легочных артерий в различных клинических ситуациях

Располагая систематизированным опытом тромболизиса у послеоперационных больных, можем утверждать, что стандартное назначение тромболитиков в первые пять суток с момента операции обречено на неудачу. С высокой вероятностью у пациентов этой группы терапия осложняется фатальными кровотечениями, а имеющиеся единичные положительные результаты достигнуты при двухступенчатой схеме. В качестве первой ступени - болюсное введение высоких доз активаторов фибринолиза, что позволяет в кратчайшие сроки стабилизировать состояние больного. Второй - отсрочено, на 10-12 сутки послеоперационного периода при сохранении лёгочной гипертензии – проведение стандартного тромболизиса. Однако, даже в эти сроки, после операции, независимо от её вида, сохраняется значительный риск кровотечений.

Еще одна трудная ситуация для врача, столкнувшегося с лечением ТЭЛА, представляет собой рецидив заболевания. Наряду с тщательным сбором анамнестических сведений и выявления правожелудочковой недостаточности с помощью ЭХО-КГ, необходимо проведение КТ с болюсным усилением ЛА, либо АПГ. Эти методы позволяют выявить не только объем поражения, но и обнаружить «свежие» тромбоэмболы в сосудистом русле лёгких. В связи с этим, нами предложен следующий алгоритм выбора метода лечения (рис. 4).

При отсутствии выраженной сердечной недостаточности и сохранённой проходимости в 9 и более сегментарных артериях проведение ТЛТ не показано, т.к. у пациента сохраняются достаточный кардио-распираторый резерв.

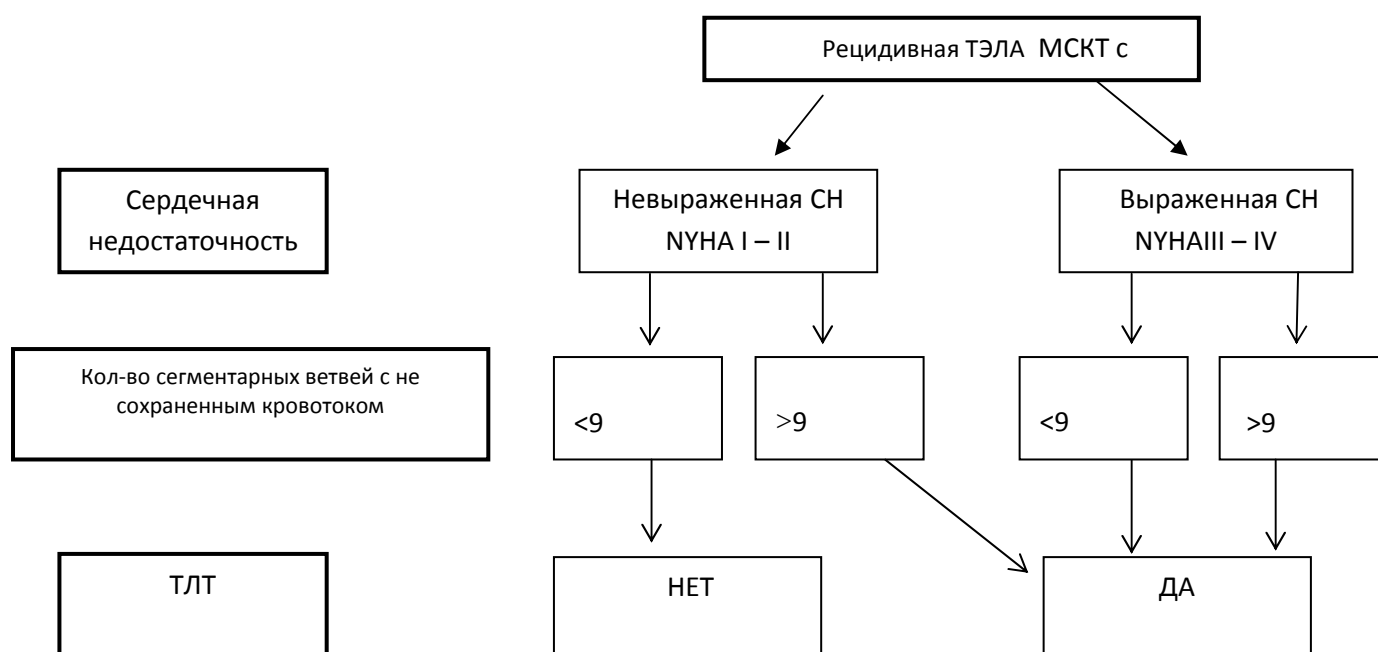


Рис. 4. Алгоритм выбора метода лечения у больных с массивной рецидивной ТЭЛА в зависимости от тяжести сердечной недостаточности и объёма эмболического поражения.

Тактика лечения ТЭЛА у беременных чрезвычайно сложная задача. В первую очередь это связано с трудностями диагностики. Недостаточная верификация диагноза грозит неадекватным лечением, в то время как рентген-радиологические методы диагностики, являющиеся «золотым стандартом», неприменимы для скрининговой оценки и должны использоваться по строгим показаниям.

Вот почему диагностику ТЭЛА у этой категории пациентов следует начинать с поиска источника эмболизации. В сравнении с небеременными женщинами во время беременности поражение чаще происходит на уровне илюфemorального сегмента. После выявления венозного тромбоза для определения дальнейшей тактики лечения необходимо оценить объем поражения. При наличии возможности проведения неинвазивных методов диагностики, для определения функции правых отделов сердца, считаем

необходимым использовать ЭХОКГ. При сомнительных результатах этого исследования, либо отсутствии возможности его проведения, АПГ или КТ с болюсным усилением легочных артерий, поможет четко верифицировать объем поражения.

Лечение ТЭЛА у беременных основывается на тех же принципах, что и в рутинной практике. Проведение ТЛТ требуется в случае массивных форм, либо субмассивных с правожелудочковой недостаточностью. В остальных случаях достаточно назначение антикоагулянтов.

Мы располагаем опытом лечения 27 беременных пациенток с массивной ТЭЛА в возрасте от 19 до 45 лет. В большинстве случаев ТЭЛА диагностирована на сроке свыше 20 недель беременности – 22 случая. Тяжёлого гипоксического страдания плода нами не зарегистрировано ни у одной пациентки.

При АПГ у 19 беременных выявлено поражение обеих главных легочных артерий, в 8 случаях при протяженной флотации выполнили имплантацию кава-фильтра. После подтверждения диагноза массивной ТЭЛА, провели ТЛТ Стрептокиназой в стандартном режиме. Зарегистрирован один эпизод массивного кровотечения.

В остальных случаях течение ТЛТ без осложнений. После завершения тромболизиса пациенткам со сроком беременности 18 недель и менее был выполнен медицинский аборт. При более поздних сроках беременность сохранялась. Родоразрешение проведено путем Кесарева сечения у 5, остальные родили через естественные родовые пути. Все дети живые, доношенные.

Через год после родоразрешения 26 пациенткам выполнено ПСЛ. В 11 случаях отмечено полное восстановление легочного кровотока, в 14 частичное. В одном случае у больной, лизис у которой был начат через 13 дней с момента манифестации заболевания, эффекта ТЛТ не выявлено.

Таким образом, применение общих принципов лечения ТЭЛА у пациенток с беременностью является оправданным. Проведение ТЛТ

позволяет уменьшить проявления правожелудочковой недостаточности и провести роды в срок, а используемый тромболитический агент не имеет тератогенного эффекта на поздних сроках беременности.

Для лечения больных с ТЭЛА в последние годы мы использовали три препарата – стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза. Нами проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности этих препаратов у 142 пациентов. В группу урокиназы вошли 30 пациентов, стрептокиназы – 71, альтеплазы – 41. Обобщая полученные данные, можно выделить следующие ключевые моменты. В лечении ТЭЛА урокиназа оказалась более эффективной, чем альтеплаза. Её использование позволило добиться полного восстановления легочного кровотока в 40% случаев по сравнению с 14,6% в группе альтеплазы ($p=0,025$). Тканевой активатор плазминогена показал сопоставимые с урокиназой результаты только в ранние сроки с момента эмболизации легочного русла (до 5 суток). Эффективность ТАП заметно снижается при увеличении длительности заболевания. Наряду с этим, полное восстановление кровотока у больных, получавших урокиназу, происходило примерно в равном количестве случаев независимо от времени, прошедшего с момента ТЭЛА (на протяжении трех недель). При использовании стрептокиназы нами не выявлено временной зависимости. Следует отметить, что при использовании стрептокиназы практически у всех больных при введении титрационной дозы была гипотензия, а в дальнейшем наблюдались аллергические реакции, потребовавшие введение глюкокортикоидов и антигистаминных средств.

При равном количестве успешных исходов ТЛТ, приходится констатировать несколько большее количество осложнений при использовании ТАП. Основной причиной смерти при использовании различных тромболитиков явилось прогрессирование сердечно-легочной недостаточности. Вместе с тем в группе ТАП геморрагические осложнения не уступают по значимости. Таким образом, использование урокиназы для проведения тромболитической терапии при массивной ТЭЛА позволило нам

повысить такой качественный показатель эффективности ТЛТ как степень восстановления легочного кровотока до уровня полного в 40% случаев и снизить частоту фатальных геморрагических осложнений.

* * *

В заключении еще раз необходимо подчеркнуть следующее. Несмотря на успехи последних лет в диагностике и лечении тромбоэмболии легочных артерий, на сегодняшний день именно эта нозологическая единица является причиной летальности 1% всех пациентов, поступивших в стационары, а 10% всех госпитальных смертей связаны с этой патологией. Вместе с тем, ТЭЛА остается самой нераспознаваемой причиной смерти у госпитальных больных. Своевременная диагностика и проведение эффективной терапии позволяет существенно снизить смертность от этого осложнения венозного тромбоза, однако лишь 15% пациентов получают необходимый объем лечения.

Постоянная настороженность клиницистов в отношении ТЭЛА у тромбоопасного контингента больных в сочетании с современными высокоинформативными методами исследования способны уже сейчас решить эту проблему.

Имеющиеся на данный момент способы анализа риска сердечной недостаточности недостаточно эффективны в средне и долгосрочной перспективе и констатируют катастрофу лишь *de facto*, обладая весьма низкими предиктивными свойствами. В крупных международных исследованиях внимание акцентуировано на ближайших результатах лечения пациентов с нестабильной гемодинамикой, либо стабильных больных с правожелудочковой дисфункцией. Остается неохваченным широкий пласт отдаленных последствий немассивной ТЭЛА, той формы, которая сейчас в большинстве случаев не подвергается проведению ТЛТ. Единичные исследования предлагают использовать комбинированный подход к диагностике правожелудочковой дисфункции, с учетом не только

абсолютных значений давления в ЛА, но и различных биомаркеров повреждения миокарда, что значительно расширяет показания для проведения лечебного лизиса. В качестве таких маркеров предлагают использовать натрий – уретический пептид, С-концевой пептид 77-108 (BNP), FABPs, GDF. Возможно, включение в алгоритмы диагностики маркеров повреждения сердечной мышцы, в дальнейшем позволит максимально четко выделить группу пациентов, нуждающихся в проведении ТЛТ.

Дальнейшее совершенствование эндоваскулярных методов лечения, не требующих дальнейшего проведения ТЛТ, создание инструментария, с помощью которого возможна безопасная деструкция тромботических масс, способная открыть широкие перспективы в лечении больных ТЭЛА.

Выводы

1. Клиническими признаками, указывающими на тромбоэмболию легочных артерий и ее массивный характер, служат внезапно развившиеся симптомы сердечно-сосудистой и легочной недостаточности: потеря сознания, коллапс, одышка, тахикардия, изменение цвета кожных покровов (цианоз, бледность). В ряде случаев эти симптомы быстро-проходящи либо стерты, что требует тщательного сбора анамнеза и дополнительного обследования. Сопутствующие симптомы тромбоза глубоких вен делают диагноз высоко вероятным. Вместе с тем в 73% наблюдений в момент развития ТЭЛА венозный тромбоз ничем себя не проявляет.

2. При стабильном состоянии больного предположительный диагноз ТЭЛА должен быть верифицирован с помощью МСКТ или АПГ. Могут быть так же использованы перфузионная сцинтиграфия легких и ЭХОКГ. Это позволяет исключить либо подтвердить диагноз ТЭЛА, оценить объем и характер поражения, а так же выраженность гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения. В случае крайней тяжести состояния методом выбора является мультиспиральная компьютерная томография с болюсным усилением, которая может быть выполнена даже в условиях искусственной вентиляции легких. Она позволяет в кратчайшие сроки установить правильный диагноз. Обязательной составляющей диагностического поиска должно быть ультразвуковое ангиосканирование магистралей нижней поллой вены.

3. В качестве критериев неблагоприятного исхода массивной легочной тромбоэмболии следует использовать клинические данные и результаты инструментального обследования больного. Артериальная гипотензия рефрактерная к введению вазопрессоров, одышка в покое выше 30 в минуту и тахикардия выше 100 в минуту указывают на высокую вероятность летального исхода в ближайшие часы.

Неблагоприятным прогностическим признаком служит так же локализация тромбозов в легочном стволе и обеих главных легочных артериях, в сочетании с выраженной легочной гипертензией (систолическое давление в малом круге кровообращения более 60 мм рт.ст.) и признаками диастолической перегрузки правых отделов сердца (соотношение размеров правого и левого желудочков по КТ и ЭХОКГ), сатурация крови менее 90 %.

4. Способ лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий следует выбирать с учетом прогноза в острой стадии заболевания и в отдаленном постэмболическом периоде. В случаях эмболического поражения одной из главных легочных артерий неокклюзивного характера, которое не сопровождается гемодинамическими расстройствами в большом и малом (систолическое давление в правом желудочке менее 50 мм рт.ст., отсутствие дилатации правых отделов сердца) круга кровообращения достаточно назначение антикоагулянтов.

5. В вышеуказанной ситуации препаратами выбора следует признать низкомолекулярные гепарины, использование которых позволяет поддерживать стабильный уровень гипокоагуляции. Применение нефракционированного гепарина требует лабораторного мониторингирования АЧТВ, величина которого должна быть в 2 раза выше нормы. Длительность использования антикоагулянтов должна быть не менее 3 месяцев. Адекватная гипокоагуляция способствует восстановлению легочного кровотока и предотвращает прогрессирование венозного тромбоза.

6. Тромбоэмболия обеих главных легочных артерий и ствола, которые, как правило, сопровождаются значимой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке более 50 мм рт.ст.) и дилатацией правых отделов, служит показанием к проведению тромболитической терапии. Это необходимо для снижения летальности в остром периоде и предотвращения тяжелой хронической

постэмболической легочной гипертензии в отдаленные сроки наблюдения. Быстро прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность, рефрактерная к интенсивной терапии при высокой клинической вероятности (> 10 баллов по шкале Geneva) легочной тромбоэмболии требует предпринять неотложный тромболизис без инструментальной верификации диагноза.

7. Применение стандартных доз активаторов эндогенного фибринолиза позволяет существенно ускорить восстановление проходимости окклюзированных легочных артерий, приводя к нормализации давления в малом круге кровообращения, купированию дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Препараты стрептокиназы и урокиназы по сравнению с тканевыми активаторами плазминогена эффективнее в случаях длительности заболевания более 5 суток, при более выраженных нарушениях легочной перфузии и наличии массивной инфарктной пневмонии.

8. Катастрофическое течение массивной легочной эмболии, прогрессирующая системная гипотензия требуют одномоментного введения 1,5 млн. ЕД стрептокиназы или 3 млн. ЕД урокиназы, что в ряде случаев оказывает «реанимационный» эффект, предотвращая гибель больного. Подобный метод использования тромболитиков чреват геморрагическими осложнениями, которые могут быть устранены переливанием свежзамороженной плазмы и гемотрансфузией.

9. Восстановить проходимость полностью окклюзированной тромбоэмболом одной из главных легочных артерий позволяет селективное введение тромболитиков в тромбоэмбол в сочетании с механической роторной дезобструкцией. У больных молодого возраста без сопутствующих заболеваний в таких случаях с успехом может быть выполнена прямая эмболэктомия из бокового торакального доступа.

10. Тромболитическая терапия в предложенных режимах при массивной тромбоэмболии легочных артерий дает возможность

полностью восстановить легочный кровоток в 34,5% случаев, существенно его улучшить в 56,3%. В 9,2% наблюдений положительной динамики не отмечали, что связано с длительной эмболической окклюзией (более 3 недель). Отсутствие положительной динамики восстановления легочного кровотока делает необходимым динамическое наблюдение за пациентом с использованием ЭХОКГ и перфузионной сцинтиграфии легких. При сохраняющейся выраженной либо прогрессирующей легочной гипертензии следует решить вопрос о тромбинтимэктомии в отдаленном постэмболическом периоде.

Практические рекомендации.

1. Абсолютно точный диагноз тромбоэмболии легочных артерий в большинстве случаев не может быть поставлен на основании лишь клинических проявлений. Как правило, он должен быть подтвержден инструментальными методами обследования.

2. Всем больным с подозрением на ТЭЛА необходимо проведение ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей. Выявление тромбоза в системе НПВ делают диагноз эмболии более вероятным.

3. При стабильном состоянии больного диагноз ТЭЛА должен быть верифицирован с помощью рентгеноконтрастных методов – МСКТ с болюсным усилением или АПГ. Дополнительное проведение ЭХО-КГ призвано определить состояние гемодинамики малого круга кровообращения. В случае крайней тяжести состояния больного методом выбора следует признать МСКТ.

4. Для оценки риска летального исхода кроме клинических критериев – артериальная гипотензия рефрактерная к вазопрессорам, одышка в покое более 30 в минуту, тахикардия выше 100 ударов в минуту – необходимо использовать данные инструментального обследования (локализация тромбоэмболов в легочном стволе и обеих главных легочных

артериях, сочетание с выраженной легочной гипертензией – систолическое давление в малом круге кровообращения выше 50 мм рт.ст., выраженная дилатация правых отделов сердца), сатурация крови менее 90%.

5. При эмболическом поражении одной из главных легочных артерий неокклюзивного характера, которая не сопровождается гемодинамическими расстройствами в большом и малом кругах кровообращения (систолическое давление в правом желудочке ниже 50 мм рт. ст, отсутствие выраженной дилатации правых отделов сердца) достаточно назначения антикоагулянтов.

6. При тромбоэмболии обеих главных легочных артерий и ствола, признаках перегрузки правых отделов сердца и высокой легочной гипертензии, необходимо проведение тромболитической терапии. Быстро прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность, рефрактерная к интенсивной терапии при высокой клинической вероятности легочной тромбоэмболии требует проведение тромболиза без инструментальной верификации диагноза. Она должна проводиться в следующем режиме: 3млн ЕД урокиназы или 1,5 млн ЕД стрептокиназы в течение 1,5 – 2 часов.

7. При длительности заболевания более 5 суток препаратами выбора для проведения тромболитической терапии являются урокиназа или стрептокиназа.

Основные публикации автора по теме исследования

1. Леонтьев С.Г. Выбор метода тромболитической терапии массивной легочной эмболии / Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Ильин В.Н., Леонтьев С.Г. // Грудная хирургия. 1989. №3. С. 25-34.
2. Леонтьев С.Г. Роль хирурга в профилактике и лечении тромбоэмболии легочной артерии / Яблоков Е.Г., Вирганский А.О., Матюшенко А.А., Леонтьев С.Г. // Реконструктивно-восстановительные операции и новые методы лечения в клинике. М. 1989. С.45-47.
3. Леонтьев С.Г. Тромболитическая терапия легочной эмболии. // Эндоваскулярные методы лечения в пульмонологии». С.-Петербург. 1992. С.58-69.
4. Леонтьев С.Г. Гемореологические расстройства у больных с тромбоэмболией легочной артерии в остром и отдалённом периодах / Петухов Е.Б., Леонтьев С.Г., Матвеев В.Л. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1994. № 5. С. 45.
5. Леонтьев С.Г. Интенсивная терапия больных с тромбоэмболией легочных артерий / Гологорский В.А., Яблоков Е.Г., Леонтьев С.Г., Лапшина И.Ю.// Анестезиология и реаниматология. 1995. №5. С. 5-7.
6. Леонтьев С.Г. Прогнозирование тромбо-эмболических осложнений при беременности / Макаров О.В., Краснова Т.А., Богданец Л.И., Озолия Л.А., Леонтьев С.Г. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1995. № 2. С. 52-56.
7. Леонтьев С.Г. Ведение беременности, родов и послеродового периода при тромбозе глубоких вен нижних конечностей / Макаров О.В., Кириенко А.И., Озолия Л.А., Краснова Т.А., Леонтьев С.Г. // Русский мед. Журнал. 1996. № 2. С.21-25.
8. Леонтьев С.Г. Новые аллель-специфические праймеры для обнаружения мутации *leiden* в экзоне 10 гена фактора *v* при тромбофилия / Зыкова Е.С., Патрушев Л.И., Каюшин А.Л., Коростелева М.Д., Мирошников А.И., Бокарев И.Н., Леонтьев С.Г.,

- Кошкин В.М., Северин Е.С. // Биоорганическая химия. 1997. Т. 23. № 3. С. 205-210.
9. Леонтьев С.Г. New Dna Diagnostic System For Detection Of Factor V Leiden / Zykova E.S., Bokarew I.N., Severin E.S., Leontev S.G., Koshkin V.M., Patrushev L.I., Kayushin A.L., Korosteleva M.D., Miroshnikov A.I. // Thrombosis Research. 1998. Т. 92. № 6. С. 251-259.
10. Леонтьев С.Г. Венозные тромбозмболические осложнения при хирургическом лечении онкологических больных /Леонтьев С.Г. // Хирургия. 1999. № 11. С. 48-50.
11. Леонтьев С.Г. Особенности электрокардиографических показателей и липидного спектра у детей из семей с отягощенной наследственностью по тромбозам / Щербакова М.Ю., Мурашко Е.В., Леонтьев С.Г., Мирина Е.Ю., Чульчина Т.Н., Федотов В.А., Самсыгина Г.А. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1999. Т. 78. № 1. С. 13.
12. Леонтьев С.Г. Полиморфизм гена P1A1/A2 тромбоцитарного гликопротеина GPIIb/IIIa в сопоставлении с плазменным фактором гемостаза у больных инфарктом миокарда / Терещенко С.Н., Левчук Н.Н., Дроздов В.Н., Шайхаев Г.О., Леонтьев С.Г., Моисеев В.С.// Терапевтический архив. 1999. №9. С. 66-70.
13. Леонтьев С.Г. Тромбозмболия легочных артерий как общемедицинская проблема /Матюшенко А.А., Леонтьев С.Г., Познякова Н.Н.// Русский Медицинский Журнал. 1999. Т. 7. № 13.
14. Леонтьев С.Г. Флебология. Руководство для врачей / Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. // М. Медицина. 2001. С 664. - Лечебные средства. С. 129 – 163.
15. Леонтьев С.Г. Сравнительная оценка методов лечения острых распространённых тромбозов глубоких вен нижних конечностей и таза / Капранов С.А., Леонтьев С.Г., Дубровский А.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002. № 5. С. 31.

16. Леонтьев С.Г. Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах / Баркаган З.С., Воробьев П.А., Кириенко А.И., Леонтьев С.Г. // Отраслевой стандарт (Приказ № 233, 09.06.2003 г.). Москва. 2004. С 66.
17. Леонтьев С.Г. Анализ эффективности и безопасности применения Эноксапарина одно- и двукратно в сутки и нефракционированного гепарина у больных с острым венозным тромбозом / Кириенко А.И., Петухов Е.Б., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С. // Клиническая фармакология и терапия. 2004. №1. Т.13. С. 1-5..
18. Леонтьев С.Г. Миниинвазивная хирургия в профилактике массивной тромбоэмболии лёгочных артерий у беременных / Дубровский А.Д., Леонтьев С.Г., Андрияшкин В.В., Журавлёва А.Д., Васильев В.Е., Дженина О.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2004. № 4. С. 40-42
19. Леонтьев С.Г. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с острым венозным тромбозом / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б., Андрияшкин В.В., Лебедев И.С., Комарова В.П. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. №1. С.18-28.
20. Леонтьев С.Г. Способ профилактики тромбоэмболии легочной артерии у беременных / Кириенко А.И., Дубровский А.В., Журавлева А.Д., Васильев В.Е., Леонтьев С.Г., Златовратский А.Г. // Патент на изобретение № 2228717/ Зарегистрирован 20.05.04.
21. Леонтьев С.Г. Сравнительный анализ эффективности применения эноксапарина (Клексана) однократно в сутки в лечении острых тромбозов глубоких вен / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б., Андрияшкин В.В., Лебедев И.С., Лапшина И.Ю. // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. №1. С. 67-71.

22. Леонтьев С.Г. Антифосфолипидный синдром в структуре гематогенной тромбофилии у пациентов с венозными тромбозами молодого и среднего возраста / Шостак Н.А., Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Авдонин П.В., Бабадаева Н.М., Кожевникова Л.М., Петухов Е.Б., Калашникова Е.А. // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 5. С. 47-51.
23. Леонтьев С.Г. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема / Шостак Н.А., Кириенко А.И., Рябкова А.А., Бабадаева Н.М., Леонтьев С.Г. // Лечебное дело. 2005. № 1. С. 17-24.
24. Леонтьев С.Г. Клинические особенности антифосфолипидного синдрома у больных венозными тромбозами / Бабадаева Н.М., Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Авдонин П.В., Кожевникова Л.М., Петухов Е.Б., Калашникова Е.А. // Клиницист. 2006. № 2. С. 23-28.
25. Леонтьев С.Г. Корреляция наличия мутации в гене 677 метилентетрагидрофолатредуктазы и повышенный риск тромбозмболии легочных артерий у больных из центрального региона России с венозными тромбозами / Авдонин П.В., Кириенко А.П., Кожевникова Л.М., Шостак Н.А., Бабадаева Н.М., Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б., Кубатиев А.А., Савельев В.С. // Терапевтический архив. 2006. Т. 78. № 6. С. 70-76.
26. Леонтьев С.Г. Первый российский опыт однократного применения низкомолекулярного гепарина Фрагмин для лечения больных с острым тромбозом в системе нижней полой вены / Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б., Лебедев И.С., Кириенко А.И., Каралкин А.В., Селиверстов Е.И.. // Русский мед. Журнал. 2006. Т.14. №4. С. 299-302.
27. Леонтьев С.Г. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в хирургической практике / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И.// Consilium medicum. 2006. Т. 8. №7. С. 78-80.
28. Леонтьев С.Г. Структура тромбофилии у больных молодого и среднего возраста при венозных тромбозах в клинике внутренних

- болезней / Бабадаева Н.М., Шостак Н.А., Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б., Авдонин П.В., Кожевникова Л.М., Калашникова Е.А. // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 74 -75.
29. Леонтьев С.Г. Тромбозы и тромбоэмболии. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И.// Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 7. С. 34.
30. Леонтьев С.Г. Амбулаторная ангиология / Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю М. // Литера. 2007. С 328. - С. 134-156.
31. Леонтьев С.Г. Лечение тромбоза в системе нижней поллой вены. Как избежать ошибок? / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13. № 4. С. 99-102.
32. Леонтьев С.Г. Первичная и вторичная профилактика острого венозного тромбоза: кому и как ее проводить? / Леонтьев С.Г., Лебедев И.С. // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 7. С. 95-97.
33. Леонтьев С.Г. Алгоритм лечения больных тромбозом глубоких вен. / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Петухов Е.Б., Селиверстов Е.И., Лапшина И.Ю. // Флебология. 2008. Т. 2. № 1. С. 58-62.
34. Леонтьев С.Г. Амбулаторное лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей / Леонтьев С.Г., Золотухин И.А., Селиверстов Е.И., Андрияшкин В.В., Петухов Е.Б // Флебология. 2009. Т. 3. № 4. С. 41-44.
35. Леонтьев С.Г. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? / Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г.// Терапевтический Архив. 2009. Т. 81. № 9. С. 57-61.
36. Леонтьев С.Г. Открытое (прямое) удаление фильтра из супраренального отдела нижней поллой вены / Андрияшкин В.В.,

- Юсуфов С.Г., Леонтьев С.Г., Брюшков А.Ю., Бобров Б.Ю. // Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 59.
37. Леонтьев С.Г. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у больных с миомой матки после эмболизации маточных артерий и гистерэктомии / Доброхотова Ю.Э., Бенедиктова М.Г., Леонтьев С.Г., Аллахвердиев С.А.О. // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2009. № 1. С. 35-39.
38. Леонтьев С.Г. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений: типичные ошибки на примере частного случая / Золотухин И.А., Леонтьев С.Г., Кузнецов А.Н. // Флебология. 2009. Т. 3. № 2. С. 46-48.
39. Леонтьев С.Г. Тромбоэмболия легочных артерий и хроническая постэмболическая легочная гипертензия / Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. // Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 томах – М.: ГЭОТАР –Медиа, 2009.- Т. 1.- 960 С .- (Серия «Национальные руководства»). С 615-624.
40. Леонтьев С.Г. Дезобструкция венозного русла при остром тромбозе в системе нижней полой вены / Андрияшкин В.В., Юмин С.М., Леонтьев С.Г., Золотухин И.А.// Флебология. 2010. Т. 4. № 3. С. 49-53.
41. Леонтьев С.Г. Хирургические вмешательства при остром тромбозе бедренной вены / Бычкова Т.В., Андрияшкин В.В., Золотухин И.А., Леонтьев С.Г., Кириенко А.И. // Флебология. 2010. Т. 4. № 2. С. 13-16.
42. Леонтьев С.Г. Амбулаторное лечение пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен: как выполняются врачебные рекомендации? / Золотухин И.А., Юмин С.М., Леонтьев С.Г., Андрияшкин А.В., Кириенко А.И. // Флебология. 2010. Т. 4. № 2. С. 24-28.
43. Леонтьев С.Г. Парциальная окклюзия нижней полой вены в профилактике тромбоэмболии легочных артерий / Юмин С.М.,

- Андрियाшкин В.В., Леонтьев С.Г., Золотухин И.А. // Флебология. 2010. Т. 4. № 1. С. 41-46.
44. Леонтьев С.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И., Акчурин Р.С., Андрियाшкин В.В., Арутюнов Г.П., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Войновский Е.А., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н. и др. // Флебология. 2010. Т. 4. № 2-1. С. 2-37.
45. Леонтьев С.Г. Хирургическая стратегия у беременных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Андрियाшкин В.В., Дженина О.В., Бычкова Т.В., Леонтьев С.Г., Золотухин И.А., Кириенко А.И. // Флебология. 2010. Т. 4. № 3. С. 62-66.
46. Леонтьев С.Г. Итоги проекта "территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений" / Савельев В.С., Кириенко А.И., Андрियाшкин В.В., Золотухин И.А., Леонтьев С.Г., Андрियाшкин А.В. // Флебология. 2011. Т. 5. № 4. С. 4-9.
47. Леонтьев С.Г. К вопросу об эмболоопасности неокклюзивных венозных тромбов / Андрियाшкин В.В., Леонтьев С.Г., Золотухин И.А., Бычкова Т.В., Гусев Л.Л., Кириенко А.И. // Флебология. 2011. Т. 5. № 1. С. 4-6.
48. Леонтьев С.Г. Как проводят профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в хирургических стационарах (по итогам проекта "территория безопасности") / Кириенко А.И., Золотухин И.А., Леонтьев С.Г., Андрियाшкин А.В. // Флебология. 2011. Т. 5. № 4. С. 10-13.
49. Леонтьев С.Г. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей / Золотухин И.А., Юмин С.М., Леонтьев С.Г., Андрियाшкин А.В., Кириенко А.И. // Флебология. 2011. Т. 5. № 1. С. 27-33.

50. Леонтьев С.Г. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Гусев Л.Л., Леонтьев С.Г., Андрияшкин В.В., Золотухин И.А. // Флебология. 2011. Т. 5. № 4. С. 72-78.
51. Леонтьев С.Г. Консервативное лечение больных с острым венозным тромбозом / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Гусев Л.Л., Мамадумаров В.А., Ефремова О.И. // Флебология. 2012. Т. 6. № 2. С. 40-44.
52. Леонтьев С.Г. Возможности тромболитической терапии массивной эмболии легочных артерий: урокиназа vs альтеплаза / Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Каралкин А.В., Миронов А.В., Бардина Е.А., Бабакова Н.А., Устинов Ф.С. // Флебология. 2013. Т. 7. № 3. С. 27-33.
53. Леонтьев С.Г. Как обоснованно сделать предположение о наличии тромбоза эмболии легочных артерий: насколько помогают диагностические шкалы / Миронов А.В., Леонтьев С.Г., Устинов Ф.С., Ефремова О.И., Лебедев И.С., Кириенко А.И. // Терапевтический Архив. 2013. Т. 85. № 4. С. 11-15.
54. Леонтьев С.Г. Осложнения тромболитической терапии массивной тромбоза эмболии легочных артерий / Леонтьев С.Г., Миронов А.В., Устинов Ф.С. // Флебология. 2013. Т. 7. № 1. С. 55-61.
55. Леонтьев С.Г. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей промежуточными дозами низкомолекулярных гепаринов / Леонтьев С.Г., Миронов А.В., Гусев Л.Л., Лебедев И.С., Москаленко Е.П., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. // Флебология. 2013. Т. 7. № 2. С. 15-20.
56. Леонтьев С.Г. Тромбоз эмболия легочных артерий / Савельев В.С., Андрияшкин В.В., Лебедев И.С., Леонтьев С.Г., Кириенко А.И. // Сосудистая хирургия. Национальное руководство. ГЭОТАР – Медиа. 2014. С 450. С. 350-364.