

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Белорусское научное общество кардиологов

Национальные рекомендации

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоземболии легочной артерии подготовлены: д.м.н., профессором С.Г. Суджаевой, д.м.н., проф. Ю.П. Островским, канд. мед. наук О.А. Суджаевой, канд. мед. наук Н.А. Казаевой.

Минск, 2010

Данные Национальные рекомендации подготовлены с использованием Европейских рекомендаций ESC Guidelines 2008г. (European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315 doi:10.1093/eurheartj/ehn310), разработанных оперативной группой по вопросам диагностики и лечения острой тромбоэмболии легочной артерии Европейской ассоциации кардиологов (ESC) в составе: Adam Torbicki, Chairperson (Польша)*, Arnaud Perrier (Швейцария), Stavros Konstantinides (Германия), Giancarlo Agnelli (Италия), Nazzareno Galie` (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Frank Bengel (США), Adrian J.B. Brady (Великобритания), Daniel Ferreira (Португалия), Uwe Janssens (Германия), Walter Klepetko (Австрия), Eckhard Mayer (Германия), Martine Remy-Jardin (Франция) и Jean-Pierre Bassand (Франция) и др.

В рекомендациях также использованы данные Международного кооперативного регистра легочной эмболии (ICOPER), североамериканского проспективного исследования по диагностике эмболии легочной артерии (PIOPED), реестра «Лечение и прогноз в исследованиях тромбоэмболии легочной артерии (МАРРЕТ), «Исследования действия урокиназы и стрептокиназы при тромбоэмболии легких» (USPET), исследования CLOT (рандомизированное сравнение НМГ гепарина с пероральной антикоагулянтной терапией для профилактики рецидивов венозных тромбоэмболий у онкологических больных), исследования FAMOS (исследование эффективности и безопасности применения фрагмина у онкологических больных).

Показания к тромбэндартерэктомии определены руководством Американской коллегии торакальных врачей (АССР)

При создании настоящих рекомендаций использован также опыт регионального отделения Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики Всероссийской Ассоциации по тромбозам, гемостазу и патологии сосудов им. А.А.Шмидта – Б.А.Кудряшова, доложенный на научно-практической конференции «Современные лабораторные технологии в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний» (июнь 2006 г., Санкт-Петербург).

Нами предлагается новая клиническая классификация ТЭЛА, основанная на принципах Европейских рекомендаций ESC Guidelines 2008 г.

Ключевые слова: Тромбоэмболия легочной артерии • Венозный тромбоз • Шок • Гипотензия • Боли в груди • Одышка • Сердечная недостаточность • Диагноз • Прогноз • Лечение • Руководства.



**Список сокращений и условных обозначений,
используемых в рекомендациях**

- АВК – антагонист витамина К
 - АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 - ВТЭ – венозная тромбоэмболия
 - ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
 - ДИ – доверительный интервал
 - ДПЖ – дисфункция правого желудочка
 - ИК – искусственное кровообращение
 - КТ – компьютерная томография
 - КУЗИ – компрессионное ультразвуковое исследование вен
 - ЛЖ – левый желудочек
 - МДКТ – многодетекторная компьютерная томография
 - МНО – международное нормализованное отношение
 - МНП – мозговой натрийуретический пептид
 - НПВ – нижняя полая вена
 - НМГ – низкомолекулярный гепарин
 - НФГ – нефракционированный гепарин
 - ОДКТ – одноканальная компьютерная томография
 - ОАК – оральные антикоагулянты
 - ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность
 - ОШ – отношение шансов
 - ППЦ – положительная прогностическая ценность
 - ПЖ – правый желудочек
 - САД – систолическое артериальное давление
 - СИ – сердечный индекс
 - ТГВ – тромбоз глубоких вен
 - ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 - ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 - ЭКГ – электрокардиограмма
 - anti-Xa – активность антифактора-Xa
 - ELISA – фермент-связанный иммуносорбентный анализ
 - ICOPEP – Международный кооперативный регистр легочной эмболии
 - N-проМНП – N-концевой фрагмент проМНП (NT-proBNP)
 - PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальном русле
 - rtPA – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
 - V/Q – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
- сканирование

Введение

Целью национальных рекомендаций является оказание помощи врачам при выборе оптимальных стратегий лечения для типичного пациента, страдающего тромбоэмболией легочной артерии, с учетом влияния на исход, а также соотношения риск/польза конкретного диагностического или терапевтического средства. Руководство не заменяет учебных пособий.

Критерии качества Национальных рекомендаций

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс I	Доказательства и/или общее согласие относительно того, что определенное лечение или процедура является благоприятным (-ой), полезным (-ой) и эффективным (-ой).
Класс II	Противоречивые доказательства и/или расхождения во мнениях относительно полезности/эффективности определенного лечения или процедуры.
Класс IIa	Оценка доказательства/мнения в пользу полезности/эффективности
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени подтверждена доказательством/мнением
Класс III	Доказательства и/или общее согласие относительно того, что определенное лечение или процедура не является полезным (-ой)/эффективным (-ой), а в некоторых случаях может быть и вредным (-ой).

Таблица 2

Уровни доказательства

Уровень доказательства А	Данные, полученные на основании многочисленных рандомизированных клинических исследований* или мета-анализа.
Уровень доказательства В	Данные, полученные на основании одного рандомизированного клинического исследования* или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательства С	Единое мнение экспертов и/или мелких исследований, ретроспективных исследований, регистрации

* – или большие исследования по точности или исходам в случае диагностических тестов или стратегий

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – распространенное неотложное состояние сердечно-сосудистой системы, сопровожда-



ящееся острой, но потенциально обратимой правожелудочковой недостаточностью. Диагностировать ТЭЛА сложно из-за неспецифической клинической картины. Однако, ранняя постановка диагноза имеет принципиальное значение, поскольку немедленное лечение является высокоэффективным. В зависимости от клинической картины первоначальная терапия направлена либо на восстановление кровотока через тромбированные легочные артерии (ЛА) с целью спасения жизни, либо на предотвращение потенциально смертельных ранних рецидивов.

Эпидемиология

ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ) – это две клинические картины венозной тромбоземболии (ВТЭ), имеющие одни и те же предрасполагающие факторы. В большинстве случаев ТЭЛА является последствием ТГВ. Среди пациентов с проксимальным ТГВ примерно у 50% при сканировании легких выявляется ассоциированная ТЭЛА, как правило, клинически асимптомная. Примерно у 70% пациентов с ТЭЛА в случае применения чувствительных методов диагностики можно обнаружить ТГВ в нижних конечностях. Хотя ТГВ и ТЭЛА являются проявлениями одного заболевания, а именно, ВТЭ, однако, ТЭЛА имеет ряд свойств, отличных от ТГВ. Риск смерти, связанный с первоначальным острым эпизодом, либо с рецидивом ТЭЛА, выше у пациентов с ТЭЛА, чем у пациентов с ТГВ. Показатель летальности в острых случаях – от 7 до 11%. Кроме того, эпизоды рецидива ТЭЛА примерно в три раза более вероятны после первичной ТЭЛА, чем после ТГВ (примерно 60% после ТЭЛА, 20% после ТГВ). Распространенность ТЭЛА среди госпитализированных пациентов в США (1979-1999 гг.), составила 0,4%. Хотя диагноз ТЭЛА выставлялся лишь 40-53 на 100.000 человек в год, ежегодная частота возникновения данного заболевания оценивалась в 600.000 случаев. Соответствующие данные по Европе, а также по Беларуси отсутствуют.

Предрасполагающие факторы

Хотя ТЭЛА может возникнуть у пациентов без каких-либо идентифицируемых предрасполагающих факторов, все же один или более из таких факторов, как правило, можно выявить (вторичная ТЭЛА). Доля пациентов с идиопатической ТЭЛА составляет 20%.

ВТЭ в настоящее время рассматривается, как результат взаимодействия между факторами риска, связанными с пациентом, и внешними факторами. Предрасполагающие факторы, связанные с пациентом, как правило, являются постоянными, в то время как внешние предрасполагающие факторы чаще бывают временными (таблица 3).

Таблица 3
Предрасполагающие факторы венозной тромбоземболии

Предрасполагающий фактор	Связанный с пациентом	Внешний
Факторы высокого риска (относительный риск >10)		
Перелом (тазобедренный сустав или бедро)		✓
Эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава		✓
Обширная общая хирургическая операция		✓
Обширная травма		✓
Повреждение спинного мозга		✓
Факторы умеренного риска (относительный риск 2-9)		
Артроскопическая хирургическая операция на коленном суставе		✓
Установка центрального венозного катетера		✓
Химиотерапия	✓	✓
Хроническая сердечная и/или дыхательная недостаточность	✓	
Гормонозаместительная терапия	✓	
Злокачественные новообразования	✓	
Прием оральных контрацептивов	✓	
Паралич	✓	
Беременность/послеродовое состояние		✓
ВТЭ в анамнезе	✓	
Тромбофилия	✓	
Факторы низкого риска (относительный риск <2)		
Постельный режим >3 дней		✓
Ограничение движения в связи с нахождением в положении сидя (например, длительные поездки в автомобиле или авиаперелеты)		✓
Возраст	✓	
Лапароскопическая хирургия (например, холецистэктомия)		✓
Ожирение	✓	
Беременность/послеродовое состояние	✓	
Варикозное расширение вен	✓	



Частота возникновения ВТЭ, как идиопатических, так и вторичных, экспоненциально повышается с возрастом. Средний возраст пациентов с острой ТЭЛА составляет 62 года; примерно 65% пациентов имеют возраст 60 лет и старше. У пациентов старше 80 лет, по сравнению с пациентами моложе 50 лет, частота возникновения данного заболевания в восемь раз выше.

Поскольку ТЭЛА в большинстве случаев является последствием ТГВ, то необходимо рассматривать естественную динамику ВТЭ в целом, а не обращаться отдельно к ТГВ и ТЭЛА. У большинства пациентов с симптоматическим ТГВ выявляются проксимальные тромбы, а в 40-50% случаев данное состояние осложняется ТЭЛА без каких-либо клинических проявлений. Асимптомная ТЭЛА в послеоперационном периоде распространена, в частности, у пациентов с асимптомным ТГВ, у которых не осуществлялась никакая профилактика тромбозов.

ТЭЛА возникает через 3-7 дней после ТГВ, и в течение 1 часа после появления симптомов может оказаться смертельной в 10% случаев, при этом в большинстве случаев с летальным исходом диагноз остается клинически нераспознанным. В 5-10% случаев ТЭЛА проявляется в виде шока или гипотензии, до 50% случаев проходят без шока, но с признаками дисфункции правого желудочка (ДПЖ), что ухудшает прогноз. После ТЭЛА полное исчезновение дефектов перфузии легких происходит примерно у двух третей всех пациентов. Большинство смертей (>90%) возникает у нелеченных пациентов по причине нераспознанной ТЭЛА. Считается, что у пациентов, прошедших курс лечения, случается менее 10% всех смертей при ТЭЛА. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) выявляется у 0,5-5% пациентов с ТЭЛА после лечения.

Частота возникновения рецидивов ВТЭ одинакова вне зависимости от первоначального клинического проявления ВТЭ (ТГВ или ТЭЛА). Однако, она выше у пациентов с идиопатической ВТЭ. Риск ТЭЛА с летальным исходом выше после предыдущего эпизода отдельного ТГВ, что связано с тенденцией повторения первоначального типа проявления ВТЭ в случае последующих рецидивов. Без адекватной антикоагулянтной терапии до 50% пациентов с симптоматическим проксимальным ТГВ или ТЭЛА имеют рецидив тромбоза в течение 3 месяцев. У пациентов с ВТЭ в анамнезе, которые завершили курс антикоагулянтной терапии длительностью не менее 3-12 месяцев, риск ТЭЛА с летальным исходом составляет 0,19-0,49 случаев на 100 пациентов/год, в зависимости от применяемых диагностических критериев.

Патофизиология

Осложнения острой ТЭЛА преимущественно гемодинамические, они проявляются тогда, когда наблюдается обструкция более 30-35% легоч-

ного сосудистого русла. Нетромботические легочные эмболы являются редкостью и имеют другие патофизиологические осложнения и клинические характеристики. Большие эмболы и/или эмболы в большом количестве могут внезапно повысить сопротивление легочных сосудов до такого уровня постнагрузки, с которым правый желудочек (ПЖ) не может справиться. Может наступить внезапная смерть, обычно в форме электромеханической диссоциации. С другой стороны, у пациента может возникнуть обморок и/или системная гипотензия, которая перерастает в шок и заканчивается смертью вследствие острой недостаточности ПЖ. Выбухание межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка (ЛЖ) может привести к уменьшению сердечного индекса (СИ) в результате диастолической дисфункции ЛЖ.

У пациентов с острым эпизодом эмболии, несмотря на правожелудочковую недостаточность, системные сенсоры активируют симпатическую нервную систему. Инотропная и хронотропная стимуляция и механизм Франка – Старлинга приводят к повышению давления в легочной артерии, что способствует восстановлению легочного кровотока состояния покоя, наполнению левого желудочка и ударного объема. Вместе с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы могут стабилизировать системное АД. Это особенно важно, поскольку пониженное давление в аорте может отразиться на коронарной перфузии ПЖ и функции ПЖ.

Вторичная гемодинамическая дестабилизация (в случае возникновения), развивается, как правило, в течение первых 24-48 часов в результате рецидива эмболизации и/или ухудшения функции ПЖ. Обычно это вызывается ранними рецидивами, которые распространены при недиагностированной ВТЭ или неадекватном лечении ВТЭ.

В других случаях компенсаторная инотропная и хронотропная стимуляция могут быть недостаточными для поддержания функции ПЖ в течение длительного периода времени, даже при отсутствии новых эмболических эпизодов. Это может быть связано с потенциально порочной ситуацией - повышенной потребностью миокарда ПЖ в кислороде и пониженным градиентом коронарной перфузии ПЖ. Оба элемента способствуют возникновению ишемии и дисфункции ПЖ и могут спровоцировать состояние замкнутого круга, ведущего к летальному исходу. Предшествующие сердечно-сосудистые заболевания могут повлиять на эффективность лечения или компенсаторный механизм и отрицательно сказаться на прогнозе.

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА, преимущественно, является последствием гемодинамических нарушений. Ряд факторов может спо-



собствовать гипоксии, возникая во время эпизода ТЭЛА. Низкий сердечный выброс приводит к десатурации смешанной венозной крови, поступающей в легочный круг кровообращения. Зоны пониженного кровотока и зоны избыточного кровотока капиллярного ложа, кровоснабжаемые из неокклюзированных сосудов, приводят к вентиляционно-перфузионному несоответствию, способствуя гипоксемии. Примерно у одной трети пациентов сброс крови справа налево через открытое овальное окно, вызванный обратным градиентом давления между правым и левым предсердием, может привести к тяжелой гипоксемии и повышенному риску парадоксальной эмболизации и инсульта.

Меньшие по объему и дистальные эмболы (если они даже не оказывают отрицательного влияния на гемодинамику) могут вызвать появление зон альвеолярного легочного кровотечения, что приводит к кровохарканию, плевриту и к небольшому плевральному выпоту. Такая клиническая картина известна, как «инфаркт легкого». Ее воздействие на газообмен незначительное, за исключением пациентов с предшествующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Диагностика

В настоящих рекомендациях, а также в контексте клинического течения под термином «подтвержденная ТЭЛА» понимается достаточно высокая вероятность ТЭЛА, указывающая на необходимость осуществления специфического для ТЭЛА лечения, а «исключенная ТЭЛА» - это достаточно низкая вероятность ТЭЛА, оправдывающая отказ от специфического для ТЭЛА лечения с допустимо низким риском, несмотря на клиническое подозрение на ТЭЛА. Данные термины не предназначены для абсолютного утверждения о наличии или отсутствии эмболов в русле легочной артерии.

Тяжесть тромбоэмболии легочной артерии

Тяжесть ТЭЛА следует понимать, как индивидуальную оценку риска ранней смерти, связанного с ТЭЛА, а не как анатомический феномен (форму), или распределение внутрелегочных эмболов. *Поэтому в рекомендациях предлагается заменить потенциально вводящие в заблуждение термины «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА на предполагаемый «уровень риска ранней смерти в связи с ТЭЛА».*

ТЭЛА можно разделить на несколько уровней риска ранней смерти (понимается, как риск наступления смерти во время госпитализации или в течение 30 дней) на основании наличия маркеров риска. Для практических целей маркеры, пригодные для стратификации риска при ТЭЛА, можно классифицировать на три группы (таблица 4).

Таблица 4
Основные маркеры, пригодные для стратификации риска при острой тромбоземболии легочной артерии

Клинические маркеры	Шок, гипотензия*
Маркеры дисфункции ПЖ	Дилатация ПЖ, гипокинез или перегрузка давлением на ЭхоКГ Дилатация ПЖ при спиральной компьютерной томографии Повышение BNP или NT-proBNP. Повышенное давление в правых отделах сердца при КПОС
Маркеры поражения миокарда	Повышение уровня сердечных тропонинов Т или I (или H-FABP)**

Примечания: КПОС = катетеризация правых отделов сердца; ПЖ = правый желудочек.

* – определены, как систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст. или падение давления ≥ 40 мм рт.ст. >15 мин, если это не вызвано впервые выявленной аритмией, гиповолемией или сепсисом.

** – H-FABP – белок сердечного типа, связывающий жирные кислоты; новый маркер

Непосредственная клиническая оценка госпитализированных пациентов на наличие или отсутствие клинических маркеров позволяет подразделять состояния на «ТЭЛА с высоким риском» и «ТЭЛА с невысоким риском» (таблица 5). Данную классификацию следует также применять к пациентам с подозрением на ТЭЛА, поскольку она помогает в выборе оптимальной диагностической стратегии и первоначального лечения.

Таблица 5
Стратификация риска в соответствии с ожидаемой частотой наступления ранней смерти в связи с тромбоземболией легочной артерии

Ранний риск смерти в связи с ТЭЛА		Маркеры риска			Особенности лечения
		Клинические	Дисфункция ПЖ (ДПЖ)	Поражение миокарда	
Высокий >15%		+	(+)*	(+)*	Тромболизис или эмболэктомия
Невысокий	Средний 3-15%	-	+	+	Госпитализация
			+	-	
	-		+		
Низкий < 1%		-	-	-	Ранняя выписка или лечение дома

* – при наличии шока или гипотензии нет необходимости подтверждать дисфункцию/повреждение ПЖ для классификации в группу высокого риска наступления ранней смерти в связи с ТЭЛА



ТЭЛА с высоким риском – это неотложное состояние с угрозой для жизни, требующее специфической диагностической и терапевтической стратегии (ранний риск смерти >15%).

ТЭЛА с невысоким риском можно подразделить (по наличию маркеров ДПЖ и/или поражения миокарда) на ТЭЛА со средним риском и ТЭЛА с низким риском. ТЭЛА со средним риском диагностируется в тех случаях, когда, как минимум один маркер ДПЖ или один маркер поражения миокарда оказывается положительным.

ТЭЛА с низким риском диагностируется в тех случаях, когда все исследованные маркеры ДПЖ и поражения миокарда оказываются отрицательными (ранний риск смерти в связи с ТЭЛА <1%).

Основные задачи при обследовании больного с подозрением на ТЭЛА
Оценка риска (риск ранней смерти, связанной с ТЭЛА – во время госпитализации или первые 30 дней)
Оценка клинической вероятности наличия у больного ТЭЛА

Клиническая картина

Оценка клинической вероятности ТЭЛА у конкретного пациента крайне важна при интерпретации результатов диагностических тестов и выборе подходящей диагностической стратегии. В 90% случаев подозрение на ТЭЛА усиливается за счет клинических симптомов, таких, как одышка, боли в груди и обморок, как в отдельности, так и в сочетании. Одышка, учащенное дыхание или боли в груди отмечаются более, чем у 90% пациентов с ТЭЛА. Обморок является редким, но важным проявлением ТЭЛА, поскольку он может указывать на нарушение гемодинамики. В большинстве тяжелых случаев могут иметь место шок и артериальная гипотензия. «Плевритоподобные» боли в груди, как в сочетании с одышкой, так и отдельно, являются одним из наиболее частых проявлений ТЭЛА (таблица 6).

Таблица 6
Распространенность жалоб и симптомов, а также объективных признаков у пациентов с ТЭЛА

Жалобы и симптомы	Частота встречаемости
Одышка	80%
Боли в груди («плевритоподобные»)	52%
Кашель	20%

Обморок	19%
Боли в груди (загрудинные)	12%
Кровохаркание	11%
Объективные признаки	
Тахипноэ (учащенное дыхание) (≥ 20 /мин)	70%
Тахикардия (> 100 /мин)	26%
Признаки ТГВ	15%
Цианоз	11%
Лихорадка ($t > 38,5^{\circ}\text{C}$)	7%

Боль обычно вызвана раздражением плевры, связанным с развитием так называемого «инфаркта легкого»: альвеолярного кровотечения, иногда сопровождающегося кровохарканием. Одна лишь быстро возникающая одышка обычно связана с «центральной» ТЭЛА, приводящей к более выраженным гемодинамическим последствиям, чем синдром «инфаркта легкого». Может возникнуть загрудинная «коронарная» боль, отражающая правожелудочковую ишемию. В отдельных случаях одышка может прогрессировать в течение нескольких недель, диагноз «ТЭЛА» при этом выставляется при отсутствии других классических причин прогрессирующей одышки. У пациентов с предшествующей сердечной недостаточностью или заболеванием легких усиление одышки может быть единственным симптомом, указывающим на ТЭЛА.

Знание предрасполагающих факторов ВТЭ является весьма важным при оценке вероятности ТЭЛА: вероятность возрастает с увеличением количества имеющихся предрасполагающих факторов. Однако, примерно в 30% случаев ТЭЛА возникает при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов (идиопатическая ТЭЛА). Отдельные клинические признаки и симптомы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Данные рентгенографии грудной клетки обычно не специфичны (пластинчатый ателектаз, плевральный выпот или высокое стояние правого или левого купола диафрагмы) или в пределах возрастной нормы. Однако, рентгенография грудной клетки помогает исключить другие причины одышки и болей в груди. ТЭЛА, в целом, связана с гипоксемией, но у 20% пациентов с ТЭЛА определяются нормальное парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) и нормальный альвеолярно-артериальный кислородный градиент [D(A-a)O_2]. Электрокардиографические (ЭКГ) изменения, указывающие на перегрузку ПЖ, такие, как инверсия зубца Т в отведениях V_1-V_4 , QR-форма в отведении V_1 , классический тип $S_1Q_3T_3$, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, могут быть полез-



ными в постановке диагноза, в частности, когда заболевание выявляется впервые. Эти изменения связаны с более тяжелыми формами ТЭЛА и могут быть выявлены при перегрузке правого желудочка любого генеза.

Таким образом, клинические признаки, симптомы и рутинные обследования не позволяют исключить или подтвердить острую ТЭЛА, но повышают вероятность ее наличия.

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Разработан ряд подтвержденных (прошедших внутреннюю и внешнюю валидизацию) правил клинической вероятности ТЭЛА.

Рекомендуются к использованию Канадское правило (Wells и соавторов) и/или Женевское правило (таблица 7).

Таблица 7

Правила клинической вероятности ТЭЛА: шкала Wells и пересмотренная Женевская шкала

Пересмотренная Женевская шкала		Шкала Wells	
Параметр	Баллы	Параметр	Баллы
Предрасполагающие факторы			
Возраст > 65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1,5
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3		
Хирургическая операция или перелом в течение 1 месяца	+2	Недавняя хирургическая операция или иммобилизация	+1,5
Злокачественное новообразование на активной стадии	+2	Рак	+1
Симптомы			
Односторонние боли в нижних конечностях	+3		
Кровохаркание	+2	Кровохаркание	+1
Клинические признаки		Клинические признаки:	
Частота сердцебиений		Частота сердцебиений	
74-94 удара/мин	+3	> 100 ударов/мин	+1,5
≥ 95 ударов/мин	+5		

Боли в глубоких венах нижних конечностей при пальпации и односторонний отек	+4	Клинические признаки ТГВ	+3
		<i>Клиническая оценка:</i> Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+3
Клиническая вероятность	Итого:	Клиническая вероятность 3 уровня	Итого:
Низкая	0-3	Низкая	0-1
Средняя	4-10	Средняя	2-6
Высокая	≥ 11	Высокая	≥7
		Клиническая вероятность 2 уровня	
		ТЭЛА маловероятна	0-4
		ТЭЛА вероятна	>4

Таким образом, клиническая оценка дает возможность классифицировать пациентов в категории вероятности, будь то путем определения убедительной (достоверной) клинической оценки или с помощью подтвержденного правила прогнозирования.

Д-димер

Д-димер плазмы крови – продукт деградации «поперечносшитого» фибрина. При наличии тромба в острой фазе уровень Д-димера в плазме крови повышается, что вызвано одновременной активацией коагуляции и спонтанного фибринолиза. Следовательно, нормальный уровень Д-димера свидетельствует о малой вероятности диагноза острой ТЭЛА или острого ТГВ, т.е. отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) Д-димера высока. Диагностическая ценность Д-димера основана на его специфичности, которая варьирует в зависимости от характеристик пациента. Специфичность Д-димера при подозрении на ТЭЛА неуклонно понижается с возрастом и может снизиться менее 10% у пациентов старше 80 лет.

С другой стороны, хотя Д-димер и является весьма специфическим показателем деградации фибрина, специфичность самого фибрина для диагностики ВТЭ низкая, поскольку фибрин вырабатывается при множестве самых разнообразных состояний – таких, как рак, воспаление, инфекция,



некроз, расслоение аорты – следовательно, и положительная прогностическая ценность (ППЦ) Д-димера низкая. Уровень Д-димера также часто повышен у пациентов во время беременности. Решение о целесообразности измерения уровня Д-димера остается вопросом клинической оценки в каждом индивидуальном случае.

Существует ряд доступных анализов на Д-димер с различными характеристиками. Количественный фермент-связанный иммуносорбентный анализ на Д-димер (ELISA) и тесты, производные от ELISA, имеют чувствительность >95% и специфичность около 40%. Поэтому они могут применяться для исключения ТЭЛА у пациентов либо с низкой, либо со средней вероятностью ТЭЛА. В отделении реанимации отрицательный результат ELISA-теста на Д-димер может сразу же исключить ТЭЛА примерно у 30% пациентов.

Количественный латекс-тест и анализ на агглютинацию в цельной крови обладают чувствительностью в диапазоне 85-90% и считаются умеренно чувствительными при определении Д-димера. При применении дихотомического правила Wells, согласно которому пациенты классифицируются в категории «ТЭЛА маловероятна» и «ТЭЛА вероятна», анализы с умеренной чувствительностью являются надежными для исключения ТЭЛА у пациентов, определенных в категорию «ТЭЛА маловероятна», т.е. у пациентов с оценкой ≤ 4 балла.

Д-димер

1. «Негативный результат высокочувствительного определения Д-димера надежно исключает ТЭЛА у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА (IA), в то время как тест со средней чувствительностью – только у больных с низкой вероятностью (IA).
2. Измерение Д-димера не рекомендовано у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, так как нормальный результат не исключает ТЭЛА с достаточной надежностью, несмотря на применение высокочувствительных анализов (IIIС)

Компрессионная проба при ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей и компьютерно-томографическая венография

У 90% пациентов ТЭЛА развивается при ТГВ нижних конечностей. На сегодняшний день компрессионная проба при ультразвуковом исследовании (КУЗИ) вен нижних конечностей в значительной степени заменила венографию в диагностике ТГВ. КУЗИ обладает чувствительностью свыше 90% для проксимального ТГВ и специфичностью около 95%. КУЗИ выявляет ТГВ только у 30-50% пациентов с ТЭЛА, а обнаружение проксимального ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА является достаточным для назна-

чения антикоагулянтного лечения без дальнейшего тестирования. При подозрении на ТЭЛА КУЗИ можно ограничить простым четырехточечным обследованием (в паховой области и подколенных ямках).

Единственным подтвержденным (валидным) диагностическим критерием КУЗИ для ТГВ является неполная сжимаемость вены, что указывает на наличие тромба, в то время, как критерии кровотока являются ненадежными.

Диагностическую ценность КУЗИ при подозрении на ТЭЛА можно увеличить путем проведения полного ультразвукового исследования, включая дистальные вены. Вероятность положительного результата проксимального КУЗИ при подозрении на ТЭЛА выше у пациентов с признаками и симптомами заболевания ног, чем у бессимптомных пациентов.

Компьютерно-томографическая (КТ) венография сохраняет свою ценность, как доступный способ диагностики ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА, поскольку ее можно сочетать с КТ ангиографией грудной клетки, и осуществлять, как единственную процедуру, в которой используется только одна внутривенная инъекция контрастного вещества.

Таким образом, поиск проксимального ТГВ у пациентов с ТЭЛА посредством КУЗИ дает положительный результат примерно у 20% пациентов. КУЗИ может применяться либо как вспомогательная процедура для снижения общего показателя ложноотрицательных результатов при применении однодетекторной КТ, либо может проводиться во избежание КТ при положительном результате у пациентов с противопоказаниями к введению контрастного вещества и/или облучения.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сканирование) представляет собой надежный и общепринятый диагностический тест при подозрении на ТЭЛА, аллергические реакции при нем развиваются редко. Основной принцип теста заключается в применении внутривенной инъекции меченных технецием (Tc)-99m частиц макроагрегатов альбумина, которые блокируют мелкие легочные капилляры и, тем самым, позволяют провести сцинтиграфическую оценку перфузии легких на тканевом уровне. Там, где имеется тромбоз ветвей легочной артерии, в русло периферийных капилляров частицы не поступают, в результате чего на последующих изображениях участки становятся «холодными». Сканирование перфузии сочетается с исследованиями вентиляции, для которых можно использовать различные изотопные индикаторы, такие, как газ ксенон (Xe)-133, меченные Tc -^{99m} аэрозоли, или меченные Tc -^{99m} микрочастицы



углерода (Technegas). Целью дополнительного сканирования вентиляции является увеличение специфичности при выявлении гиповентиляции, как неэмболической причины гипоперфузии по причине реактивной вазоконстрикции (перфузионно-вентиляционное соответствие). В случае ТЭЛА в сегментах - наряду с гипоперфузией наблюдается нормальная вентиляция (перфузионно-вентиляционное несоответствие). Традиционно требуются двухмерные изображения перфузии и вентиляции, как минимум в шести проекциях. Меченные Tc^{-99m} изотопные индикаторы вентиляции, которые разрешены для использования в клинических целях в Европе, считаются предпочтительными по сравнению с радиоактивными газами для диагностической визуализации вентиляции, поскольку они откладываются в бронхоальвеолярной системе с малой степенью вымывания и, таким образом, позволяют получить много проекций и более точное региональное соответствие перфузии и вентиляции. Доза радиации при сканировании легких с применением меченных Tc^{-99m} частиц макроагрегатов альбумина на 100 МБк составляет 1,1 mSv для среднего взрослого согласно данным Международной комиссии по радиологической защите (ICRP), т.е. значительно ниже, чем при спиральной КТ (2-6 mSv). Для сравнения, простая рентгенография грудной клетки дает дозу, равную примерно 0,05 mSv.

Результаты сканирования легких классифицируют на 4 категории:

1. нормальная или почти нормальная вероятность ТЭЛА.
2. низкая вероятность ТЭЛА.
3. средняя (недиагностическая) вероятность ТЭЛА.
4. высокая вероятность ТЭЛА.

Даже один дефект несоответствующей сегментарной перфузии может являться индикатором высокой вероятности ТЭЛА. Положительная прогностическая ценность (ППЦ) этого критерия является достаточным доказательством наличия ТЭЛА, требующим назначения долгосрочной антикоагулянтной терапии у большинства пациентов. Два и более дефекта несоответствующей сегментарной перфузии обладают более высокой ППЦ для ТЭЛА, и такой результат обычно считается подтверждением ТЭЛА.

Компьютерная томография

Отрицательный результат одноконтрастной КТ (ОДКТ) не является надежным для исключения ТЭЛА, а сочетание отрицательного результата ОДКТ и отсутствия проксимального ТГВ при УЗИ вен нижних конечностей у пациентов с невысокой клинической вероятностью ассоциируется с 3-месячным тромбоземболическим риском, равным примерно 1%.

После введения в клиническую практику многоконтрастной КТ (МДКТ) с высоким пространственным и временным разрешением и качеством артериального контрастирования крови, КТ ангиография в клинической

практике стала предпочтительным методом визуализации сосудистой системы легких при подозрении на ТЭЛА. Она позволяет адекватно визуализировать легочные артерии, как минимум, до сегментарного уровня.

Чувствительность МДКТ 83%, специфичность 96%.

Отрицательный результат МДКТ является адекватным критерием для исключения ТЭЛА у пациентов с невысокой клинической вероятностью ТЭЛА.

Результаты ОДКТ и МДКТ, указывающие на наличие тромба до сегментарного уровня, в большинстве случаев можно считать адекватным подтверждением ТЭЛА. У пациентов с невысокой клинической вероятностью для надежного исключения ТЭЛА («исключенная ТЭЛА») отрицательный результат ОДКТ необходимо сочетать с отрицательным результатом КУЗИ, в то время как МДКТ можно применять, как самостоятельный тест.

Ангиография легких

Диагностические критерии острой ТЭЛА при прямой ангиографии заключаются в прямом подтверждении наличия тромба, либо дефекта наполнения, либо отсечения ответвления легочной артерии. С помощью прямой ангиографии можно визуализировать малые тромбы размером 1 или 2 мм в субсегментарных артериях. К другим непрямым признакам ТЭЛА относится медленный поток контрастного вещества, региональная гипоперфузия и отсроченный или ослабленный венозный кровоток в легких, но эти признаки не являются общепризнанными.

Ангиография легких является инвазивной процедурой, не лишена возможности осложнений при ее проведении, сегодня применяется редко, поскольку неинвазивная КТ ангиография обеспечивает даже лучшую информативность. На сегодняшний день ангиография легких уже не является «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА. Результаты правой вентрикулографии трудно интерпретировать, поэтому сегодня в повседневной практике диагностики ДПЖ вследствие острой ТЭЛА, правая вентрикулография – устаревший метод, который вытеснен эхокардиографией и определением биомаркеров. Кроме того, риск осложнений в виде локальных кровотечений значительно повышается в случае попытки проведения тромболизиса у пациентов с ТЭЛА, диагностированной с помощью стандартной ангиографии легких. Если ангиография все же проводится, то необходимо регистрировать показания гемодинамических измерений давления в легочной артерии. Целесообразность использования метода ограничивается случаями, когда результаты неинвазивной визуализации вызывают сомнения. При проведении ангиографии всегда необходимо производить прямые гемодинамические измерения.



Эхокардиография

Дилатация правого желудочка обнаруживается, как минимум, у 25% пациентов с ТЭЛА, и ее выявление либо с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), либо с помощью КТ, помогает в стратификации рисков ранней смерти. Эхокардиографические критерии обычно основываются на скорости струи трикуспидальной регургитации и размерах правого желудочка. При чувствительности, равной примерно 60-70%, отрицательный результат не может исключить ТЭЛА. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ при отсутствии острой ТЭЛА могут быть связаны и с сопутствующим заболеванием сердца или дыхательной системы.

Критерии, основанные либо на нарушении выброса из ПЖ (признак «60-60»*), либо на снижении сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с его верхушкой (признак McConnell**), обладают более высокой положительной прогностической значимостью (ППЦ), несмотря на наличие сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Однако, для предотвращения постановки неправильного диагноза острой ТЭЛА пациентам с гипо-/акинезом свободной стенки ПЖ, связанным с инфарктом ПЖ (что может походить на признак McConnell, но не являться таковым), требуются сопутствующие ЭхоКГ-признаки перегрузки давлением (таблица 8).

Таблица 8

Критерии перегрузки ПЖ - наличие ≥ 1 из 4 признаков:

1. тромб в правых отделах сердца;
2. размер ПЖ в диастолу (парастернальный доступ) >30 мм или соотношение ПЖ/ЛЖ >1 ;
3. уплощение межжелудочковой перегородки в систолу;
4. время ускорения <90 мс или градиент давления трикуспидальной регургитации >30 мм рт.ст. при отсутствии гипертрофии ПЖ.

*Признак «60-60» – это время ускорения выброса ПЖ <60 мс при градиенте давления трикуспидальной регургитации ≤ 60 мм рт.ст.

**Признак McConnell – нормокинез и/или гиперкинез верхушечного сегмента свободной стенки ПЖ, несмотря на гипокинез и/или акинез остальных сегментов свободной стенки ПЖ.

У пациентов с подозрением на ТЭЛА с высоким риском, с такими проявлениями, как шок или гипотензия, отсутствие ЭхоКГ признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает ТЭЛА, как причину гемодинамической нестабильности. Помимо этого, ЭхоКГ может помочь в дифференциальной диагностике причины шока путем выявления тампонады, острой дисфункции клапанов, острого инфаркта миокарда или гиповолемии. И, наоборот, несомненные признаки перегрузки давлением или дисфункции ПЖ у пациентов с нарушениями гемодинамики с подо-

зрением на ТЭЛА указывают на вероятность эмболии легочной артерии и оправдывают необходимость агрессивного лечения больного, находящегося в критическом состоянии, при наличии других положительных тестов ургентной диагностики. В особых клинических ситуациях выполняются одновременное компрессионное УЗИ проксимальных вен (поиск тромбов в венах) и чреспищеводная ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ, поиск эмболов в магистральных легочных артериях). В связи с тем, что у пациентов с гемодинамически значимой ТЭЛА преобладает двустороннее поражение крупных ветвей легочной артерии (проксимальная легочная тромбоэмболия) – ЧПЭхоКГ в большинстве случаев может подтвердить диагноз. Тромбы в правых отделах сердца выявляются с помощью трансторакальной ЭхоКГ у 4-18% больных с острой ТЭЛА.

Таким образом, у пациента с подозрением на ТЭЛА, находящегося в критическом состоянии, проведение ЭхоКГ особенно показано при принятии решения относительно неотложной помощи. У пациента с шоком и гипотензией отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает ТЭЛА, как причину нарушения гемодинамики. Основная роль ЭхоКГ при ТЭЛА с невысоким риском заключается в дальнейшей диагностической стратификации в категорию среднего или низкого риска.

ЭХО-КГ
Высокий риск
"С диагностической целью у больных высокого риска, о котором свидетельствует гипотония или шок, **рекомендована** немедленная КТ или ЭХО-КГ у постели больного (IA)

Стратегия диагностики

Подозрение на *ТЭЛА с высоким риском* и *ТЭЛА с низким риском* – это две клинические ситуации, которые необходимо различать, поскольку стратегии диагностики у них разные.

Необходимо использовать неинвазивные диагностические подходы с использованием клинической оценки, измерения уровня Д-димера в плазме крови, КУЗИ вен нижних конечностей, V/Q-сцинтиграфии легких, а позже и КТ.

Подход к диагностике при подозрении на ТЭЛА может варьировать в зависимости от возможностей выполнения тестов в конкретных клинических условиях.

Наиболее прямой диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА представлен на рис. 1 и 2.

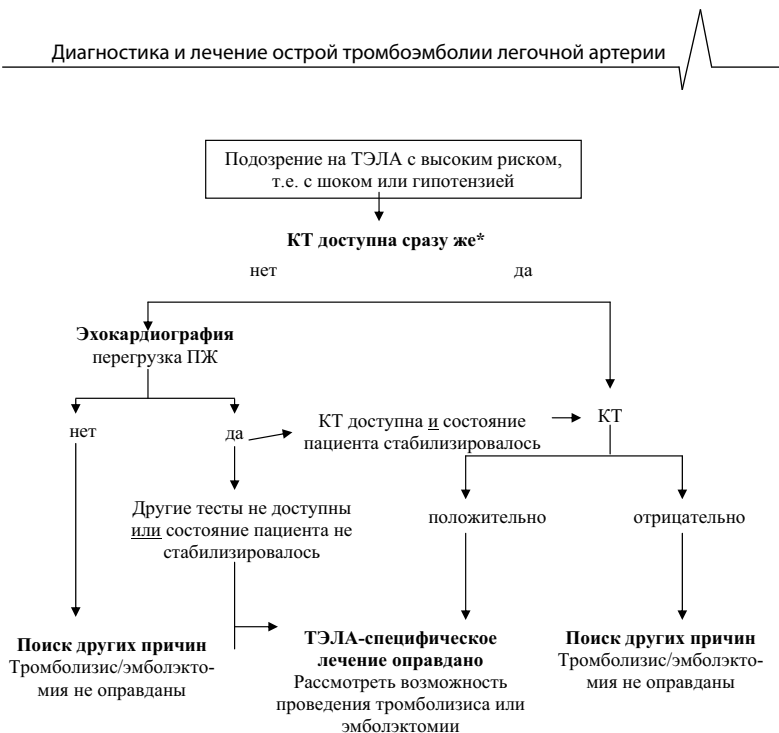


Рисунок 1

Предлагаемый диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА с высоким риском (с шоком или гипотензией)

*– Считается, что КТ не доступна сразу же, в т.ч. если критическое состояние пациента позволяет проводить только диагностические тесты для лежачих больных.

** – ЧП ЭхоКГ может выявить тромбы в легочных артериях у значительного количества пациентов с перегрузкой ПЖ и ТЭЛА, которая в конечном итоге подтверждается с помощью спиральной КТ; подтверждение ТГВ с помощью КУЗИ у лежачих пациентов может также помочь в принятии решений.

Для оценки клинической вероятности можно использовать две альтернативные схемы классификации: трехуровневую схему (клиническая вероятность низкая, средняя или высокая) или двухуровневая схема (ТЭЛА маловероятна или ТЭЛА вероятна). При применении умеренно чувствительного анализа измерение уровня Д-димера должно ограничиваться пациентами с низкой клинической вероятностью или классификацией «ТЭЛА маловероятна», в то время как высокочувствительные анализы мо-

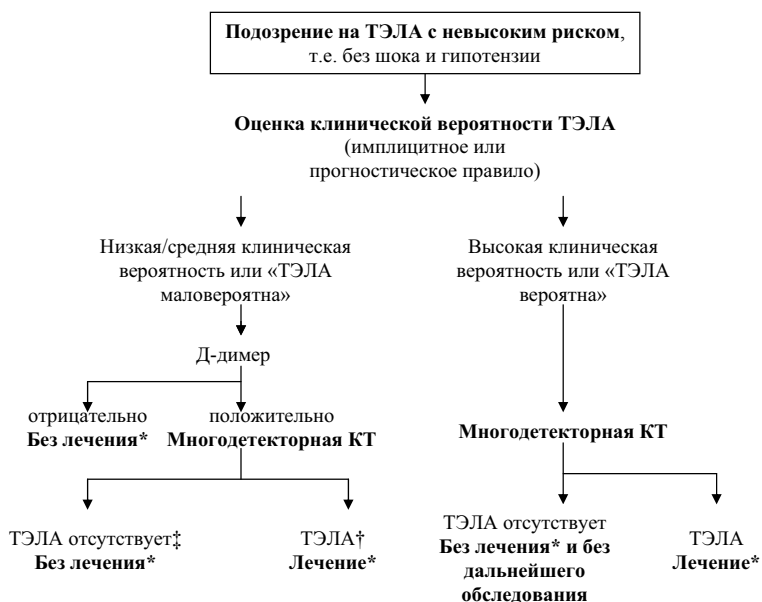


Рисунок 2

Предлагаемый диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА с невысоким риском (без шока и гипотензии)

* – Антикоагулянтное лечение по поводу ТЭЛА.

† – КТ рассматривается в качестве диагностического метода для ТЭЛА, если наиболее проксимальный тромб является, по меньшей мере, сегментарным.

‡ – Если однодетекторная КТ дает отрицательный результат, то с целью надежного исключения ТЭЛА требуется отрицательный результат УЗИ проксимальных вен нижних конечностей.

– Если многодетекторная КТ дает отрицательный результат у пациентов с высокой клинической вероятностью, то перед тем, как отказаться от специфического лечения ТЭЛА, можно рассмотреть необходимость дальнейшего обследования (см. текст).

гут применяться для пациентов с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА. Измерение уровня содержания Д-димера в плазме крови ограничено в применении при подозрении на ТЭЛА.

В таблице 9 приводится информация, необходимая для создания альтернативных доказательных алгоритмов, если таковые потребуются.



Таблица 9

Подтвержденные (валидные) диагностические критерии для постановки диагноза ТЭЛА у пациентов без шока и гипотензии (ТЭЛА с невысоким риском) в соответствии с клинической вероятностью

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ТЭЛА		
	Низкая	Средняя	Высокая
Исключение тромбоэмболии легочной артерии			
1. Ангиограмма легких в норме	+	+	+
2. Д-димер: Отрицательный результат, высокочувствительный анализ	+	+	-
Отрицательный результат, умеренно чувствительный анализ	+	-	-
3. V/Q-сканирование			
Сканограмма легких в норме	+	+	-
«Недиагностическая» сканограмма легких*	+	-	-
«Недиагностическая» сканограмма легких* и отрицательный результат проксимального КУЗИ	+	+	±
4. КТ-ангиограмма грудной клетки			
Результат ОДКТ в норме и отрицательный результат проксимального КУЗИ	+	+	±
Только результат многодетекторной КТ в норме	+	+	±
Подтверждение тромбоэмболии легочной артерии			
1. Ангиограмма легочной артерии указывает на ТЭЛА	+	+	+
2. V/Q-сканирование с высокой вероятностью	±	+	+
3. ТГВ по данным КУЗИ	+	+	+
4. КТ ангиография грудной клетки			
5. Одно- или многодетекторная спиральная КТ указывает на ТЭЛА (как минимум, сегментальную)	±	+	+
6. Одно- или многодетекторная спиральная КТ указывает на субсегментальную ТЭЛА	±	±	±

Примечания:

+ – действительный критерий (дальнейшего тестирования не требуется);

-- недействительный критерий (требуется дальнейшее тестирование);

± – спорный критерий - рассмотрение необходимости дальнейшего тестирования;

* – «Недиагностическая» сканограмма легких: сканограмма легких с низкой или средней вероятностью согласно классификации PLOPED.

Подозрение на тромбоэмболию легочной артерии с высоким риском

Несмотря на то, что основная масса доказательств касается подозрений на ТЭЛА с невысоким риском с гемодинамической стабильностью, - подозрение на ТЭЛА с высоким риском, которая напрямую угрожает жизни пациента (пациенты с шоком или гипотензией) представляет особую клиническую проблему. Клиническая вероятность в таких случаях обычно высокая, а дифференциальная диагностика включает в себя кардиогенный шок, острую дисфункцию клапанов, тампонаду и расслоение аорты. Следовательно, наиболее целесообразным первоначальным методом обследования в такой ситуации является ЭхоКГ, при которой выявляются косвенные признаки острой легочной гипертензии и перегрузки правого желудочка, если причиной гемодинамических последствий является острая ТЭЛА. Иногда трансторакальная ЭхоКГ может выявить флотирующие тромбы в правых отделах сердца. Трансторакальная ЭхоКГ может обеспечить прямую визуализацию тромба в легочной артерии. Однако, для пациентов в крайне нестабильном состоянии либо при отсутствии возможности проведения других тестов, диагноз ТЭЛА можно поставить на основе одних лишь косвенных результатов ЭхоКГ (рис. 1). Если состояние пациента стабилизировалось благодаря симптоматическому лечению, все-таки необходимо определить точный диагноз. КТ, как правило, может подтвердить диагноз. Рутинного использования ангиографии легких следует избегать, поскольку она связана с риском наступления смерти для пациентов в нестабильном состоянии и повышает риск кровотечения при тромболитике.

Подозрение на тромбоэмболию легочной артерии с невысоким риском

Стратегия, основанная на компьютерно-томографической ангиографии

КТ ангиография стала основным торакальным методом визуализации при подозрении на ТЭЛА. Поскольку у большинства пациентов с подозрением на ТЭЛА заболевание отсутствует, КТ не должна быть первоочередным тестом. У пациентов, поступающих в отделение реанимации, измерение уровня Д-димера в плазме крови в сочетании с оценкой клинической вероятности является первым логическим этапом, и позволяет исключить ТЭЛА примерно у 30% пациентов; при этом 3-месячный тромбоэмболический риск у не лечившихся пациентов, не превышает 1%. Нет необходимости измерять уровень Д-димера у пациентов с высокой клинической вероятностью по причине низкой отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) этого метода в данной популяции.



МДКТ является тестом, который применяется на втором этапе для пациентов с высокой клинической вероятностью (рис. 2). ОДКТ и МДКТ являются тестами надежной диагностики ТЭЛА, когда они визуализируют тромб, как минимум, на сегментарном уровне легочной артерии. Из-за более низкой ОПЦ, ОДКТ необходимо сочетать с ультразвуковым исследованием вен для надежного исключения ТЭЛА.

Роль компрессионного ультразвукового исследования вен нижних конечностей

Проведение КУЗИ целесообразно при применении МДКТ. Так как обнаружение проксимального тромба глубоких вен у лиц с подозрением на ТЭЛА является информативным диагностическим тестом для обеспечения антикоагулянтной терапии без проведения дальнейших тестов - выполнение КУЗИ перед КТ может быть целесообразным для пациентов с относительными противопоказаниями для проведения КТ (почечная недостаточность, аллергия на контрастное вещество). Поэтому КТ можно избежать у пациентов с проксимальным ТГВ (специфичность обнаружения дистального ТГВ для диагностики ТЭЛА заметно ниже). КУЗИ играет существенную роль в стратификации риска: наличие проксимального ТГВ повышает риск рецидива ВТЭ у пациентов с ТЭЛА.

Роль V/Q-сцинтиграфии

В центрах, где имеется V/Q-сцинтиграфия, она остается реальной возможностью для пациентов с повышенным уровнем Д-димера и противопоказаниями по отношению к КТ, такими, как аллергия на йодсодержащее контрастное вещество или почечная недостаточность. V/Q-сцинтиграфия легких является надежным диагностическим тестом (либо с нормальной, либо с высокой вероятностью) примерно у 30-50% пациентов с подозрением на ТЭЛА, находящихся в отделении реанимации. Среди пациентов со сканограммой легких, указывающей на низкую вероятность, и, одновременно, с низкой клинической вероятностью ТЭЛА - тромбоэмболия встречается редко. При отсутствии ТГВ по данным КУЗИ нижних конечностей ОПЦ снижается еще больше.

Роль эхокардиографии

Эхокардиография не обладает большой диагностической ценностью при подозрении на ТЭЛА с невысоким риском. Фактически она обладает ограниченной чувствительностью (примерно 60-70%), и отрицательный результат ЭхоКГ не позволяет исключить ТЭЛА. Специфичность ЭхоКГ составляет около 90%. Основная роль ЭхоКГ при ТЭЛА с невысоким риском состоит в прогностической стратификации в категорию среднего или низкого риска.

Обобщение рекомендаций по диагностике ТЭЛА с различными рисками ранней смерти

Таблица 10

Рекомендации по диагностике ТЭЛА с позиции медицины, основанной на доказательствах

Рекомендации: диагностика	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Подозрение на ТЭЛА с высоким риском		
При ТЭЛА с высоким риском, на что указывают шок или гипотензия, для диагностических целей рекомендуются неотложная КТ или ЭхоКГ у постели больного (в зависимости от доступности и клинических обстоятельств).	I	C
Подозрение на ТЭЛА с невысоким риском		
При ТЭЛА с невысоким риском рекомендуется основывать диагностическую стратегию на подразумеваемой клинической вероятности, либо с помощью правила прогнозирования (см. ниже).	I	A
Пациентам, находящимся в отделении реанимации, рекомендуется измерение Д-димера в плазме крови, желательно с применением высокочувствительного анализа, для исключения необходимости проведения ненужных рентгеноваскулярных методов визуализации и излишнего облучения.	I	A
Для отдельных пациентов с подозрением на ТЭЛА следует рассмотреть возможность проведения КУЗИ нижних конечностей с целью выявления ТГВ во избежание необходимости проведения дальнейших визуализирующих тестов в случае положительного результата.	IIb	B
Рутинное применение ЭхоКГ для диагностики пациентов со стабильной гемодинамикой и нормальным артериальным давлением не рекомендуется.	III	C
В случае расхождения между клинической оценкой и результатами неинвазивных визуализирующих тестов следует рассмотреть возможность проведения ангиографии легких.	IIa	C



Рекомендуется применение утвержденных критериев для диагностики ТЭЛА. Утвержденные критерии в соответствии с клинической вероятностью ТЭЛА (низкая, средняя или высокая).	I	B
Подозрение на ТЭЛА с невысоким риском <i>Низкая клиническая вероятность</i>		
Нормальный уровень Д-димера при применении высокочувствительного либо умеренно чувствительного анализа исключает ТЭЛА.	I	A
Нормальные результаты перфузионной сцинтиграфии легких исключают ТЭЛА.	I	A
«Недиагностическая» V/Q-сканогамма (с низкой либо средней вероятностью) может исключить ТЭЛА,	IIa	B
особенно, в сочетании с отрицательным проксимальным КУЗИ.	I	A
Отрицательный результат МДКТ надежно исключает ТЭЛА.	I	A
Отрицательный результат ОДКТ исключает ТЭЛА только в сочетании с отрицательным результатом проксимального КУЗИ.	I	A
V/Q-сканирование с высокой вероятностью может подтвердить ТЭЛА.	IIa	B
для отдельных пациентов следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования для подтверждения ТЭЛА.	IIb	B
КУЗИ, выявляющий проксимальный ТГВ, подтверждает ТЭЛА.	I	B
Если КУЗИ диагностирует только дистальный ТГВ, то для подтверждения ТЭЛА следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования.	IIa	B
ОДКТ или МДКТ, выявляющие сегментарный или более проксимальный тромб, подтверждают ТЭЛА.	I	A
Если ОДКТ или МДКТ показывают только субсегментарные тромбы, следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования для подтверждения ТЭЛА.	IIa	B

Подозрение на ТЭЛА с невысоким риском		
<i>Средняя клиническая вероятность</i>		
Нормальный уровень Д-димера при применении высокочувствительного анализа исключает ТЭЛА.	I	A
Если уровень Д-димера при применении менее чувствительного анализа – в норме, то следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования.	IIa	B
Нормальные результаты перфузионной сцинтиграфии легких исключают ТЭЛА.	I	A
В случае «недиагностического» V/Q-сканирования рекомендуется проведение дальнейшего тестирования для исключения или подтверждения ТЭЛА.	I	B
Отрицательный результат МДКТ исключает ТЭЛА.	I	A
Отрицательный результат ОДКТ исключает ТЭЛА только в сочетании с отрицательным результатом проксимального КУЗИ.	I	A
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких с высокой вероятностью подтверждает ТЭЛА.	I	A
КУЗИ, выявляющее проксимальный ТГВ, подтверждает ТЭЛА.	I	B
Если КУЗИ показывает только дистальный ТГВ, то следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования.	IIa	B
ОДКТ или МДКТ, выявляющие сегментарный или более проксимальный тромб, подтверждают ТЭЛА.	I	A
В случае субсегментарных тромбов для подтверждения ТЭЛА следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования.	IIb	B
Подозрение на ТЭЛА с невысоким риском		
<i>Высокая клиническая вероятность</i>		
Для пациентов с высокой клинической вероятностью измерение уровня Д-димера не рекомендуется, поскольку нормальный результат не может с высокой степенью надежности исключить ТЭЛА, даже при применении высокочувствительного анализа.	III	C



Для отдельных пациентов с отрицательным результатом КТ следует рассмотреть возможность проведения дальнейших тестов с целью исключения ТЭЛА.	IIa	B
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких с высокой вероятностью подтверждает ТЭЛА.	I	A
КУЗИ, выявляющее проксимальный ТГВ, подтверждает ТЭЛА.	I	B
Если КУЗИ показывает только дистальный ТГВ, то следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования.	IIb	B
ОДКТ или МДКТ, выявляющие сегментарный или более проксимальный тромб, подтверждают ТЭЛА.	I	A
В случае субсегментарных тромбов для подтверждения ТЭЛА следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования.	IIb	B

Классификация ТЭЛА

При постановке клинического диагноза предлагаем «Клиническую классификацию ТЭЛА», предусматривающую два варианта клинической ситуации:

Вариант А) Диагностирован (верифицирован) субстрат окклюзии легочной артерии и\или ее ветвей

В клиническом диагнозе констатируется ТЭЛА, указывается анатомический уровень поражения русла легочной артерии, характер течения заболевания, острая или хроническая недостаточность кровообращения (по Стражеско-Василенко и ФК (NYHA)), и риск ранней смерти (табл. 11-А).

Вариант Б) Не диагностирован (не верифицирован) субстрат окклюзии легочной артерии и\или ее ветвей

В клиническом диагнозе констатируется ТЭЛА; указывается клиническая вероятность ТЭЛА по Женевской шкале (высокая, средняя, низкая); характер течения заболевания; острая или хроническая недостаточность кровообращения (по Стражеско-Василенко и ФК (NYHA)), **и риск ранней смерти (табл. 11-Б).**

Таблица 11-А
Клиническая классификация ТЭЛА (вариант А)

Уровень поражения (при диагностированном субстрате окклюзии легочной артерии и ее ветвей)	Течение заболевания	Острая недостаточность кровообращения или хроническая недостаточность кровообращения [по Стражеско-Василенко I-III, ФК (NYHA) (I – IV)]	Риск ранней смерти
Легочной ствол, главные ветви легочной артерии (правая, левая)	Молниеносное (сверхострое)	Острое легочное сердце: <ul style="list-style-type: none"> ■ Декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность) 	Высокий
Долевые, сегментарные ветви	Острое	Острое легочное сердце: <ul style="list-style-type: none"> ■ Компенсированное (без признаков правожелудочковой недостаточности) ■ Декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность) 	Высокий или Невысокий (средний)
Мелкие ветви	Подострое (от 1 до нескольких недель) Хроническое (рецидивирующее) (от нескольких недель и дольше)	Недостаточность кровообращения по Стражеско-Василенко I-II, ФК (NYHA) (I – IV)	Невысокий (низкий)

Таблица 11-Б
Клиническая классификация ТЭЛА (вариант Б)

Клиническая вероятность ТЭЛА (по Женевской шкале)	Течение заболевания	Острая недостаточность кровообращения или хроническая недостаточность кровообращения [по Стражеско-Василенко I-III, ФК (NYHA) (I – IV)]	Риск ранней смерти (если трудно оценить средний\ низкий риск – указывается – «риск невысокий»).
Высокая	Молниеносное (сверхострое)	Острое легочное сердце: <ul style="list-style-type: none"> ■ Декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность) 	Высокий
Средняя	Острое	Острое легочное сердце: <ul style="list-style-type: none"> ■ Компенсированное (без признаков правожелудочковой недостаточности) ■ Декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность) 	Высокий или Невысокий (средний)



Низкая	Подострое (от 1 до нескольких недель)	Недостаточность кровообращения по Стражеско-Василенко I-III, ФК (NYHA) (I – IV)	Невысокий	Средний
	Хроническое (рецидивирующее)			Низкий

Примеры формулировки диагноза:

- А) ТЭЛА долевых ветвей правой легочной артерии (дата). Течение острое. Острое легочное сердце декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность). Риск высокий.
- Б) ТЭЛА. Клиническая вероятность средняя. Течение подострое. Недостаточность кровообращения (ФК по Стражеско-Василенко, а также по NYHA). Риск невысокий (средний).

Статистическая классификация ТЭЛА

Согласно «Десятому пересмотру Международной статистической классификации болезней, проблем, связанных со здоровьем (МКБ10)», вступившей в силу с 1 января 1993г., ТЭЛА входит в рубрику I26. «Легочная эмболия».

I26.0. Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце
I26.9. Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце

Прогностическая оценка

Клиническая оценка гемодинамического статуса

Гипотензия и шок

Системная гипотензия, определяемая, как систолическое АД (САД) < 90 мм рт.ст. или снижение, как минимум, на 40 мм рт.ст., по меньшей мере, на 15 минут связана с несколько более низким риском смерти по сравнению с шоком (летальность по любой причине среди пациентов, находящихся в больнице - 15,2 против 24,5 %, соответственно). Летальность по любой причине в течение 90 дней составляет 52,4% у пациентов с систолическим артериальным давлением (САД) < 90 мм рт.ст. по сравнению с 14,7% у пациентов с нормальным давлением. Ожидаемый уровень летальности при системной гипотензии остается очень высоким и оправдывает классификацию пациента в категорию ТЭЛА с высоким риском, что требует неотложного интенсивного лечения.

У пациентов с ТЭЛА может случиться обморок и/или остановка сердца. В большинстве случаев такие эпизоды связаны с постоянной системной ги-

потензией и/или шоком, которые являются маркерами высокого риска. У тех немногих пациентов, которые сразу же приходят в сознание и у которых стабилизируется артериальное давление, оценка риска должна проводиться в индивидуальном порядке. При этом должны учитываться тяжесть дисфункции правого желудочка и наличие угрозы эмболии в связи с наличием флотирующих тромбов в правых отделах сердца или в проксимальных венах.

Шок и гипотензия являются основными маркерами высокого риска ранней смерти при острой ТЭЛА.

Маркеры дисфункции правого желудочка

Эхокардиография

Эхокардиографические критерии ДПЖ включают в себя дилатацию ПЖ, гипокинез, повышение соотношения диаметра ПЖ/ЛЖ и увеличение скорости струи трикуспидальной регургитации. Поскольку универсальное определение ДПЖ при эхокардиографии отсутствует, то лишь абсолютно нормальный результат следует рассматривать как определение ТЭЛА с низким риском. Кроме ДПЖ, эхокардиография также может идентифицировать два специфических маркера, каждый из которых указывает на двойной риск наступления смерти при ТЭЛА: сброс крови справа налево через открытое овальное окно и наличие тромба в правых отделах сердца.

Компьютерная томография

Контрастная спиральная КТ без синхронизации с ЭКГ, применяемая для ангиографии легких, позволяет оценить соотношение размеров правого желудочка и левого, но не дает прямой информации в отношении функции ПЖ. С помощью ОДКТ идентификация самой длинной малой оси ПЖ и ЛЖ требует изучения соответствующих поперечных торакальных плоскостей. Соотношение ПЖ/ЛЖ $> 1,0$ соответствует ППЦ, равной 10%, в отношении 30-дневной смертности в связи с ТЭЛА. Сочетание ПЖ/ЛЖ $> 1,0$ и полученного с помощью КТ индекса обструкции сосудов $> 40\%$ повышает ППЦ для 30-дневной смертности в связи с ТЭЛА до 18,8%. Прогностическая ценность соотношения ПЖ/ЛЖ $\leq 1,0$ для неосложненного исхода составляет 100%.

Применение 16-детекторной КТ: для выявления пациентов с ТЭЛА и худшим прогнозом соотношение ПЖ/ЛЖ $> 0,9$, измеренное в четырехкамерной проекции на основании реформатированных изображений сердца (без синхронизации с ЭКГ), более информативно, чем данные измерений в осевых проекциях. КТ-сканирование помогает стратификации рисков для пациентов с подтвержденной ТЭЛА, а его самая большая ценность заключается в идентификации пациентов с низким риском на основании отсутствия дилатации ПЖ.



Мозговой натрийуретический пептид

Дисфункция желудочка связана с повышенным растяжением миокарда, что приводит к выделению мозгового натрийуретического пептида (МНП). При острой ТЭЛА уровни МНП или N-концевого проМНП (N-проМНП) отражают тяжесть ДПЖ и гемодинамические нарушения. Хотя повышенная концентрация МНП или N-проМНП и связана с худшим исходом, их ППЦ - низкая (12-26%). С другой стороны, низкие уровни МНП или N-проМНП можно с высокой степенью надежности использовать для выявления пациентов с хорошим прогнозом в отношении краткосрочной смертности или осложненного клинического исхода (ОПЦ 94-100%).

Другие маркеры дисфункции ПЖ

Вздутие яремной вены, если таковое не вызвано тампонадой сердца или опухолью средостения, может быть надежным признаком ДПЖ у пациентов с ТЭЛА. Другие клинические признаки - такие, как систолический шум при трикуспидальной регургитации и ритм галопа ПЖ, являются более субъективными и могут ввести в заблуждение. ЭКГ признаки перегрузки ПЖ, такие, как инверсия Т-волн в отведениях V_1-V_4 , QR-форма в отведении V_1 , классический тип $S_1Q_3T_3$ и неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса могут быть полезными, но обладают невысокой чувствительностью. Катетеризация правых отделов сердца позволяет напрямую оценить давление наполнения ПЖ и сердечный выброс, но ее постоянное применение для стратификации риска при острой ТЭЛА не рекомендуется.

Таким образом, дисфункция ПЖ связана с непосредственным риском ранней смерти при острой ТЭЛА.

Маркеры поражения миокарда

Сердечные тропонины

Массивная ТЭЛА может сопровождаться трансмуральным инфарктом миокарда ПЖ.

Доказано повышение уровней сердечных тропонинов при ТЭЛА. Хотя миокард ПЖ вовсе и не является их единственным источником, повышенные уровни тропонина в плазме связаны с худшим прогнозом для пациентов с ТЭЛА.

Положительный результат теста на тропонин Т, определенный, как $> 0,1$ нг/мл, отмечается у 0%, 35% и 50% пациентов с немассивной, субмассивной и массивной ТЭЛА, соответственно. Уровни тропонинов I и Т коррелируют как с летальностью среди пациентов, находящихся в больнице, так и с осложненным течением болезни, в том числе, в подгруппе пациентов с гемодинамической стабильностью.

Новые маркеры поражения миокарда

Белок сердечного типа, связывающий жирные кислоты (H-FABP) – ранний маркер поражения миокарда – превосходит тест измерения тропонина и миоглобина для стратификации риска ТЭЛА при госпитализации. H-FABP > 6 нг/мл обладает ППЦ 23-37% и ОПЦ 96-100% в отношении наступления ранней смерти в связи с ТЭЛА.

Сочетание маркеров поражения миокарда и дисфункции ПЖ

Одновременные измерения тропонина и N-проМНП позволяют более точно классифицировать пациентов с ТЭЛА с нормальным давлением. Летальность в течение 40 дней в связи с ТЭЛА в группе с высокими уровнями как сердечного тропонина Т, так и N-проМНП, превышает 30%. Среди пациентов с повышением только уровня N-проМНП показатель летальности средний (3,7%), в то время, как низкие уровни обоих биомаркеров указывают на хороший ранний прогноз.

Альтернативный подход заключается в выполнении тропонинового теста в сочетании с эхокардиографией. Сочетание сердечного тропонина I > 0,1 нг/л и соотношения ПЖ/ЛЖ на эхокардиограмме > 0,9 позволяет выявить подгруппу с летальностью в течение 30 дней по любой причине на уровне 38%. Сохранение функции ПЖ без биохимических признаков поражения миокарда позволяет выявить пациентов с хорошим прогнозом.

Дополнительные маркеры риска

Клинические и стандартные лабораторные тесты

Клиническая модель оценки риска смерти: используется 11 клинических параметров, позволяющих разделить пациентов на пять классов риска смерти в течение 30 дней по любой причине, начиная от очень низкого и заканчивая очень высоким риском (таблица 12).

Таблица 12

Стандартно применяемые клинические прогностические параметры летальности в течение 30 дней по любой причине среди пациентов с острой ТЭЛА

Параметр	Баллы
Возраст	1/год
Пол мужской	10
Рак	20
Сердечная недостаточность	10
Хроническое заболевание легких	10
Частота сердцебиений > 110/мин	20
Систолическое артериальное давление < 100 мм рт.ст.	30



Частота дыхания ≥ 30 /мин	20
Температура тела < 36 °C	20
Дезориентация, сонливость, ступор, кома	60
SaO ₂ (пульсоксиметрия) < 90 %	20
<p><i>Категории риска</i> (смертность в течение 30 дней по любой причине, %): класс I < 65 баллов (0%); класс II 66-85 баллов (1%); класс III 86-105 баллов (3,1%); класс IV 106-125 баллов (10,4%); класс V > 125 баллов (24,4%). Низкий риск = классы I и II (0-1%).</p>	

N.B. Существенной прогностической значимостью для пациентов с острой ТЭЛА обладают повышенные уровни креатинина в сыворотке крови, а также уровень Д-димера ниже 1500 мг/л (99%-ная ОПЦ при прогнозировании летальности в течение 3 месяцев по любой причине).

Стратегия прогностической оценки

Одновременно с диагностикой ТЭЛА для стратификации риска и принятия решений относительно лечения требуется прогностическая оценка. Стратификация риска ТЭЛА проводится двумя этапами: она начинается с клинической оценки гемодинамического состояния и далее проводится с помощью лабораторных тестов (см. таблицы 4 и 5 в подразделе «Тяжесть тромбоэмболии легочной артерии»).

ТЭЛА с высоким риском диагностируется при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии (определяемой, как систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст., или падение давления на ≥ 40 мм рт.ст. во временном диапазоне > 15 минут, если это не вызвано впервые выявленной аритмией, гиповолемией или сепсисом). Представляет собой неотложное состояние с непосредственной угрозой для жизни, требующее интенсивного лечения.

У остальных пациентов с ТЭЛА с нормальным давлением с невысоким риском наличие маркеров ДПЖ и/или повреждения миокарда позволяет выявить **ТЭЛА со средним риском**. У пациентов с ТЭЛА со средним риском, у которых оба маркера – и дисфункции, и повреждения – положительные, больший риск, чем у пациентов с несовпадающими результатами.

У пациентов со стабильной гемодинамикой без признаков ДПЖ или повреждения миокарда **низкий риск ТЭЛА**.

Анатомическое распределение тромбов в легочном сосудистом русле и степень эмболической обструкции ложа легочной артерии можно оценить с помощью ангиографии (оценки Miller и Walsh), спиральной КТ (индекс обструкции) или сцинтиграфии легких. Однако, *анатомическая оценка является менее значимой для стратификации риска, чем оценка*

на основании функциональных (гемодинамических) последствий ТЭЛА, и в настоящее время не рекомендуется для применения в прогностических целях.

Таким образом, для оптимальной стратификации риска рекомендуется оценка гемодинамического статуса, признаков ДПЖ и повреждения миокарда, а также дополнительных факторов, связанных с пациентами.

Таблица 13
Стратификация риска

Рекомендации:	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется первоначальная стратификация риска при подозрении на ТЭЛА и/или подтвержденной ТЭЛА на основании наличия шока и гипотензии с целью разделения пациентов с высоким и невысоким риском наступления ранней смерти в связи с ТЭЛА.	I	B
У пациентов с ТЭЛА с невысоким риском необходимо рассмотреть возможность дальнейшей стратификации на подгруппы ТЭЛА со средним и с низким риском на основании наличия маркеров визуализации или биохимических маркеров ДПЖ и поражения миокарда.	IIa	B

Лечение

Стабилизация гемодинамики и дыхания

Некупируемое снижение кровотока в системе легочной артерии сопровождается ишемией правого желудочка, нарастающей правожелудочковой недостаточностью, нарушением диастолической функции левого желудочка, что в совокупности приводит к *острой левожелудочковой недостаточности* – падению пропульсивной функции миокарда. Ухудшение насосной функции сердца сопровождается гипотонией, способствует нарушению коронарного кровотока и усугублению имеющихся гемодинамических нарушений. В свою очередь, *развивающаяся относительная коронарная недостаточность*, особенно, у лиц пожилого и старческого возраста, может приводить к формированию инфаркта миокарда, а также к жизнеугрожающим нарушениям сердечного ритма и проводимости (фибрилляции желудочков, полной AV- блокаде, асистолии).



Бронхоспазм – его развитие обуславливается нейрорефлексами, сосудосуживающим действием серотонина, высвобождающимся из тромбоцитов. Спазм бронхов усиливает альвеолярную гиповентиляцию, что приводит к снижению парциального давления кислорода в крови.

Острая правожелудочковая недостаточность с последующим низким системным выбросом является основной причиной смерти среди пациентов с ТЭЛА с высоким риском. Поэтому симптоматическое лечение имеет жизненно важное значение для пациентов с ТЭЛА и правожелудочковой недостаточностью.

Увеличение ОЦК (нагрузка объемом) может ухудшить функцию ПЖ, вызывая чрезмерное механическое растяжение, и/или с помощью рефлекторных механизмов, которые подавляют сократимость миокарда. Поэтому объем инфузионной терапии при ТЭЛА не должен превышать 500 мл\сутки. Следует учесть, что повышение сердечного индекса до уровня выше физиологических значений может усугубить вентиляционно-перфузионное несоответствие путем дальнейшего перераспределения кровотока из частично обтурированных артерий в неокклюзированные сосуды.

С другой стороны, у пациентов с ТЭЛА с низким сердечным индексом (СИ), нормальным артериальным давлением, но с угрожающей гиповолемией умеренное введение жидкости (до 500-600 мл\сутки) может оказать позитивное действие путем увеличения СИ.

Добутамин и/или допамин следует рассматривать, как препараты выбора для пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и, в то же время, нормальным парциальным давлением кислорода в артериальной крови.

Дозированное внутривенное капельное введение негликозидных кардиотонических средств при ТЭЛА, осложненной шоком, осуществляют с учетом механизма действия.

Допамин в дозе 1-5 мкг\кг-мин оказывает преимущественное вазодилатирующее действие; 5-15 мкг\кг-мин – вазодилатирующее, положительное инотропное и хронотропное действие; 15-25 мкг\кг-мин – положительное инотропное и хронотропное действие и периферическое вазодилатирующее действие. Начальная доза введения составляет 2-5 мкг\кг-мин с постепенным увеличением до оптимальной.

Добутамин в отличие от допамина вызывает незначительную вазодилатацию, но оказывает мощный положительный инотропный эффект с менее выраженной тахикардией. Препарат назначают в дозе 2.5 мкг\кг-мин с увеличением каждые 15-30 мин на 2.5 мкг\кг-мин до получения нужного результата, нежелательного побочного действия или достижения дозы 15 мкг\кг-мин.

Комбинацию допамина с добутамином в максимально переносимых

дозах назначают при отсутствии эффекта от максимальной дозы одного из них, или при невозможности ее использовать из-за появления побочных эффектов (ЧСС > 140/мин или желудочковая аритмия). Возможна комбинация допамина или добутамина с норэпинефрином (8 мкг/мин).

У пациентов с ТЭЛА при низком значении СИ и нормальных цифрах АД допамин и добутамин способствуют снижению легочной гипертензии. В этом случае способы их введения следующие. Добутамина (250 мг в 200 мл декстрана, начальная скорость введения 0.4 мг/мин с постепенным увеличением до 0.8-1.0 мг/мин) и добутамина (200 мг на 400 мл декстрана, начальная скорость введения – 0.5-0.8 мг/мин – 20-30 капель в мин).

Изопротеренол (0.02 мг в 400 мл 5%-глюкозы, 20-30 капель/мин) – инотропный препарат, способствует уменьшению легочной гипертензии и расширению бронхиального дерева. Применяют с осторожностью из-за развития тахикардии и системной вазодилатации.

Норэпинефрин улучшает функцию ПЖ посредством прямого положительного инотропного действия, одновременно улучшая коронарную перфузию ПЖ путем стимулирования альфа-рецепторов периферических сосудов и повышения системного артериального давления. Применение должно быть ограничено пациентами с гипотензией.

Эпинефрин сочетает в себе полезные свойства норэпинефрина и добутамина без системного сосудорасширяющего действия последнего препарата. У пациентов с ТЭЛА и шоком эпинефрин может оказать полезное воздействие.

Сосудорасширяющие средства в некоторой степени понижают давление в легочной артерии у пациентов с ТЭЛА. Основной проблемой является отсутствие специфичности действия этих лекарственных препаратов в отношении сосудистой системы легких после внутривенного введения. Поэтому сосудорасширяющие средства можно применять путем вдыхания: оксид азота может улучшить гемодинамический статус и газообмен.

Для купирования бронхоспазма внутривенно вводится зуфиллин – 15 мл 2.4%-го раствора на 5% растворе глюкозы, атропин – 0.1% раствора – 0.5-1.0 мл. Атропин способствует также уменьшению легочной вазоконстрикции и снижению давления в легочной артерии.

Антибиотикотерапия. С целью профилактики развития бактериальной пневмонии у больных с тромбоэмболией легочного ствола, главных, долевыми, сегментарными ветвями с первого дня болезни целесообразно назначение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины 2.0-6.0 г/сутки, линкомицин до 1 г/сутки, макролиды – до 2.0 г/сутки, полу-



синтетические пенициллины 1.0-6.0 г\сутки) в течение 7-10 дней. При ТЭЛА мелких ветвей, а также при отсутствии указаний в анамнезе на давность ТЭЛА, вопрос об антибиотикотерапии решается индивидуально.

Левосимендан может восстановить гемодинамическую связь правого желудочка и легочной артерии при острой ТЭЛА благодаря сочетанию расширения сосудов легких и повышения сократимости ПЖ.

У пациентов с ТЭЛА часто встречаются гипоксемия и гипокапния, хотя в большинстве случаев они отличаются умеренной тяжестью. Открытое овальное окно может усугубить гипоксемию из-за сброса крови справа-налево, когда давление в правом предсердии превышает давление в левом предсердии. Гипоксемию обычно можно сделать обратимой с помощью подачи кислорода через нос; механическая вентиляция требуется редко. Потребность в кислороде необходимо минимизировать применением мер для уменьшения лихорадки и психомоторного возбуждения. По показаниям больного переводят на режим вспомогательного дыхания. При этом необходимо учесть, что положительное внутригрудное давление, вызванное механической вентиляцией, может снизить венозный отток и усугубить правожелудочковую недостаточность у пациентов с массивной ТЭЛА. Следовательно, необходимо с осторожностью применять положительное конечное давление на выдохе. Для поддержания конечного давления «плато вдоха» на уровне ниже 30 см H₂O - следует использовать малый дыхательный объем (примерно 6 мл/кг тощаковой массы тела).

Тромболизис

Тромболитическая терапия быстро устраняет обструкцию сосудов и оказывает благоприятное воздействие на гемодинамические параметры.

Доказана одинаковая эффективность урокиназы и стрептокиназы при введении в течение 12-24 часов. Введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) преимуществ по конечной эффективности не имеет (ни при системном внутривенном тромболизисе, ни при прямом местном вливании через катетер в легочную артерию). Последнего подхода следует избегать, поскольку с ним также связан повышенный риск кровотечения в месте пункции.

Утвержденные схемы тромболизиса стрептокиназой, урокиназой и rtPA представлены в таблице 14. Удовлетворительные результаты гемодинамики доказаны и при введении двойной болюсной инъекции ретеплазы (две инъекции (10 ед.) с интервалом в 30 минут). Одновременно со стрептокиназой или урокиназой нельзя осуществлять инфузию гепарина, но его можно вводить во время инфузии альтеплазы.

Таблица 14**Рекомендованные схемы тромболизиса при тромбоэмболии легких**

Стрептокиназа	250.000 МЕ в качестве дозы насыщения в течение 30 минут, затем 100.000 МЕ/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема: 1,5 миллиона МЕ в течение 2 часов
Урокиназа	4400 МЕ/кг в качестве дозы насыщения в течение 10 минут, затем 4400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема: 3 миллиона МЕ в течение 2 часов
rtPA	100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза – 50 мг)

Самая большая польза наблюдается тогда, когда лечение начинается в течение 48 часов после возникновения симптомов ТЭЛА, но тромболизис может помочь и пациентам, у которых симптомы сохраняются в течение 6-14 дней.

Несмотря на быстрое проявление положительного действия, гемодинамические преимущества тромболизиса по сравнению с гепарином ограничиваются лишь несколькими первыми днями. Через одну неделю после лечения - различий в степени окклюзии сосудов и в обратимости ДПЖ между пациентами, леченных тромболизисом, и получавших терапию гепарином, нет. Тромболитическая терапия связана с существенным риском кровотечения, особенно, при наличии предрасполагающих факторов или сопутствующей патологии.

При оценке риска кровотечения по сравнению с возможной клинической пользой тромболизиса важно учитывать естественную динамику и прогноз ТЭЛА с высоким риском, средним риском и низким риском. Следовательно, противопоказания к проведению тромболизиса, считающиеся абсолютными при остром инфаркте миокарда (хирургическая операция в течение предшествующих 3 недель или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца), могут стать относительными у пациентов с ТЭЛА с высоким риском с непосредственной угрозой для жизни.

Таблица 15**Противопоказания для фибринолитической терапии**

<p>Абсолютные противопоказания^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Геморрагический инсульт или кровоизлияние в мозг неизвестного происхождения в любое время ■ Ишемический инсульт в течение предшествующих 6 месяцев ■ Повреждение или новообразование центральной нервной системы ■ Недавние обширные травмы/хирургические операции/травмы головы (в течение предшествующих 3 недель) ■ Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца ■ Известное кровотечение
--



Относительные противопоказания

- Транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев
- Пероральная антикоагулянтная терапия
- Беременность или состояние после родов (1 неделя)
- Пункции несжимаемых кровеносных сосудов
- Травматическая реанимация
- Рефрактерная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм рт.ст.)
- Прогрессирующее заболевание печени
- Инфекционный эндокардит
- Пептическая язва в активной стадии

*Противопоказания к тромболитическому лечению, считающиеся абсолютными при остром инфаркте миокарда, могут стать относительными для пациента с ТЭЛА с высоким риском с непосредственной угрозой для жизни!

Таким образом, тромболитическая терапия является первоочередным лечением для пациентов с ТЭЛА с высоким риском с такими осложнениями, как кардиогенный шок и/или устойчивая артериальная гипотензия, при этом абсолютных противопоказаний мало. Рутинное применение тромболитика у пациентов с невысоким риском не рекомендуется, но такую возможность следует рассматривать для отдельных пациентов с ТЭЛА со средним риском и после тщательного изучения факторов, повышающих риск кровотечения. Тромболитическую терапию не нужно назначать пациентам с ТЭЛА с низким риском.

Хирургическая эмболэктомия из легочной артерии

Традиционно эмболэктомия из легочной артерии проводится пациентам с ТЭЛА, которым может потребоваться сердечно-легочная реанимация. Она также проводится пациентам с противопоказаниями к тромболитическому лечению или неадекватной реакцией на него, а также пациентам с открытым овальным окном и внутрисердечными тромбами.

Абсолютным показанием к легочной эмболэктомии является снижение $PaO_2 < 50$ мм рт.ст. Система экстракорпоральной мембранной оксигенации с чрескожной канюляцией бедренных сосудов может помочь только в критических ситуациях, обеспечив кровообращение и насыщение кислородом, а значит, и предоставив время для уточнения диагноза.

В центрах с кардиохирургической службой эмболэктомия легких является технически несложной операцией. После срединной стернотомии подключается аппарат искусственного кровообращения (ИК) в режиме нормотермии. Если нет внутрисердечных тромбов или открытого овального окна, то в момент пережатия аорты кардиоплегической остановки

сердца следует избегать. Путем рассечения легочного артериального ствола и, как правило, дополнительной артериотомии правой легочной артерии удаляются тромбозмболы из обеих легочных артерий с помощью тупых захватывающих инструментов под визуальным контролем. До восстановления функции ПЖ может потребоваться продление периода вспомогательного кровообращения. У пациентов с предоперационным тромболизисом возможно кровотечение, хотя предшествующий тромболизис не является противопоказанием для хирургической эмболэктомии. Стандартная периоперационная установка фильтра в нижнюю полую вену остается спорным вопросом.

Для пациентов с эпизодом острой ТЭЛА в совокупности с длительной одышкой в анамнезе и тяжелой легочной гипертензией существует вероятность того, что они страдают хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Такие пациенты не рассматриваются в качестве кандидатов на проведение эмболэктомии, поскольку им требуется специфическая эндартерэктомия, которая проводится в специализированных центрах.

Таким образом, благодаря современным хирургическим методам, эмболэктомия из легочной артерии является методом выбора у пациентов с ТЭЛА с высоким риском, для которых тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неудачным.

Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация тромба

Чрескожные методы открытия частично окклюзированного ствола легочной артерии или магистральных легочных артерий могут спасти жизни пациента в некоторых критических ситуациях ТЭЛА с высоким риском. Такие процедуры могут проводиться в качестве альтернативы тромболизису, когда имеются абсолютные противопоказания к нему; в качестве дополнительной терапии, когда с помощью тромболизиса не удалось улучшить гемодинамику, либо в качестве альтернативы хирургической операции, если нет условий для хирургической эмболэктомии.

Аспирационный катетер для эмболэктомии Greenfield остается единственным приспособлением, одобренным Управлением за Контролем продуктов и лекарств США (FDA). Использование традиционных сердечных катетеров или специально разработанных легочных катетеров с ротационными или другими приспособлениями для фрагментации и дисперсии тромба способствует хорошим результатам лечения.

При применении некоторых приспособлений, которые проводятся через катетеры от 6 до 11 F в просвет легочных артерий, могут потребоваться особая техника и навыки, особенно, если окклюзирована правая легочная артерия. Методы катетеризации следует применять только для магистральных артерий, поскольку фрагментация тромбов в долевых и



сегментарных артериях невозможна, и попытки фрагментации могут привести к перфорации и легочному кровотечению. После удачной фрагментации тромба может наступить существенное улучшение гемодинамики независимо от результатов ангиографии. Улучшение легочного кровотока может иметь место даже при незначительных изменениях ангиограммы.

Осложнения в связи с проведением чрескожных процедур включают в себя местное повреждение в месте пункции бедренной вены, перфорацию структур сердца, тампонаду и реакции на контрастные вещества. Кровоток в подвздошной и полой вене можно оценить с помощью ангиографии, обтурация остаточным тромбом – редкость.

Таким образом, катетерная эмболэктомия или фрагментация проксимальных тромбоземболов в стволе легочной артерии и магистральных легочных артериях может рассматриваться, как альтернатива хирургическому вмешательству для пациентов с ТЭЛА с высоким риском, когда тромболитиз абсолютно противопоказан или оказался неудачным

Первоначальная антикоагуляция

Антикоагулянтная терапия играет центральную роль в лечении пациентов с ТЭЛА. Целью антикоагулянтной терапии при ТЭЛА является предотвращение смерти и рецидивов с приемлемым уровнем осложнений в виде кровотечения.

Быстрой антикоагуляции можно достичь только с помощью парентеральных антикоагулянтов, таких, как внутривенный нефракционированный гепарин (НФГ), подкожный низкомолекулярный гепарин (НМГ) и подкожный фондапаринукс. С учетом высокой летальности среди нелеченных пациентов, для пациентов с подозрением на ТЭЛА проведение антикоагулянтной терапии следует считать целесообразным на время периода подтверждения точного диагноза.

После лечения парентеральными антикоагулянтами обычно применяются пероральные антагонисты витамина К (АВК) – оральные антикоагулянты (ОАК).

Требование первоначального назначения гепарина перед назначением ОАК считается обоснованным, так как многоцентровыми исследованиями доказано, что у пациентов, принимающих только АВК, частота рецидивов ВТЭ в три раза выше, чем при первоначальном использовании гепарина.

Не начинать лечение только с назначения ОАК!
Перед терапией ОАК необходимо назначить лечение гепарином!

В случае внутривенного введения НФГ фиксированным дозировкам гепарина следует предпочесть схему, скорректированную по весу из рас-

чета 80 ЕД/кг в виде болюсной инъекции, за которой должна последовать инфузия со скоростью 18 ЕД/кг/час. Для быстрого достижения и поддержания удлинённого АЧТВ (в 1,5-2,5 раза выше нормы) последующие дозы НФГ необходимо корректировать с помощью номограммы, ориентируясь на значение АЧТВ (таблица 16). АЧТВ необходимо измерять через 4-6 часов после болюсной инъекции НФГ, а затем через 3 часа после каждой корректировки дозы, либо один раз в день при достижении целевой терапевтической дозы.

Следует отметить, что АЧТВ не является идеальным маркером интенсивности антикоагулянтного действия гепарина. Следовательно, нет необходимости повышать скорость инфузии более 1667 ЕД/час (что соответствует 40.000 ЕД/день), при условии, что уровень антифактора-Ха гепарина не менее 0,35 МЕ/мл, даже если показатель АЧТВ ниже пределов терапевтического диапазона.

Таблица 16
Корректировка внутривенной дозы нефракционированного гепарина на основании активированного частичного тромбластинового времени

Активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ)	Изменение дозировки НФГ
< 35 с (<1,2 раза выше нормы)	болюс 80 ЕД/кг; увеличение скорости вливания на 4 ЕД/кг/ч
35-45 с (1,2-1,5 раза выше нормы)	болюс 40 ЕД/кг; увеличение скорости вливания на 2 ЕД/кг/ч
46-70 с (1,5-2,3 раза выше нормы)	без изменений
71-90 с (2,3-3,0 раза выше нормы)	Уменьшение скорости вливания на 2 ЕД/кг/ч
> 90 с (> 3,0 раза выше нормы)	Прекращение вливания на 1 час, затем снижение скорости вливания на 3 ЕД/кг/ч

Низкомолекулярные гепарины следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью и корректировать дозу в соответствии с уровнем anti-Ха. Внутривенный НФГ должен быть предпочтительным средством первоначальной антикоагуляции у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), поскольку он не выводится почками, а также у лиц с риском кровотечения, поскольку антикоагулянтное действие НФГ быстро обратимо. Во всех остальных случаях острой ТЭЛА НФГ можно заменить НМГ с подкожным введением доз, скорректированных по массе, без мониторинга.



В таблице 17 перечислены НМГ, рекомендованные для лечения острой ТЭЛА.

НМГ нельзя рекомендовать при ТЭЛА с высоким риском и нестабильной гемодинамикой, поскольку такие пациенты были исключены из рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность этих лекарственных препаратов при ТЭЛА. Уровни активности антифактора Ха (anti-Ха) не требуют стандартного измерения у пациентов, принимающих НМГ, но их следует учитывать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также во время беременности. Обычное время для забора образцов на анализ на anti-Ха – через 4 часа после утренней инъекции, когда уровни anti-Ха самые высокие. Для введения препарата два раза в день предлагается целевой диапазон 0,6-1,0 МЕ/мл, а для введения препарата один раз в день – целевой диапазон 1,0-2,0 МЕ/мл.

Таблица 17

Подкожные схемы введения низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса, рекомендуемые для лечения тромбоземболии легочной артерии

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг	Каждые 12 ч
	или 1,5 мг/кг	Один раз в день ^a
Фондапаринукс	5 мг (масса тела < 50 кг) 7,5 мг (масса тела 50-100 кг) 10 мг (масса тела > 100 кг)	Один раз в день

Дальтепарин рекомендован для длительного лечения симптоматической ВТЭ (проксимальный ТГВ и/или ТЭЛА) у больных с раком с первоначальной дозой 200 ЕД/кг п/к один раз в день (подробную информацию см. в аннотации к препарату).

^a Инъекция эноксапарина один раз в день с дозой 1,5 мг/кг рекомендована для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых (но не во всех) европейских странах.

Из-за риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в ходе лечения НФГ и НМГ необходимо проводить мониторинг количества тромбоцитов (см. Специфические проблемы).

Бемипарин — зарегистрированный в Беларуси НМГ второго поколения с самой низкой молекулярной массой (3600 дальтон) и самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 часа) [J. Martinez-Gonzalez, L. Vila, C. Rodriguez. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism //Expert Review of Cardiovascular Therapy, July 2008, Vol. 6, No. 6, Pages 793-8]. Его антикоагулянтные свойства, как гепарина, основываются на наличии специфической последовательности пентасахаридов, которая имеет вы-

сокую афинность к антитромбину и потенцирует его анти-Ха факторную активность. Поскольку для ингибирования тромбина (анти-IIa факторная активность) требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, этот препарат является НМГ с самым высоким соотношением анти-Ха/анти-IIa факторных активностей, которое составляет 8:1.

В клинических исследованиях бемипарин оказался безопасным и эффективным средством лечения и профилактики в ряде клинических областей, включая специальные группы. Бемипарин разрешен для лечения и профилактики ВТЭ, его можно использовать для профилактики свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа. Бемипарин – единственный НМГ, разрешенный в Европе для использования в режиме послеоперационного старта терапии (первая доза вводится через 6 часов после оперативного вмешательства) в целях хирургической тромбопрофилактики. Фармакоэкономические исследования в системе здравоохранения Испании показали, что для профилактики ВТЭ при тотальном протезировании коленного сустава бемипарин является более рентабельным, чем эноксапарин, и может быть безопасной альтернативой НФГ с меньшими затратами при краткосрочном лечении ВТЭ

Фондапаринукс, как селективный ингибитор фактора Ха, при подкожном введении в скорректированных по массе дозах без мониторинга является ценной альтернативой НМГ. Благодаря периоду полувыведения в 15-20 ч, допускается подкожное введение фондапаринукса один раз в день (таблица 17). Поскольку в связи с введением фондапаринукса никогда не наблюдалось подтвержденных случаев ГИТ, то мониторинг количества тромбоцитов при применении данного препарата не требуется. Фондапаринукс противопоказан в случае тяжелой почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

Антикоагуляция с применением НФГ, НМГ или фондапаринукса должна проводиться не менее 5 дней. ОАК назначают как можно скорее, желательно в один день с первоначальной антикоагуляцией - на фоне введения гепаринов (НФГ или НМГ) не менее 5 дней – до получения «целевого» значения международного нормализованного отношения (МНО) в 2 последовательных анализах.

Применение НФГ в течение 5-7 дней так же эффективно, как и его введение в течение 10-14 дней, при условии, что за этим следует адекватная длительная антикоагулянтная терапия. При этом следует начать применение ОАК.

В случае применения варфарина предпочтительной является начальная доза 5 или 7,5 мг по сравнению с более высокими дозами. При началь-



ной дозе варфарина в 5 мг – антикоагуляция менее избыточная по сравнению с 10 мг.

Применение варфарина с дозы 10 мг можно начать у более молодых больных (т.е. в возрасте < 60 лет) и по остальным признакам – здоровых амбулаторных пациентов; с дозы 5 мг – у пациентов старшего возраста и у госпитализированных пациентов.

С более низких стартовых доз (менее 5 мг\день) прием ОАК следует начинать у следующих лиц:

- старше 70 лет;
- уроженцев Азии (в особенности – китайского происхождения);
- с нарушениями функции печени и/или почек;
- с АГ;
- с тяжелой сердечной недостаточностью;
- пациентов с массой <45 кг;
- с документированной гиперчувствительностью к варфарину.

В терапии ОАК выделяют два периода: период подбора (индукции) и период поддерживающей дозы. Наиболее сложным является период индукции. ОАК принимаются 1 раз в сутки в 16-20 часов. Первое исследование МНО должно быть выполнено не позднее, чем через 36 часов после приема первой дозы препарата. В период индукции МНО определяется не реже, чем 1 раз в 1-2 дня до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень гипокоагуляции в 2 следующих друг за другом анализах. После получения стабильного уровня гипокоагуляции МНО определяют 1 раз в неделю в течение 1 месяца, а после 1 месяца стабильности – 1 раз в 1-2 месяца. Применение парентеральных антикоагулянтов следует прекратить, если МНО достигает целевого уровня (2.5 ± 0.5) и остается на уровне от 2,0 до 3,0, как минимум, в течение 2 дней подряд.

Варфарин в настоящий момент является наиболее изученным и назначаемым препаратом. Установлено, что доза, необходимая для поддержания терапевтического уровня МНО зависит, в том числе, и от генетически детерминированной чувствительности к варфарину в соответствии с генотипом цитохрома печени CYP2C9, метаболизирующего варфарин, и белка-мишени действия препарата – гена витамин-К эпиксид редуктазы VKORC1. Предварительное генотипирование по этим позициям может облегчить подбор дозы и обезопасить период индукции. По результатам исследования во 2 день начала приема варфарина больные могут быть разделены на 3 группы:

1 группа – с высокой чувствительностью к варфарину. Быстро достигают терапевтического значения МНО, но часто дают чрезмерную гипокоагуляцию даже при тщательном контроле. В период поддерживающего

лечения медленно восстанавливают свертывающие свойства крови после отмены препарата или снижения дозы. Они составляют небольшую часть всех пациентов. Зачастую являются носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома 2C9 семейства P-450 со сниженной каталитической активностью и носителями аллельного варианта 1173T в интроне 1 гена VKORC1.

II группа – с обычной чувствительностью к варфарину, они составляют большую часть. Терапевтический уровень МНО достигается на 5-6 сутки, они имеют предсказуемый ответ на изменение дозы, стабильны в период поддерживающей дозы.

III группа – больные со сниженной чувствительностью к варфарину (варфарин-резистентные). МНО нарастает медленно, отмечается ригидность при изменении дозы варфарина и быстрое восстановления после отмены препарата. У таких пациентов рекомендуется наращивать дозу более интенсивно, чем общепринято, а период индукции обычно затягивается. В таблице 18 представлена одна из наиболее употребляемых схем подбора дозы варфарина.

Таблица 18
Подбор и поддержание гипокоагуляции при приеме варфарина

	МНО в 9-11ч	Доза варфарина в 17-19ч	МНО в 9-11ч	Доза варфарина в 17-19ч	МНО в 9-11ч	Доза варфарина в 17-19ч
Первая доза		5,0 мг		5,0 мг		5,0 мг
	Высокая чувствительность к варфарину		Обычная чувствительность к варфарину		Низкая чувствительность к варфарину	
День 1	исследование не проводится	5,0 мг	исследование не проводится	5,0 мг	исследование не проводится	5,0 мг
День 2	2,0-2,5	2,5 мг				
	>2,5	отменить на 1 день, продолжить с дозы 2,5 мг	1,5-2,0	5,0-7,5	<1,5	7,5



День 3-4	2,0-3,0	1,25-2,5 мг	1,5-2,0	7,5-10 мг	<1,5	10,0 мг
	>3,0	отменить на 1 день, продолжить с дозы 1,25 мг	2,0-3,0	5,0-7,5 мг	1,5-2,0	7,5 мг
День 5-6	2,0-3,0	сохранить дозу	1,5-2,0	10,0 мг	<1,5	12,5-15 мг
	>3,0	отменить на 1 день, продолжить с дозы 1,25 мг через день	2,0-3,0	сохранить дозу	1,5-2,0	10,0-12,5
			3,0-4,0	уменьшить дозу на 30%	2,0-3,0	сохранить дозу
			>4,0	отменить на 1 день, продолжить с дозы на 30% меньше	3,0-4,0	уменьшить дозу на 30%
				>4,0	отменить на 1 день, продолжить с дозы на 30% меньше	

Предложенный алгоритм может быть использован не только в период индукции, но и в период поддерживающей дозы. В это время большее значение приобретает не ежедневная, а недельная доза препарата, т.е. можно чередовать дозы варфарина (5,0 и 7,5 мг через день или 2 раза в неделю 10 мг, в остальные дни – 7,5 мг и т.д.).

Показания к внеочередному исследованию МНО:

1. Коррекция дозы, когда МНО вне целевого диапазона при последнем визите.
2. Появление клинических признаков рецидивов тромбоземболии.
3. Эпизоды геморрагий.
4. Прием лекарственных средств и пищевых добавок, вступающих в лекарственное взаимодействие с ОАК.
5. Интеркуррентные заболевания.
6. Значительные изменения диеты.

Доза варфарина не должна меняться при незначительных колебаниях МНО, если МНО находится в «целевом» диапазоне. После изменения дозы варфарина уровень гипокоагуляции изменится через 2-5 дней, поэтому более частое определение МНО будет малоинформативным.

Никаких доказательств пользы иммобилизации для клинического исхода у пациентов с тромбозом легочной артерии нет.

Таким образом, пациентам с подтвержденной ТЭЛА и пациентам с высокой или средней вероятностью ТЭЛА необходимо безотлагательно провести антикоагуляцию с применением нефракционированного гепарина, НМГ или фондапаринукса, пока процедура постановки диагноза еще не завершена. За исключением пациентов с высоким риском кровотечения и пациентов с тяжелой дисфункцией почек, для первоначального лечения следует рассматривать возможность применения подкожного НМГ или фондапаринукса, но не внутривенного нефракционного гепарина.

Терапевтические стратегии

Тромбоз легочной артерии с высоким риском

У пациентов с ТЭЛА с шоком и гипотензией (ранее клинически рассматриваемой, как массивная ТЭЛА) имеет место высокий риск смерти в больнице, особенно, в течение первых нескольких часов после госпитализации. Внутривенный НФГ должен быть предпочтительным средством первоначальной антикоагуляции для таких пациентов, поскольку НМГ и фондапаринукс не исследовались для состояний гипотензии и шока. Тромболитис следует проводить пациентам с ТЭЛА с высоким риском при отсутствии абсолютных противопоказаний в отношении этого метода. Тромболитис может стать безопасной и эффективной альтернативой хирургическому вмешательству у пациентов с ТЭЛА и блуждающими тромбами в правых отделах сердца.

Для пациентов с абсолютными противопоказаниями к применению тромболитиса и для пациентов, которым с помощью тромболитиса не удалось улучшить состояние гемодинамики, предпочтительной терапией является хирургическая эмболектомия. Если отсутствуют условия для ее незамедлительного проведения, следует рассмотреть возможность проведения катетерной эмболектомии или фрагментации тромба.

Тромбоз легочной артерии с невысоким риском

Пациенты с ТЭЛА с нормотензией, с невысоким риском, в целом, имеют благоприятный ранний прогноз. Для большинства случаев острой ТЭЛА с невысоким риском без тяжелой дисфункции почек предпочтительным лечением является подкожное введение НМГ или фондапаринукса без мониторинга с откорректированной по массе дозой.

ТЭЛА со средним риском характерна для пациентов со стабильной гемодинамикой при госпитализации, но с признаками ДПЖ и/или повреждения миокарда. Соотношение риск/польза тромболитиса может быть благоприятным у отдельных пациентов с ТЭЛА со средним риском, особенно, у пациентов без повышенного риска кровотечения



ТЭЛА с низким риском характерна для пациентов без основных факторов риска, связанных с эмболией. Предшествующие, неспецифические, связанные с пациентом факторы риска, а также риск кровотечения, всегда необходимо учитывать.

Таблица 19
Рекомендации по лечению больных ТЭЛА с различным риском

Рекомендации: неотложное лечение	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Тромбоземболия легких с высоким риском		
<ul style="list-style-type: none"> Пациентам с ТЭЛА с высоким риском необходимо безотлагательно назначить антикоагулянтную терапию с применением нефракционированного гепарина. 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> Следует откорректировать системную гипотензию для предотвращения прогрессирования ПЖ - недостаточности и смерти в связи с ТЭЛА. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Пациентам с ТЭЛА с гипотензией рекомендуются вазопрессорные препараты. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Пациентам с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным парциальным давлением кислорода в артериальной крови можно назначить добутамин и допамин. 	IIa	B
<ul style="list-style-type: none"> Агрессивное вливание жидкости не рекомендуется. 	III	B
<ul style="list-style-type: none"> Пациентам с гипоксемией следует назначить кислород. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Пациентам с ТЭЛА с высоким риском с такими проявлениями, как кардиогенный шок и/или устойчивая артериальная гипотензия, следует назначить тромболитическую терапию. 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> Хирургическая эмболэктомия рекомендуется в качестве альтернативного лечения для пациентов с ТЭЛА с высоким риском, которым тромболитическая терапия полностью противопоказана либо оказалась неудачной. 	I	C

<ul style="list-style-type: none"> ■ Для пациентов с высоким риском следует рассмотреть возможность проведения катетерной эмболэктомии или фрагментации проксимальных тромбов легочной артерии в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, когда тромболизис абсолютно противопоказан. 	IIb	C
Тромбоэмболия легких с невысоким риском		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Пациентам с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА необходимо безотлагательно провести антикоагуляцию, пока процедура постановки диагноза еще не завершена. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> ■ Для большинства пациентов с ТЭЛА с невысоким риском в качестве формы первоначального лечения рекомендуется применение НМГ или фондапаринукса. 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ Пациентам с высоким риском кровотечения и пациентам с тяжелой дисфункцией почек в качестве формы первоначального лечения рекомендуется нефракционированный гепарин с целевым диапазоном АЧТВ 1,5-2,5 от нормы. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> ■ Первоначальное лечение с применением нефракционированного гепарина, НМГ или фондапаринукса следует продолжать, как минимум, в течение 5 дней и 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ его можно заменить антагонистами витамина К только после достижения целевых уровней МНО, как минимум, в течение 2 дней подряд. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> ■ Стандартное применение тромболизиса для пациентов с ТЭЛА с невысоким риском не рекомендуется, но для отдельных пациентов с ТЭЛА со средним риском такую возможность следует рассмотреть. 	IIb	B
<ul style="list-style-type: none"> ■ Пациентам с ТЭЛА с низким риском не следует назначать тромболитическую терапию. 	III	B



Длительная антикоагуляция и вторичная профилактика

Целью длительного антикоагулянтного лечения пациентов с ТЭЛА является предотвращение рецидивов ВТЭ. ОАК применяются у подавляющего большинства пациентов, а НМГ могут быть эффективной и безопасной альтернативой ОАК у больных раком. ОАК назначаются в дозах, поддерживающих целевое МНО - $2,5 \pm 0,5$.

ОАК, являясь высокоэффективными средствами предотвращения рецидивов ВТЭ по время лечения, не исключают риск последующего рецидива после прекращения лечения. Продолжительность антикоагулянтного лечения для конкретного пациента определяется, исходя из баланса между предположительным риском рецидива после прекращения лечения и риском осложнений в виде кровотечения во время лечения.

Активная стадия рака является основным фактором риска возникновения рецидивов ВТЭ (их количество составляет примерно 20% в течение первых 12 месяцев после первого эпизода манифестации ВТЭ). В качестве фактора риска возникновения рецидива рак превосходит все остальные риски, связанные с пациентом. Поэтому больные раком должны получать бессрочное (пожизненное) антикоагулянтное лечение после первого эпизода ТЭЛА.

Для пациентов с ВТЭ и раком рекомендуется, как минимум, 6-месячное лечение с применением только НМГ, а затем - лечение с применением НМГ или ОАК, пока заболевание остается на активной стадии.

За исключением больных раком, риск рецидива ВТЭ после прекращения лечения связан с особенностями исходного проявления ВТЭ. Обратимые факторы риска ВТЭ включают в себя хирургические операции, травмы, заболевания, эстрогенную терапию и беременность.

У пациентов с ТЭЛА, связанной с временным (обратимым) фактором риска, лечение с применением ОАК в течение 3 месяцев является предпочтительным по сравнению с более короткими периодами (исключение могут составить пациенты с дистальным ТГВ, связанным с обратимым фактором риска). Лечение продолжительностью более 3 месяцев, в целом, не рекомендуется, при условии, что временный фактор риска устранен.

Следующие факторы риска способствуют идентификации пациентов с более высоким отдаленным риском рецидива ВТЭ:

- один или более предшествующих эпизодов ВТЭ;
- антифосфолипидный синдром;
- наследственная тромбофилия;
- мужской пол по сравнению с женским и

- остаточный тромбоз в проксимальных венах
- сохранение ДПЖ при выписке из больницы по данным эхокардиографического исследования.

Защитным фактором в отношении рецидива ВТЭ может являться отрицательный результат теста на Д-димер через 1 месяц после отмены ОАК.

Носители молекулярной тромбофилии - пациенты с волчаночным антикоагулянтом; лица с подтвержденным дефицитом протеина С или S; пациенты, гомозиготные по фактору V-Лейден или гомозиготные по PTG20210A. Эти больные должны получать бессрочное антикоагулянтное лечение после первой неспровоцированной ВТЭ. Не имеется никаких доказательств клинической пользы продолжительного антикоагулянтного лечения для гетерозиготных носителей фактора V-Лейдена или протромбиновой мутации G20210A.

При определении продолжительности лечения, кроме риска рецидива, оценивается риск кровотечения. Факторы риска массивного кровотечения при антикоагулянтной терапии:

- старческий возраст, особенно более 75 лет;
- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, особенно, если оно не связано с обратимой причиной;
- некардиоэмболический инсульт в анамнезе;
- хроническое заболевание почек или печени;
- сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности следует избегать);
- прочие серьезные острые или хронические заболевания;
- неудовлетворительное качество антикоагулянтного контроля;
- недостаточный мониторинг антикоагулянтной терапии.

Поэтому пациентов с неспровоцированной ТЭЛА следует лечить с применением ОАК, как минимум, в течение 3 месяцев. Затем все пациенты должны пройти оценку соотношения риск\польза бессрочной терапии. Бессрочная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с первым неспровоцированным ТГВ или первой ТЭЛА, и низким риском кровотечения, если это соответствует предпочтениям самого пациента. Бессрочное лечение рекомендуется большинству пациентов со вторым неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА.

Более низкие, чем рекомендуемые, дозы ОАК для длительного лечения пациентов с идиопатической ВТЭ являются, в определенной мере, эффективными и безопасными, но они менее эффективны и не более безопасны, чем при традиционной антикоагулянтной терапии.

На настоящий момент существует потребность в пероральном антикоагулянте для длительного лечения ТЭЛА, который не требовал бы лабора-



торного мониторинга и корректировки дозы. Как минимум два типа пероральных препаратов – селективный тромбиновый ингибитор дабигатран и ингибитор фактора-Ха ривароксабан и апиксабан в настоящее время проходят исследования с целью применения для длительного лечения ТЭЛА.

Таблица 20
Длительное лечение ОАК

Рекомендации: длительное лечение	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
■ Пациентам с ТЭЛА, связанной с временным (обратимым) фактором риска, рекомендуется лечение с применением ОАК в течение 3 месяцев.	I	A
■ Пациентам с неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется лечение с применением ОАК, как минимум, в течение 3 месяцев.	I	A
■ Для пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечения и тех пациентов, у которых можно достичь стабильной антикоагуляции, следует рассмотреть возможность длительной пероральной антикоагуляции.	IIb	B
■ Пациентам со вторым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется длительное лечение.	I	A
■ У пациентов, которые проходят длительное антикоагулянтное лечение, через регулярные промежутки времени необходимо переоценивать соотношение риска/пользы продолжения такого лечения.	I	C
■ Для пациентов с ТЭЛА или раком следует рассмотреть возможность применения НМГ в течение первых 3-6 месяцев.	IIa	B
■ после этого периода антикоагулянтную терапию с применением ОАК или НМГ следует продолжать бессрочно или до того момента, когда рак считается вылеченным.	I	C
■ Для пациентов с ТЭЛА следует корректировать дозу ОАК для поддержания целевого МНО на уровне 2,5 (диапазон 2,0-3,0) вне зависимости от продолжительности лечения.	I	A

Венозные фильтры

Фильтры обычно имплантируют в инфраренальную позицию нижней полой вены (НПВ). Если тромб обнаруживается в НПВ ниже уровня почечных вен, то может быть показана установка фильтра на более высоком уровне.

Постоянные фильтры НПВ могут обеспечить пожизненную защиту от ТЭЛА; однако, они связаны с осложнениями и отсроченными последствиями, включая рецидив эпизодов ТГВ и развитие посттромботического синдрома.

Осложнения, связанные с постоянными фильтрами НПВ, распространены, хотя они редко бывают летальными. Ранние осложнения, включая тромбоз места расположения фильтра, случаются у 10% пациентов. Отсроченные осложнения возникают чаще и включают в себя рецидив ТГВ примерно у 20% и посттромботический синдром примерно у 40% пациентов. В целом же, окклюзия полой вены случается примерно у 22% пациентов через 5 лет и у 33% через 9 лет, вне зависимости от применения и продолжительности антикоагуляции. Для некоторых фильтров НПВ предусмотрено извлечение по истечении предусмотренного срока использования.

Рекомендуется удалять временные фильтры в течение 2 недель после имплантации. Однако имеющиеся данные указывают на то, что временные приспособления часто остаются в установленном месте в течение более длительных периодов времени, при этом количество отсроченных осложнений доходит до 10%, включая миграцию и тромбоз из-за устройства. Точное соотношение риск/польза фильтров НПВ определить сложно.

В настоящее время рутинное применение венозных фильтров в общей популяции пациентов с ТЭЛА не рекомендуется. С другой стороны, венозные фильтры можно использовать при наличии абсолютных противопоказаний для антикоагуляции и при высоком риске рецидива ВТЭ, включая, например, период непосредственно после нейрохирургической операции или другого обширного хирургического вмешательства. Возможность их применения также следует рассматривать для беременных женщин, у которых развивается массивный тромбоз за несколько недель до родов. Как только применение антикоагулянтов становится безопасным, временные фильтры необходимо удалить.



Таблица 21

Рекомендации: венозные фильтры	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Фильтры НПВ могут применяться в случае наличия абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и при высоком риске рецидива ВТЭ.	IIb	B
Пациентам с ТЭЛА не рекомендуется стандартное применение фильтров НПВ.	III	B

Особые проблемы

Беременность

Частота заболеваний ТЭЛА во время беременности колеблется в пределах от 0,3 до 1 на 1.000 родов. ТЭЛА является основной причиной смерти женщин в период беременности в развитых странах. Риск заболевания ТЭЛА возрастает в послеродовом периоде, особенно после операции кесарева сечения. Клинические признаки ТЭЛА в период беременности не отличаются от клинических признаков вне беременности. Однако, у беременных женщин чаще отмечается одышка, к этому симптому следует относиться со всей внимательностью, особенно, если он проявляется изолированно, не в тяжелой, и не в острой форме. РаО₂ во время беременности в норме, но в третьем триместре артериальную кровь на анализ нужно брать в положении стоя, т.к. в положении лежа на спине уровень РаО₂ может быть ниже.

Диагностика ТЭЛА во время беременности

В ходе обследования беременной при подозрении на ТЭЛА плод вынужденно подвергается ионизирующему излучению. Однако, этот негативный момент значительно уступает риску не поставить потенциально летальный диагноз. В то же время, ошибочно поставленный диагноз ТЭЛА чреват риском ненужного подвергания плода и матери опасностям антикоагулянтного лечения. Поэтому *целью обследования должна быть достоверность диагноза.*

Уровень Д-димера в плазме физиологически повышается на протяжении всей беременности. Тем не менее, установлено, что приблизительно у 50 % женщин на 20-й неделе беременности уровень Д-димера в норме. Нормальный уровень Д-димера имеет такое же значение для исключения ТЭЛА у беременных женщин, как и у других пациентов с подозрением на ТЭЛА. Поэтому его необходимо измерять, даже если вероятность отрицательного результата ниже, чем у других пациентов с подозрением на ТЭЛА, чтобы избежать ненужного облучения плода рентгеновскими лучами. При

повышенном уровне Д-димера должно быть проведено КУЗИ вен нижних конечностей, т.к. положительный результат является основанием для назначения антикоагулянтного лечения; при этом необходимость в визуализации органов грудной клетки отпадает. Однако, если результаты ультразвукового исследования отрицательные, диагностику необходимо продолжить.

Количество радиации, поглощенной плодом в ходе различных диагностических тестов, отображено в таблице 22. Считается, что верхний предел с учетом риска поражения плода составляет 50 mSv (50.000 µGy), и все радиологические тесты не превышают это предельное значение. Последние данные по КТ грудной клетки показывают, что доза облучения, полученная плодом, меньше, чем доза облучения при перфузионной сцинтиграфии легких в первом или втором триместре, и что поэтому КТ может быть проведена без риска. Перфузионная сцинтиграфия легких также является целесообразным вариантом обследования; она обладает 75%-ой диагностической эффективностью у беременных женщин. Дополнительное облучение, полученное при вентиляционной фазе, не оправдывает себя, т.к. не дает какой-либо значимой дополнительной информации. Однако, у женщин, не обследованных с помощью перфузионной сцинтиграфии легких, КТ является предпочтительным методом в сравнении ангиографией лёгких; последняя в значительно большей степени подвергает плод рентгеновскому облучению (2.2-3.7 mSv).

Таблица 22
Приблизительное количество радиации, поглощаемое плодом в ходе диагностики ТЭЛА

Тест	Приблизительное количество радиации	
	µGy	mSv
Рентгенография грудной клетки	< 10	0,01
Перфузионное сканирование легких с применением альбумина, меченного ^{99m} Tc (1-2 mCi)	60-120	0,06-012
Вентиляционное сканирование легких	200	0,2
КТ ангиография		
Первый триместр	3-20	0,003-0,02
Второй триместр	8-77	0,008-0,08
Третий триместр	51-130	0,051-0,13
Лёгочная ангиография через бедренный доступ	2210-3740	2,2-3,7
Лёгочная ангиография через брахиальный доступ	< 500	< 0,5



Лечение ТЭЛА во время беременности

Лечение ТЭЛА во время беременности основано, главным образом, на использовании НФГ или НМГ; ни один из указанных гепаринов не проходит через плаценту и в существенном количестве не выделяется с грудным молоком. НМГ безопасны во время беременности. Если нет данных о специфических особенностях беременности, при лечении доза НМГ корректируется по массе. При проведении мониторинга уровень anti-Xa фактора можно принять во внимание у женщин с экстремальными значениями веса тела или с почечной недостаточностью, либо в любом другом случае, когда это необходимо. Лечение гепарином должно осуществляться в течение всего срока беременности. **Применение фондапаринукса не допускается**, поскольку данные о его применении при беременности отсутствуют. В течение первого триместра ОАК проходят через плаценту и могут вызвать эмбриопатию. Прием ОАК в третьем триместре может привести к внутриутробному и неонатальному кровотечению, а также к отслойке плаценты. Варфарин может быть причиной аномалий развития центральной нервной системы в течение всех триместров беременности. Несмотря на то, что некоторые эксперты рекомендуют осторожное применение варфина в течение второго триместра беременности, по аналогии с часто применяемой схемой приема у беременных женщин с искусственным клапаном сердца, следует по возможности избегать данного метода лечения. Ведение предродового периода и родов требуют особого внимания. Эпидуральную аналгезию нельзя использовать, если применение НМГ не было прекращено, как минимум, за 12 часов до применения эпидурального метода. Лечение можно возобновить через 12-24 часа после удаления эпидурального катетера. В любом случае, рекомендуется тесное сотрудничество между акушером, анестезиологом и лечащим врачом.

После родов лечение гепарином можно заменить антикоагуляцией с применением ОАК. Антикоагулянтное лечение необходимо продолжать в течение 3 месяцев после родов. ОАК можно назначать даже матерям, кормящим грудью.

Что касается лечения женщин во время беременности с применением тромболитических средств, то наиболее часто используется стрептокиназа. Стрептокиназа (возможно, и другие тромболитические препараты) не проходит через плаценту. Однако, у матерей общее число случаев кровотечения составляет около 8% (обычно из половых путей). Риск кровотечения при применении тромболитических препаратов представляется оправданным с учетом показателей летальности у женщин с массивной ТЭЛА, лечение которых проводится с применением одного гепарина. Во время родов не следует применять тромболитическое лечение, за исклю-

чением некоторых особо тяжелых случаев, а также, если немедленное проведение хирургической эмболектomie невозможно. Показания к применению кава-фильтров у беременных женщин такие же, как у других пациентов с ТЭЛА.

Таким образом, у беременных женщин с подозрением на ТЭЛА необходим точный диагноз, потому что требуется длительный курс лечения гепарином. Могут быть применены все способы диагностики, включая КТ сканирование, без значительного риска для плода. При подтвержденной ТЭЛА рекомендованы НМГ; применение ОАК не рекомендовано в течение первого и третьего триместров, а во втором триместре беременности следует рассмотреть возможность их осторожного применения. Антикоагулянтное лечение должно проводиться, как минимум, в течение 3 месяцев после родов.

Злокачественные новообразования

Связь ТЭЛА с раком подтверждена документально. У пациентов с идиопатической или неспровоцированной ТЭЛА примерно в 10% случаев за период последующего наблюдения в течение 5-10 лет развивается рак. Риск тромбоза среди пациентов, больных раком, приблизительно в четыре раза выше, чем в популяции в целом, и этот риск возрастает в 6,7 раз у пациентов с химиотерапией. Количество противоопухолевых препаратов, а также препаратов, используемых при симптоматическом лечении рака, связано с риском ВТЭ. Сочетание гормональной терапии и химиотерапии играет синергетическую роль в развитии тромбоза у пациентов, больных раком. Онкологические больные с ВТЭ более склонны к рецидивным тромбозамболическим осложнениям и обширным кровотечениям в процессе антикоагулянтного лечения, чем люди, не имеющие злокачественных новообразований. Этот риск соответствует распространенности ракового заболевания.

Часто встречающееся у онкологических больных состояние гиперкоагуляции является не только важным фактором риска тромбоза, но также может сыграть роль в прогрессировании опухоли (появление метастазов).

НМГ безопаснее ОАК у онкологических больных. Для пациентов с ТЭЛА и раком НМГ следует применять в течение первых 3-6 месяцев. После этого периода антикоагулянтную терапию ОАК или НМГ следует продолжать бессрочно, или до момента, когда рак будет считаться вылеченным.

Таким образом, злокачественная опухоль является значительным предрасполагающим фактором развития и рецидивов ВТЭ. Однако, проведение стандартного обширного скрининга рака у пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА не рекомендовано.



Тромбы в правых отделах сердца

У больных ТЭЛА нередко можно наблюдать тромбы в правых отделах сердца в ходе проведения эхокардиографии. У пациентов с тромбами в правых отделах сердца системное АД ниже, степень гипотензии выше, ЧСС больше, и гипокинезия ПЖ при эхокардиографии встречается чаще по сравнению с другими пациентами с ТЭЛА.

У больных с ТЭЛА наличие тромбов в правых отделах сердца, особенно флотирующих, связано с высокой ранней летальностью. Наличие тромбов в правых отделах сердца следует рассматривать, как опасное для жизни обстоятельство, связанное с высоким риском рецидива ТЭЛА. У пациентов с флотирующими тромбами в правых отделах сердца, летальность составляет 80-100% без лечения, а вопрос о предпочтительном лечении (тромболизис или эмболэктомия) остается спорным. Данные о выживаемости больных при тромболитическом лечении в сравнении с хирургической операцией отсутствуют.

Применение одного гепарина считается недостаточным даже для тех пациентов, чье клиническое состояние в ином случае могло бы показаться удовлетворительным. Альтернативными являются хирургическая или катетерная эмболэктомия. Хирургическая эмболэктомия является операцией выбора в случаях наличия флотирующих тромбов в правых отделах сердца (оседают на межпредсердной перегородке, попадают через овальное окно). Какой бы метод лечения ни был выбран, его следует проводить безотлагательно: *при наличии четкого эхокардиографического изображения флотирующих тромбов правых отделов сердца нет необходимости в проведении дальнейших диагностических тестов.*

Таким образом, наличие тромбов в правых отделах сердца, особенно подвижных, связано со значительным возрастанием риска ранней летальности у пациентов с острой ТЭЛА. Необходимо немедленное лечение. Эффективными являются тромболизис и эмболэктомия, тогда как одна антикоагуляция является менее эффективной.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Потенциально серьезное осложнение лечения гепарином. Иммунопосредованным типом ГИТ считается тип II в отличие от других не иммунопосредованных и более доброкачественных форм. Гепарин связывается с тромбоцитарным фактором 4 (PF4), формируя высоко реактивный антигеновый комплекс на поверхности тромбоцитов и на поверхности эндотелиальных клеток. Сформировавшийся гаптен с сильными антигенными свойствами вызывает продукцию специфических антител IgG.

Больные, у которых имеет место выработка таких антител, имеют высокий риск развития венозных или артериальных тромботических ослож-

нений. Риск возникновения новых тромботических событий возрастает вследствие взаимодействия комплексов «антиген/антитело» с тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что в результате заканчивается дегрануляцией тромбоцитов, выделением тромбоксана и массивной генерацией тромбина. Тромбоз характеризуется наличием «белых» тромбов, богатых тромбоцитами.

ГИТ II типа обычно имеет место в период с 5 по 14 день применения гепарина, или раньше при повторном применении. Парадоксальным образом, несмотря на снижение количества тромбоцитов от умеренного до выраженного, больные ГИТ подвержены высокому риску венозного и артериального тромбоэмболического осложнения.

Несколько факторов могут повлиять на частоту возникновения ГИТ:

- тип гепарина (нефракционированный гепарин > НМГ > фондапаринукс);
- тип больного (хирургический > терапевтический);
- пол (женский > мужской).

Показатель заболеваемости ГИТ составляет от 1 до 3% пациентов, у которых применяется НФГ, и 1% пациентов, получающих НМГ. ГИТ II типа наблюдается у 2% пациентов, подвергающихся хирургии сердца или торакальной хирургии, требующей ИК.

ГИТ II типа следует подозревать у каждого пациента, количество тромбоцитов у которого ранее было в норме и снизилось до уровня менее, чем $100.000/\text{мм}^3$ или до величины, ниже 50% исходного уровня. Диагноз ГИТ II типа всегда следует подтверждать путем исключения других причин тромбоцитопении и проведения специальных иммунологических тестов.

Если существует подозрение на ГИТ II типа, необходимо прекратить применение гепарина и заменить его альтернативным средством, если антикоагуляция все еще необходима. Применять альтернативный антикоагулянтный препарат следует до тех пор, пока количество тромбоцитов не вернется к показателю выше $100.000/\text{мм}^3$. Прямые ингибиторы тромбина, такие, как лепирудин и аргатробан, являются эффективными при лечении осложнений ГИТ. Изолированная пероральная антикоагуляция противопоказана в фазу обострения этого заболевания, но может использоваться для длительного лечения тромбоэмболических осложнений.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)

ХТЭЛГ является сравнительно редким осложнением ТЭЛА. У пациентов с ХТЭЛГ в течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет первичный эмболический материал заменяется фиброзной тканью, которая входит в состав интимы и средней оболочки лёгочных артерий. Фиброзная ткань может разрастаться до сегментарных и субсегментарных ветвей



лёгочных артерий. В динамике может наблюдаться частичное восстановление просветов или полная окклюзия пораженной сосудистой сети легочной артерии.

Хроническая непроходимость лёгочного сосудистого ложа сопровождается прогрессирующим повышением сопротивления легочного артериального русла, которое, в конечном счете, приводит к недостаточности правых отделов сердца. Начальная фаза заболевания часто бессимптомная, но затем следует нарастающая одышка и гипоксемия. На поздней стадии заболевания у пациента могут быть все симптомы прогрессирующей недостаточности правых отделов сердца. ХТЭЛГ следует подозревать у всех пациентов с лёгочной гипертензией. Стратегия диагностики основана на эхокардиографии, перфузионной сцинтиграфии, КТ, катеризации правых отделов сердца и ангиографии легких. Целью лекарственного лечения является ликвидация правожелудочковой недостаточности и снижение сопротивления лёгочного артериального русла. Отмечено улучшение при применении простациклина, антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Однако, эффективность лекарственного лечения ограничена морфологическим субстратом обструкции лёгочной артерии. Поэтому кандидатами на длительное лекарственное лечение в будущем являются неоперированные пациенты и больные, которым хирургическое вмешательство не помогло восстановить гемодинамику до практически нормального уровня – лица, у которых сформировалась ХТЭЛГ.

Лёгочная тромбэндартерэктомия (эндартерэктомия) является общепринятым методом лечения ХТЭЛГ. Показания к лёгочной тромбэндартерэктомии:

- недостаточность кровообращения ФК III или IV (NYHA),
- предоперационное легочное сосудистое сопротивление более, чем 300 дин.сек.см-5;
- тромбы в стволе легочной артерии, магистральной, долевой и сегментарной ветвях лёгочных артерий, доступные путям хирургической операции;
- отсутствие серьезного сопутствующего заболевания.

Удаление окклюзирующего материала хирургическим путем требует легочной эндартерэктомии в отличие от простой эмболэктомии. В связи с этим операция проводится с использованием аппарата ИК, при глубокой гипотермии, и при полной остановке кровообращения, чтобы обеспечить адекватную визуализацию. Рассекаются магистральные легочные артерии\ветви легочных артерий, и определяется доступный уровень эндартерэктомии. Далее разрез продолжается дистально к сегментарным ветвям ка-

ждой из долевых артерий. Такая процедура проводится с использованием специальных аспирационных диссекторов.

Если на сегодняшний день не существует системы классификации пациентов с ХТЭЛГ до операции, то после операции их можно разделить на четыре группы, в зависимости от места локализации и типа патологических изменений, выявленных в ходе операции. Для пациентов типа 1 характерен свежий тромб в стволе, или магистральных, или долевых ветвях легочной артерии; для пациентов типа 2 характерны утолщение и фиброз интимы ветвей, расположенных проксимально от сегментарных ветвей; для пациентов типа 3 характерно поражение только дистальных отделов сегментарных артерий; и для пациентов типа 4 характерно дистальное артериолярное поражение без видимой тромбоэмболической болезни.

Летальность у пациентов с предоперационным легочным сосудистым сопротивлением менее 900 дин.сек.см^5 составляет 4%, а у пациентов с легочным сосудистым сопротивлением более $1200 \text{ дин.сек.см}^5$ – 20%. Результаты лёгочной эндартерэктомии удовлетворительные. Выживаемость за 3-х-летний период составляет около 80%.

Вторым альтернативным способом лечения ХТЭЛГ является трансплантация легких.

В обновленной клинической классификации легочной гипертензии (dana point, 2008) ХТЭЛГ соответствует рубрике 4. «Хроническая тромбоэмболическая ЛГ».

Рекомендация: диагноз хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (при ее наличии) должен быть указан в клиническом диагнозе в соответствии с вышеприведенной клинической классификацией.

Статистическая классификация ТЭЛА

В МКБ-10 ХТЭЛГ подходит под рубрику I28.8 «Другие уточненные болезни легочных сосудов: стриктура легочного сосуда».

Нетромботическая легочная эмболия

Септическая эмболия

Септическая эмболия малого круга кровообращения является сравнительно редким клиническим случаем. Септические лёгочные эмболы в большинстве случаев связаны с эндокардитом трикуспидального клапана; в основном, появляются у людей, употребляющих наркотики, а также у пациентов с инфицированным постоянным катетером и электродом кардиостимулятора, а также с периферическим септическим тромбофлебитом или органами-трансплантатами. Типичными симптомами являются гипертермия, кашель и кровохарканье. Лечение антибиотиками обычно является эффективным, однако, иногда удаление источников эмболизации требует хирургического вмешательства.



Внутрисосудистые инородные тела

Некоторые внутрисосудистые инородные тела могут стать эмболами лёгочных артерий. Это поврежденные катетеры, проводники и кава-фильтры, а также, чаще, эндоваскулярные компоненты стента. Большинство внутрисосудистых инородных тел находят в лёгочных артериях, а остальные – в правых отделах сердца или в полой вене. Извлечение инородного тела из сосуда с использованием катетерной техники достаточно эффективно.

Жировая эмболия

Синдром жировой эмболии представляет собой сочетание дыхательных, гематологических, неврологических и кожных симптомов и признаков, связанных с травмой и некоторыми другими операционными и медицинскими факторами. Частота развития клинического проявления низкая (< 1%), в то время, как эмболизация жира из костного мозга является практически неизбежным следствием перелома трубчатой кости. Она может принимать острую форму эмболии легочной артерии, сопровождаться правожелудочковой недостаточностью. Начало чаще постепенное, с гипоксемией, неврологическими симптомами, повышенной температурой и петехиальной сыпью, обычно через 12-36 ч после травмы. Есть сведения о возникновении жировой эмболии при многих других условиях, таких, как липосакция, инфузии жиров и применении пропофола (широко распространенное в мире средство для внутривенной анестезии), а также у пациентов с некротическим гепатитом и жировой инфильтрацией печени.

Лечение неспецифическое и симптоматическое.

Венозная воздушная эмболия

Венозная воздушная эмболия – это попадание воздуха (или доставляемого извне газа) при операциях (или по другим путям взаимодействия с окружающей средой) в венозную и артериальную сосудистую систему с проявлением общего патогенного воздействия. Заболеваемость и летальность от венозной воздушной эмболии напрямую связаны с количеством попавшего воздуха и темпом его накопления. К летальному исходу у взрослого может привести попадание 200-300 мл или 3-5 мл/кг со скоростью внедрения в сосудистое русло 100 мл/сек.

Основным патологическим эффектом венозной воздушной эмболии является повышение сопротивления путей оттока из правого желудочка или окклюзия лёгочных артериол смесью воздушных пузырьков с фибриновыми тромбами, образующейся в сердце. В обеих ситуациях результатом будет сердечная недостаточность. Главной целью лечения является предупреждение дальнейшего попадания воздуха и уменьшение объема попавшего воздуха в сосудистое русло, если это возможно, а также стабилизация гемодинамики.

Пациентов с подозрением на венозную воздушную эмболию нужно уложить в положение «лёжа на левом боку», головой вниз. Иногда для уменьшения объема воздушных эмболов проводится периперационная пункционная биопсия.

Потенциальное преимущество имеет гипербарическая оксигенация, особенно, когда налицо церебральная артериальная газовая эмболия.

Амниотическая эмболия

Амниотическая эмболия является редким, но катастрофическим осложнением исключительно беременности. Амниотические эмболы появляются у 1/8.000 – 1/80.000 беременных женщин, однако, эти эмболы становятся причиной показателей высокой летальности матери и плода (80% и 40%, соответственно). Это комплексный феномен, степень проявления - от низкой (дисфункция органов) до коагулопатии, сердечно-сосудистой недостаточности и смерти.

Состояние обусловлено попаданием околоплодных вод в кровяное русло в результате небольших разрывов маточных вен в ходе обычного родового акта. Одышка, цианоз и шок, внезапно появляющиеся в начале родового акта, обычно быстро прогрессируют в сердечно-сосудистую недостаточность и тяжелый отёк лёгких. Диагностика основана на принципе исключения, лечение симптоматическое.

Талькоз

Многие вещества, такие как трисиликат магния (тальк), крахмал и целлюлоза используются при изготовлении наркотиков в качестве наполнителей. Некоторые из этих наркотиков (приготовленные, как средства для перорального применения), такие, как амфетамины, метилфенидаты, гидроморфоны и декстрапропосифены наркоманы измельчают, смешивают с жидкостью и вводят внутривенно. Эти наполнители задерживаются, главным образом, в лёгочном сосудистом русле и могут стать причиной тромбоза и формирования интраваскулярного гранулематоза.

Опухолевая эмболия

Частота встречаемости внутрисосудистых опухолевых эмболов в качестве субстрата эмболизации легочных артерий на вскрытиях доходит до 26%, однако, до наступления смерти их определяют гораздо реже. На рентгеновском снимке лёгочная опухолевая эмболия очень напоминает пневмонию, туберкулез или интерстициальное заболевание легких. Диагностика внутрисердечного источника лёгочной опухолевой эмболии может проводиться с помощью методов визуализации. Карцинома простаты и рак молочной железы являются наиболее частыми причинами микроскопических лёгочных опухолевых эмболов, приводящих к одышке. Далее по частоте встречаемости следует гепатома, затем карцинома желудка и



рак поджелудочной железы. Диагноз обычно ставится только после смерти. Есть данные о скромных результатах применения химиотерапии.

Редкие причины

Редкие виды нетромботической лёгочной эмболии: хлопковая, стафилококковая, цементная (полиметилметакрилатная), эмболия йодированным маслом, металлической ртутью. Последствия – широкий спектр клинических проявлений, затрудняющих постановку диагноза. Последствия эмболизации упомянутыми нетромботическими эмболами обычно не опасны. Лечение, в большинстве случаев, симптоматическое, но может быть и этиопатогенетическим, в зависимости от типа эмболического материала и степени клинической тяжести заболевания.

Для заметок
