

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ ТЭЛА И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ФРАГМЕНТАЦИИ С ЛОКАЛЬНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ

Клеванец Ю.Е.¹, Карпенко А.А.¹, Шилова А.Н.¹

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, Новосибирск, e-mail: klevanetc@mail.ru

Прогноз, исход заболевания и оптимальное лечение пациентов с острой ТЭЛА во многом зависит от состояния системной гемодинамики. Пациенты с шоком, гипотензией имеют гораздо более высокий уровень смертности, чем пациенты со стабильной гемодинамикой. Эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ и положительные сердечные биомаркеры при острой ЛЭ являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания у пациентов со стабильной гемодинамикой и ассоциируются с повышенным риском ранней смертности. Последние данные показывают, что пациентам с острой ЛЭ промежуточно-высокого риска ранней смерти возможно применение более агрессивной, чем антикоагулянтной, тромболитической терапии. Эхокардиографические признаки дисфункции были признаны как независимые предикторы неблагоприятного исхода даже у гемодинамически стабильных пациентов с острой ТЭЛА, у которых ранняя (30–дневная) летальность достигает 13%. Большинство авторов к ЭхоКГ – признакам дисфункции ПЖ относят: дилатацию ПЖ (КДР ПЖ > 30 мм) или увеличенное отношение диаметров ПЖ/ЛЖ > 1, наличие парадоксального систолического движения межжелудочковой перегородки (МЖП), гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом McConnell), повышенную скорость струи трикуспидальной регургитации (TR > 2,8 м/с), легочную гипертензию (градиент давления > 30 мм рт. ст.) или комбинацию выше перечисленных признаков. В статье представлен опыт лечения 110 пациентов с острой массивной ЛЭ методом эндоваскулярной механической фрагментации (ЭМФ) с локальным тромболизом. В исследовании проанализирована диагностика эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ). Методом байесовской модели логистической регрессии были выявлены нарушения функции ПЖ методом трансторакальной эхокардиографии, вносящие наибольший вклад в развитие сократительной дисфункции ПЖ.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия легочных артерий, дисфункция правого желудочка, тромболитическая терапия, эндоваскулярная механическая фрагментация, тропонин.

CONTRACTILE FUNCTION OF THE RIGHT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ACUTE MASSIVE PULMONARY EMBOLISM AND ITS CHANGES AFTER ENDOVASCULAR MECHANICAL FRAGMENTATION WITH LOCAL THROMBOLYSIS

Klevanets J.E.¹, Karpenko A.A.¹, Shilova A.N.¹

¹The Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, e-mail: klevanetc@mail.ru

The prognosis, outcome and optimal treatment of patients with acute pulmonary embolism depend on the state of systemic hemodynamics. Patients with shock, hypotension, have a much higher mortality rate than patients with stable hemodynamics. Echocardiographic signs of RV dysfunction and positive cardiac biomarkers in acute PE are independent predictors of adverse outcome of disease in patients with stable hemodynamics and are associated with increased risk of early mortality. Recent data show that in patients with acute pulmonary embolism of an intermediate high early death risk it is possible to use more aggressive therapy than the anticoagulant, thrombolytic therapy. Echocardiographic signs of dysfunction were accepted as independent predictors of adverse outcome, even in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism, in which the early (30 - day) mortality rate reaches 13%. Most authors include in echocardiography signs of RV dysfunction: dilation of the RV (RV end-diastolic dimension > 30 mm) or increased ratio of RV / LV diameter > 1, the presence of paradoxical systolic motion of the interventricular septum (IVS), hypokinesia (akinesia) of free RV wall (McConnell sign), increased jet velocity of tricuspid regurgitation (TR > 2.8 m / s), pulmonary hypertension (pressure gradient > 30 mm Hg) or a combination of the above mentioned symptoms. The article describes the experience of treatment of 110 patients with acute massive pulmonary embolism by endovascular mechanical fragmentation (EMF) with local thrombolysis. The study analyzed the diagnostic echocardiographic signs of right ventricular (RV) dysfunction. The method of Bayesian logistic regression model revealed

dysfunction of RV by transthoracic echocardiography, which makes the greatest contribution to the development of right ventricular contractile dysfunction.

Keywords: acute pulmonary embolism, right ventricular dysfunction, thrombolytic therapy, catheter fragmentation, troponin.

Острая легочная эмболия может привести к дисфункции правого желудочка (ПЖ), которая в свою очередь является важным фактором, определяющим тяжесть заболевания и клинический исход у больных с острой ЛЭ как независимый предиктор неблагоприятного исхода [2; 5]. Тромболитическая терапия (ТЛТ) при острой ЛЭ способствует более быстрому восстановлению легочной перфузии, чем только антикоагуляционная терапия. Ранняя дезобструкция легочных артерий (ЛА) приводит к быстрому снижению давления в ЛА и сопротивления, с одновременным улучшением функции ПЖ.

Наличие признаков дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ при острой ТЭЛА отмечаются более чем у 25% пациентов, что увеличивает риск смерти более чем в 2 раза [5]. Они признаны как независимые предикторы неблагоприятного исхода, однако гетерогенны, и их трудно стандартизировать [9]. Эхокардиографические находки при выявлении признаков дисфункции ПЖ включают в себя: дилатацию ПЖ (КДР ПЖ > 30 мм) или увеличенное отношение диаметров ПЖ/ЛЖ > 1, наличие парадоксального систолического движения межжелудочковой перегородки (МЖП), гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом McConnell), повышенную скорость струи трикуспидальной регургитации (ТР > 2,8 м/с), легочную гипертензию (градиент давления > 30 мм рт. ст.) или комбинацию выше перечисленных признаков [6; 10].

В последние годы при массивной ЛЭ с целью ранней дезобструкции ЛА все чаще применяют интервенционное лечение. Малоинвазивная эндоваскулярная методика – катетерная фрагментация тромбоземболов, дополненная локальным тромболизом, является альтернативой открытому хирургическому вмешательству. С помощью интервенционного лечения с локальным тромболизом возможно добиться не только дезобструкции главных ветвей легочных артерий (ЛА), но и улучшить функцию ПЖ.

Однако остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся эхокардиографических признаков дисфункции ПЖ в формировании нарушения его сократительной функции (ФВ ПЖ менее 46%) у больных с острой массивной ЛЭ.

Цель исследования: выявить эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ, приводящие к нарушению его сократительной функции.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов с острой массивной ТЭЛА, которые находились на стационарном лечении в период с декабря 2011 по декабрь 2014 года в клинике ФГБУ «ННИИПК им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в центре сосудистой и гибридной хирургии.

Сбор анамнеза, этапная динамическая оценка клинического статуса, ЭхоКГ, сердечных биомаркеров (тропонин I) выполнялись исходно и на 5-е сутки после применения ЭМФ с локальным тромболизисом. Анализировались эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ, состояние сократительной функции правого желудочка с помощью трансторакальной ЭхоКГ.

Маркеры повреждения миокарда (тропонин I) определяли с использованием коммерческих тест-систем для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Architect i2000SR (Abbot, США).

При подтверждении диагноза ЛЭ всем больным в экстренном порядке выполнялось зондирование правых отделов сердца и легочного ствола с тензиометрией малого круга кровообращения (МКК). Затем осуществлялась ангиопульмонография (АПГ) с введением контрастных препаратов (визипак, оптирей) в легочный ствол. После выполнения АПГ всем больным была выполнена фрагментация тромбоэмболов в главных ветвях ЛА катетером Pigtail 5 F. Более точное описание методики представлено в предыдущих статьях [1].

Средний возраст больных составил $55,1 \pm 15,2$ года. Среди них было 57 (51,8%) женщин и 53 (42,8%) мужчины в возрасте от 22 до 82 лет. Временной интервал от возникновения клинических симптомов заболевания до поступления в клинику в среднем соответствовал $7,7 \pm 4,9$ дня.

Критериями эффективности считали положительную динамику в клиническом статусе (стабилизация артериального давления, купирование одышки, кровохарканья, тахикардии); нормализацию уровня тропонина I. Кроме этого, прослежена динамика частоты выявления ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ исходно и после локального тромболизиса, а также их влияние на нарушение сократительной функции ПЖ.

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ MS Office 2007 (Excel 2007) и Statistica 6. Результаты представлены как среднее и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Для сравнения качественных признаков до и после лечения использовался критерий Макнемара. В расчетах использовалась байесовская модель логистической регрессии.

Результаты

Непосредственные результаты применения ЭМФ с локальным тромболизисом были проанализированы у 110 пациентов с острой ТЭЛА.

По результатам ангиографического исследования ЛА, при поступлении индекс Миллера (ИМ) составил $25,7 \pm 2,8$ балла. По данным тензиометрии МКК, средние значения прямого систолического давления в ЛА составили $55,2 \pm 17,4$ мм рт. ст., а среднее давление – $36,8 \pm 10,5$

мм рт. ст. Подобные результаты были получены и при ЭхоКГ. Так, систолическое давление в ЛА составило $55,9 \pm 15,2$ мм рт. ст., а среднее – $37,9 \pm 12,5$ мм рт. ст.

ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ были выявлены при поступлении в клинику у всех пациентов. По видам они распределились следующим образом: отношение КДР ПЖ/ КДР ЛЖ > 1 у 12 (10,9%) больных, гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (признак McConnell) в 17 (15,5%) случаях, дилатация ПЖ (КДР > 30 мм) у 37 (33,6%) больных, систолическое парадоксальное движение МЖП у 46 (41,8%) пациентов, $TR > 2,8$ м/с в 93 (84,5%) случаях, пиковый градиент $TR > 30$ мм рт. ст. у 109 (99,1%) пациентов.

Анализ непосредственных результатов локального тромболитического протромболизиса продемонстрировал регресс клинических проявлений острой дыхательной и сердечной недостаточности в раннем периоде у 108 (98,2%) пациентов. Отмечалось статистически значимое снижение ЧД с $24 \pm 2,9$ до $17,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) и ЧСС с $94,4 \pm 16,4$ до $74,5 \pm 9,1$ ($p < 0,05$).

После реканализации легочных артерий наблюдался регресс дисфункций ПЖ (таблица 1).

Таблица 1

Изменение ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ до и после ТЛТ

ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ	Этапы исследования	
	Исходно (n=110)	Через 5 дней после тромболитического протромболизиса (n=108)
КДР ПЖ/КДР ЛЖ > 1	12 (10,9%),	2 (1,9)*
Гипокинез свободной стенки ПЖ (симптом McConnell)	17 (15,5%)	2 (1,9)*
КДР ПЖ > 30 мм	37 (33,6%)	14 (13%)*
Парадоксальное движение МЖП	46 (41,8%)	6 (5,6%)*
$TR > 2,8$ м/с	93 (84,5%)	39 (36,1%)*
Градиент давления в ЛА > 30 мм рт. ст.	109 (99,1%)	72 (66,7%)*

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

Как отмечено в таблице 1, в результате проведенной тромболитической терапии получено достоверное снижение частоты выявления дисфункций ПЖ уже в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует о регрессе правожелудочковой недостаточности.

Представляло интерес проанализировать, какие из вышеуказанных ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ вносят наибольший вклад в нарушение сократительной функции ПЖ. В связи с тем что ПЖ имеет сложную геометрию, конфигурацию и повышенную

трабекулярность, был проведен корреляционный анализ между сократительной функцией ПЖ и расчетной величиной экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE).

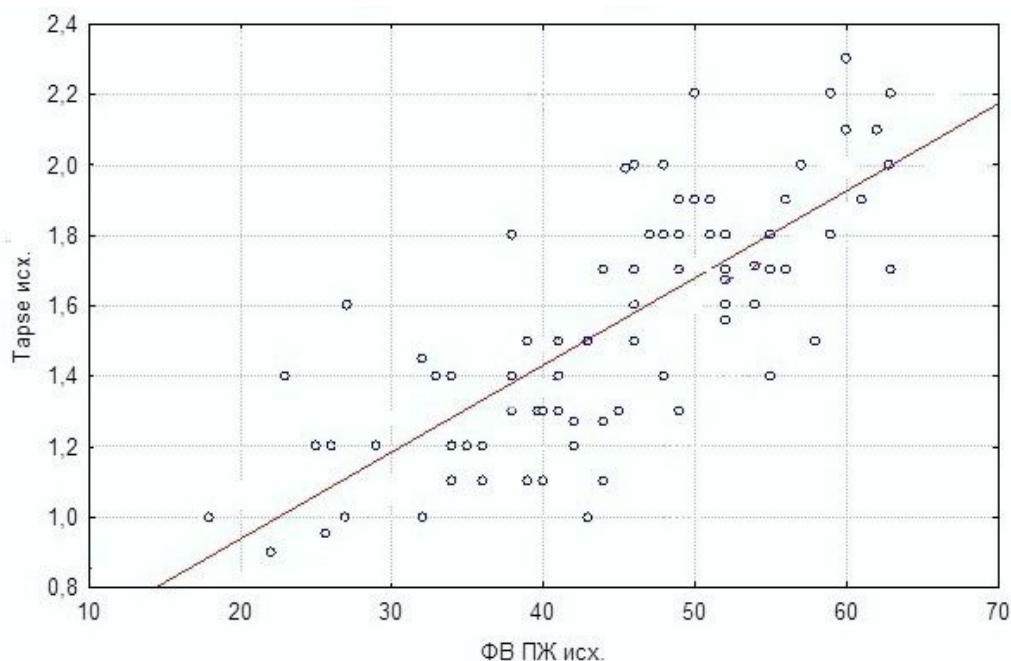


Диаграмма рассеяния: TAPSE (исходное значение) и ФВ ПЖ (исходное значение).

Корреляция: $r=0,8$

В результате данного анализа между TAPSE и сократительной функцией ПЖ выявлена высокая корреляционная связь $R=0,8$; $p=0,001$. Результаты представлены на диаграмме.

В общей группе пациентов ($n=110$) снижение сократительной функции ПЖ (ФВ ПЖ $<46\%$) при поступлении в клинику наблюдалось у 52 (47,3%) пациентов. В качестве факторов, приводящих к снижению ФВ ПЖ, рассматривались ранее описанные ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ. Взаимосвязь между ЭхоКГ признаками дисфункции ПЖ и нарушением сократительной функции ПЖ определена с помощью байесовской модели логистической регрессии, результаты которой представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значимость ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ в формировании нарушения сократительной функции ПЖ ($n=110$)

ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ	n	Отношение шансов	Байесовский ДИ для отношения шансов (квантили 2.5%, 97.5%)	Коэффициент корреляции Пирсона с событием ФВ ПЖ $<46\%$
Гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ	17	10.57	1.81,58.61	0.40

(симптом Массонелл)				
TP > 2,8 м/с	93	5.38	1.08,32.86	0.34
Систолическое парадоксальное движение МЖП	46	4.50	1.70,10.54	0.45
КДР ПЖ >30 мм или КДР ПЖ/ КДР ЛЖ > 1	37	2.16	0.75,4.93	0.29
Градиент TP > 30 мм рт. ст.	109	0.55	0.07,41.90	0.09

Таким образом, можно заключить, что на снижение ФВ ПЖ наибольшее влияние оказывают три ЭхоКГ признака дисфункции: гипокинез (акинез) его свободной стенки (симптом Массонелл), TP > 2,8 м/с и систолическое парадоксальное движение МЖП.

По данным АПГ и тензиометрии МКК, у больных с острой массивной ТЭЛА следует отметить не только массивность поражения тромбоэмболами артериального русла легких, но и наличие высокого давления как систолического, так и среднего давления в ЛА. Динамика инвазивных показателей МКК по данным ангиопульмонографии (АПГ) представлена в таблице 3.

Таблица 3

Данные ангиопульмонографии до и после ЭМФ с локальным тромболизисом

Параметр	До операции	После операции
Индекс Миллера, баллы	25,7±2,9	16,4±5*
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	55,2±17,4	37,5±12,8*
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	36,8±10,5	23,7±8,5*

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

После лечения индекс Миллера снизился с 25,9±2,9 до 16,4±5 балла. При этом, несмотря на снижение степени обструкции ЛА, нарушение сократительной функции ПЖ сохранялось у 21 (40,4%) больного из 52. Таким образом, восстановление сократительной функции ПЖ в раннем послеоперационном периоде наблюдалось у 31 (59,6%) больного. Проанализированы ЭхоКГ параметры, характеризующие дисфункции ПЖ, сохраняющиеся в раннем периоде после локального тромболизиса, приводящие к нарушению сократительной функции ПЖ; данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Дисфункции ПЖ и их влияние на сократительную функцию ПЖ после ТЛТ

ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ	n	Отношение шансов	Байесовский ДИ для отношения шансов (квантили 2.5%, 97.5%)	Коэффициент корреляции Пирсона с событием ФВ ПЖ <46%
Систолическое парадоксальное движение МЖП	6	8.24	1.08,46.50	0.39
ТР> 2,8 м/с	39	6.48	1.17,13.18	0.41
Гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом McConnell)	2	3.15	0.24,33.72	0.11
КДР ПЖ >30 мм или КДР ПЖ/ КДР ЛЖ> 1	15	2.18	0.78,8.88	0.27
Градиент ТР>30 мм рт. ст.	72	0.81	0.48,18.22	0.30

Таким образом, при дезобструкции артериального русла легких и снижении давления в ЛА в результате локального тромбозиса (таблица 4) симптом McConnell купируется. Наиболее значимый вклад в развитие нарушения сократительной функции ПЖ в восстановительном периоде после локальной ТЛТ вносят: парадоксальное движение МЖП и ТР> 2,8 м/с.

Нормализация сердечного биомаркера тропонина I после лечения была отмечена у всех пациентов с острой ЛЭ.

Обсуждение

Эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ и положительные сердечные биомаркеры при острой ЛЭ являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания у пациентов со стабильной гемодинамикой и ассоциируются с повышенным риском ранней смертности [3]. В то же время эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ неоднородны, и их сложно стандартизировать. Считается, что региональная правожелудочковая дисфункция ПЖ (симптом McConnell) может приводить к нарушению его сократительной функции [7]. Однако, с другой стороны, в клинических условиях симптом McConnell не всегда может рассматриваться как специфический маркер эмболии легочных артерий [4].

Максимально быстрое восстановление кровотока по окклюзированному артериальному руслу легких для снижения давления в ЛА и уменьшения нагрузки на правые отделы сердца оправдывает применение ТЛТ не только у пациентов с шоком и гипотонией [8].

При анализе исходных ЭхоКГ данных признаки дисфункции ПЖ наблюдались у всех включенных в исследование пациентов, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих гемодинамических расстройств.

Установлено, что применение ЭМФ с локальным тромболизисом способствует улучшению функции ПЖ в раннем послеоперационном периоде в 108 (98,2%) случаях, при этом ее восстановление произошло у 37 (34,6%) больных.

Существует множество ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ, но конкретная роль каждой из них в снижении сократительной функции ПЖ в настоящее время не определена. В исследовании нарушение сократительной функции ПЖ было выявлено у 52 (47,3%) больных с острой массивной ЛЭ. Ведущую роль в ее формировании принимали: гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом McConnell), $TR > 2,8$ м/с и парадоксальное движение МЖП. При дезобструкции артериального русла легких и снижении давления в ЛА в результате локального тромболизиса в раннем послеоперационном периоде симптом McConnell купируется. При сохраняющейся сниженной сократительной функции ПЖ в раннем периоде после локального тромболизиса наиболее значимый вклад в ее развитие вносит парадоксальное движение МЖП и $TR > 2,8$ м/с.

Установлено, что ЭМФ с локальным тромболизисом является эффективным методом лечения больных с острой массивной ТЭЛА. Данный метод способствует не только восстановлению сократительной функции ПЖ, купированию его ЭхоКГ признаков дисфункции, но и нормализации уровня тропонина I плазмы крови уже в раннем послеоперационном периоде.

Выводы:

1. Нарушение сократительной функции ПЖ выявлено у 52 (47,3%) больных с острой массивной ЛЭ. Ведущую роль в ее формировании принимает гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом McConnell), $TR > 2,8$ м/с и парадоксальное движение МЖП.

2. Метод ЭМФ с локальным тромболизисом позволяет в ранние сроки не только стабилизировать клиническое состояние больных, но и купировать дисфункцию ПЖ и улучшить сократительную функцию ПЖ на фоне восстановления проходимости артериального русла легких.

Список литературы

1. Карпенко А.А., Клеванец Ю.Е., Мироненко С.П., Шилова А.Н., Матвеева Н.В. Функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных с острой

тромбоэмболией легочной артерии до и после тромболитической терапии // Кардиология. — 2014. — № 5. — С. 29-32.

2. Нарциссова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2014. — № 1. — С. 33-36.

3. Coutance G., Cauderlier E., Ehtisham J., Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis // Crit Care. — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. R103.

4. Franco Casazza, Amedo Bongarzone, Angela Capozzi, Ornella Agostoni Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction // Eur J Echocardiogr. — 2005. - Jan 6 (1). — P. 11-4.

5. Kreit J.W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism // Chest. — 2004. — Vol. 125, № 4. — P. 1539-1545.

6. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher // Arch Intern Med. — 2005. — Vol. 165, № 15. — P. 1777-1781.

7. McConnell M.V., Solomon S.D., Ryan M.E., Come P.C., Goldhaber S.Z., Lee R.T. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism // Am J Cardiol. - 78: 469-473.

8. Meyer G., Vicaut E., Danays T., Agnelli G., Becattini C., Beyerestendorf J., Bluhmki E., Bouvaist H., Brenner B., Couturaud F., Dellas C., Empen K., Franca A., Galie` N., Geibel A., Goldhaber S.Z., Jimenez D., Kozak M., Kupatt C., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Meneveau N., Pacouret G., Palazzini M., Petris A., Pruszczyk P., Rugolotto M., Salvi A., Schellong S., Sebbane M., Sobkowicz B., Stefanovic B.S., Thiele H., Torbicki A., Verschuren F., Konstantinides S.V. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism // N Engl J Med. — 2014. — Vol. 370, № 15. — P. 1402-1411.

9. Ten Wolde M., Sohne M., Quak E., Mac Gillavry M.R., Buller H.R. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism // Arch Intern Med. — 2004. — Vol. 164, № 15. — P. 1685-1689.

10. Ribeiro A., Lindmarker P., Juhlin-Dannfelt A. et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right-ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate // Am Heart J. — 1997. — № 134. — P. 479-487.