



© Ю.В.ОВЧИННИКОВ, М.В.ЗЕЛЕНОВ, 2017
УДК 616.131-005.617-07-08

Принципы диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии

ОВЧИННИКОВ Ю.В., доктор медицинских наук, полковник медицинской службы
(ovchinnikov.munkc@mail.ru)¹
ЗЕЛЕНОВ М.В., майор медицинской службы²

¹Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва; ²Центральный военный клинический госпиталь им. П.В.Мандрыка, Москва

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает 3-е место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельные клинические симптомы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для верификации ТЭЛА. В целях ее диагностики используются шкалы клинической вероятности. Стратификация риска определяется наличием клинических маркеров, маркёров дисфункции правого желудочка и маркёров повреждения миокарда. Подходы к диагностике и лечению ТЭЛА основаны на уровнях риска. При подозрении на ТЭЛА лечение должно быть начато немедленно, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза. ТЭЛА, осложненная шоком и гипотонией, является абсолютным показанием к проведению тромболитической терапии. По данным авторов, эффективность и безопасность проуракиназы оказалась сопоставимой с эффективностью и безопасностью алтеплазы по клиническим и инструментальным критериям. Эффективность алтеплазы выше, чем проуракиназы, при коротком анамнезе массивной ТЭЛА (<3 сут), тогда как при длительных сроках ТЭЛА (>3 сут) проуракиназа имеет преимущества перед алтеплазой. С целью предупреждения повторных венозных тромбоэмболий пациентам должны быть назначены непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина K) или ингибитор фактора Xa пероральный антикоагулянт ривароксабан.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, факторы риска, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, тромболитическая терапия, проуракиназа, алтеплаза.

Ovchinnikov Yu.V., Zelenov M.V. – Principles for diagnosis and treatment of pulmonary embolism. Pulmonary embolism takes the third place in cardiovascular mortality structure. Separate clinical symptoms don't have adequate sensibility and specificity for pulmonary embolism verification. For pulmonary embolism diagnosis are usually used clinical probability scales. Clinical markers, pulmonary ventricle dysfunction markers, and myocardial injury markers determine risk stratification. Methods for diagnosis and treatment of pulmonary embolism are based on risk levels. In case of suspected pulmonary embolism the treatment should be prescribed immediately without waiting for diagnosis approval. Pulmonary embolism accompanied with shock and hypotension is an absolute thrombolytic therapy indication. According to data, provided by authors, efficacy and safety of prourokinase appeared to be as effective and safe as alteplase according to clinical and instrumental criteria. Alteplase effectiveness is higher than prourokinase in case of short anamnesis (<3 days), while in case of long anamnesis (>3 days) proukinase has the advantage of alteplase. To prevent repeated venous thromboembolism should be prescribed indirect anticoagulant (Vitamin K antagonist) or factor Xa inhibitor oral inticoagulant rivaroxaban.

Ключевые слова: pulmonary embolism, risk factors, cardiovascular mortality, thrombolytic therapy, prourokinase, alteplase.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из распространенных и тяжелых осложнений многих заболеваний, послеоперационного и послеродового периода, неблагоприятно влияющих на их течение и исход. Несмотря на значительный прогресс в современной медицине, ТЭЛА остается серьезной проблемой здравоохранения с высоким уровнем заболеваемости, смертности и материальных затрат. ТЭЛА занимает третье место в ряду наиболее частых причин смерти

от сердечно-сосудистых заболеваний, второе – внезапной смерти и является наиболее частой причиной госпитальной летальности [17].

В более чем 90% случаев ТЭЛА развивается как грозное осложнение *тромбоза глубоких вен* (ТГВ) нижних конечностей. Это обстоятельство позволило рассматривать ТГВ и ТЭЛА как проявления одного и того же заболевания – венозной тромбоэмболии или *венозных тромбоэмбологических осложнений* (ВТЭО) [5, 6].



Эпидемиология. По данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), частота ТЭЛА достигает 100–200 случаев на 100 000 населения [12]. Из-за неспецифичности проявлений и сложностей в диагностике достоверные статистические данные по заболеваемости ТЭЛА в России отсутствуют. Современных статистических данных о прижизненной диагностике ТЭЛА среди военнослужащих нет, в связи с тем, что ТЭЛА рассматривается как осложнение ТГВ, сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических и других заболеваний. По данным патологоанатомической службы Министерства обороны РФ, непосредственной причиной смерти ТЭЛА явилась в 2012 г. в 7,5% летальных исходов, в 2013 г. – в 5,6%, в 2014 г. – в 6,7%, в 2015 г. – в 8,1% случаев, в основном среди военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, и пенсионеров Минобороны. Помимо этого, актуальность проблемы ТЭЛА для медицинской службы ВС РФ обусловлена значительным ростом факторов риска ТГВ у военнослужащих по контракту, а также значительным увеличением ТГВ (в несколько раз) у пенсионеров МО РФ.

В 90-х гг. ХХ в. в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко под руководством В.Б.Яковleva проведена большая работа по изучению проблемы ТЭЛА и пути ее решения в многопрофильном клиническом стационаре. Было показано, что ТЭЛА является нередким осложнением различных по этиологии заболеваний. В структуре заболеваний, осложнившихся развитием ТЭЛА, наибольший удельный вес составляют злокачественные новообразования (29,9%), сердечно-сосудистые (28,8%) и цереброваскулярные (26,6%) заболевания.

Основными факторами, предрасполагающими к развитию ТЭЛА, являлись: вынужденная гиподинамия больных (45,4%), застойная недостаточность кровообращения (40,2%), перенесенный в прошлом тромбофлебит нижних конечностей (28,9%), различные хирургические вмешательства (20,3%). Наиболее часто ТЭЛА как осложнение возникало среди госпитализированных больных пожилого и старческого возраста при церебро-

васкулярной патологии и злокачественных новообразованиях. Значительное число летальных случаев от ТЭЛА остается нераспознанными и диагностируется только на аутопсии. По данным патологоанатомических исследований, распространность ТЭЛА у умерших пациентов в лечебных учреждениях составляет 8,5–15,3%. На основании данной работы были предложены алгоритмы и методики, которые значительно улучшили профилактику, диагностику, лечение ТЭЛА в условиях многопрофильного стационара и позволили достигнуть снижения летальности этого грозного осложнения [7].

По данным иностранных авторов, также большинство случаев ТЭЛА возникает в стационарах, при этом 50–70% клинически значимых и 70–80% фатальных ТЭЛА приходится на долю терапевтических пациентов [8, 11]. Смертность при этой патологии достигает 30%, однако своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют снизить этот показатель до 2–8% [12].

Этиология. Основной причиной ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей (85%), значительно реже (3,4%) источник ТЭЛА локализуется в верхней полой вене и ее притоках, а также правых полостях сердца. В остальных случаях источник эмболии установить не удается [7]. Наиболее эмболоопасными являются флотирующие тромбы, которые прикрепляются к стенке вены лишь частично, в зоне основания, и свободно колеблются в просвете сосуда с током крови. Любое изменение венозного давления – физическое усилие, переход из горизонтального положения в вертикальное, ходьба, дефекация и т. п. – может привести к отрыву и дислокации тромба в артерии легких.

С 2014 г. в рекомендациях ЕОК в качестве мощных факторов риска (ФР) впервые указываются госпитализация по поводу декомпенсации ХСН и фибрилляции/трепетания предсердий, а также острого инфаркта миокарда в течение последних 3 мес (табл. 1). Наличие в анамнезе ВТЭ также обозначается как мощный ФР (в прежних рекомендациях, 2008 г., рассматривался как умеренный ФР) [16].



Выявлен ряд новых факторов умеренного риска ТЭЛА. Это аутоиммунные заболевания, переливание крови, применение эритропоэтинов, операция экстракорпорального оплодотворения, инфекционные заболевания (в первую очередь пневмония, инфекции МВП,

ВИЧ-инфекция), воспалительные заболевания кишечника, тромбоз поверхностных вен. Кроме того, идентифицированы новые факторы низкого риска ТЭЛА: сахарный диабет, артериальная гипертензия, период, предшествующий родам [12].

Таблица 1

**Вероятность ВТЭО при различных предрасполагающих факторах
(Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению
и профилактике ВТЭО, 2015)**

Высокий риск (вероятность ВТЭО повышена более чем в 10 раз)	<ul style="list-style-type: none"> – Перелом шейки бедренной кости/костей нижней конечности; – госпитализация по поводу ХСН III–IV ФК, фибрилляции/трепетания предсердий в течение 3 мес; – протезирование тазобедренного/коленного сустава; – тяжелая травма; – травма спинного мозга; – ОИМ в течение 3 мес; – ВТЭ в анамнезе
Средний риск (вероятность ВТЭО повышена более чем в 2–9 раз)	<ul style="list-style-type: none"> – Артроскопическая операция коленного сустава; – аутоиммунное заболевание; – переливание крови; – центральный венозный катетер; – химиотерапия злокачественной опухоли; – застойная ХСН/ДН; – применение эритропоэтинов; – заместительная гормональная терапия; – ЭКО; – инфекции (пневмония, инфекции МВП, ВИЧ); – воспалительные заболевания кишечника; – злокачественная опухоль (особенно метастазирующая); – применение пероральных контрацептивических препаратов; – послеродовый период; – тромбоз поверхностных вен; – тромбофилия
Низкий риск (вероятность ВТЭО повышена менее чем в 2 раза)	<ul style="list-style-type: none"> – постельный режим более 3 дней; – сахарный диабет; – артериальная гипертензия; – длительное пребывание в положении сидя (самолет/автомобиль); – пожилой возраст; – лапароскопическая операция; – ожирение; – беременность; – варикозное расширение вен

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ДН – дыхательная недостаточность; МВП – мочевыводящие пути.



Патогенез. Тромбы из глубоких вен нижних конечностей и вен таза с током крови попадают в правое предсердие, затем в правый желудочек, где происходит их фрагментация. Из правого желудочка тромбы перемещаются в малый круг кровообращения. Массивная легочная эмболия сопровождается повышением давления в легочной артерии, это приводит к увеличению общего сосудистого сопротивления в легких. Возникают перегрузка правого желудочка, падение сердечного выброса и развитие острой сердечной недостаточности.

Клиническая картина. Клиническая манифестация ТЭЛА зависит от величины тромба и уровня поражения легочного русла, а также индивидуальных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. При закупорке крупным эмболом легочного ствола, правой и левой главных легочных артерий возможно развитие тяжелых гемодинамических нарушений, вплоть до шока и остановки кровообращения. Мелкие тромбы мигрируют дистальнее, вызывая различной степени выраженности респираторные и гемодинамические расстройства, а впоследствии – инфаркты легочной ткани и вторичную пневмонию. Более чем в половине случаев ТЭЛА про-

текает бессимптомно, однако даже при наличии клинической симптоматики проявления этого осложнения весьма вариабельны, что существенно затрудняет постановку диагноза [1].

Наиболее часто наблюдающиеся симптомы ТЭЛА отражены в табл. 2. Однако классические признаки ТЭЛА, такие как внезапное появление одышки, болей в грудной клетке и гипоксемии, в последнее время встречаются относительно редко. Зачастую клиника проявляется разнообразными признаками, которые могут симулировать другую патологию или маскироваться симптоматикой основного заболевания.

В связи с неспецифичностью клинических данных и результатов обычных исследований в диагностическом процессе рекомендации ЕОК подчеркивают необходимость применения одного из алгоритмов оценки клинической вероятности ТЭЛА [10, 14]. В настоящее время, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений применяют упрощенные версии алгоритма Wells и пересмотренного Женевского алгоритма (табл. 3). В отличие от оригинальных версий в упрощенных алгоритмах каждый

Таблица 2

Наиболее часто наблюдающиеся симптомы ТЭЛА, %

Признак	ЕОК, 2014 г.	Яковлев В.Б., 1994 г.
Одышка	80	86
Боль в грудной клетке по типу плеврита	52	34–58
Боль за грудиной	12	31,4
Кашель	20	17,8
Кровохарканье	11	17,8
Синкопэ	19	41,5
Тахипноэ ≥20 в минуту	70	86,4
Тахикардия ≥100 в минуту	26	80,5
Признаки тромбоза глубоких вен	15	36,34
Лихорадка ≥38,5 °C	7	43,2
Цианоз	11	29,7



показатель оценивается 1 баллом, а также предложена бинарная трактовка результатов (для Женевского алгоритма: 0–3 балла – низкая, >3 баллов – высокая вероятность ТЭЛА).

Предложенные упрощенные алгоритмы клинической картины удобнее использовать в реальной клинической практике. Следует отметить, что данные шкалы демонстрируют приблизительно одинаковую чувствительность в случаях низкой и умеренной вероятности ТЭЛА, однако для выявления больных высокого риска шкала Женевского алгоритма более эффективна.

Предварительная клиническая оценка вероятности ТЭЛА значительно влияет на трактовку результатов дальнейших инструментальных обследований.

Диагностика ТЭЛА предусматривает использование комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования.

При подозрении на ТЭЛА обязательны: электрокардиография; количественное определение концентрации D-димеров

ра в плазме крови; рентгенография грудной клетки; эхокардиография; перфузионно-вентиляционная сцинтиграфия легких, или спиральная компьютерная томография, или ангиопульмография; ультразвуковое исследование магистральных вен ног.

На ЭКГ наиболее типичными признаками являются появление *Q* в III отведении, глубокого *S* в I отведении и отрицательного *T* в III отведении (синдром Мак Дэнина–Уайта), а также блокада правой ножки пучка Гиса. Возможно появление отрицательных симметричных зубцов *T* в отведениях V₁–V₃ (4); подъем *ST* в III, aVF, aVR и V₁–V₃ (4); смещение переходной зоны к левым грудным отведениям. Только у трети пациентов на ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых отделов сердца. У 20% больных с ТЭЛА изменения на ЭКГ отсутствуют.

Лабораторный метод определения D-димера используется для исключения ТЭЛА. Его нормальный уровень в плазме позволяет с точностью до 90% отвергнуть предположение о наличии ТЭЛА

Таблица 3

Упрощенные клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА [6]

Упрощенный Женевский алгоритм		Упрощенный алгоритм Wells	
Показатель	Оценка, баллы	Показатель	Оценка, баллы
Возраст >65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1	Оперативное вмешательство или иммобилизация в течение последних 4 недель	+1
Боль в проекции глубоких вен нижних конечностей при пальпации и односторонний отек	+1		
Операция (перелом) в течение месяца	+1	Онкологический процесс	+1
Онкологический процесс	+1	Альтернативный диагноз менее вероятен	+1
Боль в одной нижней конечности	+1	Гемофтиз	+1
Гемофтиз	+1	Тахикардия >100/мин	+1
ЧСС: – 75–94/мин ≥95/мин	+1 +2	Признаки ТГВ	+1
Вероятность ТЭЛА: – низкая – высокая	0–3 4 и более	Вероятность ТЭЛА: – низкая – высокая	0–1 ≥2



ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

у больных с низкой или средней клинической вероятностью. При высокой клинической вероятности ТЭЛА измерение D-димера не целесообразно, т. к. нормальный результат не исключает ТЭЛА.

На рентгенограмме можно выявить расширение верхней полой вены, увеличение правых отделов сердца, выбухание конуса легочной артерии, высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, дисковидные ателектазы, плевральный выпот, однако все эти симптомы малоспецифичны. Характерным для ТЭЛА является симптом Вестермарка: расширение корня легкого и обеднение легочного рисунка в зоне поражения, но он наблюдается лишь в 5% случаев. Симптом Хемптона – клиновидная тень в легочном поле, основанием обращенная к плевре, является признаком инфаркт-пневмонии, но не является патогномоничным для ТЭЛА. Тем не менее данные рентгенографии имеют значение для исключения пневмонии, пневмоторакса, инфаркта миокарда, перикардита.

Эхокардиография может подтвердить диагноз ТЭЛА и дифференцировать ее с другими острыми заболеваниями сердца. На эхокардиограмме выявляются гипокинезия и дилатация правого желудочка; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; трикуспидальная регургитация; отсутствие или уменьшение респираторного спадения нижней полой вены; дилатация легочной артерии; признаки легочной гипертензии. Описан также признак сохранения подвижности верхушечного сегмента правого желудочка при наличии гипокинезии других его отделов.

Сцинтиграфия информативна в 87% случаев. Она демонстрирует дефекты перфузии эмболического генеза – с четкой очерченностью, треугольной формой и расположением, соответствующим зоне кровоснабжения пораженного сосуда (доля, сегмент). При окклюзии мелких ветвей легочной артерии диагностическая ценность снижается.

Мультиспиральная КТ (МСКТ) с контрастированием сосудов позволяет визуализировать тромбы в легочной артерии, а также изменения легких, обусловленные другими заболеваниями, проявляю-

щимися дефектами перфузии или наполнения. Наличие ТЭЛА является несомненным при выявлении тромбов в сегментарных артериях и более проксимальных ветвях легочной артерии [6].

Ангиопульмография признается «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА, но она является дорогостоящим и небезопасным для жизни пациента методом, поэтому применяется редко. Показанием к ангиопульмографии является расхождение клинических данных и результатов неинвазивных методов исследования. Признаками эмболии при данном исследовании служат «ампутация» сосуда или дефект наполнения в его просвете.

Следует отметить, что визуализирующие методы диагностики должны применяться как можно раньше. Диагноз ТЭЛА устанавливают путем анализа результатов клинического, инструментального и лабораторного исследований.

У пациентов со стабильной и нестабильной гемодинамикой используется различная диагностическая стратегия [6, 12].

Для пациентов высокого риска ЭхоКГ – ключевое исследование в экспресс-диагностике ТЭЛА (рис. 1). С помощью ЭхоКГ проводят дифференциальную диагностику с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой клапанной недостаточностью (или тромбозом протеза), тампонадой перикарда, расслаивающей аневризмой аорты. В случае исключения альтернативных диагнозов ЭхоКГ позволяет подтвердить наличие перегрузки *правого желудочка* (ПЖ) давлением и является основой принятия решения о целесообразности МСКТ/*тромболизиса* (ТЛТ). Отсутствие эхографических признаков перегрузки ПЖ при наличии шока/гипотензии исключает наличие ТЭЛА. В то же время признаки перегрузки ПЖ при клиническом подозрении на ТЭЛА с гипотензией/шоком служат достаточным основанием для начала интенсивной терапии – проведения ТЛТ [15].

Для обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА невысокого риска рекомендуется другой алгоритм (рис. 2). Если клиническая вероятность ТЭЛА



оценивается как низкая или средняя, первичным исследованием является анализ на D-димер. Его уровень может повышаться при злокачественных новообразованиях, пневмонии, инфаркте миокарда, после оперативных вмешательств. Портовое значение уровня D-димера составляет 500 нг/мл, однако у лиц старше 50 лет нормальные уровни могут быть выше. Поэтому в рекомендациях для лиц старше 50 лет используется формула: возраст × 10 нг/мл [2, 6, 12]. Отсутствие повышения уровня D-димера позволяет исключить ТЭЛА/ТГВ при ее низкой и средней клинической вероятности. При высокой вероятности анализ по выявлению D-димера нецелесообразен, т. к. нормальный результат не исключает ТЭЛА, и поэтому сразу проводится

МСКТ-ангиография [16]. Отрицательный результат МСКТ-ангиографии при низкой или средней клинической вероятности исключает ТЭЛА.

Лечение ТЭЛА на этапах медицинской эвакуации

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь. Строгий покой. Больному (при нормальном и повышенном АД) придать полусидячее положение. При артериальной гипотензии: положение лежа с приподнятыми нижними конечностями. Вызвать медицинскую помощь или доставить в медицинское подразделение на носилках. При остановке кровообращения — мероприятия сердечно-легочной реанимации (СЛР).

Этап медицинской эвакуации — медицинский пункт, медицинская рота.

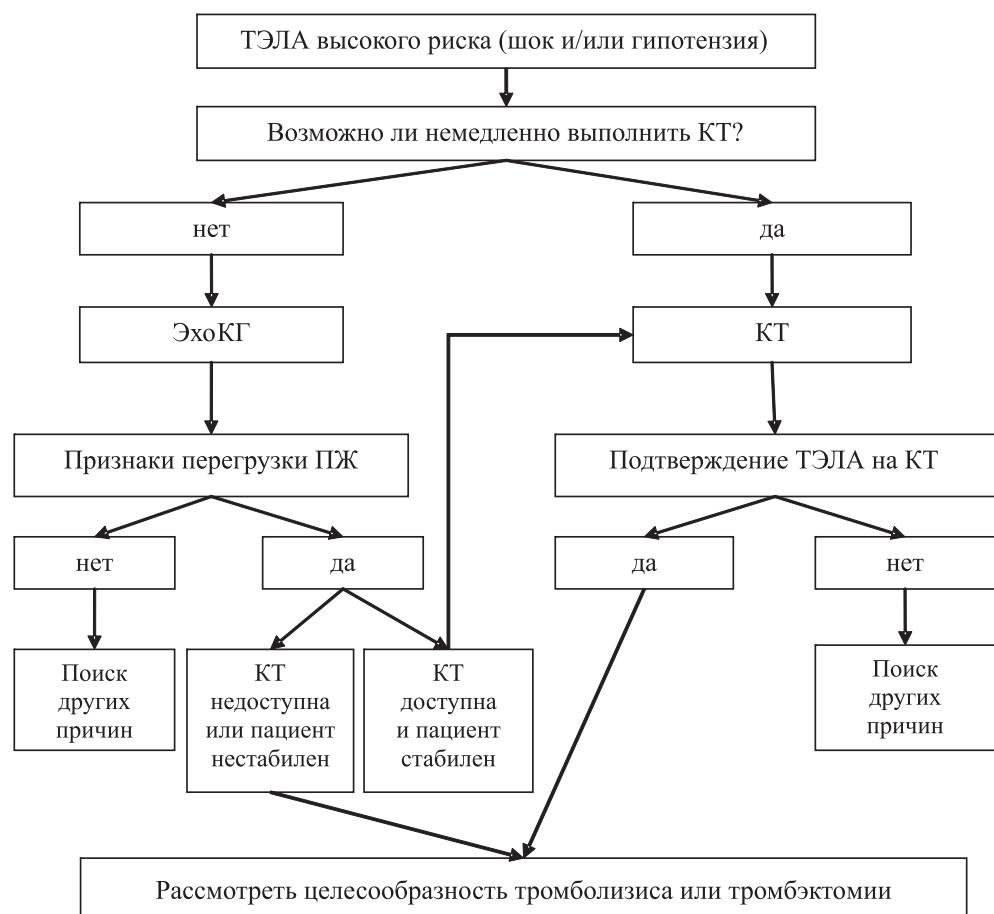


Рис. 1. Алгоритм обследования для ТЭЛА высокого риска [6]



ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

Первичная врачебная медико-санитарная помощь (медицинский пункт, медицинская рота). Оценить вероятность ТЭЛА по клиническим признакам. Измерить АД. Катетеризировать кубитальную вену. Сделать ингаляцию увлажненного кислорода.

Для профилактики прогрессирования правожелудочковой недостаточности необходимо устраниить системную гиповолемию. У нормотензивных больных с подозрением на ТЭЛА вливание следует ограничивать объемом до 500 мл: внутривенное медленное введение 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора натрия хлорида. При признаках системной гипотензии (САД <90 мм рт. ст.) применить внутривенно норэpineфрин (1–2 мл 0,2% раствора в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы).

При вероятной ТЭЛА показано немедленное болюсное внутривенное введение нефракционированного гепарина 5000 ЕД, далее капельно со скоростью 1000–1200 ЕД/ч.

Медицинская эвакуация в отдельный медицинский батальон (омедб), гарнизонный военный госпиталь или ближайшее специализированное лечебное учреждение на носилках санитарным транспортом в сопровождении врача (фельдшера), продолжая проведение мероприятий неотложной помощи.

Этап медицинской эвакуации – отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отдельного медицинского батальона или гарнизонного госпиталя.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь (отдельный медицинский батальон или гарнизонный госпиталь). При нарастании картины шока показано внутривенное введение эпинефрина с начальной скоростью – 1 мкг/мин, при неэффективности в отсутствие побочных эффектов ее можно увеличить до 4 мкг/мин (1 мл 0,1% раствора эпинефрина следует развести в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для получения концентрации 4 мкг/мл).

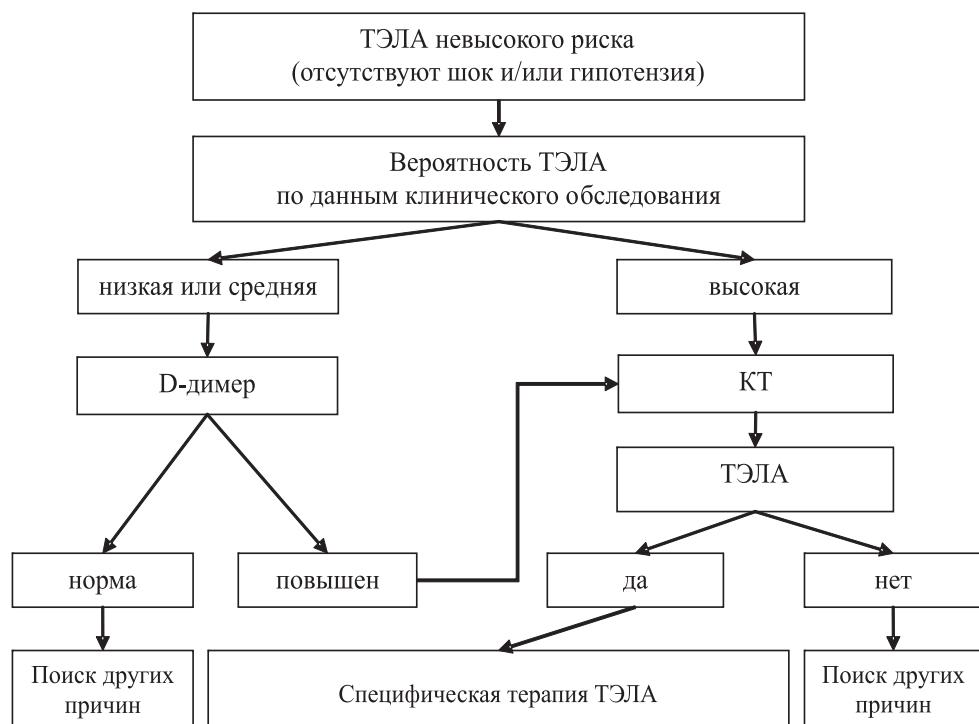


Рис. 2. Алгоритм обследования для ТЭЛА невысокого риска [6]



При развитии признаков бронхоспазма – внутривенное медленное введение 10 мл 2,4% раствора аминофиллина.

При остановке кровообращения – мероприятие СЛР.

Медицинская эвакуация в окружной военный госпиталь или ближайшее специализированное лечебное учреждение: 1) санитарная эвакуация – санитарным транспортом в сопровождении врача, продолжая проведение мероприятий неотложной помощи; 2) санитарно-авиационная эвакуация с использованием модулей медицинских вертолетных (ММВ) или модулей медицинских самолетных (ММС) в сопровождении реанимационной бригады (врача-реаниматолога, медсестры-анестезиста) продолжая реанимационные мероприятия.

Этап медицинской эвакуации – ОРИТ окружного госпиталя или центральной военно-медицинской организации.

Специализированная медицинская помощь (окружной госпиталь), в т. ч. высокотехнологичная (центральная военно-медицинская организация). Патогенетическим подходом к лечению ТЭЛА является восстановление кровотока в системе легочных артерий, достигаемое фармакологическим либо механическим (эмболэктомия) путем. В большинстве случаев выбор осуществляется между двумя режимами антитромботической терапии – антикоагулянтной или тромбolyticкой – и зависит от риска ранней смерти в стационаре или в первые 30 сут после развития ТЭЛА (табл. 4, 5) [6, 12].

Учитывая высокий риск быстрого развития угрожающих жизни осложнений, необходимость агрессивной терапии и тщательного ее клинико-лабораторного контроля, целесообразно все лечебно-диагностические мероприятия у гемодинамически нестабильных больных с подозрением на острую ТЭЛА проводить в отделениях интенсивной терапии. Основными направлениями лечения ТЭЛА являются гемодинамическая и респираторная поддержка, реперфузия (тромболизис или хирургическое удаление эмболов из легочных артерий), антикоагулянтная терапия. При этом стратегия лечения существенно зависит от степени риска.

Лечение ТЭЛА у пациентов невысокого (умеренного или низкого) риска

1. Рутинное использование тромболитической терапии у больных невысокого риска не рекомендовано, но ее целесообразность может быть рассмотрена у некоторых пациентов с умеренным риском. Тромболитическая терапия не показана пациентам с низким риском.

2. Антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно у пациентов с подозрением на ТЭЛА еще в процессе диагностики, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза (табл. 6). На сегодняшний день для умеренного риска одобрено использование нефракционированного гепарина (внутривенно) или низкомолекулярных гепаринов (подкожно), у пациентов низкого риска – низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса (подкожно), или новых оральных непрямых антикоагулянтов [9].

Лечение ТЭЛА у пациентов высокого риска

1. Немедленно должна быть начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином.

2. Для профилактики дальнейшего прогрессирования правожелудочковой недостаточности необходимо устранить системную гипотензию. С этой целью рекомендуются вазопрессорные препараты с положительным инотропным действием. У пациентов с низким сердечным выбросом и нормальным АД могут быть использованы добутамин и допамин.

3. Не рекомендуется агрессивная инфузционная терапия.

4. Пациентам с гипоксемией необходимо проведение оксигенотерапии.

5. При отсутствии противопоказаний у пациентов высокого риска с ТЭЛА, сопровождающейся шоком /или артериальной гипотензией, показана тромболитическая терапия (табл. 7).

6. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, альтернативным методом реперфузии является хирургическая эмболэктомия, в качестве альтернативного метода реперфузии может рассматриваться также чрескожная катетерная эмболэктомия или фрагментация тромба.



ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

Максимальная эффективность тромболизиса — первые 48 ч с начала появления симптомов ТЭЛА. Допускается проведение тромболитической терапии и в течение до 14 дней при сохранении симптомов ТЭЛА.

Следует учитывать, что противопоказания к тромболизису, которые считают

абсолютными при остром инфаркте миокарда, например: хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца, могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

Таблица 4

Версии PESI

Показатель	Оригинальная	Упрощенная
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если >80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	—
Злокачественные новообразования	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хронические болезни легких	+10 баллов	—
Частота пульса ≥110 уд./мин	+20 баллов	1 балл
Систолическое артериальное давление	+30 баллов	1 балл
Частота дыхательных движений >30 в минуту	+20 баллов	—
Температура <36 °C	+20 баллов	—
Измененное психическое состояние	+60 баллов	—
Сатурация оксигемоглобином артериальной крови	+20 баллов	1 балл
Категории риска	<i>I Класс:</i> ≤65 баллов Очень низкий 30-дневный риск смертности (0–1,6%) <i>II Класс:</i> 66–85 баллов Низкий риск смертности (1,7–3,5%)	<i>0 баллов</i> = 30-дневный риск смертности 1% (95% ДИ 0–2,1%)
	<i>III Класс:</i> 86–105 баллов Умеренный риск смертности (3,2–7,1%) <i>IV Класс:</i> 106–125 баллов Высокий риск смертности (4–11,4%) <i>V Класс:</i> >125 баллов Очень высокий риск смертности (10–24,5%)	<i>≥1 балла</i> = 30-дневный риск смертности 10,9% (95% ДИ 8,5–13,2%)

Примечание. PESI = индекс тяжести эмболии легочной артерии.



Таблица 5

Риск-зависимая стратегия ведения пациентов с ТЭЛА

Ранний риск смертности		Параметры риска и индексы			
		Шок или гипотензия	III–V класс по PESI или sPESI >1 ^a	Признаки дисфункции ПЖ ^b	Сердечные лабораторные биомаркёры ^c
Высокий		+	(+)	+	(+)
Промежуточный	Промежуточно-высокий	–	+	Положительны оба	
	Промежуточно-низкий	–	+	Положительно что-то одно (или ни одного) ^d	
Низкий		–	–	Оценка необязательна; если она проведена, оба отрицательные	

Примечания: PESI – индекс тяжести эмболии легочной артерии; sPESI – упрощенный индекс тяжести эмболии легочной артерии (табл. 4); ^aIII–V класс PESI указывает на очень высокий риск смертности в течение 30 дней; sPESI ≥1 балла указывает на высокий риск смертности в течение 30 дней. ^bЭхокардиографические критерии дисфункции ПЖ включают дилатацию ПЖ и/или повышение отношения конечного диастолического диаметра ПЖ/ЛЖ (в большинстве исследований описанное пороговое значение составляло 0,9 или 1,0); гипокинезию свободной стенки ПЖ; повышение скорости струи трикуспидальной регurgитации; или комбинации вышеперечисленных. При компьютерной томографической (КТ) ангиографии (четырехкамерные изображения сердца), дисфункция ПЖ определяется как увеличенное отношение конечных диастолических диаметров ПЖ/ЛЖ (с пороговым значением 0,9 или 1). ^cМаркёры повреждения миокарда (напр., повышенный концентрации сердечных тропонинов I или T в плазме), или сердечной недостаточности в результате дисфункции (правого) желудочка (повышенные концентрации натрийуретических пептидов в плазме). ^dПациентов, относящихся к I–II классу PESI или с оценкой 0 по sPESI, с повышенными уровнями сердечных биомаркёров или признаками дисфункции ПЖ по данным визуализирующих методов также следует классифицировать как относящихся к категории промежуточно-низкого риска. Это может быть отнесено к ситуациям, когда результаты визуализирующих методов или биомаркёров становятся доступными до расчета клинического индекса тяжести.

Таблица 6

Зарегистрированные схемы применения НМГ и фондапаринукса при ТЭЛА

Препарат	Доза	Интервал
Эноксапарин	1 мг/кг	п/к каждые 12 ч
	1,5 мг/кг	п/к один раз в сутки
Далтепарин натрия	100 МЕ/кг	п/к каждые 12 ч
	200 МЕ/кг (max – 18000 МЕ)	п/к один раз в сутки
Надропарин кальция	86 МЕ/кг	п/к каждые 12 ч
	172 МЕ/кг (max – 17100 МЕ)	п/к один раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг)	
	7,5 мг (масса тела 50–100 кг)	
	10 мг (масса тела >100 кг)	п/к один раз в сутки



ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

Нами проведена работа по сравнению эффективности и безопасности тромболитической терапии альтеплазой и проурокиназой. Обследовано 82 пациента с массивной ТЭЛА в возрасте от 20 до 78 лет (средний возраст 55 лет), из них 49 мужчин и 33 женщины. Всем больным, проходившим стационарное лечение в клинике кардиологии, выполнялось комплексное обследование, необходимое для верификации ТЭЛА и включающее определение уровня D-димера, электрокардиографию, ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей, ЭхоКГ, МСКТ-ангиографию.

Оценка результатов МСКТ-ангиографии у пациентов с массивной ТЭЛА проводилась по оригинальной методике, разработанной в НМХЦ им. Н.И.Пирогова [3]. Данная методика не только позволяет оценивать эффективность антикоагулянтной терапии, но и способствует выбору оптимальных режимов ТЛТ и

диагностировать ранние рецидивы ТЭЛА, определяя показания к имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену.

Для стандартизации результатов используется количественной способ оценки степени поражения, основываясь на том, что диагноз ТЭЛА тяжелой степени ставится при поражении более 50% сосудистого русла малого круга кровообращения. Исходя из этого, при перекрытии просвета 10 из 19 сегментарных артерий тромбоэмболию можно считать тяжелой. Уменьшение просвета каждой из сегментарных артерий более чем на 50% мы оценивали в 2 балла, менее 50% – в 1 балл. Таким образом, поражение 10 сегментарных артерий с перекрытием просвета более чем 50% дает общую сумму 20 баллов и ТЭЛА может считаться тяжелой степени по объему поражения. Оценка поражения легочных артерий по баллам в зависимости от локализации тромба приведена в табл. 8.

Таблица 7

Зарегистрированные схемы применения тромболитических средств при ТЭЛА

Стрептокиназа	250 000 МЕ в виде нагрузочной дозы в течение 30 мин, а затем по 100 000 МЕ/ч в течение 12–24 ч. Ускоренная схема – 1,5 млн МЕ в течение 2 ч
Урокиназа	4400 МЕ/кг в виде нагрузочной дозы в течение 10 мин, а затем по 4400 МЕ/кг/ч в течение 12–24 ч. Ускоренная схема – 3 млн МЕ в течение 2 ч
Тканевый активатор плазминогена	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг)

Таблица 8

Расчет поражения легочных артерий по баллам

Локализация тромба	Перекрытие просвета артерии тромботическими массами, %	Баллы	Количество пораженных артерий
Ствол легочной артерии		25	
Главная легочная артерия	>50	20	
	<50	10	
Долевая легочная артерия	>50	7	
	<50	4	
Сегментарная легочная артерия	>50	2	
	<50	1	



В ходе проведенной работы мы выяснили, что по эффективности и безопасности проурокиназа оказалась сопоставимой с альтеплазой по клиническим и инструментальным критериям (рис. 3–6, с. 4 вклейки). Применение альтеплазы позволяет статистически значимо уменьшить количество больных с тахикардией и степень легочной гипертензии, по сравнению с использованием проурокиназы. Эффективность альтеплазы выше, чем проурокиназы при коротком анамнезе массивной ТЭЛА (< 3 сут), тогда как при длительных сроках ТЭЛА (>3 сут) проурокиназа имеет преимущества перед альтеплазой. Частота кровотечений при ТЛТ проурокиназой и альтеплазой у больных с массивной ТЭЛА статистически значимо не отличается [4].

Лечение ТЭЛА высокого риска проводится внутривенной инфузией *неграфционированного гепарина* (НФГ) вне зависимости от того, проводилась тромболитическая терапия или нет. Парентеральная антикоагулянтная терапия (НФГ, низкомолекулярный гепарин –НМГ – или фондапаринукс) назначается не менее 5 сут, до развертывания эффекта варфарина.

Вторичная профилактика ТЭЛА. С целью профилактики повторных тромбоэмболий применяются *оральные антикоагулянты* (ОАК): варфарин, ривароксабан, дабигатран. Варфарин назначается с первых суток ТЭЛА в начальной дозе 5 мг с последующей коррекцией по *международному нормализованному отношению* (МНО). Целевое МНО 2–3. Как альтернатива варфарину после завершения терапии НФГ или НМГ может быть назначен дабигатран 150 мг 2 раза в день. Ривароксабан применяется с самого начала лечения или при переходе с парентерального введения антикоагулянтов в первые 48 ч от его начала: 15 мг дважды в день в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день. Терапия дабигатраном и ривароксабаном не требует контроля МНО.

Для уменьшения риска рецидива ТЭЛА показано длительное использование антикоагулянтов. Средством выбора являются ОАК. Длительность терапии от 3 мес при устранимой причине тромбоэмболии; не менее 3 мес при идиопатической тромбоэмболии и неопределенно долго при рецидивах тромбоэмболии или в случае сохранения факторов риска [6, 11]. У больных с онкологическими заболеваниями в первые 3–6 мес после ТЭЛА показано применение НМГ. В последующем следует продолжить использовать НМГ или перейти на прием ОАК и осуществлять профилактику рецидива ВТЭО либо неопределенно долго, либо, по крайней мере, до излечения рака.

После прекращения приема ОАК назначается аспирин в дозе 100 мг в течение 2–3 лет [13]. Аспирин применяется также в случае идиопатической ТЭЛА и при противопоказаниях к ОАК.

Кава-фильтры рутинно не применяются. Они показаны при противопоказаниях к антикоагулянтам или рецидировании ТЭЛА, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Первичная профилактика ТЭЛА заключается в профилактике ТГВ: ранней активации пациента, гидратации, введении НФГ, НМГ или фондапаринукса, применении компрессионного трикотажа, перемежающейся пневматической компрессии, венозной помпы для стоп.

Таким образом, ТЭЛА является тяжелой патологией, часто приводящей к смерти пациента. Ее диагностика сложна ввиду неспецифичности симптомов, характерных для многих заболеваний сердечно-легочной системы. При подозрении на ТЭЛА лечение должно быть начато немедленно, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза. Применение современных методов лечения позволяет устранить симптомы, предупредить рецидивы заболевания, снизить риск неблагоприятных событий и улучшить качество жизни пациента.



Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В.. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. – 2-е изд. – М.: МИА, 2013. – 512 с.
2. Воробьев Н.М., Панченко Е.П., Доброльский А.Б., Титаева Е.В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоэмбологических осложнений: с чем это связано и что делать? // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – № 16 (4). – С. 34–41.
3. Кузнеценко А.А., Тюрик В.П., Китаев В.М., Линчак Р.М. Значение КТ-ангиографии в диагностике и оценке эффективности лечения тромбоэмболии легочной артерии // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 103–107.
4. Овчинников Ю.В., Линчак Р.М., Зеленов М.В. Сравнительная характеристика альтеплазы и проурокиназы при проведении тромболизиса массивной тромбоэмболии легочной артерии // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 124–127.
5. Решетников Е.А., Иванов А.В., Темerin В.П. Кава-фильтр и пликация бедренной вены в комплексной профилактике тромбоэмболии легочной артерии // Кремлевская медицина. – 2003. – № 1. – С. 25–30.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений / Под ред. А.И.Кириенко // Флебология. – 2015. – № 4. – С. 2–52.
7. Яковлев В.Б. Проблема тромбоэмболии легочной артерии: пути ее решения в многофункциональном клиническом стационаре // Воен.-мед. журн. – 1994. – № 10. – С. 25–32.
8. Alikhan R., Peters F., Wilmott R., Cohen A.T. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57. – P. 1254–1257.
9. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // N. Engl J. Med. – 2012. – Vol. 366 (14). – P. 1287–1297.
10. Gibson N.S., Sohne M., Krup M.J., Tick L.W., Gerdes V.E. et al. Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99, N 1. – P. 229–234.
11. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 1295–1305.
12. 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) // E. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 3033–3080.
13. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F. et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Vol. 141 (2 suppl.). – P. 195–226.
14. Klok F.A., Mos I.C., Nijkeuter M., Righini M., Perrier A. et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168 (19). – P. 2131–2136.
15. Kucher N., Luder C.M., Durnhufer T., Windecker S., Meier B. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24 (4). – P. 366–376.
16. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F. et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Vol. 141 (2 suppl.). – P. 195–226.
17. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galia N. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2276–2315.
18. Wong P., Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism // Phlebology. – 2012. – Vol. 27. – P. 2–11.