

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А.В. Богуш¹, Ю.Д. Бричкин², А.Ю. Сморгалов², Е.В. Сандалкин¹,

¹ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород,

²ФГКОУ ВО «Институт федеральной службы безопасности Российской Федерации г. Нижний Новгород»

Сандалкин Евгений Васильевич – e-mail: sandaliki-1984@mail.ru

Дата поступления
15.06.2017

В статье проводится сравнительный анализ влияния ингаляционных и внутривенных простагландинов на течение послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу острой тромбоэмболии легочной артерии. Исследование выполнено у 49 больных, которые были разделены на три группы: первая группа – 15 больных, получавших ингаляции илопроста (Вентавис, Байер Фарма АГ, Германия); вторая – 16 пациентов, получавших внутривенно алпростадил (Вазапостан, UCB Pharma GmbH, Германия); третья – 18 больных, получавших стандартную послеоперационную интенсивную терапию. Применение простагландинов после операции легочной тромбэктомии обеспечивало более эффективный уровень коррекции резидуальной легочной гипертензии по сравнению со стандартным протоколом интенсивной терапии. Эффективность применения ингаляционной формы (Илопрост) выше по сравнению с внутривенной (Алпростадил) и сопровождается более быстрой нормализацией уровня давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления, более высоким индексом оксигенации после операции и более ранним прекращением ИВЛ.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия легочной артерии, резидуальная легочная гипертензия, илопрост, алпростадил.

The article compares the effect of inhaled and intravenous prostaglandins on postoperative period in patients who were operated for acute pulmonary embolism. 49 patients were included in the study and were divided into three groups: the first group – 15 patients who received inhalations of iloprost (Ventavis, Bayer Pharma AG, Germany); the second – 16 patients who received intravenously alprostadil (Vazaprostan, UCB Pharma GmbH, Germany); the third – 18 patients who received standard postoperative intensive care. The use of prostaglandins after pulmonary thrombectomy provided a more effective level of correction for residual pulmonary hypertension compared with the standard protocol of intensive care. The effectiveness of the inhalation form (Iloprost) is higher than that of the intravenous (Alprostadil), and is accompanied by faster normalization of the pulmonary artery pressure level, pulmonary vascular resistance, a higher oxygenation index after the operation, and an earlier cessation of mechanical ventilation.

Key words: acute pulmonary thromboembolism, residual pulmonary hypertension, iloprost, alprostadil.

Введение

Одним из основных осложнений ближайшего послеоперационного периода у пациентов, перенесших операции по поводу острой массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), является резидуальная легочная гипертензия [1, 2]. Она является результатом наличия остаточного тромботического материала, расположенного в дистальных отделах легочной артерии (ЛА), и обструктивного легочного синдрома, обусловленного попаданием воздуха в легочный кровоток при легочной эмболэктомии [3]. Большой экспериментальный и клинический материал показывает, что воздушная эмболия ЛА вызывает освобождение эндотелиальных цитокинов, повреждающих и окклюдизирующих микрососуды с последующим развитием легочной гипертензии, отеком легких и повреждением легочной паренхимы [4]. Для профилактики и лечения данного осложнения был предложен ряд как перфузионных [5], так и медикаментозных [6, 7] методов. Известно, что при легочной гипертензии снижен

уровень простаглицлицины, что приводит к неадекватной продукции вазодилатора простаглицлина I. Это является обоснованием для использования простаглицлицинов в качестве патогенетической терапии больных легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Известно применение внутривенных и ингаляционных форм простаглицлицинов, которые используют для контроля легочного артериального давления (ЛАД) в схемах длительной терапии хронических больных с идиопатической или вторичной формой легочной гипертензии [8]. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют данные об эффективности применения ингаляционной формы препарата в комплексе интенсивной терапии после операций по поводу ТЭЛА.

Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния ингаляционных и внутривенных простаглицлицинов на течение послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу тромбоэмболии легочной артерии.

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая характеристика оперированных пациентов

Параметры	I группа	II группа	III группа	p
Возраст (M±m), лет	52,5±3,8	50,4±3,5	52,1±3,0	0,687
Пол (%): женский мужской	40% 60%	31,3% 68,7%	38,9% 60,1%	0,856 0,821
Сопутствующая патология (количество больных):				
ИБС	3	4	7	0,454
Артериальная гипертензия	4	5	8	0,531
ОНМК	0	1	0	0,349
ХОБЛ	2	4	3	0,685
Сахарный диабет II типа	2	1	3	0,644
Ожирение	6	7	9	0,842
Онкология	0	1	1	0,628

ТАБЛИЦА 2.
Тяжесть дооперационного состояния больных

Симптомы	I группа	II группа	III группа	p
ОДН, чел.	12	16	16	0,182
Инфаркт-пневмония, чел.	2	1	3	0,569
Респираторная поддержка (NIV), чел.	2	1	5	0,221
ОССН, чел.	9	10	15	0,269
Нарушения ритма, чел.	2	1	2	0,799
Инотропная поддержка, чел.	9	9	13	0,598
Шкала АРАСНЕ II, количество баллов	20,8±0,8	20,1±0,6	19,9±0,4	0,486
Шкала SAPS II, количество баллов	46,5±3,4	45,7±3,0	42,9±3,3	0,861

ТАБЛИЦА 3.
Динамика показателей ЭхоКГ у больных трех групп

Показатель	I группа	II группа	III группа
ФВ ЛЖ (%): до операции, 3-и сутки после операции	52,9±1,5 54,6±1,8	50,4±0,9 52,3±1,2	51,2±2,1 51,9±1,7
ИКДО ЛЖ (мл/м ²): до операции, 3-и сутки после операции	34,1±2,1 37,9±4,8*	33,7±2,3 35,6±5,1	34,3±2,6 36,1±6,4
Степень ТН до операции, 3-и сутки после операции	3,0±0,2 1,3±0,5*	3,0±0,1 1,8±0,6*	3,0±0,1 1,8±0,6*
ДЛА (пиковое) до операции, 3-и сутки после операции	68,9±6,1 36,9±4,3*	69,6±3,7 40,4±4,9*	68,1±4,8 46,7±5,3*

Примечание: *p<0,05 – достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом.

ТАБЛИЦА 4.
Данные о состоянии пациентов при выписке из стационара

Показатель	I группа	II группа	III группа	p
Одышка (баллы по шкале Борга)	1,3±0,4	2,4±0,3	2,8±1,2	0,035
Резидуальная ЛГ, чел.	1	5	7	0,099
I ФК NYHA, чел.	6	4	3	0,314
II ФК NYHA, чел.	8	10	11	0,855
III ФК NYHA, чел.	1	2	4	0,432

Материал и методы

Исследование выполнено у 49 больных, оперированных по поводу острой массивной ТЭЛА в период с 2010 по 2015 год в ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» г. Нижнего Новгорода. Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу были включены 15 больных, получавших ингаляции илопроста (Вентавис, Байер Фарма АГ, Германия); во вторую – 16 пациентов, получавших внутривенно аллпростадил (Вазапостан, UCB Pharma GmbH, Германия); в третью – 18 больных, получавших стандартную послеоперационную интенсивную терапию. Критериями включения в группы было наличие острой массивной ТЭЛА с исходным систолическим давлением в легочной артерии выше 50 мм рт. ст. Критериями исключения из группы послужили: наличие ишемической болезни сердца и кровотечение в послеоперационном периоде.

Илопрост вводился ингаляционно через небулайзер дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции легких (Drager, Германия). После перевода пациента на спонтанное дыхание ингаляции проводились через компрессорный небулайзер (Omron) в дозе 5 мкг за один сеанс. Первая ингаляция – в течение первого часа после перевода из операционной, далее – каждые 3 часа. Продолжительность введения – 3,1±1,9 суток.

Аллпростадил вводился в виде постоянной инфузии в легочную артерию, которую начинали в течение первого часа после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии в дозе 0,02 мкг/кг/мин. Продолжительность введения – 2,8±0,8 суток.

Клиническая характеристика оперированных пациентов представлена в таблице 1. Необходимо отметить, что 8,2% больных было старше 70 лет. В группах не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту пациентов, а также по сопутствующей патологии. Известно, что 24,5% всех больных поступили в специализированный кардиохирургический стационар в 1-е сутки после эпизода ТЭЛА, 71,4% больных – в течение двое суток после начала заболевания, и лишь 28,6% пациентов поступили в клинику в течение 10 суток с момента тромбозмболии ЛА. У 6,1% больных была диагностирована рецидивирующая ТЭЛА, а у 14,3% пациентов операции предшествовала тромболитическая терапия. Тяжесть дооперационного состояния больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 2. Так, от 80% (1-я группа) до 100% (2-я группа) пациентов имели клинические признаки острой дыхательной недостаточности, 12,2% всех пациентов были оперированы на фоне инфаркт-пневмонии, 69,4% имели симптомы острой сердечной недостаточности, у 10,2% были отмечены различные нарушения ритма сердца. Расчетный риск летального исхода по используемым шкалам составлял от 32 до 48%.

Предоперационная интенсивная терапия не проводилась у 30,6% больных в связи с тем, что больные экстренно поступали в стационар и после обследования переводились непосредственно в операционную, минуя ОРИТ. Всем поступившим в ОРИТ пациентам проводился мониторинг ЭКГ, инвазивного АД, ЦВД, SpO₂, исследовались: кислотно-основное состояние и газы крови, уровень электролитов, гемоглобин, гематокрит, состояние свертывающей

системы крови. Всем пациентам проводилась оксигенотерапия увлажненным кислородом в объеме 6–10 литров/мин, у 16,3% возникла необходимость в проведении респираторной (неинвазивной) поддержки дыхания. Инотропная стимуляция миокарда в связи с ОССН проводилась 32,7% пациентов. 12,2% больных в качестве предоперационной подготовки для профилактики рецидива ТЭЛА проводилась имплантация кава-фильтра в связи с наличием флотирующего тромба в нижних конечностях. Средний срок ожидания операции составил $3,4 \pm 0,8$ ч. 100% больных были оперированы в первые сутки поступления в стационар. Всем больным была выполнена легочная эмболэктомия в условиях искусственного кровообращения прямым методом из выбранных, в соответствии с топикой участков поражения легочной артерии с использованием окончатого зажима и корнцангов с различными углами изгиба рабочей части под контролем зрения, с помощью отсоса и катетерами Фогарти 2-5 Fr. По показаниям выполнялась ревизия правого предсердия и правого желудочка. Длительность искусственного кровообращения составила $36,3 \pm 3,2$ мин. У 84,8% больных операция выполнялась без пережатия аорты.

После поступления из операционной на фоне стандартно проводимой схемы интенсивной терапии всем больным проводилась постановка катетера Swan-Ganz с позиционированием кончика катетера в легочной артерии. Проводилось стартовое измерение показателей центральной гемодинамики, затем – мониторинг ЛАД. В отсутствие признаков кровотечения начиналось введение простагландинов больным первой и второй групп по указанным методикам. Пациент находился на ИВЛ до момента адекватного пробуждения и восстановления спонтанного дыхания с возможно более ранней экстубацией. Всем пациентам проводилось адекватное обезболивание наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, антибактериальная и антикоагулянтная терапии. Контроль состояния пациента обеспечивал инвазивный мониторинг давления в легочной артерии, кроме этого, рассчитывали легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) по формуле $(ДЛА - ДЗЛА) \times 80 / СВ$, за нормальные цифры ЛСС принимали значения 50–150 дин \times с \times см⁻⁵. Рассчитывали индекс оксигенации по формуле $pO_2 \text{ арт} / FiO_2$. За нормальные значения индекса оксигенации принимали данные не ниже 300. Эхокардиографическое исследование с вычислением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индекса конечного диастолического объема левого желудочка (ИКДО ЛЖ), пикового давления в легочной артерии (ДЛА) и степени трехстворчатой недостаточности (ТН) проводили до операции и на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Excel 2003, Биостатистика (Vers. 4.03) и Statistica-6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики.

Результаты исследования

Данные динамики систолического давления в легочной артерии после операции у больных трех групп представлены на рис. 1. Пациенты во всех трех группах исходно имели высокую легочную гипертензию с систолическим давлением в ЛА выше 50 мм рт. ст. В первой группе паци-

ентов было отмечено достоверное снижение систолического давления в ЛА в среднем в 2 раза (по сравнению с исходным) через 72 часа после операции. При выписке из стационара у пациентов 1-й группы было выявлено, что давление в легочной артерии продолжало снижаться и находилось на верхней границе нормальных показателей (25 мм рт. ст.). Во второй группе больных было отмечено снижение систолического давления в ЛА на 50% от исходного уровня на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Однако, при выписке из стационара оно сохранялось таким же, как и через 72 часа после оперативного вмешательства. В третьей группе было отмечено снижение систолического давления в ЛА на 30% от исходного через 72 часа после операции. На момент

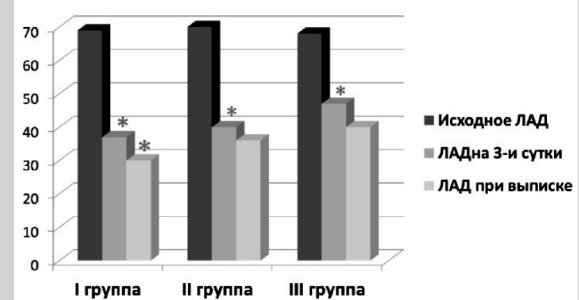


РИС. 1.
Динамика систолического давления в легочной артерии у больных трех групп после операции.

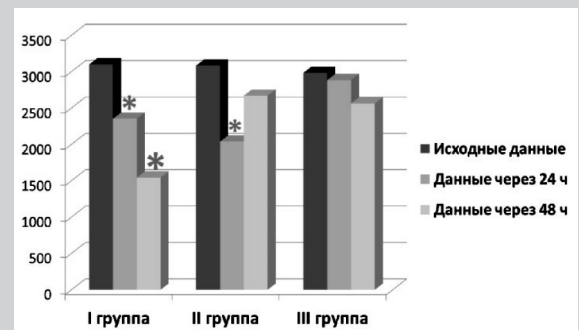


РИС. 2.
Изменения легочного сосудистого сопротивления у больных трех групп.

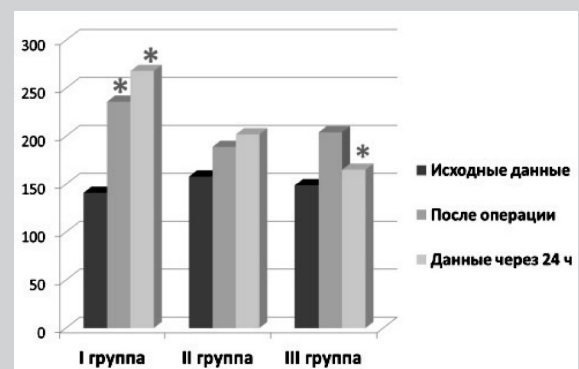


РИС. 3.
Динамика индекса оксигенации после операции у больных трех групп.

выписки оно сохранялось повышенным и составляло 35% от исходного уровня.

Изменения легочного сосудистого сопротивления представлены на рис. 2. Во всех трех группах исходное ЛСС составляло около $3000 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, что было в 20 раз выше нормальных значений. В первой группе было отмечено снижение ЛСС на 25% от исходных показателей в течение 24 часов после оперативного вмешательства. На вторые сутки снижение ЛСС сохранялось и составляло 50% от исходных значений. Во второй группе было отмечено снижение ЛСС на 35% от исходных значений в течение 24 часов после операции. К концу вторых суток снижение ЛСС составляло лишь 15% (от исходных показателей). В третьей группе к концу первых суток не отмечено достоверного изменения данного показателя и оно было близко к исходным значениям. К концу вторых суток отмечено снижение ЛСС на 10–15% от исходных значений.

Данные динамики индекса оксигенации после операции у больных трех групп представлены на рис. 3. Было выявлено, что во всех трех группах исходный индекс оксигенации был низким и составлял от 120 до 150, что было более чем на 50% ниже нормальных значений. В первой группе пациентов после оперативного вмешательства и ингаляции Илопроста отмечалось возрастание индекса оксигенации в среднем на 40%. К концу первых суток отмечен дальнейший рост индекса оксигенации до 260 ± 21 . Во второй группе после начала внутривенной инфузии Алпростадила было отмечено достоверное возрастание показателя (на 14,5%) по сравнению с исходным уровнем. К концу первых 24 часов также отмечено увеличение показателя до 200 ± 18 . В третьей группе после оперативного вмешательства отмечено увеличение индекса оксигенации с 148 ± 19 до 200 ± 21 , но к концу первых суток исследуемый показатель снизился до 160 ± 11 .

Данные изменения основных эхокардиографических показателей представлены в таблице 3. Не отмечено достоверной разницы в изменении ФВ ЛЖ как до-, так и в послеоперационном периоде у пациентов всех трех исследуемых групп. При исследовании ИКДО ЛЖ отмечено достоверное увеличение показателя на третьи сутки в первой группе, где проводилась терапия Илопростом, при отсутствии достоверных изменений ИКДО ЛЖ у пациентов 2-й и 3-й групп. Было выявлено достоверное снижение степени недостаточности на трехстворчатом клапане с 3-й степени до 1–2-й степени у пациентов всех исследуемых групп. У пациентов всех трех групп исходно отмечалась высокая легочная гипертензия с максимальным пиковым давлением ЛА выше 65 мм рт. ст. После тромбоэмбоэктомии отмечено достоверное снижение данного показателя во всех группах пациентов, однако наиболее выраженное снижение отмечено в первой группе пациентов.

Средние сроки послеоперационной ИВЛ были достоверно ниже ($p=0,021$) и составили: в 1-й группе $3,5 \pm 1,8$ ч, во 2-й группе – $5,6 \pm 3,4$ ч и в третьей – $6,1 \pm 3,8$ ч.

Госпитальная летальность составила в первой и второй группах 0% (летальных исходов не было), в третьей группе – 5,6% (погиб один пациент). Причиной смерти больного явились послеоперационный медиастинит, сепсис и полиорганная недостаточность.

Состояние пациентов на момент выписки из стационара оценивалось на основании наличия одышки (баллы по

шкале Борга), по наличию резидуальной легочной гипертензии и оценке функционального состояния пациента по классификации NYHA. Данные приведены в таблице 4. Необходимо отметить, что у пациентов 1-й группы была отмечена наименьшая выраженность одышки ($1,3 \pm 0,4$ балла по шкале Борга). Резидуальная легочная гипертензия сохранилась у одного пациента (6,7%) в первой группе, у пяти больных (31,2%) во второй группе и у семи пациентов (38,9%) третьей группы. Большинство пациентов первой и второй групп (93,3% и 87,5% соответственно) были отнесены к I–II функциональному классу NYHA.

Обсуждение

Лечение острой массивной тромбоэмболии легочной артерии представляет собой серьезную и актуальную проблему современной медицины. Применение консервативных методов зачастую неэффективно, т. к. поступление больных в соответствующие отделения стационаров в большинстве случаев отсроченное и сопряжено с развитием хронической легочной гипертензии, которая приводит к быстрой инвалидизации и летальному исходу от острой сердечной недостаточности. Развитие хирургических методов ограничивается высокой частотой интра- и послеоперационных осложнений, вызывает сомнения радикальность тромбоэмбоэктомии, т. к. доступными являются только крупные ветви легочной артерии. Многие клиники отказываются от использования хирургических методов, считая, что это «операция отчаяния» [9, 10, 11]. Тем не менее, легочная эмбоэктомия в настоящее время широко используется как альтернативный метод лечения для острой массивной ТЭЛА [12, 13, 14]. Одним из основных осложнений ближайшего послеоперационного периода у пациентов, перенесших операции по поводу острой массивной ТЭЛА, является резидуальная легочная гипертензия [1, 2]. Она, как правило, обусловлена наличием остаточного тромботического материала, расположенного в дистальных отделах ЛА, и обструктивного легочного синдрома, обусловленного попаданием воздуха в легочный кровоток при легочной эмбоэктомии [3]. Попадание воздуха в дистальные ветви легочной артерии вызывает увеличение диаметра сосудов, которые остаются открытыми за счет эластичной паренхимы легких. По окончании искусственного кровообращения и восстановления нормального кровотока попавший в кровоток воздух перемещается в дистальные ветви легочной артерии, где формируются микропузырьки, вызывающие обструкцию микроциркуляции. Обструкция микроциркуляции прогрессирует благодаря наличию периферических тромбов между воздушными пузырьками и альвеоло-капиллярным барьером. Эта тромботическая обструкция, в свою очередь, препятствует воздуху достичь альвеол, где он мог быть рассеян. Тяжесть обструктивного синдрома зависит от количества «завлекаемого» воздуха, который, в свою очередь, зависит от отношения между объемом воздуха, попавшего в артериальную легочную систему, и способностью легких рассеивать его через альвеолы. Это делает более уязвимыми пациентов с комбинацией ряда негативных факторов: массивная воздушная эмболия, периферическая миграция тромботического материала, правожелудочковая недостаточность, и критическое дооперационное состояние [15,

16]. Для профилактики развития обструктивного синдрома было предложено применение ретроградной перфузии легких [5, 17], которая позволяет не только удалить периферически расположенные тромбозомболы, но и попавший в легочную артерию воздух. Послеоперационная интенсивная терапия, как правило, включает применение внутривенных простагландинов [6], применение ингаляционной формы – илопроста (Вентавис, Байер Фарма АГ, Германия) – в данной группе пациентов приводится нами впервые.

При указанном режиме ингаляций препарата было отмечено достоверное снижение систолического давления в ЛА в среднем в 2 раза (по сравнению с исходным) через 72 часа после операции. При выписке из стационара давление в легочной артерии находилось в пределах нормальных значений (25 мм рт. ст.). Эффективность была выше, чем при внутривенном введении простагландинов, которые обеспечивали снижение ЛАД лишь на 50% от исходного уровня на 3-и сутки после оперативного вмешательства, а при выписке из стационара оно сохранялось на этом же уровне. Аналогичные изменения отмечены и в изменениях ЛСС. Так, при ингаляционном пути введения простагландинов было отмечено снижение ЛСС: в течение 1-х суток – на 25% от исходных показателей; в течение 2-х суток – на 50% от исходных значений. При внутривенной терапии простагландинами было отмечено снижение ЛСС: в течение 1-х суток – на 35% от исходных значений; в течение 2-х суток – лишь на 15% от исходных показателей. Ингаляции Илопроста приводили к более выраженному возрастанию индекса оксигенации (в среднем на 40%) по сравнению с внутривенной инфузией Алпростадил (в среднем на 14,5%). Необходимо отметить и достоверное сокращение сроков послеоперационной ИВЛ, которые в первой группе составили $3,5 \pm 1,8$ ч, во 2-й группе – $5,6 \pm 3,4$ ч. При выписке из стационара у пациентов 1-й группы была отмечена наименьшая выраженность одышки ($1,3 \pm 0,4$ балла по шкале Борга). Резидуальная легочная гипертензия сохранилась у одного пациента (6,7%) в 1-й группе, у пяти больных (31,2%) во 2-й группе и у семи пациентов (38,9%) 3-й группы.

Таким образом, применение ингаляционной формы простагландинов после операций по поводу острой массивной ТЭЛА было более эффективным как по сравнению с внутривенной формой, так и по сравнению со стандартным протоколом интенсивной терапии. Эффективность проявилась в более быстрой нормализации уровня ЛАД, ЛСС, более высоком индексе оксигенации после операции и более раннем прекращении ИВЛ.

Заключение

Применение простагландинов после операции легочной тромбэктомии обеспечивает более эффективный уровень коррекции резидуальной легочной гипертензии по сравнению со стандартным протоколом интенсивной терапии. Эффективность применения ингаляционной формы (Илопрост) выше по сравнению с внутривенной (Алпростадил) и сопровождается более быстрой нормализацией уровня давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления, более высоким индексом оксигенации после операции и более ранним прекращением ИВЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев А.П., Дерябин Р.А., Немирова С.В., Пичугин В.В., Бокарев И.Н. Сравнительная оценка эффективности лечения больных тромбозомболиями легочных артерий у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 7. С. 544-548.
Medvedev A.P., Deryabin R.A., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Bok arev I.N. Sravnitel'naya ocenka ehffektivnosti lecheniya bol'nyh tromboehmboliyami legochnyh arterij u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskaya medicina. 2016. T. 94. № 7. S. 544-548.
2. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Иванов Л.Н., Калинина М.Л. Острая тромбозомболия легочных артерий: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2013. 90 с.
Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Ivanov L.N., Kalinina M.L. Ostraya tromboehmboliya legochnyh arterij: klinika, diagnostika, lechenie: uchebnoe posobie. N. Novgorod: Izd-vo NizGMA, 2013. 90 s.
3. Spagnolo S., Grasso M.A., Tesler U.F. Retrograde pulmonary perfusion improves results in pulmonary embolectomy for massive pulmonary embolism. *Tex Heart Inst J.* 2006. Vol. 33 (4). P. 473-476.
4. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Бодашков М.В. Перфузионные технологии при хирургическом лечении острой тромбозомболии легочной артерии. В книге: Неотложная кардиохирургия: актуальные и нерешенные вопросы. Коллективная монография. Н. Новгород. 2015. С. 95-109.
Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Bodashkov M.V. Perfuzionnyye tekhnologii pri hirurgicheskom lechenii ostroj tromboehmbolii legochnoj arterii. V knige: Neotlozhnaya kardiohirurgiya: aktual'nye i nereshennyye voprosy. Kollektivnaya monografiya. N. Novgorod. 2015. S. 95-109.
5. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Медведев А.П., Пичугина М.В., Журко С.А. Новая перфузионная технология при хирургическом лечении острой тромбозомболии легочной артерии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012. № 3. Т. 3. С. 59-63.
Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Medvedev A.P., Pichugina M.V., Zhurko S.A. Novaya perfuzionnaya tekhnologiya pri hirurgicheskom lechenii ostroj tromboehmbolii legochnoj arterii. Byulleten' NCCSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2012. № 3. T. 3. S. 59-63.
6. Гончарова Н.С., Казымлы А.В., Наймушин А.В., Моисеева О.М. Анализ медикаментозной терапии у больных с легочной артериальной гипертензией по данным регистра ФЦСКЭ. Трансляционная медицина. 2013. № 4 (21). С. 77-85.
Goncharova N.S., Kazymly A.V., Najmushin A.V., Moiseeva O.M. Analiz medikamentoznoj terapii u bol'nyh s legochnoj arterial'noj gipertenziej po dannym registra FCSKEH. Translyacionnaya medicina. 2013. № 4 (21). S. 77-85.
7. Баутин А.Е., Яковлев А.С., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Федотов П.А. и др. Выбор вазодилатора малого круга для выполнения теста на обратимость легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 3. С. 43-47.
Bautin A.E., Yakovlev A.S., Dacenko S.V., Tashkhanov D.M., Fedotov P.A. i dr. Vybor vazodilatatora malogo kruga dlya vypolneniya testa na obratimost' legochnoj gipertenzii u kandidatov na transplantaciyu serdca. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. 2014. № 3. S. 43-47.
8. Яковлев А.С., Баутин А.Е., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Федотов П.А. и др. Влияние ингаляционной формы илопроста на гемодинамику пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с систолической дисфункцией левого желудочка. Трансляционная медицина. 2014. № 2 (27). С. 67-71.
Yakovlev A.S., Bautin A.E., Dacenko S.V., Tashkhanov D.M., Fedotov P.A. i dr. Vliyanie ingyalyacionnoj formy iloprost na gemodinamiku pacientov s legochnoj gipertenziej, associirovannoj s sistolicheskoy disfunkciej levogo zheludochka. Translyacionnaya medicina. 2014. № 2 (27). S. 67-71.
9. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Широкова О.Р., Соболев Ю.А. и др. Открытая эмболектомия в лечении массивной тромбозомболии легочных артерий. Медицинский альманах. 2013. № 4 (28). С. 57-60.
Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Shirokova O.R., Sobolev Yu.A. i dr. Otkrytaya ehmboliktomiya v lechenii massivnoj tromboehmbolii legochnyh arterij. Medicinskij al'manah. 2013. № 4 (28). S. 57-60.
10. Medvedev A., Pichugin V., Nemirova S., Demarin O., Shumakov I. Surgical treatment of pulmonary thromboembolism: indications and results. *Journal 'Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery'. Abstracts 27 Annual Meeting of the EACTS, Vienna, Austria, October 5-9. 2013. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 120.*

11. Загайнов В.Е., Медведев А.П., Айвазян С.А., Серегин А.А., Пичугин В.В. и др. Хирургическое лечение тромбоза легочной артерии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 11. С. 63-66.

Zagajnov V.E., Medvedev A.P., Ajvaz'yan S.A., Seregin A.A., Pichugin V.V. i dr. Hirurgicheskoe lechenie tromboehmbolii legochnoj arterii. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2013. № 11. S. 63-66.

12. De Gregorio M.A., Gimeno M.J., Mainar A., Herrera M., Tobio R. et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol. 2002. Vol. 13 (2 Pt 1). P. 163-169.

13. Ohteki H., Norita H., Sakai M., Narita Y. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1997. Vol. 63. P. 1584-1586.

14. Thistlethwaite P.A., Madani M., Jamieson S.W. Pulmonary thromboendarterectomy surgery. Cardiol Clin. 2004. Vol. 22 (3). P. 467-478.

15. Wang D., Li M.H., Hsu K., Shen C.Y., Chen H.L., Lin Y.C. Air embolism-induced lung injury in isolated rat lungs. J Appl Physiol. 1992. Vol. 72. P. 1235-1242.

16. Huang K.L., Lin Y.C. Activation of complement and neutrophils increases vascular permeability during air embolism. Aviat Space Environ Med. 1997. Vol. 68. P. 300-305.

17. Zarrabi K., Mollazadeh R., Ostovan M.A., Ardekani A.R.A. Retrograde pulmonary embolectomy in 11 patients. Ann Thorac Surg. 2008. Vol. 85. P. 1471-1472.

