

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ВЛИЯНИЕ НА ЛЕГОЧНУЮ ПЕРФУЗИЮ (ЧАСТЬ 2)

О.В. Никитина*, И.П. Михайлов, Н.Е. Кудряшова, Е.В. Мигунова, О.А. Алексеечкина, Е.В. Кунгурцев, Н.М. Удалова, Ш.Ж. Хусаинов, И.Б. Костюченко

Отделение реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»
Российская Федерация, 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Никитина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы. E-mail: o.v.nikitina@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Перфузионная сцинтиграфия выявляет дефекты перфузии при окклюзии легочных сосудов любого калибра и дает возможность проводить количественную оценку нарушений легочного кровотока, что позволяет использовать метод для сравнения эффективности тромболитической (ТЛТ) и антикоагулянтной (АКТ) терапии у пациентов с острой легочной эмболией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнение эффективности ТЛТ и АКТ при лечении острой легочной эмболии по динамике нарушения легочной перфузии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное нерандомизированное исследование. Сравнивали количественный результат дефицита легочной перфузии, полученный при проведении перфузионной сцинтиграфии, у пациентов с тромбозом легочной артерии, получавших лечение тромболитиком или антикоагулянтом в двух точках: до начала лечения и в динамике. Динамику оценивали на следующие сутки после введения тромболитика и на 4–5-е сут после начала проведения АКТ. Предварительный анализ указанных параметров в группе с АКТ через сутки от начала введения (по аналогии с ТЛТ) не выявил статистически значимых различий.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Радионуклидные и КТ-исследования проводили на гибридной системе ОФЭКТ/КТ «Discovery NM/CT 670» (GE, США): перфузию оценивали с 80–120 МБк радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -макротех, КТ-ангиографию выполняли с 70–100 мл рентгеноконтрастного вещества «Визипак». Для определения суммарного дефицита перфузии каждый дефект накопления площадью, равной сегменту, принимали за дефицит перфузии в 5% (субсегментарный – 2,5%), равной нижней доле – 25% площадью, равной правому легкому – 55%, левому – 45%.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

Из 503 пациентов с диагнозом «Легочная эмболия» высокого/промежуточного риска ранней смерти, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2011 по 2016 г., в 381 наблюдении была проведена перфузионная сцинтиграфия. В 166 случаях из 381 был проведен тромболитизис; в 215 – назначен антикоагулянт. Группы не различались по возрасту и половому составу: 60±16 лет; Me 61 (50; 71) и 62±15 лет; Me 63 (53; 74); $p=0,22$, тест Манна–Уитни; мужчины/женщины: 73/93 и 89/126; $p=0,68$, тест Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 96,1% (366/381) нарушения перфузии наблюдали в обоих легких; в 3,9% (15/381) отмечено одностороннее поражение. Сравнение эффективности лечения провели у 169 человек: у 127 – на следующие сутки после введения тромболитика, у 42 – на 4–5-е сут назначения антикоагулянта. В группе с ТЛТ исходный дефицит перфузии был статистически значимо выше по сравнению с группой АКТ: 50±10%; Me 50 (40; 60) против 39±10%; Me 40 (30; 45); $p<0,00001$, тест Манна–Уитни. Уровень легочной гипертензии также был более высоким: систолическое давление в легочной артерии 56±17 Me 54 (45; 68) против 40±24 Me 40 (22; 56); $p<0,00001$, тест Манна–Уитни. В результате лечения дефицит перфузии статистически значимо снизился в обеих группах: в группе с ТЛТ с 50±10%, Me 50 (40; 60) до 26±14%; Me 25 (15; 35); $p<0,000001$, тест Вилкоксона, а при лечении антикоагулянтом – с 39±10%, Me 40 (30; 45) до 23±15%; Me 15 (15; 30); $p<0,0001$, тест Вилкоксона. В группе с ТЛТ эффект регресса перфузионных расстройств был сильнее по сравнению с АКТ и регистрировался уже на следующие сутки после введения тромболитика: стандартизованный эффект $Es=2,0$ и $Es=1,2$. При лечении антикоагулянтом статистически значимые различия были выявлены только на 4–5-е сут от начала введения. Мощность исследования для обеих групп составила 1,00. После тромболитизиса в ближайшие сутки систолическое давление в легочной артерии статистически значимо снизилось: с 56±17 мм рт.ст., Me 54 (45; 68) до 36±14 мм рт.ст., Me 35 (25; 43); $p=0,0002$, тест Вилкоксона; $Es=1,3$; $P=1,00$. При лечении антикоагулянтом через 4–5 сут от начала лечения статистически значимых изменений давления в легочной артерии не произошло: 40±24 мм рт.ст., Me 40 (22; 56) и 50±31 мм рт.ст., Me 48 (30; 58); $p=0,72$, тест Вилкоксона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимуществом тромболиза перед антикоагулянтной терапией явилась способность быстро, в минимальные сроки улучшить легочный кровоток, снизить легочную гипертензию и стабилизировать состояние пациентов. Антикоагулянтная терапия не позволяла достигнуть подобного эффекта в короткие сроки: статистически значимое снижение дефицита легочной перфузии происходило только на 4–5-е сут лечения и было менее выраженным; статистически значимого регресса легочной гипертензии в эти сроки не происходило.

Ключевые слова:

тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, антикоагулянтная терапия, перфузионная сцинтиграфия, дефицит легочной перфузии, легочная гипертензия

Ссылка для цитирования

Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7(2): 134–143. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ORCID авторов

О.В. Никитина: 0000-0002-3516-5492
И.П. Михайлов: 0000-0003-0265-8685
Н.Е. Кудряшова: 0000-0003-1647-1635
Е.В. Мигунова: 0000-0001-7521-487x
О.А. Алексеечкина: 0000-0002-1265-8032
Е.В. Кунгурцев: 0000-0002-5526-0462
Н.М. Удалова: 0000-0003-2787-8131
Ш.Ж. Хусаинов: 0000-0002-3177-8929
И.Б. Костюченко: 0000-0002-6392-8071

АКТ — антикоагулянтная терапия
ДИ — доверительный интервал
ДЛП — дефицит легочной перфузии
ПС — перфузионная сцинтиграфия
КТ — компьютерная томография

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
ТЛТ — тромболитическая терапия
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Изучение эффектов тромболитической терапии (ТЛТ) при лечении легочной эмболии проводится на протяжении более двух десятилетий. Однако систематическое обобщение результатов множества проведенных за это время испытаний демонстрирует неустойчивость всех выявленных тенденций [1–5].

Перфузионная сцинтиграфия легких (ПС), служа одним из основных методов выявления дефицита легочной перфузии (ДЛП), особенно при субсегментарной локализации тромбоэмбола, позволяет сравнить эффективность тромболитической и антикоагулянтной терапии у пациентов с острой легочной эмболией. Ее точность при исключении тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) достигает 100% [6–10]. Метод позволяет выявлять дефекты перфузии при окклюзии легочных сосудов любого калибра. Гибридное исследование — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (КТ), совмещенная с КТ-ангиографией (ОФЭКТ)/КТ-ангиография легких, — исключает наличие тромбов в системе легочной артерии при дефектах легочной перфузии другой этиологии [11–15]. Кроме того, ПС обеспечивает не только визуализацию патологии, но и позволяет провести количественную оценку нарушений легочного кровотока.

Цель исследования: провести сравнение эффективности ТЛТ и антикоагулянтной терапии (АКТ) при лечении острой легочной эмболии по динамике нарушения легочной перфузии.

Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное исследование. Вмешательством являлось введение тромболитика. Группа контроля — пациенты, которым вводили антикоагулянт. Метод сравнения — количественный результат ДП, полученный при проведении ПС. Исходную оценку у всех пациентов

проводили в день поступления. Динамику оценивали на следующие сутки после введения тромболитика и на 4–5-е сут после начала введения антикоагулянта, так как предварительный анализ в группе с АКТ не выявил статистически значимых различий через сутки от начала лечения (по аналогии с ТЛТ).

Критерии включения: возраст старше 15 лет; верифицированный диагноз ТЭЛА методом перфузионной сцинтиграфии и гибридным исследованием — ОФЭКТ/КТ-ангиографией легких с внутривенным болюсным контрастированием; высокий и промежуточный риск ранней смерти [7].

Критерии исключения: отрицательный или сомнительный результат перфузионной сцинтиграфии легких, низкий риск неблагоприятного исхода.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Радионуклидные и КТ-исследования проводили на гибридной системе ОФЭКТ/КТ «Discovery NM/CT 670» (GE, США): перфузию оценивали с 80–120 МБк радиофармпрепарата (РФП) «^{99m}Tc-макротех» (эффективная эквивалентная доза облучения — 0,8–1,3 мЗв), КТ-ангиографию выполняли с 70–100 мл рентгеноконтрастного вещества «Визипак» (эффективная эквивалентная доза облучения — 9,4–10,3 мЗв). Суммарная лучевая нагрузка при выполнении гибридного исследования ОФЭКТ/КТ-ангиографии легких составила 10,2–11,6 мЗв. Типичным сцинтиграфическим признаком ТЭЛА является краевой треугольный (клиновидный) дефект перфузии с обращенным к плевре основанием, повторяющийся во всех стандартных проекциях и свидетельствующий об отсутствии регионарного легочного кровотока, причем на сцинтиграммах, как правило, определяется несколько сегментарных и субсегмен-

тарных краевых дефектов, либо сочетание долевого и сегментарных/субсегментарных дефектов. Для определения суммарного дефицита перфузии каждый дефект накопления площадью, равной сегменту, принимают за дефицит перфузии в 5% (субсегментарный — 2,5%), равной нижней доле — 25%, площадью, равной правому легкому — 55%, левому — 45% [16].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA. Нормальность распределений оценивали критерием Шапиро–Уилка (все распределения не соответствовали критерию нормальности). Оценки центральных тенденций и вариаций представлены средними значениями со стандартными отклонениями $M \pm SD$ и медианами с квартильным размахом Ме (1-й кв., 3-й кв.).

Для количественных сравнений использовали непараметрические ранговые тесты: для независимых групп — критерий Манна–Уитни; для внутригрупповых динамических сравнений — критерий Вилкоксона. Оценку долей проводили с помощью 2-стороннего критерия Фишера. Для множественного сравнения частот (многочленные таблицы) рассчитывали значения критерия χ^2 Пирсона. Точные значения уровня значимости выявленных различий p для каждого сравнения представлены в тексте и таблицах. Пороговым значением считали $p < 0,05$ (контроль ошибки I рода). Для контроля ошибки II рода рассчитывали мощность исследования P ; пороговое значение $P > 0,8$ для $\alpha = 0,05$. Мощность рассчитана по средним значениям и стандартным отклонениям. Для оценки силы различий рассчитывали стандартизированный эффект (Es).

ОПИСАНИЕ ВЫБОРКИ

В выборке из 503 человек с верифицированным диагнозом ТЭЛА, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2011 по 2016 г., тромболитик был назначен 222 больным, у которых отсутствовал повышенный риск развития кровотечений; тромболитик вводили через инфузор в периферическую вену: в 169 случаях — альтеплазу, в 30 — урокиназу, в 23 — стрептокиназу. Применялась полная стандартная доза, рекомендованная для лечения ТЭЛА. Нефракционированный гепарин получил 281 пациент; введение — в периферическую вену через инфузор в дозе от 1,0 до 1,7 тыс ЕД/ч с переходом к 3–5-м сут на антикоагулянт непрямого действия варфарин. Общая летальность во всей выборке составила 14,7% (74/503) (95% ДИ 11,7; 18,1). При проведении АКТ летальность была выше по сравнению с таковой при тромболизе: 17,8% (50/281) (95% ДИ 13,5; 22,8) и 10,8% (24/222) (95% ДИ 7,1; 15,6); $p = 0,031$, тест Фишера; $P = 0,60$.

Верификация диагноза «легочная эмболия» методом перфузионной сцинтиграфии была проведена у 381 пациента в возрасте от 16 до 93 лет, средний возраст составил 61 ± 16 , Ме 62 (51; 73) года. Из 381 человека женщин было 219 (57,5%), мужчин 162 (42,5%). Мужчины и женщины незначительно различались по возрасту: 59 ± 14 лет, Ме 60 (50; 68) и 62 ± 16 , Ме 64 (53; 75); $p = 0,004$, тест Манна–Уитни; $Es = 0,2$; $P = 0,49$.

Из 381 пациента по результатам радиоизотопного исследования в 166 случаях был проведен тромболизис; в 215 — был назначен антикоагулянт. Группы с ТЛТ и АКТ не различались по возрастному и половому составу: средний возраст 60 ± 16 лет, Ме 61 (50;

71) и 62 ± 15 года, Ме 63 (53; 74); $p = 0,22$, тест Манна–Уитни; мужчины/женщины: 73/93 и 89/126; $p = 0,68$, тест Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В абсолютном большинстве случаев — в 96,1% (366 из 381) — нарушения перфузии наблюдали в обоих легких. Из 15 наблюдений (3,9%) одностороннего поражения в 10 изменения локализовались только в правом легком, в 5 — только в левом. Тотальное поражение одного из легких (10 сегментов) регистрировалось редко: 6 наблюдений из 381 (1,6%).

Частота локализации патологических изменений для каждого из легочных сегментов, выраженная в процентах, представлена на рис. 1. Частота поражения различных сегментов различалась на высоком уровне статистической значимости: $\chi^2 = 322,26$; $df = 19$; $p < 0,000001$.

Получить представление о том, какие именно отличия были выявлены, позволяет интервальное оценивание. Частоты перфузионных нарушений в каждом из сегментов обоих легких с 95% доверительными интервалами представлены на рис. 2. Статистически значимые различия регистрировали как относительно разных сегментов в одном легком ($\chi^2 = 204,98$; $df = 9$; $p < 0,000001$ для сегментов правого легкого и $\chi^2 = 111,79$; $df = 9$; $p < 0,000001$ для левого), так и между сегментами правого и левого легких. Чаще других поражались

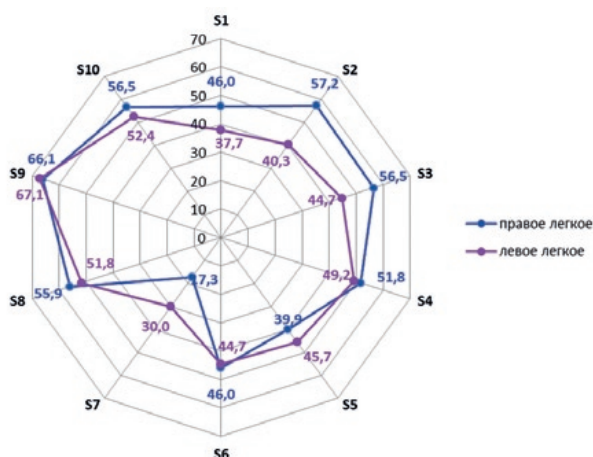


Рис. 1. Частота поражения легочных сегментов, %
Fig. 1. The incidence of pulmonary segments involvement, %

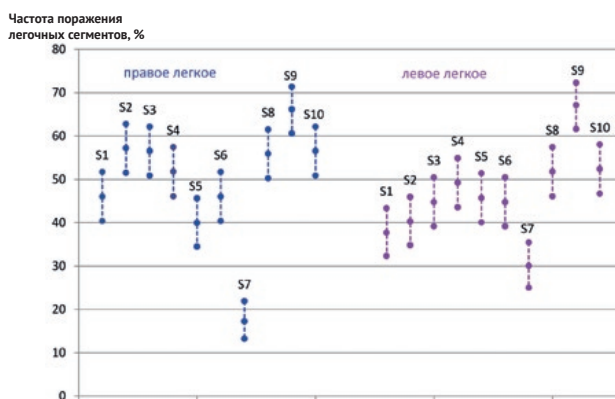


Рис. 2. Частота поражения легочных сегментов в % с 95% ДИ
Примечание: ДИ — доверительный интервал
Fig. 2. The incidence of pulmonary segments involvement in % with 95% CI

сегменты S9 с обеих сторон: в 66% (95% ДИ 61–71) и 67% (95% ДИ 62–72) наблюдений; реже — S7 с обеих сторон: в 17% (95% ДИ 13–22) и 30% (95% ДИ 25–35). Верхнедолевые S1, S2 и S3 справа страдали статистически значимо чаще по сравнению с одноименными сегментами слева: в 46% (95% ДИ 40–52) и 38% (95% ДИ 32–43), $p=0,043$; в 57% (95% ДИ 52–63) и 40% (95% ДИ 35–46), $p<0,0001$; в 56% (95% ДИ 51–62) и 45% (95% ДИ 39–50), $p=0,004$, тест Фишера. S7 справа поражался статистически значимо реже левого S7: в 17% (95% ДИ 13–22) и 30% (95% ДИ 25–35), $p<0,0001$, тест Фишера. Сходные очертания диаграммы частот для правого и левого легких указывают, вероятно, на особенности архитектоники и гидродинамики легочного русла; последние детерминируют большую вероятность закупорки сосудов и блока перфузии в одних сегментах и меньшую — в других. Численные значения 95% доверительных интервалов частот, значения теста χ^2 Пирсона для множественного сравнения пропорций (многопольные таблицы) и значения p для парных сравнений частоты поражения одноименных сегментов в правом и левом легких тестом Фишера представлены в табл. 1.

Результаты динамического исследования легочной перфузии после проведенного лечения зафиксировали улучшение легочного кровообращения. Однако регресс перфузионного дефицита после ТЛТ и АКТ происходил по-разному. На рис. 3, 4 для правого и левого легких зеленым контуром зафиксированы изменения частоты поражения сегментов после тромболитизиса, фиолетовым — при лечении антикоагулянтами. После ТЛТ частота перфузионных расстройств снижалась равномерно для всех сегментов, повторяя контур исходных расстройств в уменьшенном, сжатом виде. При АКТ подобные изменения были более хаотичными, неравномерными и менее выраженными, что указывает на более высокую эффективность ТЛТ.

Для конкретизации локальной динамики перфузии и сравнения двух методов лечения интервальным доверительным оцениванием на рис. 5 представлен визуальный ряд для одного из легких. В группе с ТЛТ доверительные интервалы не перекрывались для всех сегментов, кроме S7; то есть различия были статистически значимы. Действительно, частота выявления дефицита перфузии статистически значимо снизилась для девяти сегментов из десяти: S1, $p=0,007$;

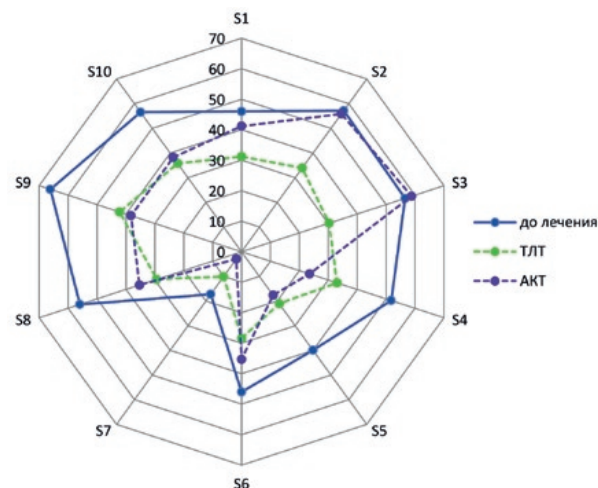


Рис. 3. Динамика частоты поражения сегментов правого легкого после проведения ТЛТ и АКТ.

Примечания: АКТ — антикоагулянтная терапия; ТЛТ — тромболитическая терапия

Fig. 3. The incidence of the right lung segments lesion after TLT and ACT in dynamics.

Notes: ACT — anticoagulant therapy; TLT — thrombolytic therapy

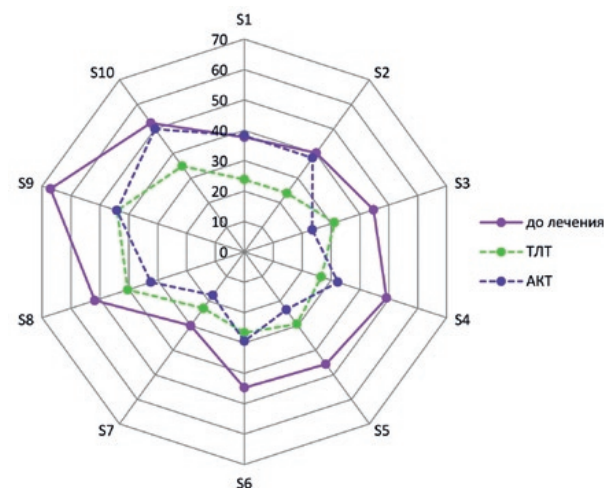


Рис. 4. Динамика частоты поражения сегментов левого легкого после проведения ТЛТ и АКТ.

Примечания: АКТ — антикоагулянтная терапия; ТЛТ — тромболитическая терапия

Fig. 4. The incidence of the left lung segments lesion after TLT and ACT in dynamics.

Notes: ACT — anticoagulant therapy; TLT — thrombolytic therapy

Таблица 1

Частота выявления нарушений перфузии в различных легочных сегментах (n=313)

Table 1

The incidence of perfusion disorders in various pulmonary segments (n=313)

Сегменты	Правое легкое			Левое легкое			p, тест Фишера
	есть	нет	частота в % (95% ДИ)	есть	нет	частота в % (95% ДИ)	
S1	144	169	46,0 (40,4; 51,7)	118	195	37,7 (32,3; 43,3)	0,043
S2	179	134	57,2 (51,5; 62,7)	126	187	40,3 (34,8; 45,9)	<0,001
S3	177	136	56,2 (50,9; 62,1)	140	173	44,7 (39,1; 50,4)	0,004
S4	162	151	51,8 (46,1; 57,4)	154	159	49,2 (43,5; 54,9)	0,58
S5	125	188	39,9 (34,5; 45,6)	143	170	45,7 (40,1; 51,4)	0,17
S6	144	169	46,0 (40,4; 51,7)	140	173	44,7 (39,1; 50,4)	0,81
S7	54	259	17,3 (13,2; 21,9)	94	219	30,0 (25,0; 35,4)	<0,001
S8	175	138	55,9 (50,2; 61,5)	162	151	51,8 (46,1; 57,4)	0,34
S9	207	106	66,1 (60,6; 71,4)	210	103	67,1 (61,6; 72,3)	0,87
S10	177	136	56,5 (50,9; 62,1)	164	149	52,4 (46,7; 58,0)	0,34

$\chi^2=204,98$; $df=9$; $p<0,000001$

$\chi^2=111,79$; $df=9$; $p<0,000001$

S2, $p<0,001$; S3, $p<0,001$; S4, $p=0,001$; S5, $p<0,001$; S6, $p<0,001$; S8, $p<0,001$; S9, $p<0,001$; S10, $p<0,001$; тест Фишера. Для восьми сравнений мощность превышала пороговый уровень 0,80. В группе с АКТ подобный эффект относился только к 5 сегментам правого легкого: S4, $p=0,002$; S5, $p=0,014$; S7, $p=0,026$; S8, $p=0,029$; S9, $p=0,002$; S10, $p=0,047$ при достаточном уровне мощности только для двух — S4, $P=0,91$ и S9, $P=0,89$.

Аналогичными были результаты для левого легкого. После ТЛТ в девяти сегментах из десяти дефицит перфузии определялся реже: S1, $p=0,01$; S2, $p=0,002$; S3, $p=0,017$; S4, $p=0,001$; S5, $p=0,003$; S6, $p=0,001$; S8, $p=0,045$; S9, $p<0,001$; S10, $p=0,002$; тест Фишера; с уровнем мощности выше 0,80 для 4 сегментов. А при АКТ статистически значимая динамика была отмечена только для четырех сегментов на уровнях значимости: S3, $p=0,018$; S5, $p=0,017$; S8, $p=0,046$; S9, $p=0,013$; тест Фишера. При этом мощность оказалась ниже порогового уровня: $P=0,68$, $P=0,72$, $P=0,58$ и $P=0,75$ соответственно.

Таблица 2

Частота выявления нарушения перфузии в различных легочных сегментах после проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии

Table 2

The incidence of detection of perfusion disorders in various pulmonary segments after thrombolytic and anticoagulant therapy

Сегменты	Правое легкое			p , тест Фишера	Левое легкое			p , тест Фишера
	есть	нет	Частота, % (95% ДИ)		есть	нет	Частота, % (95% ДИ)	
Тромболитическая терапия ($n=109$)								
S1	34	75	31,2 (22,7; 40,8)	0,007	26	83	23,9 (16,2; 33,0)	0,010
S2	37	72	33,9 (25,1; 43,6)	<0,001*	26	83	23,9 (16,2; 33,0)	0,002*
S3	33	76	30,3 (21,8; 39,8)	<0,001*	34	75	31,2 (22,7; 40,8)	0,017
S4	36	73	33,0 (24,3; 42,7)	<0,001*	29	80	26,6 (18,6; 35,9)	0,001*
S5	23	86	21,1 (13,9; 30,0)	<0,001*	32	77	29,4 (21,0; 38,8)	0,003*
S6	31	78	28,4 (20,2; 37,9)	<0,001*	29	80	26,6 (18,6; 35,9)	0,001*
S7	11	98	10,1 (5,1; 17,3)	0,090	25	84	22,9 (15,4; 32,0)	0,175
S8	32	77	29,4 (21,0; 38,8)	<0,001*	44	65	40,4 (31,1; 50,2)	0,045
S9	46	63	42,2 (32,8; 52,0)	<0,001*	48	61	44,0 (34,5; 53,9)	<0,001*
S10	39	70	35,8 (26,8; 45,5)	<0,001*	38	71	34,9 (26,0; 44,6)	0,002*
Сегменты правого легкого: $\chi^2=35,86$; $df=9$; $p=0,0001$ Сегменты левого легкого: $\chi^2=24,60$; $df=9$; $p=0,01$ Сегменты правого и левого легких: $\chi^2=60,5$; $df=27$; $p=0,001$								
Антикоагулянтная терапия ($n=34$)								
S1	14	20	41,2 (24,6; 59,3)	0,717	13	21	38,2 (22,2; 56,4)	1,00
S2	19	15	55,9 (37,9; 72,8)	1,00	13	21	38,2 (22,2; 56,4)	0,856
S3	20	14	58,8 (40,7; 75,4)	0,857	8	26	23,5 (10,7; 41,2)	0,018
S4	8	26	23,5 (10,7; 41,2)	0,002*	11	23	32,4 (17,4; 50,5)	0,071
S5	6	28	17,6 (6,8; 34,5)	0,014	8	26	23,5 (10,7; 41,2)	0,017
S6	12	22	35,3 (19,7; 53,5)	0,278	10	24	29,4 (15,1; 47,5)	0,102
S7	1	33	2,9 (0,1; 15,3)	0,026	6	28	17,6 (6,8; 34,5)	0,164
S8	12	22	35,3 (19,7; 53,5)	0,029	11	23	32,4 (17,4; 50,5)	0,046
S9	13	21	38,2 (22,2; 56,4)	0,002*	15	19	44,1 (27,2; 62,1)	0,013
S10	13	21	38,2 (22,2; 56,4)	0,047	17	17	50,0 (32,4; 67,6)	0,857
Сегменты правого легкого: $\chi^2=37,85$; $df=9$; $p=0,0001$ Сегменты левого легкого: $\chi^2=13,79$; $df=9$; $p=0,15$ Сегменты правого и левого легких: $\chi^2=51,6$; $df=27$; $p=0,005$								
ТЛТ/АКТ: $\chi^2=112,1$; $df=63$; $p=0,0005$								

Примечания: значения вероятности различий p для теста Фишера указаны относительно парного сравнения «до начала лечения – динамика» для каждого из легочных сегментов. Исходные частоты нарушений перфузии, с которыми проводилось сравнение, содержатся в табл. 1; * звездочкой отмечены значения p с уровнем мощности исследования выше 0,80; АКТ – антикоагулянтная терапия; ДИ – доверительный интервал; ТЛТ – тромболитическая терапия
Notes: The probability of the difference in p for the Fisher test is indicated with respect to the paired "before treatment/dynamics" comparison for each of the pulmonary segment. The initial incidences of the perfusion disorders which were compared are given in Table 1; * the symbol indicates the values of p with a study power level above 0.80; CI is a confidence interval

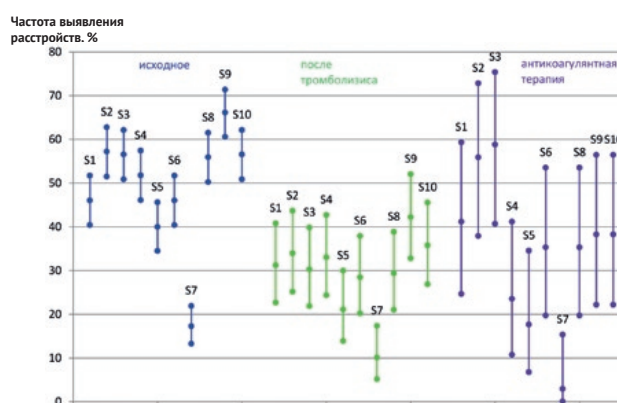


Рис. 5. Изменение частоты выявления расстройств перфузии (95% ДИ) в различных легочных сегментах после проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии (правое легкое)

Fig. 5. The change in the incidence of perfusion disorders (95% CI) detection in different pulmonary segments after thrombolytic and anticoagulant therapy (right lung)

Таким образом, после ТЛТ в 14 из 20 сравнений был получен корректный статистически значимый результат снижения частоты нарушения перфузии, а при АКТ аналогичными оказались изменения только для двух сегментов. Численные значения частот, их доверительных интервалов и значений χ^2 для множественных сравнений представлены в табл. 2. Значения вероятности различий p для теста Фишера в табл. 2 указаны относительно парного сравнения «до начала лечения — динамика» для каждого из легочных сегментов. Исходные — до начала лечения — частоты нарушений перфузии, с которыми проводилось сравнение, содержатся в табл. 1.

Распределение пациентов в соответствии с классификацией ТЭЛА по степени нарушения перфузии легких (И.Н. Бокарев, 2005) представлено в табл. 3; в каждой из подгрупп указан уровень летальности, полученный в исследованной выборке [17]. У большинства поступивших (75%) при первичном обследовании были выявлены расстройства легочной перфузии средней и тяжелой степени.

Тромболизис назначали преимущественно больным с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями; АКТ — со средней и тяжелой степенью расстройств, что проиллюстрировано рисунком 6.

На этапе первичного обследования на высоком уровне значимости ($p=0,000004$) выявлялась умеренной силы корреляционная связь $R=0,40$ (95% ДИ 0,24; 0,54) исходных показателей суммарного дефицита легочной перфузии, выраженного в процентах, с систолическим давлением в легочной артерии (рис. 7).

Средние значения исходных показателей дефицита легочной перфузии в процентах, количества пострадавших легочных сегментов и систолического давления в легочной артерии в группах с ТЛТ и АКТ представлены в табл. 4. В целом тромболизис назначали более тяжелому контингенту больных: со статистически значимыми более тяжелыми расстройствами перфузии ($49 \pm 11\%$; Ме 50 (40; 55) против $39 \pm 12\%$; Ме 40 (30; 47); $p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни; $P=1,00$) и более выраженной легочной гипертензией (55 ± 19 мм рт.ст.; Ме 54 (42; 68) против 46 ± 22 ; Ме 45 (30; 58); $p=0,0002$ критерий Манна-Уитни; $P=1,00$).

Исходную оценку у всех пациентов проводили в день поступления. Динамику оценивали на следующие сутки после введения тромболитика и на 4–5-е сут после начала АКТ. Предварительная оценка приведен-

ных ниже параметров в группе с АКТ через сутки от начала введения антикоагулянта (по аналогии с ТЛТ) не выявила статистически значимых различий.

Корректное сравнение эффективности проведенного лечения оказалось возможным для 169 человек: для 127 пациентов после тромболизиса и для 42, которым вводили антикоагулянт. Им своевременно было

Таблица 3

Распределение пациентов по степени нарушения перфузии легких

Table 3

The distribution of patient by degree of pulmonary perfusion abnormality

Степени нарушения перфузии легких	Число пациентов, n	Частота, % (95% ДИ)	Число пациентов, n	Летальность (95% ДИ)
I — легкая (до 30%)	39	10,2% (2,9; 24,2)	2	5,1% (0,6; 17,3)
II — средняя (30–44%)	146	38,3% (30,4; 46,8)	15	10,3% (5,9; 16,4)
III — тяжелая (45–59%)	140	36,8% (28,5; 45,0)	10	7,1% (3,5; 12,7)
IV — крайне тяжелая (60% и более)	56	14,7% (6,4; 26,2)	7	12,5% (5,2; 24,1)
Всего:	381	100%	34	8,9%

Таблица 4

Исходные различия дефицита легочной перфузии, количества пострадавших легочных сегментов и среднего давления в легочной артерии в группах с тромболитической и антикоагулянтной терапией

Table 4

The initial differences in pulmonary perfusion deficiency in patients with thrombolytic and anticoagulant therapy

	Тромболитическая терапия; $n=166$	Антикоагулянтная терапия; $n=215$	p , тест Манна-Уитни	E_s	P
Дефицит легочной перфузии, %	49 ± 11 Ме 50 (40; 55)	39 ± 12 Ме 40 (30; 47)	$<0,0001$	0,9	1,00
Число пораженных сегментов	11 ± 2 Ме 11 (9; 12)	9 ± 3 Ме 9 (8; 11)	$<0,0001$	0,8	1,00
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	55 ± 19 Ме 54 (42; 68)	46 ± 22 Ме 45 (30; 58)	0,0002	1,3	1,00



Рис. 6. Распределение пациентов по степени нарушения перфузии легких.

Примечания: АКТ — антикоагулянтная терапия; ТЛТ — тромболитическая терапия

Fig. 6. The distribution of patients by the degree of pulmonary perfusion abnormality.

Notes: ACT — anticoagulant therapy; TLT — thrombolytic therapy

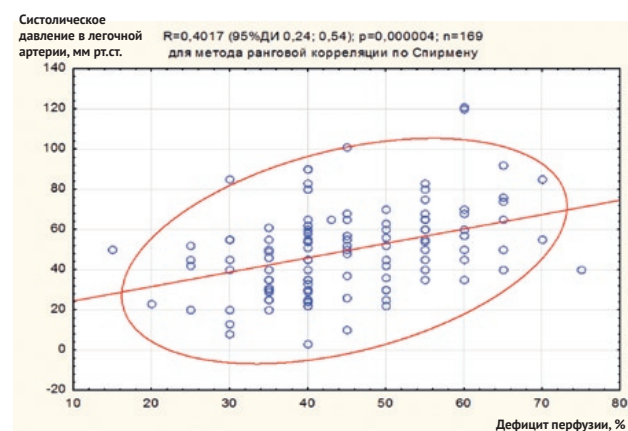


Рис. 7. Диаграмма рассеяния: корреляционная связь между дефицитом легочной перфузии и систолическим давлением в легочной артерии (метод Спирмена)

Fig. 7. The distribution pattern: correlation between pulmonary perfusion deficiency and pulmonary artery systolic pressure (Spearman's method)

выполнено повторное динамическое скинтиграфическое исследование. Эти меньшие по численности группы также не различались между собой по возрастному и половому составу: средний возраст 58 ± 16 ; Ме 61 (49; 71) и 57 ± 14 лет; Ме 58 (43; 67); $p=0,52$ критерий Манна–Уитни; мужчины/женщины: 50/77 и 30/12; $p=0,27$, критерий Фишера.

В них более контрастно оказались представлены исходные различия по дефициту легочной перфузии и уровню легочной гипертензии. В группе с ТЛТ исходный дефицит перфузии был статистически значимо выше по сравнению с группой с АКТ и составил $50 \pm 10\%$; Ме 50 (40; 60) против 39 ± 10 ; Ме 40 (30; 45); $p<0,00001$, тест Манна–Уитни. Уровень легочной гипертензии был также статистически значимо более высоким в группе с ТЛТ: СДЛА 56 ± 17 Ме 54 (45; 68) против 40 ± 24 Ме 40 (22; 56); $p<0,00001$, тест Манна–Уитни (табл. 5).

После проведения как ТЛТ, так и АКТ дефицит перфузии снизился в обеих группах; различия были выявлены на высоком уровне статистической значимости. Дефицит перфузии (ДП) после ТЛТ снизился с $50 \pm 10\%$, Ме 50 (40; 60) до $26 \pm 14\%$; Ме 25 (15; 35); $p<0,000001$, тест Вилкоксона. При лечении антикоагулянтом ДП снизился с $39 \pm 10\%$, Ме 40 (30; 45) до $23 \pm 15\%$; Ме 15 (15; 30); $p<0,0001$, тест Вилкоксона. В группе с ТЛТ эффект регресса перфузионных расстройств был сильнее по сравнению с таковым при АКТ: стандартизованный эффект составил $Es=2,0$ против $Es=1,2$, то есть клиническая эффективность ТЛТ оказалась выше АКТ (рис. 8). Кроме того, улучшение легочной перфузии было зарегистрировано уже на следующие сутки после введения тромболитика, тогда как при лечении антикоагулянтом статистически значимые различия выявлялись только на 4–5-е сут от начала введения. Мощность исследования для обеих групп составила 1,00.

После введения тромболитика полного восстановления легочной перфузии не происходило, за исключением одного наблюдения. У пациентки 58 лет с дефектами перфузии в 8 сегментах правого легкого и в 4 сегментах левого с суммарным дефицитом 55% после введения 1 500 000 ЕД стрептокиназы наблюдали полное восстановление легочного кровотока (рис. 9).

После тромболиза в ближайшие сутки СДЛА существенно и статистически значимо снизилось: с 56 ± 17 мм рт.ст., Ме 54 (45; 68) до 36 ± 14 мм рт.ст., Ме 35 (25; 43); $p=0,0002$, тест Вилкоксона. Стандартизованный эффект высокий — 1,3. Мощность исследования 1,0. При использовании антикоагулянта через 4–5 сут от начала лечения СДЛА оставалось повышенным, без положительной динамики: 40 ± 24 мм рт.ст., Ме 40 (22; 56) и 50 ± 31 мм рт.ст., Ме 48 (30; 58); $p=0,72$, тест Вилкоксона (рис. 10). То есть ТЛТ, в отличие от АКТ, позволяла эффективно и быстро снизить легочную гипертензию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, и тромболитическая, и антикоагулянтная терапия оказывали эффективное влияние на регресс перфузионных легочных расстройств у пациентов высокого и промежуточного риска ранней смерти, проходивших лечение в реанимационном отделении. К преимуществам тромболиза перед антикоагулянтной терапией относилась способность быстро, в минимальные сроки улучшить легочный

Таблица 5

Динамика показателей нарушения легочной перфузии у пациентов в группах с тромболитической и антикоагулянтной терапией

Table 5

The dynamics of indicators for pulmonary perfusion disorder in groups of patients with thrombolytic or anticoagulant therapy

	Исходные показатели	Динамика в результате лечения	p , тест Вилкоксона	Es	P
Тромболитическая терапия, $n=127$					
Дефицит легочной перфузии, %	50 ± 10 Ме 50 (40; 60)	26 ± 14 Ме 25 (15; 35)	$<0,00001$	2,0	1,00
Число пораженных сегментов	11 ± 2 Ме 11 (9; 12)	6 ± 3 Ме 5 (4; 8)	$<0,00001$	1,9	1,00
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	56 ± 17 Ме 54 (45; 68)	36 ± 14 Ме 35 (25; 43)	0,0002	1,3	1,00
Антикоагулянтная терапия, $n=42$					
Дефицит легочной перфузии, %	39 ± 10 Ме 40 (30; 45)	23 ± 15 Ме 15 (15; 30)	$<0,0001$	1,2	1,00
Число пораженных сегментов	9 ± 2 Ме 9 (8; 11)	6 ± 3 Ме 6 (4; 9)	0,0007	0,9	1,00
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	40 ± 24 Ме 40 (22; 56)	50 ± 31 Ме 48 (30; 58)	0,72	-0,4	0,39
p , тест Манна–Уитни	$<0,0001$	0,20			
	$<0,0001$	0,41			
	0,041	0,17			

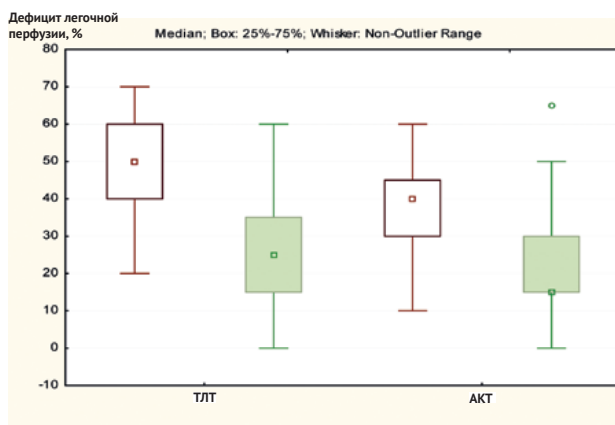


Рис. 8. Изменение дефицита легочной перфузии по данным скинтиграфии при проведении АКТ и ТЛТ.

Примечания: АКТ — антикоагулянтная терапия; ТЛТ — тромболитическая терапия

Fig. 8. The change in the pulmonary perfusion deficiency according to scintigraphy during ACT and TLT.

Notes: ACT — anticoagulant therapy; TLT — thrombolytic therapy

кровоток, стабилизировать показатели системной гемодинамики и добиться быстрого регресса легочной гипертензии, ослабив перегрузку правых отделов сердца и снизив угрозу декомпенсации острой правожелудочковой недостаточности. Антикоагулянтная терапия не позволяла достигнуть подобного эффекта в короткие сроки: клиническое улучшение происходило медленнее, дольше сохранялась кислородная зависи-

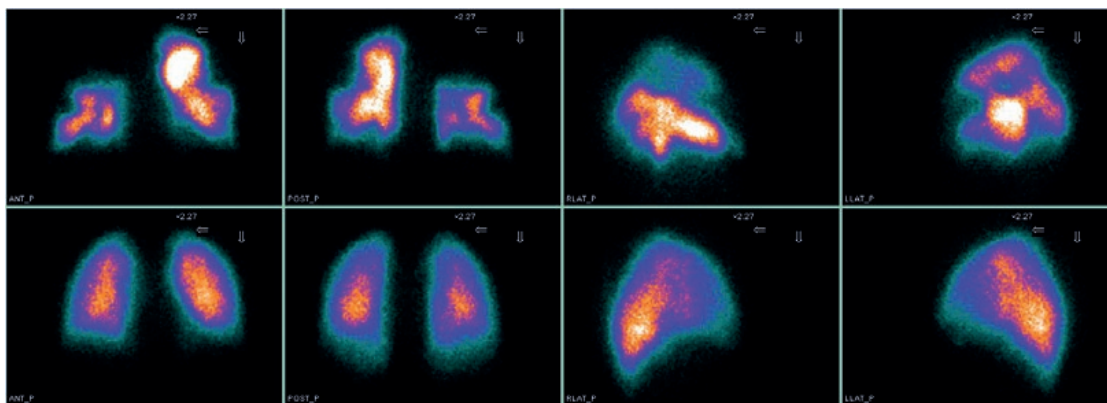


Рис. 9. Сцинтиграфическая визуализация исходных нарушений и полного восстановления легочной перфузии в результате тромболитической терапии у пациентки 58 лет с тромбоэмболией легочной артерии
Fig. 9. Scintigraphic imaging of initial disorders and complete recovery of pulmonary perfusion as a result of thrombolytic therapy in a 58-year-old female patient with pulmonary embolism

мость пациентов; летальность была выше по сравнению с тромболизом; инструментально регресс дефицита легочной перфузии регистрировался позже — на 4–5-е сут лечения; статистически значимого регресса легочной гипертензии не происходило.

ВЫВОДЫ

1. Проведение тромболитической терапии эффективнее способствовало восстановлению легочного кровотока по сравнению с антикоагулянтной терапией: дефицит легочной перфузии после введения тромболитика снизился с $50 \pm 10\%$, Ме 50 (40; 60) до $26 \pm 14\%$, Ме 25 (15; 35); $p < 0,000001$, тест Вилкоксона; а при лечении антикоагулянтами — с $39 \pm 10\%$, Ме 40 (30; 45) до $23 \pm 15\%$, Ме 15 (15; 30); $p < 0,0001$, тест Вилкоксона. Регресс перфузионных расстройств был сильнее и регистрировался уже на следующие сутки после введения тромболитика: $Es=2,0$ против $Es=1,2$.

2. После проведения тромболиза полного восстановления легочной перфузии не происходило.

3. Тромболиз имеет преимущества перед антикоагулянтной терапией, обеспечивая в минимальные сроки — уже в первые сутки после введения — снижение острой легочной гипертензии (с 56 ± 17 мм рт.ст., Ме 54 (45; 68) до 36 ± 14 мм рт.ст., Ме 35 (25; 43); $p=0,0002$, тест Вилкоксона, $Es=1,3$, $P=1,0$), чего не позволяла достичь антикоагулянтная терапия в течение 4–5 сут лечения (40 ± 24 мм рт.ст., Ме 40 (22; 56) и 50 ± 31 мм рт.ст., Ме 48 (30; 58); $p=0,72$, тест Вилкоксона).

4. При тромбоэмболии легочной артерии частота поражения различных сегментов легких оказалась неравномерной: чаще других страдали сегменты S9 с обеих сторон (в 66% (95% ДИ 61–71) и 67% (95% ДИ 62–72) наблюдений), реже — S7 с обеих сторон (в 17%

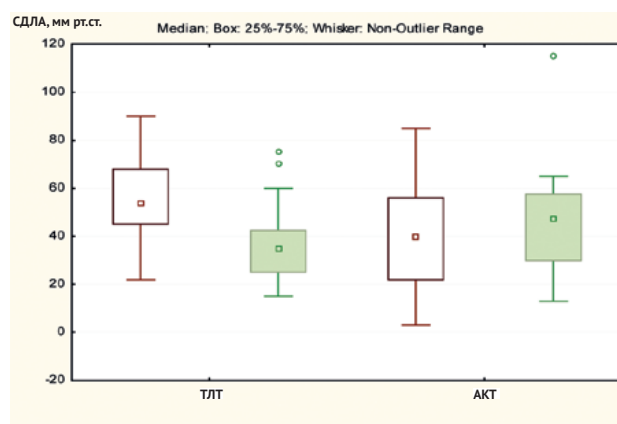


Рис. 10. Изменение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при проведении антикоагулянтной (АКТ) и тромболитической терапии (ТЛТ)

Fig. 10. The change of systolic pressure in the pulmonary artery (SPPA) during anticoagulant (ACT) and thrombolytic therapy (TLT)

(95% ДИ 13–22) и 30% (95% ДИ 25–35)). Верхнедолевые сегменты S1, S2 и S3 справа страдали статистически значимо чаще по сравнению с одноименными сегментами слева: в 46% и 38%, $p=0,043$; в 57% и 40%, $p < 0,0001$; в 56% и 45%, $p=0,004$; тест Фишера.

5. Тромболитическая терапия способствовала равномерному улучшению легочного кровообращения: после тромболитической терапии в 14 из 20 легочных сегментов нарушения перфузии регистрировались статистически значимо реже по сравнению с исходной частотой их поражения до начала лечения, а при антикоагулянтной терапии статистически значимыми оказались изменения только для двух сегментов.

ЛИТЕРАТУРА

- Dong B., Pineo G., Mulrooney T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; (3): CD004437. DOI: 10.1002/14651858.CD004437
- Dong B.R., Yue J., Liu G.J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (2): CD004437. PMID: 16625603. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub2.
- Dong B.R., Hao Q., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (3): CD004437. PMID: 19588357. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub3.
- Hao Q., Dong B.R., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (9): CD004437. PMID: 26419832. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
- Meyer G., Vicaud E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2014; 370(15): 1402–1411. PMID: 24716681. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
- Cook G.J.R. Clinical Nuclear Medicine. London; New York, 2006. 915 p.
- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. 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. PMID: 18757870. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.

9. Pistolesi M., Lavorini F., Miniati M. Diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. European respiratory monograph. 2004. Monograph 30. Ch.6: Imaging: 89–105.
10. Van Beek E., Moody A.R., Oudkerk M. Imaging of pulmonary embolism: an overview. In: European respiratory monograph. 2003. Monograph 27. Ch.7: Pulmonary Vascular Pathology: A Clinical Update: 110–123.
11. Bajc M., Olsson B., Palmer J., et al. Ventilation / Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J. Intern. Med.* 2008; 264(4): 379–387. PMID: 18823506. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01980.x.
12. Collart J.P., Roelants V., Vanpee D., et al. Is a Lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23(11): 1107–1113. PMID: 12411840. DOI: 10.1097/01.mnm.0000040972.43128.16.
13. Corbus H.F., Seitz J.P., Larson R.K., et al. Diagnostic usefulness of lung SPECT in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl. Med. Commun.* 1997; 18 (10): 897–906. PMID: 9392789.
14. Reinartz P., Wildberger J.E., Schaefer W., et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J. Nucl. Med.* 2004; 45(9): 1501–1508. PMID: 15347717.
15. Gutte H., Mortensen J., Jensen C.V., et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J. Nucl. Med.* 2009; 50(12): 1987–1992. PMID: 19910421. DOI: 10.2967/jnumed.108.061606.
16. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочной артерии. М.: Медицина, 1990. 336 с.
17. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. М.: МИА, 2005. 208 с.

REFERENCES

1. Dong B., Pineo G., Mulrooney T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD004437. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.
2. Dong B.R., Yue J., Liu G.J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2): CD004437. PMID: 16625603. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub2.
3. Dong B.R., Hao Q., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3): CD004437. PMID: 19588357. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub3.
4. Hao Q., Dong B.R., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9): CD004437. PMID: 26419832. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
5. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1402–1411. PMID: 24716681. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
6. Cook G.J.R. *Clinical Nuclear Medicine*. London; New York, 2006. 915 p.
7. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
8. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. 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. PMID: 18757870. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
9. Pistolesi M., Lavorini F., Miniati M. Diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. In: *Imaging*. European respiratory monograph. 2004. Monograph 30. Ch.6: 89–105.
10. Van Beek E., Moody A.R., Oudkerk M. Imaging of pulmonary embolism: an overview. In: Demedts M., Delcroix M., Verhaeghe R., Verleden G.M., eds. *Pulmonary Vascular Pathology: A Clinical Update*. European respiratory monograph. 2003. Monograph 27. Ch.7: 110–123.
11. Bajc M., Olsson B., Palmer J., et al. Ventilation / Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med.* 2008; 264 (4): 379–387. PMID: 18823506. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01980.x.
12. Collart J.P., Roelants V., Vanpee D., et al. Is a Lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun.* 2002; 23 (11): 1107–1113. PMID: 12411840. DOI: 10.1097/01.mnm.0000040972.43128.16.
13. Corbus H.F., Seitz J.P., Larson R.K., et al. Diagnostic usefulness of lung SPECT in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun.* 1997; 18 (10): 897–906. PMID: 9392789.
14. Reinartz P., Wildberger J.E., Schaefer W., et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med.* 2004; 45 (9): 1501–1508. PMID: 15347717.
15. Gutte H., Mortensen J., Jensen C.V., et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med.* 2009; 50 (12): 1987–1992. PMID: 19910421. DOI: 10.2967/jnumed.108.061606.
16. Savel'yev V.S., Yablokov E.G., Kiriyenko A.I. *Massive pulmonary embolism*. Moscow: Meditsina Publ., 1990. 336 p. (In Russian).
17. Bokarev I.N., Popova L.V. *Venous thromboembolism and pulmonary embolism*. Moscow: MIA Publ., 2005. 208 p. (In Russian).

Received on 26.01.2018

Accepted on 15.02.2018

Поступила в редакцию 26.01.2018

Принята к печати 15.02.2018

THROMBOLYTIC AND ANTICOAGULANT THERAPY FOR PULMONARY EMBOLISM: AN EFFECT ON PULMONARY PERFUSION (PART 2)

O.V. Nikitina*, I.P. Mikhailov, N.Y. Kudryashova, E.V. Migunova, O.A. Alekseychikina, E.V. Kungurtsev, N.M. Udalova, S.Z. Khusainov, I.B. Kostyuchenko

Department of resuscitation and intensive care for surgical patients

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Olga V. Nikitina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Department of Resuscitation and Intensive Care for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: o.v.nikitina@mail.ru

BACKGROUND Perfusion scintigraphy reveals perfusion defects in the occlusion of pulmonary vessels of any caliber and makes it possible to quantify pulmonary blood flow disorders, which allows the method to be used for the comparison of the thrombolytic and anticoagulant therapy efficacy in patients with acute pulmonary embolism.

AIM OF STUDY To compare the efficacy of thrombolytic and anticoagulant therapy in the treatment of acute pulmonary embolism in the dynamics of pulmonary perfusion disorders.

STUDY DESIGN A prospective non-randomized study. The quantitative result of pulmonary perfusion deficiency obtained during perfusion scintigraphy was compared in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytics or anticoagulants before treatment and in dynamics. The dynamics was evaluated the next day after administration of thrombolytics and on day 4–5 after initiating anticoagulant therapy. Preliminary analysis of these parameters in the group with anticoagulant therapy a day after the start of administration (by analogy with TLT) revealed no statistically significant differences.

DESCRIPTION OF THE METHOD Radionuclide and CT studies were performed on a hybrid system SPECT/CT "Discovery NM/CT 670" (GE, USA): perfusion was evaluated with 80–120 MBq of Macrotech ^{99m}Tc radiopharmaceutical (RP), CT angiography was performed with 70–100 ml of radiopaque substance "Visipaque." To determine the total perfusion deficiency, each defect of accumulation with an area equal to the segment was taken as a perfusion deficiency of 5% (subsegmental – 2.5%), equal to the lower lobe – 25%, an area equal to the right lung – 55%, the left lung – 45%.

CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE The perfusion scintigraphy was performed in 381 cases out of 503 patients with a diagnosis of pulmonary embolism of high/intermediate risk of early death, treated in the Intensive Care Unit for Surgical Patients from 2011 to 2016. In 166 cases out of 381, thrombolysis was performed; in 215 cases, an anticoagulant was prescribed. The groups did not differ in age and gender composition: 60 ± 16 years; Me 61 (50; 71) and 62 ± 15 years; Me 63 (53; 74); $p=0.22$, Mann-Whitney test; men/women: 73/93 and 89/126; $p=0.68$, the Fisher test.

RESULTS OF THE STUDY In 96.1% (366/381), perfusion disorders were observed in both lungs; in 3.9% (15/381) there was a unilateral lesion. The comparison of the treatment efficacy was conducted in 169 patients: in 127 cases the next day after introduction of a thrombolytic and in 42 cases on day 4–5 of anticoagulant therapy. In the group with thrombolysis, the initial perfusion deficiency was statistically significantly higher than in the anticoagulant group: $50 \pm 10\%$; Me 50 (40; 60) vs. $39 \pm 10\%$; Me 40 (30; 45); $p<0.00001$, the Mann-Whitney test. The level of pulmonary hypertension was also higher: the systolic pressure in the pulmonary artery was 56 ± 17 Me 54 (45, 68) versus 40 ± 24 Me 40 (22; 56); $p<0.00001$, the Mann-Whitney test. As a result of treatment, the perfusion deficiency statistically significantly decreased in both groups: in the group with TLT from $50 \pm 10\%$, Me 50 (40; 60) to $26 \pm 14\%$; Me 25 (15; 35); $p<0.00000.1$, Wilcoxon test; and in the treatment with anticoagulant it decreased from $39 \pm 10\%$, Me 40 (30; 45) to $23 \pm 15\%$; Me 15 (15; 30); $p<0.0001$, Wilcoxon test. In the TLT group, the perfusion disorders regression was stronger compared to ACT and was registered the next day after administration of a thrombolytic: the standardized effect $Es=2.0$ and $Es=1.2$. In the treatment with anticoagulants, statistically significant differences were detected only on day 4–5 from the beginning of its administration. The study power for both groups was 1.00. After thrombolysis the systolic pressure in the pulmonary artery decreased statistically significantly within the next 24 hours: from 56 ± 17 mmHg, Me 54 (45, 68) to 36 ± 14 mmHg, Me 35 (25; 43); $p=0.0002$, Wilcoxon test; $Es=1.3$; $P=1.00$. With anticoagulant treatment, no statistically significant changes in pulmonary arterial pressure occurred 4–5 days after the initiation of treatment: 40 ± 24 mmHg, Me 40 (22; 56) and 50 ± 31 mmHg, Me 48 (30; 58); $p=0.72$, Wilcoxon test.

CONCLUSION The advantage of thrombolysis over anticoagulant therapy was the ability to improve pulmonary blood flow, reduce pulmonary hypertension, and stabilize the patients' condition quickly. Anticoagulant therapy did not allow this effect to be achieved in a short time: the statistically significant reduction in pulmonary perfusion deficiency occurred only on day 4–5 of treatment and was less significant; the statistically significant regression of pulmonary hypertension did not occur at that time.

Keywords: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, anticoagulant therapy, perfusion scintigraphy, deficiency of pulmonary perfusion, pulmonary hypertension
For citation Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.Y., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism: an effect on pulmonary perfusion (part 2). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2018; 7(2): 134–143. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship

ORCID of authors

O.V. Nikitina: 0000-0002-3516-5492

I.P. Mikhailov: 0000-0003-0265-8685

N.Y. Kudryashova: 0000-0003-1647-1635

E.V. Migunova: 0000-0001-7521-487x

O.A. Alekseyechkina: 0000-0002-1265-8032

E.V. Kungurtsev: 0000-0002-5526-0462

N.M. Udalova: 0000-0003-2787-8131

S.Z. Khusainov: 0000-0002-3177-8929

I.B. Kostyuchenko: 0000-0002-6392-8071