

Materials and methods. Profile of drug resistance of MBT to first and second-line TB agents was studied in 185 patients with new cases of MDR TB depending on the method of diagnosis. The patients were examined during the period from 2013 to 2014. All cases were determined by culture and agent susceptibility test. In 66 patients resistance to Rifampicin was diagnosed by molecular genetic method (GeneXpert) and the treatment with a standard chemotherapy regimen for 4 categories was initiated immediately. In 119 patients, MDR TB was diagnosed by phenotypic method (liquid or solid medium). Those patients received individualized treatment for MRD with an average delay of 83.9 ± 8.7 days from the date of TB diagnosis. During this period, we can expect the extension of a drug resistance pattern.

Results. The incidence and profile of drug resistance to line I and II TB agents did not differ between groups of comparison. MRD TB patients diagnosed by molecular genetic methods, XDR resistance was identified in 10 cases (15.1%), in the control group – in 16 (13.4%) cases, $p > 0.05$. In both groups, high-level resistance to streptomycin was in 100.0% and 90.7% ($p < 0.05$) of patients, respectively, ethambutol took the second position (65.1% and 59.6% of patients), $p > 0.05$, then there was ethionamide (40.9% and 30.3% of patients), $p < 0.05$, kanamycin (25.7% and 21.0% of patients), $p < 0.05$, and ofloxacin (28.7% and 21.8% of patients), $p < 0.05$.

Conclusions. In patients with new cases of MRTB diagnosed by molecular genetic or phenotypic method, frequency and profile of drug resistance to line I and II TB drugs do not differ. During the period of delay in proper treatment (on average - 84 days) a significant increase in cases of extensive drug resistance was not observed.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, bacteriological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis, frequency and profile of drug resistance.

Відомості про автора:

Варицька Г.О. – ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Адреса: 03680, Київ, вул. Амосова, 10.

УДК 616.813-006.0+617.52-006.6

© Ю. В. ГРАБОВСЬКИЙ, 2015

Ю. В. Грабовський

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ ЗГІДНО З РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Національна медична академія післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика, Київ,

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня

імені І. І. Мечникова», Дніпропетровськ

Вступ. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) - закупорка артеріального русла легень тромбом (або емболом), в результаті чого переривається кровообіг легеневої паренхіми.

Мета. Комплексне узагальнення етіологічних факторів виникнення, патогенезу розвитку тромбоемболії легеневої артерії, ролі та місця клінічних та інструментальних методів досліджень при обстеженні хворих з підозрою на тромбоемболію легеневої артерії.

Результати. Встановлено, що існують обов'язкові методи дослідження, що дають змогу з великою вірогідністю підтвердити чи спростувати діагноз Зб. наук. праць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 24 (2)/2015

тромбоемболії та мають проводитись усім хворим з підозрою на ТЕЛА (визначення газового вмісту крові, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної порожнини, пульмоносцинтиграфія, МСКТ-ангіопульмонографія, ультразвукова доплерографія магістральних вен нижніх кінцівок) та обстеження за показами, що дають змогу уточнити діагноз у сумнівних та важких випадках (ангіопульмонографія, визначення тиску в правих відділах серця, флебографія).

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії; тромбофлебіт; пульмоносцинтиграфія; доплерографія; D-димер.

Вступ. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – це закупорка артеріального русла легень тромбом (або емболом), що утворився в венозній системі, правому передсерді або правому шлуночку серця, або іншим матеріалом, що потрапив до системи легеневого кровообігу (краплини жиру, кісткового мозку, пухлинні клітини, повітря, паразити, фрагменти катетерів та інш.), в результаті чого приривається кровообіг легеневої паренхіми [2,3]. Це призводить до розвитку гіпертензії малого кола кровообігу та компенсованого або декомпенсованого легеневого серця. Це одне з найпоширеніших ускладнень багатьох захворювань, що представляють загрозу для життя людини. Відомо, що серед пацієнтів терапевтичного профілю найчастіше ТЕЛА виникає при інсульті (65%), інфаркті міокарда (ІМ) (22%), гострих терапевтичних захворюваннях (більше 15%), а також у людей похилого віку (9%). За даними Фремінгемського дослідження, смертність від ТЕЛА складає 15,6% усієї госпітальної смертності (при хірургічних захворюваннях – 18%, терапевтичних – 82% випадків) [5]. ТЕЛА – розповсюджене захворювання, яке в США зустрічається у 200 тис. людей, помирає від нього щорічно 10-15% пацієнтів (якщо такі хворі не лікуються, то смертність складає 30%). ТЕЛА важка для діагностики, тому смертність від неї висока. Навіть в великих сучасних клініках прижиттєво вона визначається лише у 25-28 % випадків.

Мета. Комплексне узагальнення етіологічних факторів виникнення, патогенезу розвитку тромбоемболії легеневої артерії, ролі та місця клінічних та інструментальних методів досліджень при обстеженні хворих з підозрою на тромбоемболію легеневої артерії.

Етіологія. Закупорка легеневої артерії може відбуватися тромбом, краплями жиру кісткового мозку, повітрям, паразитами (аскаридами). Найчастіше ТЕЛА зустрічається при наступних захворюваннях: флебітах і тромбофлебітах нижніх (рідше верхніх) кінцівок, вен малого тазу; новоутвореннях різних органів; серцево-судинних захворюваннях з вираженою кардіомегалією, великими порожнинами лівого і правого шлуночків (мітральний стеноз, ішемічна хвороба серця [ІХС], ІМ, дилатаційна кардіоміопатія, дифузні міокардити, інфекційний ендокардит, фібриляція передсердь, хронічна серцева недостатність тощо); парадоксальній тромбоемболії із лівого в правий шлуночок при дефекті міжшлуночкової перетинки; хірургічних операціях, тривалій іммобілізації кінцівок, травмах.

Патогенез. У розвитку ТЕЛА до сьогодні актуальною тріада Вірхова, згідно з якою при цьому захворюванні відбувається сповільнення кровотоку, ураження ендотелію судин і підвищення згортання крові [1,6,7]. Згідно з сучасними уявленнями, у розвитку ТЕЛА мають значення такі патогенетичні ланки: активація згортання крові, підвищення агрегації тромбоцитів, зниження фібринолізу; плазмова ланка – зниження синтезу плазміну, антитромбіну III, ендогенних антикоагулянтів; підвищення активності інгібіторів плазміногена; судинна ланка – ураження ендотелію судин, збільшення

синтезу вазоконстрикторів (тромбоксану, ендотеліну, норадреналіну, ангіотензину II), зменшення вазодилатуючої функції судин (синтезу оксиду азоту, простагліну). Однак провідним фактором розвитку гемодинамічних розладів при ТЕЛА є механічна обструкція легеневого артеріального русла, що призводить до різкого підвищення тиску в легеневій артерії з розвитком артеріальної гіпоксемії та дихальної недостатності. Збільшення судинного опору та підвищення тиску в легеневій артерії призводить до розвитку гострого легеневого серця та правошлуночкової недостатності.

Клініка та діагностика. Основні задачі: необхідність підтвердити наявність ТЕЛА, тому що деякі методи лікування її агресивні та без об'єктивної необхідності небажані; визначення локалізації тромбоемболів у легеневих судинах; оцінка об'ємемболічного ураження судинного русла та вираженості гемодинамічних порушень з метою визначення лікувальної тактики; визначення локалізації місця виникнення тромбів з метою запобігання рецидивів. Важкість діагностики ТЕЛА робить необхідним ведення таких хворих в спеціалізованих стаціонарах. Дослідження розділяються на 2 групи – обов'язкові та за показами. До обов'язкових (проводяться без винятку всім хворим з підозрою на ТЕЛА) належать: визначення газового вмісту крові, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної порожнини, ехокардіографія, перфузійна пульмоноскінтіграфія, ультразвукова доплерографія магістральних вен нижніх кінцівок. Обстеження за показами включають: ангіопульмонографію, визначення тиску в прaviх відділах серця, флебографію. У роботі було проаналізовано результати комплексного обстеження 126 пацієнтів як хірургічного, так і терапевтичного профілю, у віці від 23 до 89 років (середній вік 58 років) з них 48 жінок і 78 чоловіків з підозрою на ТЕЛА. Анамнестичні дані свідчили про повторне епізоди ТЕЛА у 6 пацієнтів, у решти 120 чоловік ТЕЛА була запідозрена по клінічній картині.

Клінічні критерії діагностики синдромів ТЕЛА. Больовий синдром спостерігався у всіх без виключенням випадках і характеризується болем у грудній клітці, який посилювався під час глибокого вдиху та покашлювання. Це було пов'язано з розвитком інфаркт-пневмонії та асептичного запалення плевральних листків. Біль міг бути інтенсивним, ірадіювати в міжлопатковий простір у результаті гострого розширення легеневої артерії, ішемії легеневої тканини або подразнень нервових закінчень у перикарді. Синдром гострої дихальної недостатності у хворих характеризувався раптовим виникненням експіраторної задишки, ціанозу, бронхоспазму. На можливість масивного ураження судин малого кола кровообігу вказув розвиток ціанозу обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Раптово виниклий ціаноз у поєднанні з задишкою, тахікардією та болем в грудній клітці є достовірною ознакою ТЕЛА. Синдром гострої судинної недостатності, що виникає в результаті рефлекторного падіння АТ у великому колі кровообігу та зменшення надходження крові в ЛШ через різке підвищення тиску в малому колі кровообігу спостерігався у 73 (58 %) випадках.

Синдром гострої правошлуночкової недостатності супроводжується розвитком гострого легеневого серця в результаті рефлекторного спазму судин легень і різкого підвищення діастолічного тиску, що призводить до перенапруги ПШ, зниження його скоротливої здатності [1]. Синдром гострого порушення ритму серця спостерігався у 23 випадках та супроводжувався виникненням синусової тахікардії (17 випадків), екстрасистолії (3 випадки), блокади правої ніжки пучка Гіса (3 випадки), та був зумовлений гіпоксією

міокарда та перевантаженням ПШ. Церебральний синдром характеризується психомоторним збудженням, менінгіальними та вогнищевими симптомами, судомами, та спостерігався нами у 123 випадках (97,6 %). Абдомінальний синдром у 16 випадках характеризувався болем у ділянці печінки, нудотою, блювотою, метеоризмом. Лихоманковий синдром у 21 випадку характеризувався підвищенням температури тіла на початку захворювання до субфебрильних цифр, інколи – фебрильних.

Діагностичні критерії різних форм ТЕЛА. Зверхмасивна (блискавична) форма продовжується кілька хвилин, супроводжується швидким зростанням задишки (частота дихання [ЧД] – 45-50/хв), тахікардії (ЧСС – 140-150/хв), теплою ціанозу, падінням АТ до нуля і розвитком смерті. Масивна форма (головних гілок) протікає гостро впродовж десятка хвилин, характеризується задишкою (ЧД – 40-45/хв), серцебиттям (ЧСС – 130-140/хв), дифузним ціанозом, болем в грудній клітці та за грудиною, страхом смерті. Немасивна (середніх гілок) характеризується задишкою (ЧД – 25-35/хв), серцебиттям (ЧСС – 100-130/хв), зниженням рівня АТ до 80/60 мм рт. ст., кашлем, кровохарканням і розвитком інфаркт-пневмонії через 48 годин після початку розвитку ТЕЛА. ТЕЛА дрібних гілок легеневої артерії супроводжується раптовою задишкою (ЧД – 30-35/хв), серцебиттям (ЧСС – 90-100/хв), інколи короткочасною артеріальною гіпотензією і втратою свідомості, що може призвести до розвитку хронічного легеневого серця.

Критерії діагностики за допоміжними методами дослідження

1. В аналізі крові – лейкоцитоз із можливим зсувом лейкоцитарної формули вліво, збільшена швидкість осідання еритроцитів, еозинофілія, лімфопенія, відносний моноцитоз.

2. Рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ-3) (рідко ЛДГ-1) збільшений, білірубін у крові підвищений. Підвищення рівня тропонінів у крові супроводжується значним збільшенням лікарняної летальності (44% проти 3% у хворих без підвищення вмісту тропоніну).

3. Визначення в крові методом ELISA D-димеру, одного з продуктів розпаду фібриногену та фібрину внаслідок активації фібринолізу (в нормі складає 0,5 мкг/мл крові), який є сприятливим показником і дозволяє виключити немасивну ТЕЛА на першому етапі дослідження в 99%. Але його збільшення не підвищує достовірність діагнозу захворювання. Останнім часом одним із найбільш цінних із точки зору діагностики тромбозу методом вважається визначення у крові вмісту D-димерів. Серед досліджених нами пацієнтів достовірно підвищення D-димеру спостерігалось у 119 випадках.

4. Плевральна рідина, частіше геморагічна, має ознаки запалення.

5. Критерії ЕКГ-дослідження: раптове зміщення електричної осі серця вправо, ознаки гіпертрофії ПШ; негативний зубець Т і зміщення сегменту ST, а інколи неспостійний зубець Q в III- і aVF-відведеннях з швидкою динамікою; синусова тахікардія, екстрасистолія, блокада правої ніжки пучка Гіса; P-pulmonale: високий гостроверхий зубець P в III- і aVF-відведеннях.

6. Рентгенологічні критерії: збіднення судинного малюнка легень (патогномонічний симптом), збільшення прозорості легень (симптом Вестермарка); деформація або збільшення одного з коренів легень; вибухання конуса легеневої артерії; розширення серця за рахунок ПШ; при інфаркті легень – конусоподібна тінь, яка направлена верхівкою до кореня легень; високе стояння діафрагми на стороні ураження.

7. Критерії ЕхоКГ-дослідження: ознаки перевантаження правого шлуночка, симптоми Мак-Коннела та «60/60» (ці симптоми вважають більш специфічними для ТЕЛА).

Відсутність ознак перевантаження правого шлуночка у хворих у стані шоку або при вираженій артеріальній гіпотензії практично виключає ТЕЛА як причину нестабільної гемодинаміки.

Про наявність ознаки «60/60» говорять, коли час прискорення потоку в стовбурі легеневої артерії становить < 60 мс при градієнті регургітації на тристулковому клапані ≤ 60 мм рт.ст.

Симптом Мак-Коннела включає нормокінез та/або гіперкінез верхівкового сегмента вільної стінки правого шлуночка за наявності гіпо-/акінезії інших його відділів.

8. Пульмоноскінтиграфія вважається достатньо інформативним діагностичним тестом при підозрі на ТЕЛА. Принцип методу заснований на внутрішньовенному введенні мічених технецієм-99 макроагрегатів альбуміну, які, осідаючи у дрібних легневих капілярах, дозволяють оцінити перфузію легень на клітинному рівні. При обструкції гілок легеневої артерії мічені частинки надходять в них не будуть, ці ділянки на відповідних зображеннях залишаться «холодними». Пульмоноскінтиграфія на гамма-камері ГСК-301 «Тамара» з використанням макроальбумону міченого Тс99м у чотирьох стандартних проєкціях нами була проведена 103 пацієнтам. Ознаки ураження були виявлені у 78 хворих. У 25 пацієнтів результат пульмоноскінтиграфії був негативний. При негативних результатах скінтиграфії у пацієнтів із низькою ймовірністю ТЕЛА можна виключити діагноз тромбоемболії. Позитивні результати сканування у пацієнтів із високою ймовірністю ТЕЛА підтверджують діагноз, проте в пацієнтів із низькою вірогідністю ТЕЛА для підтвердження діагнозу може виникати необхідність у додаткових методах обстеження.

9. Критерії комп'ютерної томографії (КТ) легень. Останнім часом у діагностиці ТЕЛА широко застосовується СКТ з внутрішньовенним введенням рентген-контрастного препарату (КТ-ангіографія). Порівняно з ангіопульмонографією виконання КТ за методикою проведення та затратами є більш простим, а за інформативністю — принаймні не поступається селективній ангіопульмонографії. Чутливість та специфічність односпіральної КТ становлять близько 70 та 90 % відповідно, проте впровадження в клінічну практику мультиспіральної КТ (МСКТ) із високою просторовою і часовою розподільною здатністю та якісним артеріальним заповненням дозволило підвищити ці значення до 83 та 96 % (за даними дослідження PLOPED II), вивішивши МСКТ-ангіографію на рівень методу вибору для відображення легеневого артеріального русла при підозрі на ТЕЛА. При цьому легеневі артерії візуалізуються до найвіддаленіших дистальних ділянок судинного русла. Негативний результат МСКТ необхідно оцінювати з урахуванням клінічної ймовірності діагнозу. Так, у хворих із низькою та помірною клінічною вірогідністю ТЕЛА (за шкалою Wells) відсутність ознак ТЕЛА на МСКТ дозволяє виключити діагноз. У той же час для пацієнтів із високою клінічною ймовірністю негативний результат МСКТ виключає ТЕЛА лише з вірогідністю 60 % [2,6]. 86 пацієнтам була виконана МСКТ-ангіопульмонографія. МСКТ проводилася на 2-зрізовому спіральному комп'ютерному томографі. Контрастний препарат в об'ємі 100 мл вводили болюсно в кубітальну вену. Дані

МСКТ-ангіопульмонографії співставлялись з результатами рентгенографії органів грудної порожнини (n = 86). Для пошуку джерела емболії і оцінки легеневої гіпертензії виконували ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок (n = 30) і ехокардіографію (n = 82). ТЕЛА була підтверджена на МСКТ у 39 пацієнтів (45,3 %). За нозологічними формами захворювання ТЕЛА найчастіше ускладнювала тромбози глибоких вен (47%), ІХС з порушенням ритму серця (29%), з вадами серця (10%), в післяопераційному періоді (8%), з ХОЗЛ (6%).

10. 5 пацієнтам виконувалась селективна ангіопульмонографія. У 4 діагноз тромбоемболії легеневої артерії був підтверджений, у 1 випадку ознак тромбоемболії виявлено не було.

Критерії селективної ангіопульмонографії: збільшення діаметра легеневої артерії; повна або часткова оклюзія артерії, відсутність контрастування судин легені на стороні ураження; «розлитий» або «плямистий» характер контрастування судин; дефекти наповнення в судині за наявності поодиноких тромбів; деформація легеневого малюнка у вигляді розширення чи звивистості; зміни сегментарних або дольових судин при множинному ураженні дрібних гілок.

Висновки. Необхідно відзначити, що рівень діагностики ТЕЛА в умовах стаціонару й амбулаторно-поліклінічної мережі за кордоном і в Україні залишається ще достатньо низьким. У значній кількості спостережень серед причин неправильної клінічної діагностики переважають такі об'єктивні причини, як тяжкий стан хворих, короткочасне перебування в стаціонарі, а в умовах поліклінік – пізнє звернення пацієнтів за медичною допомогою. Серед суб'єктивних причин неправильної діагностики хвороб органів дихання переважають недообстеження пацієнтів, неврахування анамнезу захворювання, помилки, зумовлені рентгенологічним обстеженням органів грудної клітки. Покращення клінічної діагностики тромбоемболії легеневої артерії можливе за рахунок зменшення частки суб'єктивних причин неправильного розпізнавання та суворого виконання всіх необхідних методів дослідження пацієнтів з підозрою на це важке та підступне в плані діагностики захворювання з урахуванням наявності обов'язкових досліджень та досліджень за показами.

Література

1. Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 5-22.
2. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниця, стандарти діагностики та лікування. – Вінниця: ДП ДКФ, 2006. – 706 с.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю: Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128.
4. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо гострої тромбоемболії легеневої артерії // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5-6 (11-12). – С. 107-111.
5. Кемпл І.А., Феннерти А., Миллер А. Руководство Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочной артерии // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 19-41.
6. Кохлер Г.П. Тромбоемболия легеневої артерії // Внутрішня медицина. – 2007. – № 4. – С. 82-90.
7. Аншелевич Ю. В., Сорокина Т. А. Тромбоэмболия легочной артерии // Рижский МИ. - Рига: Зинатне, 1983. - 183 с.

Ю. В. Грабовський

**Тромбоемболія легочної артерії: основи діагностики
згідно рекомендаціям доказательної медицини**Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев,

Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

Вступлення. Тромбоемболія легочної артерії – закупорка артеріального русла легких тромбом (или эмболом), в результате чего перекрывается кровообращение легочной паренхимы.**Цель.** Комплексное обобщение этиологических факторов возникновения, патогенеза развития тромбоемболии легочной артерии, роли и места клинических и инструментальных методов исследований при обследовании пациентов с подозрением на тромбоемболию легочной артерии.**Результаты.** Установлено, что существуют обязательные методы исследований, которые дают возможность с большой вероятностью подтвердить либо опровергнуть диагноз тромбоемболии и должны проводится всем пациентам с подозрением на ТЭЛА (определение газового состава крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной полости, пульмоносцинтиграфия, МСКТ-ангиопульмонография, ультразвуковая доплерография магистральных вен нижних конечностей) и исследования, проводимые по показаниям, которые дают возможность уточнить диагноз в сомнительных и трудных случаях (ангиопульмонография, определение давления в правых отделах сердца, флебография).**Ключевые слова:** тромбоемболія легочної артерії; тромбофлебит; пульмоносцинтиграфия; доплерография; D-димер.*Yu. Hrabovskyi***Pulmonary embolism: basic diagnosis by evidence-based
medicine recommendations**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,
Mechnikov Dnepropetrovsk Regional Hospital**Introduction.** Pulmonary embolism is a blockage of the pulmonary arterial bed by thrombus or embolus resulting in blocked blood flow in lung parenchyma.**Aim.** The goal was a comprehensive generalization of etiological factors of occurrence and pathogenesis of pulmonary embolism, the role and place of clinical and instrumental examination of patients with suspected pulmonary embolism.**Results.** It has been established that there are mandatory methods (blood gas determination, electrocardiography, radiography of the chest, lung scintigraphy, MSCT-angiography, Doppler ultrasound of the main veins of the lower extremities) that allow likely confirmation or rejection thromboembolism diagnosis and studies conducted by indications that enable accurate diagnosis in doubtful and difficult cases (angiography, evaluation of pressure in the right heart, phlebography). They are advisable for all patients with suspected pulmonary embolism.**Key words:** pulmonary embolism; tromboflebitis; pulmoscintigraphia, Doppler sonography; D-dimer.**Відомості про автора:***Грабовський Юрій Володимирович* - заочний аспірант кафедри радіології НМАПО імені П. Л. Шупика, асистент кафедри онкології та медичної радіології ДМА. Лікар радіонуклідної діагностики відділення радіонуклідної діагностики та терапії КЗ "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова".