

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Е.В. Склянная¹, Е.В. Ещенко¹, А.Э. Дегтярева¹,
А.В. Кравченко¹, Е.В. Картамышева¹, В.А. Карапыш¹, И.А. Перуева¹

¹Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, г. Донецк;
²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк

Тромбоэмболия легочной артерии

Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению (2014)

Окончание. Начало в № 1 (68) 2015 г.

Лечение острой фазы ТЭЛА Стабилизация гемодинамики и дыхания

Острая недостаточность ПЖ, приводящая к снижению системного кровотока, является лидирующей причиной смерти пациентов с высоким риском ТЭЛА. Поэтому таким пациентам поддерживающая терапия жизненно необходима. Экспериментальные исследования указывают, что агрессивное увеличение объема циркулирующей крови не имеет никаких преимуществ и даже может ухудшать функцию ПЖ, вызывая чрезмерное механическое растяжение миокарда. С другой стороны, умеренный (500 мл) объем инфузионной терапии может повысить сердечный индекс у больных ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД.

Параллельно с подготовкой или проведением фармакологической, хирургической или интервенционной реперфузионной терапии полезно применение вазопрессоров. Так, норадреналин улучшает функцию ПЖ (путем прямого положительного инотропного воздействия) и его коронарную перфузию (посредством стимуляции α -рецепторов периферических сосудов и повышения системного АД). Его применение, по всей видимости, должно быть ограничено у пациентов с гипотензией.

Основанное на результатах, полученных у небольших групп больных, использование добутамина и/или допамина можно рассматривать у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако повышение сердечного индекса до уровня выше физиологических норм может усугублять вентиляционно-перфузионное несоответствие вследствие дальнейшего

перераспределения кровотока из обтурированных (частично) в неокклюзированные сосуды. Адреналин комбинирует в себе полезные свойства норадреналина и добутамина, без системных вазодилатирующих эффектов последнего. Следовательно, он может проявить благоприятное действие у пациентов с ТЭЛА и шоком.

Вазодилататоры снижают легочное АД и ЛСС, но главной проблемой является отсутствие специфичности действия этих препаратов в отношении легочного сосудистого русла при системном (внутривенном) назначении. Согласно данным из небольших клинических исследований, ингаляции оксида азота могут улучшить гемодинамический статус и газообмен у больных ТЭЛА. По предварительным данным левосимендан способствует восстановлению гемодинамического взаимодействия ПЖ и легких при острой ТЭЛА вследствие сочетания вазодилатации в легких и повышения сократимости ПЖ.

У пациентов, страдающих ТЭЛА, часто встречается гипоксемия и гипокания, но в большинстве случаев их выраженность — средней тяжести. Открытое овальное окно может усугублять гипоксемию благодаря сбросу крови, когда давление в правом предсердии превышает таковое в левом предсердии. Гипоксемия может быть обратима при назначении кислорода. При необходимости механической вентиляции требуется соблюдение осторожности с целью ограничения ее неблагоприятных гемодинамических эффектов. Положительное внутригрудное давление, вызванное механической вентиляцией легких, может снизить венозный отток и усугубить недостаточность ПЖ у пациентов с массивной ТЭЛА. Поэтому положительное давление в конце выдоха

должно применяться с осторожностью. Для сохранения конечного давления плато вдоха на уровне < 30 см H_2O следует использовать малый дыхательный объем (приблизительно 6 мл/кг тощакковой массы тела).

Экспериментальные данные свидетельствуют, что экстракорпоральная стабилизация гемодинамики и дыхания является эффективным методом при массивной ТЭЛА.

Антикоагулянтная терапия

У больных с острой ТЭЛА антикоагулянтная терапия рекомендуется с целью предотвращения как ранней смерти, так и рецидива симптомной или фатальной ВТЭ. Эта терапия должна продолжаться, по меньшей мере, 3 мес. В течение этого периода лечение острой фазы состоит из назначения парентеральных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин [НФГ], низкомолекулярный гепарин [НМГ] или фондапаринукс) первые 5-10 дней. Лечение парентеральным гепарином должно сочетаться с началом применения антагонистов витамина К или назначением одного из современных пероральных антикоагулянтов: дабигатрана или эдоксабана. Если вместо этих препаратов используется ривароксабан или апиксабан, пероральный прием одного из них необходимо начать непосредственно или спустя 1-2 дня после назначения НФГ, НМГ или фондапаринукса. В последнем случае лечение острой фазы состоит из повышения дозы перорального антикоагулянта за первые 3 нед (для ривароксабана) и за первые 7 дней (для апиксабана).

В некоторых случаях продление антикоагулянтной терапии после первых 3 мес или даже неопределенно долго может быть необходимым для вторичной профилактики.

Парентеральная антикоагулянтная терапия

У больных с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА парентеральная антикоагуляция должна быть начата во время ожидания результатов диагностических тестов. Быстрой антикоагуляции можно достичь при помощи парентеральных антикоагулянтов, таких как внутривенный НФГ, подкожный НМГ или подкожный фондапаринукс. НМГ и фондапаринукс более предпочтительны, чем НФГ, для первоначальной антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, так как обладают меньшим риском стимулирования кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. С другой стороны, НФГ рекомендуется тем пациентам, у которых начата первичная реперфузия, а также для тех, у кого имеется тяжелое повреждение почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или тяжелое ожирение. Эти рекомендации основываются на коротком периоде полужизни НФГ, непринужденном контроле его антикоагулянтных свойств и быстром обезвреживании протаминам. Доза НФГ корректируется в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени.

НМГ, одобренные для лечения острой ТЭЛА, перечислены в таблице 8. Назначение НМГ не нуждается в рутинном мониторинге, но периодическое измерение уровня активности антифактора Ха (anti-Ха) необходи-

мо проводить во время беременности. Пиковое значение активности антифактора Ха должно быть измерено через 4 ч после последней инъекции и перед следующей дозой НМГ; целевой диапазон должен быть в пределах 0,6-1,0 МЕ/мл при введении препарата 2 раза в сутки или 1,0-2,0 МЕ/мл при введении 1 раз в сутки.

Фондапаринукс как селективный ингибитор фактора Ха назначается 1 раз в сутки в виде подкожной инъекции в скорректированной по массе дозе и не требует мониторинга (табл. 8). У больных с острой ТЭЛА и отсутствием показаний для тромболитической терапии применение фондапаринукса ассоциировалось с повторной ВТЭ и тяжелыми кровотечениями, подобными тем, которые возникли в результате лечения внутривенным НФГ. Ни о каких случаях гепарин-индуцированной тромбоцитопении, вызванной фондапаринуксом, сообщений не было.

Фондапаринукс противопоказан в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин), при которой препарат может накапливаться и повышать риск геморрагий. Накопление препарата также может происходить и у больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс 30-50 мл/мин), поэтому его доза у таких пациентов должна быть снижена на 50%.

Антагонисты витамина К

Прием пероральных антикоагулянтов должен быть начат как можно скорее, предпочтительнее в один день с приемом парентерального антикоагулянта. Антагонисты витамина К остаются золотым стандартом лечения среди пероральных антикоагулянтов на протяжении более 50 лет. Варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион, флуиндион являются основными антикоагулянтами, рекомендованными для лечения ТЭЛА. Комбинированная антикоагуляция с применением антагониста витамина К, НФГ, НМГ или фондапаринукса должна проводиться не менее 5 дней до получения «целевого» значения международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 в течение 2 дней подряд.

Применение варфарина можно начать с дозы 10 мг у более молодых (в возрасте до 60 лет) относительно здоровых амбулаторных пациентов и с дозы 5 мг — у пациентов старшего возраста и у госпитализированных лиц. Суточная доза может корректироваться в зависимости от значений МНО в последующие 5-7 дней, стремясь к уровню МНО 2,0-3,0. Быстрое проведение фармакогенетического тестирования может облегчить точность подбора дозы варфарина. В частности, изменения в двух генах могут определять более одной трети различных дозировок варфарина. Один ген определяет активность цитохрома CYP2C9, печеночного изофермента, который метаболизирует S-энантиомер варфарина в его неактивную форму, в то время как другой — определяет активность витамин-К-эпоксид-редуктазы, фермента, переводящего витамин К в активную форму. Фармакогенетические алгоритмы включают в себя генотип и клиническую информацию и рекомендуют дозу варфарина согласно комбинированным данным.

Таблица 8. Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс, рекомендованные для лечения ТЭЛА

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг ¹	Каждые 12 ч Только 1 раз в сутки
Тинзапарин	175 МЕ/кг	Только 1 раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг ² или 200 МЕ/кг ²	Каждые 12 ч Только 1 раз в сутки
Надропарин ³	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 ч Только 1 раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (масса тела < 50 кг) 7,5 мг (масса тела 50-100 кг) 10 мг (масса тела > 100 кг)	Только 1 раз в сутки

Примечания: во всех случаях назначаются подкожно; МЕ – международные единицы;

¹ – инъекция эноксапарина один раз в сутки в дозе 1,5 мг/кг рекомендована для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых (но не во всех) европейских странах;

² – дальтепарин рекомендован у больных раком в первоначальной дозе 200 ЕД/кг (максимум 18 000 МЕ/кг) подкожно 1 раз в сутки в течение 1 мес, в последующем – 150 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 5 мес. После этого времени антикоагуляция антагонистами витамина К или НМГ должна быть продолжена неопределенно долго или до тех пор, пока рак не будет излечен;

³ – надропарин рекомендован для лечения ТЭЛА в некоторых, но не во всех, европейских странах.

Вместе с тем по результатам недавних исследований фармакогенетическое тестирование, использующее преимущественно клинические параметры, не улучшает качество антикоагуляции. Предполагается также, что доза, подобранная согласно клиническим данным пациента, возможно, превосходит фиксированные схемы дозировок. Все это указывает на необходимость улучшения организации контроля антикоагуляции путем оптимизации процедур измерения МНО и предоставления соответствующих рекомендаций пациенту.

Новые пероральные антикоагулянты

Результаты исследований новых (витамин-К-независимых) пероральных антикоагулянтов в лечении ВТЭ указывают на то, что эти препараты являются не менее эффективными и, возможно, более безопасными (особенно в отношении тяжелого кровотечения), чем стандартная схема гепарин/антагонисты витамина К.

В настоящее время новые витамин-К-независимые пероральные антикоагулянты рассматриваются как альтернатива стандартному лечению. Во время публикации данных рекомендаций ривароксабан, дабигатран и аликсабан были одобрены для лечения ВТЭ в Европейском Союзе, а еще один – эдоксабан – сейчас находится на этапе регуляторного рассмотрения. Хотя опыт использования витамин-К-независимых пероральных антикоагулянтов все еще ограничен, он продолжает активно накапливаться, а практические рекомендации по назначению данной группы препаратов в разных клинических ситуациях, а также лечения их геморрагических осложнений недавно были опубликованы Европейской ассоциацией ритма сердца.

Тромболитическая терапия

Тромболизис при острой ТЭЛА восстанавливает легочную перфузию быстрее, чем антикоагуляция одним НФГ. Раннее устранение обструкции легочных сосудов приводит к быстрому снижению легочного АД и сопротивлению с сопутствующим улучшением функции ПЖ. Тем не менее гемодинамические преимущества тромболизиса

ограничиваются первыми несколькими днями – у выживших пациентов различия уже не очевидны через одну неделю после лечения.

Ретеплаза и десмотеплаза были испытаны в сравнении с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (тРА) при острой ТЭЛА со сходными результатами в отношении гемодинамических показателей; тенектеплаза была исследована в сравнении с плацебо у пациентов со средним риском ТЭЛА. В настоящее время ни один из этих препаратов еще не одобрен для лечения ТЭЛА.

Инфузия НФГ должна быть остановлена во время назначения стрептокиназы или урокиназы, но она может быть продолжена во время инфузии тРА. У больных, получающих НМГ или фондапаринукс, в то время, когда начат тромболизис, инфузия НФГ должна быть задержана до тех пор, пока не истечет 12 ч после последней инъекции НМГ (назначаемогося 2 раза в сутки) или до истечения 24 ч после последней инъекции НМГ или фондапаринукса (принимаемогося 1 раз в сутки). Учитывая риски кровотечений, связанных с тромболизисом, и возможную необходимость немедленного прекращения или изменения антикоагулянтного эффекта гепарина, считается обоснованным продолжать антикоагуляцию НФГ спустя несколько часов после окончания тромболизиса перед назначением НМГ или фондапаринукса.

В целом, 90% пациентов имеют благоприятный ответ на тромболитическую терапию по данным клинической и эхокардиографической динамики на протяжении первых 36 ч. Самая большая польза наблюдается тогда, когда лечение начинается в течение 48 ч после появления первых симптомов ТЭЛА, но тромболизис может помочь и пациентам, у которых симптомы сохраняются в течение 6-14 дней.

Обзор рандомизированных исследований, проведенных до 2004 г., показал, что тромболизис может быть связан со снижением смертности или рецидивов ТЭЛА у пациентов с высоким риском, которые имели гемодинамическую нестабильность. В недавнем эпидемиологическом

докладе отмечено, что внутрибольничная смертность вследствие ТЭЛА была ниже у нестабильных пациентов, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал. Большинство противопоказаний к тромболитису должны считаться относительноными у больных с ТЭЛА высокого риска, представляющей угрозу для жизни. Тем не менее клиническое преимущество тромболитиса остается спорным в течение многих лет.

Тромболитическая терапия сопряжена с риском кровотечений, в том числе и наиболее опасных – внутримозговых. По данным исследований с использованием различных тромболитических препаратов и схем частота внутримозговых кровоизлияний составляет от 1,9 до 2,2%. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний были напрямую связаны с более высоким риском кровотечений. Исследование REITHO показало, что геморрагический инсульт после тромболитической терапии теноктеплазой у пациентов со средним риском острой ТЭЛА развивался в 2% случаев (по сравнению с 0,2% в группе плацебо). Риск развития больших внечерепных кровотечений также повышается в группе теноктеплазы в сравнении с группой плацебо (6,3 и 1,5% соответственно; $p < 0,001$).

Данные результаты подчеркивают необходимость увеличения безопасности тромболитической терапии у пациентов с повышенным риском внутримозговых и других жизнеугрожающих кровотечений. Методика использования сниженных доз тПРА оказалась безопасной среди пациентов с «умеренной» ТЭЛА по данным исследования, включившего 121 больного. При этом другое исследование со 118 участниками с «массивной легочной обструкцией» показало схожие результаты. Альтернативный подход может включать локальные, катетерные или УЗИ-опосредованные методики тромболитиса с использованием небольших доз тромболитического препарата.

У пациентов с подвижным тромбом в правых отделах сердца терапевтические преимущества тромболитиса остаются пока спорными. Хорошие результаты были получены в ряде работ, однако в других исследованиях было показано, что краткосрочная смертность оставалась высокой (20% и более), несмотря на тромболитис.

Хирургическая эмболэктомия

Первая успешная хирургическая легочная эмболэктомия была выполнена еще в 1924 г. – несколькими десятилетиями ранее введения медикаментозного лечения ТЭЛА. Мультидисциплинарные команды, использующие раннее и активное вовлечение кардиохирургов, недавно вновь сообщили о концепции хирургической эмболэктомии для пациентов с высоким риском ТЭЛА, а также для отдельных пациентов со средним высоким риском, в частности если проведение тромболитиса противопоказано или не дало результатов. Хирургическая эмболэктомия через незарощенное овальное окно также была успешна у пациентов с наличием тромбов в правых отделах сердца, прикрепленных к межпредсердной перегородке.

Легочная эмболэктомия технически относительно проста. Не было установлено зависимости между клиникой, в которой проводилась операция, и ее исходом.

Все же такие пациенты должны быть доставлены в специализированные кардиоторакальные центры, если в них возможно проведение экстракорпорального кровообращения.

Переносные системы экстракорпоральной поддержки с чрескожным бедренным введением канюли (зонда) могут быть полезны в критической ситуации, обеспечивая циркуляцию и оксигенацию до постановки окончательного диагноза. После быстрой доставки в операционную, вводного наркоза и срединной стернотомии такой пациент должен быть переведен на нормотермическое экстракорпоральное кровообращение. Следует избегать передавливания аорты и кардиоплегической остановки сердца. После билатерального разреза обеих легочных артерий тромбы могут быть извлечены из них вплоть до сегментарного уровня под контролем зрения. Для восстановления функции ПЖ может потребоваться длительный период чередования искусственного кровообращения и его отключения.

При использовании быстрого мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к тромбэктомии до наступления гемодинамического коллапса интраоперационная смертность не превышает 6%. Хотя проведение тромболитиса до операции и повышает риск кровотечений, оно не является абсолютным противопоказанием для хирургической эмболэктомии.

Ряд работ показал, что в долгосрочной перспективе послеоперационная выживаемость, функциональный класс по критериям ВОЗ и качество жизни таких больных были весьма благоприятны.

Пациенты с эпизодом острой ТЭЛА, наложившейся на анамнез длительной одышки и легочной гипертензии, вероятно, страдают от ХТЛГ. Эти пациенты должны быть переведены в специализированный центр для проведения легочной эндартерэктомии.

Чрескожный катетерный тромболитис

Целью этого интервенционного лечения является удаление окклюзирующих тромбов из основных легочных артерий для разгрузки ПЖ, уменьшения выраженности симптомов и улучшения выживаемости больных. Для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболитису интервенционная терапия включает:

- фрагментацию тромба при помощи гибкого или баллонного катетера;
- реолитическую (rheolytic) тромбэктомию с использованием гидродинамического катетера;
- аспирационную тромбэктомию;
- ротационную тромбэктомию.

С другой стороны, у пациентов без абсолютных противопоказаний к тромболитической терапии катетерный или фармакомеханический тромболитис также предпочтителен.

Венозные фильтры

Венозные фильтры, как правило, устанавливаются в инфраренальной части нижней полой вены (НПВ). Если тромб определяется в почечных венах либо венах надпочечников, локализация фильтра может меняться. Постановка венозного фильтра показана больным с острой ТЭЛА, которые имеют абсолютные

противопоказания к антикоагулянтной терапии, а также больным с объективно подтвержденной рецидивирующей ТЭЛА на фоне адекватной терапии антикоагулянтами. Обсервационные исследования свидетельствуют, что введение венозного фильтра может уменьшить ТЭЛА-ассоциированную смертность в острой фазе, но, вероятно, повышает риск рецидивов ВТЭ у таких пациентов.

Осложнения, связанные с перманентными фильтрами в НПВ, являются частыми, однако редко оказываются фатальными. В целом, ранние осложнения, включающие тромбоз в месте постановки, наблюдаются приблизительно у 10% пациентов. Установка фильтра в верхней полой вене сопряжена с риском развития тампонады сердца. Поздние осложнения более часты и включают рецидивирующий ТГВ примерно у 20% пациентов и развитие посттромботического синдрома до 40%. Оклюзия НПВ наблюдается приблизительно у 22% пациентов в течение 5 лет и у 33% – в течение 9 лет, независимо от использования и продолжительности антикоагулянтной терапии.

Непостоянные кава-фильтры делятся на временные и извлекаемые. Временные фильтры должны быть удалены в течение нескольких дней, в то время как извлекаемые устанавливаются на более длительный период. Удаление непостоянных фильтров обычно проводят после того, когда становится возможным безопасное использование антикоагулянтов. Несмотря на это, зачастую их оставляют в течение более длительного времени, при этом различные поздние осложнения развиваются примерно у 10% больных. Эти осложнения включают миграцию, отклонение или деформацию фильтра, пенетрацию стенки полой вены его частями, разрушение фильтра, эмболизацию его фрагментами и тромбоз устройства.

Пока нет обоснованных данных в пользу рутинного применения венозных фильтров у пациентов с флотирующими тромбами в проксимальных венах. Также нет доказательств в пользу использования кава-фильтров у пациентов, ожидающих системный тромболизис, хирургическую эмболэктомию или легочную тромбэндартерэктомию.

Ранняя выписка и лечение на дому

При обсуждении ранней выписки и амбулаторного лечения больных с острой ТЭЛА важным вопросом является выбор тех пациентов, которые имеют низкий риск ранних неблагоприятных исходов. В целом, доля обследованных пациентов, которым можно рекомендовать лечение на дому, варьирует в пределах 13-51%.

Терапевтические стратегии

Алгоритм рекомендуемых терапевтических подходов при острой ТЭЛА показан на рисунке 5.

Легочная эмболия, сопровождающаяся шоком или гипотензией (ТЭЛА с высоким риском)

Пациенты с ТЭЛА, сопровождающейся шоком или гипотензией, имеют высокий риск смерти в стационаре, особенно в течение первых нескольких часов после госпитализации. Кроме гемодинамической и респираторной поддержки, данной категории пациентов следует

назначить внутривенное введение НФГ в качестве предпочтительного способа начальной антикоагулянтной терапии, так как НМГ или фондапаринукс не были испытаны в условиях гипотензии и шока.

Первичная реперфузия, особенно системный тромболизис, является методом выбора при лечении больных с ТЭЛА высокого риска. При наличии противопоказаний к тромболизису, а также тем пациентам, у кого тромболизис не привел к улучшению гемодинамического статуса, рекомендована хирургическая эмболэктомия в случае, если в клинике имеются хирургический опыт и ресурсы. В качестве альтернативы хирургическому методу должна быть рассмотрена чрескожная катетеризация, если клиника имеет опыт применения этого метода и соответствующие ресурсы. В этих случаях решение о выборе метода лечения должно приниматься междисциплинарным коллективом с участием торакального хирурга или интервенционного кардиолога при необходимости.

Легочная эмболия без шока или гипотензии (ТЭЛА среднего или низкого риска)

В большинстве случаев острой ТЭЛА без гемодинамических нарушений введение НМГ или фондапаринукса подкожно в пересчете на массу тела, не требующее контроля, является методом выбора, если нет тяжелой патологии почек.

Пациенты, не имеющие шока или гипотензии, требуют дальнейшей стратификации риска после того, как диагноз ТЭЛА был подтвержден. Оценка риска у этих больных должна начинаться с утвержденных клинических шкал, предпочтительно PESI или sPESI.

У пациентов с низким риском, I или II класса по PESI, имеющих 0 по sPESI, может быть рассмотрена возможность ранней выписки и амбулаторного лечения, в зависимости от комплаенса пациента, социального фона. Всем остальным больным должна проводиться оценка функции ПЖ при помощи ЭхоКГ (или КТ-ангиографии) и уровня тропонина.

Полнодозовый системный тромболизис в качестве первичной реперфузионной терапии может предотвратить потенциальные жизнеугрожающие нарушения гемодинамики или коллапс у больных, но данные преимущества соотносятся с высоким риском геморрагического инсульта или серьезных внечерепных кровотечений. Таким образом, рутинное использование системного тромболизиса не рекомендовано в качестве первичной терапии пациентов со средним и высоким риском острой ТЭЛА, но его следует рассматривать, если появляются клинические признаки нарушения гемодинамики. Хирургическая эмболэктомия или чрескожная катетеризация могут также рассматриваться в качестве альтернативных, «спасательных» процедур для пациентов с ТЭЛА среднего и высокого риска при развитии нарушений гемодинамики и высоком ожидаемом риске кровотечений при системном тромболизисе.

Нормотензивных пациентов класса III по PESI или выше, или sPESI, по меньшей мере, 1, у которых параметры ЭхоКГ (или КТ-ангиографии) и/или уровень тропонина в пределах нормы, относят к группе среднего

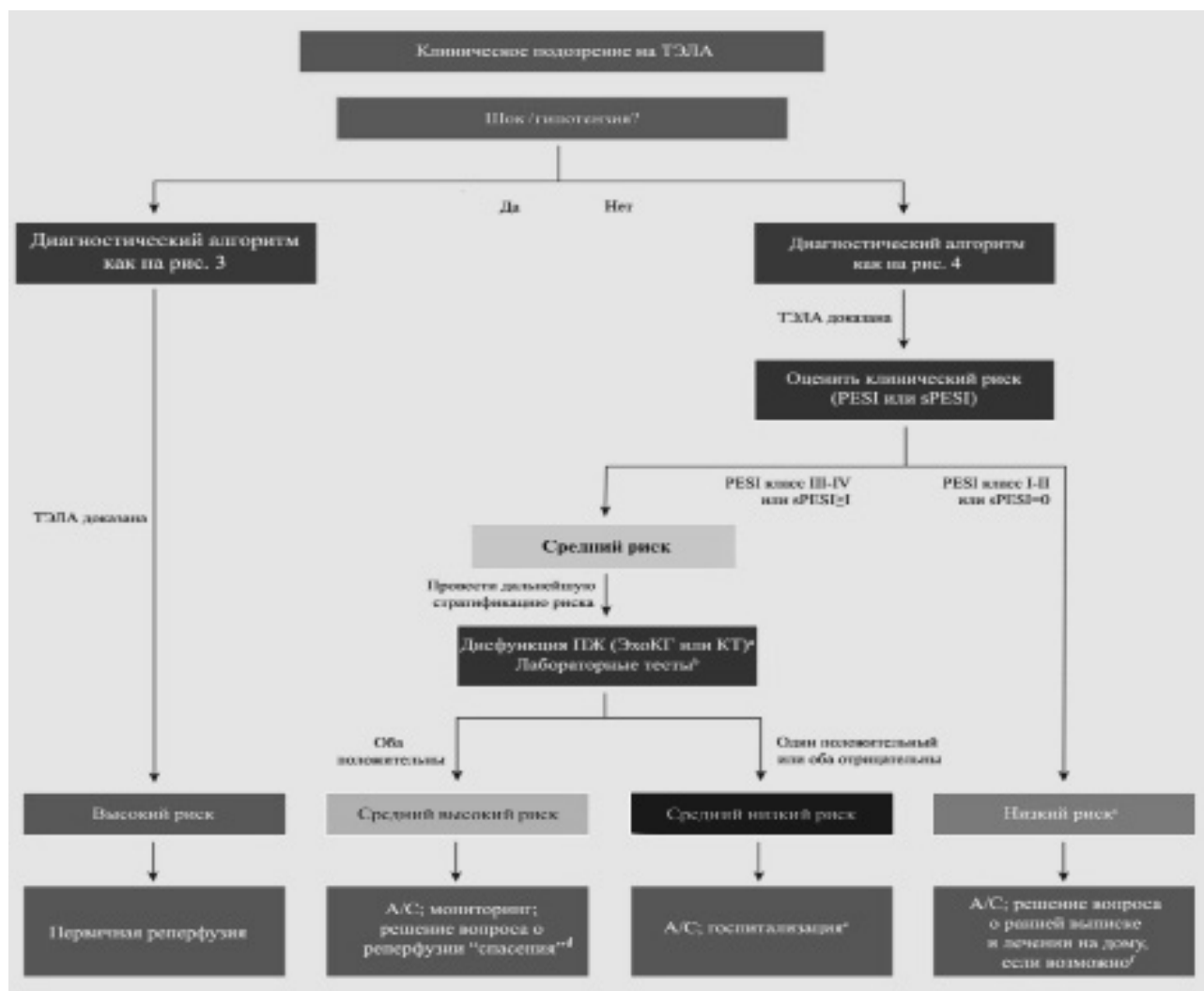


Рис. 5. Алгоритм действий при острой ТЭЛА с учетом категорий риска (см. табл. 6 для определения категории риска)

Примечания: А/С – антикоагулянтная терапия, КТ – компьютерная томография – ангиография легких, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, PESI – шкала оценки тяжести ТЭЛА, ПЖ – правый желудочек;

^a – если во время диагностического обследования уже обнаружена дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ или увеличение ПЖ (индекс ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$) по данным КТ, необходимо определить уровень сердечных тропонинов, за исключением случаев, когда первичная реперфузия не является методом терапевтического выбора (например, из-за тяжелой сопутствующей патологии или ограниченной предполагаемой продолжительности жизни больного);

^b – маркеры повреждения миокарда (например, повышение уровня тропонина I или T в плазме крови) или правожелудочковая сердечная недостаточность (повышение уровня NT-proBNP в плазме крови). Если лабораторные анализы биомаркеров сердца уже были выполнены во время начального диагностического обследования и были положительными, следует провести ЭхоКГ для оценки функции ПЖ или КТ для определения его размеров;

^c – пациенты с классом I или II по PESI или с 0 по sPESI и признаками дисфункции ПЖ также классифицируются как имеющие средний низкий риск. Это может относиться к ситуациям, в которых результаты визуализации или биомаркеров известны до того, как определено количество баллов по данным шкалам. Эти пациенты обычно не являются кандидатами для лечения на дому;

^d – тромболитизис, если (и как только) появляются клинические признаки нарушения гемодинамики; хирургическая легочная эмболектомия или чрескожное катетерное вмешательство могут рассматриваться как альтернативные варианты, особенно при высоком риске кровотечений;

^e – мониторинг должен проводиться, если диагноз ТЭЛА подтвержден и уровень тропонина повышен, даже если нет признаков дисфункции ПЖ на ЭхоКГ или КТ;

^f – достоверность упрощенной версии PESI не была подтверждена в клинических испытаниях при лечении на дому; критерии включения, отличные от PESI, использовались в двух нерандомизированных исследованиях.

и низкого риска. Антикоагулянтная терапия им рекомендована. На данный момент не получено данных и в пользу первичной реперфузионной терапии. Также нет каких-либо доказательств положительного влияния постельного режима на клинические исходы у пациентов данной группы.

Спорные вопросы

Тактика клинического прогнозирования и выбора терапевтической стратегии в отношении пациентов со средним риском требует дальнейшего изучения. Необходимо определить, (I) является ли системный тромболитизис с использованием низких доз действительно безопасными и эффективным и (II) разовьется ли метод катетерного тромболитизиса настолько, чтобы

быть распространенным и доступным в качестве альтернативного варианта лечения. Результаты завершившегося большого этапа испытаний новых пероральных антикоагулянтов убедительно доказывают, что последние достижения позволяют расширить область применения антикоагулянтной терапии также для лечения ВТЭ. Тем не менее накопление клинического опыта применения данных препаратов в реальной жизни должно проводиться с разумной осторожностью. Наконец, в ходе дальнейших исследований необходимо будет сформировать критерии, которые могли бы способствовать ранней выписке и лечению на дому пациентов с низким риском острой ТЭЛА.

Рекомендации по лечению острой фазы ТЭЛА суммированы в таблицах 9-11.

Таблица 9. Рекомендации по лечению острой фазы ТЭЛА высокого риска

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
ТЭЛА с шоком и гипотензией (высокий риск)		
Введение НФГ должно быть начато без промедлений у пациентов с высоким риском ТЭЛА	I	C
Рекомендован тромболитис	I	B
Хирургическая легочная эмболектомия рекомендована пациентам, имеющим противопоказания к тромболитису либо в случае, если тромболитис не был успешным	I	C
Чрескожное катетерное вмешательство может быть рассмотрено как альтернатива хирургической легочной эмболектомии у пациентов с противопоказаниями к полнодозовому системному тромболитису либо в случае, если тромболитис не был успешным	IIa	C

Примечания: НФГ – нефракционированный гепарин, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Длительность антикоагулянтной терапии

Целью антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА является предотвращение рецидивов ВТЭ. В большинстве случаев используются антагонисты витамина К, в то время как применение НМГ предпочтительнее у пациентов с ВТЭ и раком. На сегодняшний день уже изучена эффективность трех новых пероральных антикоагулянтов для длительной терапии при ВТЭ.

В клинических испытаниях изучали различную длительность антикоагулянтной терапии при ВТЭ. Основные результаты этих исследований сводятся к следующему:

- пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию как минимум 3 мес;
- ожидаемый риск рецидива одинаков как после 3-месячной, так и после 6- или 12-месячной терапии антикоагулянтами;
- терапия неопределенной длительности снижает риск рецидива ВТЭ примерно на 90%, но это преимущество частично нивелируется повышением годового риска массивного кровотечения на 1% или более.

В целом, антагонисты витамина К обладают высокой эффективностью в предотвращении рецидивов ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после прекращения терапии. Таким образом, антикоагулянты следует отменять тогда, когда предполагаемый риск ятрогенного кровотечения перевешивает риск рецидива ВТЭ.

Активная раковая опухоль является основным фактором риска рецидива ВТЭ, причем частота рецидивов

составляет примерно 20% после первого случая. Из этого следует, что пациенты с раком являются кандидатами на длительную терапию после первого эпизода ТЭЛА. Пациентам с ВТЭ и раком рекомендуется терапия НМГ продолжительностью как минимум 3-6 мес. Вопрос насчет оптимальной терапии после первых 6 мес остается открытым, однако следует рекомендовать непрерывный прием НМГ или антагонисты витамина К до тех пор, пока заболевание остается в активной фазе.

Для пациентов со спровоцированной ТЭЛА наиболее предпочтительной является терапия антагонистами витамина К в течение 3 мес. Более продолжительная терапия в целом не рекомендуется, при условии, что преходящий фактор риска более не существует.

Оценка риска рецидива у пациентов с неспровоцированной ТЭЛА является более сложной. Нижеперечисленные факторы риска могут помочь выявить пациентов с высоким долгосрочным относительным риском рецидива (1,5-2,0):

- один или более предшествовавших эпизодов ВТЭ;
- антифосфолипидный синдром;
- наследственная тромбофилия;
- резидуальный тромбоз проксимальных вен.

Дополнительным фактором риска рецидива ТЭЛА, как сообщается, является сохранение дисфункции ПЖ на момент выписки из стационара по данным ЭхоКГ. С другой стороны, предполагают, что отрицательный результат теста на D-димер спустя 1 мес после отмены антагонистов витамина К является протективным фактором в оценке возможного рецидива ВТЭ.

Среди носителей молекулярной тромбофилии у больных с волчаночным антикоагулянтом и подтвержденным дефицитом протеина С или протеина S, гомозиготы по фактору V Leiden или гомозиготы по протромбину G20210A (PTG20210A) также могут быть кандидатами для назначения антикоагулянтной терапии неопределенной длительности после первой неспровоцированной ВТЭ; хотя никаких доказательств клинической эффективности применения длительной антикоагулянтной терапии, к примеру, у носителей гетерозиготного фактора V Leiden или PTG20210A на данный момент нет.

Шкалы для оценки риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по поводу ВТЭ, должным образом пока не изучены. Анализ существующих на сегодняшний день доказательств показывает, что эти факторы риска включают:

- (I) старческий возраст (в частности старше 75 лет);
- (II) предшествующее желудочно-кишечное кровотечение (особенно если причина необратима либо не устранена);
- (III) инсульт в анамнезе – гемморрагический либо ишемический;
- (IV) хронические заболевания почек или печени;
- (V) сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности ее следует отменить);
- (VI) другие серьезные острые или хронические заболевания;
- (VII) недостаточный контроль антикоагулянтной терапии;

Таблиця 10. Рекомендації по ліченню гострої фази ТЭЛА середнього і низького ризику

Рекомендації	Клас рекомендації	Уровень доказательности
ТЭЛА без шока и гипотензии (средний или низкий риск)		
Антикоагулянти: сочетание парентеральной терапии и АВК		
Начинать парентеральное введение антикоагулянтов необходимо без промедлений у пациентов с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА, пока выполняются диагностические тесты	I	C
НМГ или фондапаринукс являются рекомендованной формой парентеральных антикоагулянтов в острой фазе для большинства больных	I	A
Параллельно с парентеральной антикоагулянтной терапией рекомендовано назначение АВК и достижение целевого уровня МНО 2,5 (2,0-3,0)	I	B
Антикоагулянти: новые пероральные антикоагулянты		
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК может применяться ривароксабан (15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, далее – 20 мг 1 раз в сутки)	I	B
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК может применяться апиксабан (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее – 5 мг 2 раза в сутки)	I	B
Как альтернатива приема АВК рекомендуется назначение дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки у пациентов старше 80 лет либо получающих верапамил) после лечения острой фазы парентеральными антикоагулянтами	I	B
Как альтернатива приема АВК рекомендуется назначение эдоксабана* после лечения острой фазы парентеральными антикоагулянтами	I	B
Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) не рекомендованы больным с тяжелой патологией почек ^а	III	A
Реперфузионная терапия		
Рутинное использование первичного системного тромболитика не рекомендовано у пациентов без шока или гипотензии	III	B
Тщательный мониторинг рекомендуется у пациентов со средним высоким риском ТЭЛА, чтобы обеспечить раннее выявление нарушений гемодинамики и своевременное начало реперфузионной терапии «спасения»	I	B
Тромболитическая терапия должна рассматриваться у пациентов со средним высоким риском ТЭЛА и клиническими признаками нарушения гемодинамики	IIa	B
Хирургическая легочная эмболектомия может рассматриваться у пациентов со средним высоким риском ТЭЛА, если ожидаемый риск кровотечений при тромболитической терапии высок	IIb	C
Чрескожное катетерное вмешательство может рассматриваться у пациентов среднего высокого риска, если ожидаемый риск кровотечений при тромболитической терапии высок	IIb	B
Ранняя выписка и амбулаторное лечение		
Ранняя выписка и продолжение лечения на дому может быть рассмотрено для пациентов с острой ТЭЛА низкого риска, если могут быть обеспечены надлежащие условия и антикоагулянтная терапия	IIa	B

Примечания: МНО – международное нормализованное отношение, НМГ – низкомолекулярный гепарин, АВК – антагонисты витамина К; * – ВНИМАНИЕ: эдоксабан в настоящее время обсуждается для лечения венозной тромбоземболии в Европейском Союзе; ^а – клиренс креатинина менее 30 мл/мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана и менее 25 мл/мин – для апиксабана.

Таблиця 11. Рекомендації по використанню венозних фільтрів

Рекомендації	Клас рекомендації	Уровень доказательности
Использование НПВ фильтров следует рассмотреть у пациентов с острой ТЭЛА и абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии	IIa	C
Применение НПВ фильтров следует рассмотреть в случае рецидивов ТЭЛА, несмотря на терапевтические уровни антикоагуляции	IIa	C
Рутинное использование венозных фильтров у пациентов с ТЭЛА не рекомендуется	III	A

Примечания: НПВ – нижняя полая вена, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии.

(VIII) субоптимальный мониторинг антикоагулянтной терапии.

Основываясь на балансе между риском рецидива ВТЭ и риском кровотечений, пациенты с неспровоцированной ТЭЛА должны получать антагонисты витамина К как минимум 3 мес. По истечении этого срока

необходимо рассматривать антикоагулянтную терапию неопределенной длительности у пациентов с первым неспровоцированным проксимальным ТГВ или ТЭЛА с низким риском кровотечений при условии, что это согласуется с предпочтениями пациента. Важно отметить, что термин «антикоагулянтная

терапия неопределенной длительности» не является синонимом «пожизненного лечения»; это означает, что продолжительность такой терапии не может быть определена за 3 мес наблюдения после острого события. У этих больных возможность прекращения лечения антикоагулянтами должна регулярно оцениваться на основании динамического баланса между рисками рецидива и кровотечения. Пожизненное лечение рекомендуется для большинства пациентов со вторым неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА.

В двух недавних исследованиях, включивших в общей сложности 1224 пациента, длительное лечение аспирином (после окончания стандартного курса пероральных антикоагулянтов по поводу неспровоцированного ТГВ и/или ТЭЛА) было ассоциировано с 30–35% снижением риска их рецидива (что составляет менее половины от снижения риска при приеме пероральных антикоагулянтов). С другой стороны, частота кровотечений, связанных с аспирином, была значительно ниже.

Новые пероральные антикоагулянты для длительного лечения

На данный момент для длительного лечения больных с ВТЭ рассматривают три препарата – дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Во всех проведенных исследованиях пациенты с ТЭЛА составили примерно 1/3 всех участников, в то время как остальные 2/3 составляли больные с ТГВ без клинических проявлений ТЭЛА. Для включения в длительное исследование пациенты должны были завершить начальную и долгосрочную фазу антикоагулянтной терапии.

В целом, результаты испытаний с использованием новых пероральных антикоагулянтов при длительном лечении ВТЭ соответствуют данным, полученным при их применении в острой фазе и при стандартной продолжительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА или ВТЭ. Они показывают, что новые пероральные антикоагулянты являются эффективными (с точки зрения профилактики симптоматических или фатальных рецидивов ВТЭ) и безопасными (в частности по частоте развития крупных кровотечений) – вероятно, более безопасными, чем применение антагонистов витамина К по стандартным схемам.

Основные рекомендации, касающиеся продолжительности антикоагулянтной терапии после перенесенной ТЭЛА, представлены в таблице 12.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Эпидемиология

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) – изнурительное заболевание, причиной которого является хроническая обструкция крупных легочных артерий. Хотя точная распространенность и ежегодная заболеваемость ХТЛГ неизвестны, по данным Великобритании ее частота может составлять около 5 пациентов на 1 млн человек в год. Согласно Европейским рекомендациям по легочной гипертензии 2009 г., а также недавно обновленной клинической классификации, ХТЛГ указана в качестве отдельной подгруппы легочной гипертензии (группа 4).

Таблица 12. Рекомендации по продолжительности антикоагулянтной терапии после перенесенной ТЭЛА

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Для пациентов с ТЭЛА, вызванной временными (обратимыми) факторами риска, прием пероральных антикоагулянтов рекомендуется в течение 3 мес	I	B
Для пациентов с неспровоцированной ТЭЛА прием пероральных антикоагулянтов рекомендуется, по крайней мере, 3 мес	I	A
Длительное лечение пероральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечения	IIa	B
Антикоагулянтная терапия неопределенной длительности рекомендуется пациентам, перенесшим второй эпизод неспровоцированной ТЭЛА	I	B
Ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки), дабигатран (150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки у пациентов старше 80 лет или принимающих верапамил) или апиксабан (2,5 мг 2 раза в сутки) следует рассматривать в качестве альтернативы АВК (за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью), если длительное лечение антикоагулянтами необходимо	IIa	B
У пациентов, которые получают длительную антикоагулянтную терапию, соотношение рисков и пользы продолжения такого лечения должно регулярно пересматриваться	I	C
У пациентов, которые отказываются принимать или не переносят пероральные антикоагулянты, для длительной вторичной профилактики ВТЭ может рассматриваться применение аспирина	IIb	B
У пациентов с ТЭЛА и раком следует рассмотреть необходимость в первые 3-6 мес подкожного введения НМГ в пересчете на массу тела	IIa	B
У пациентов с ТЭЛА и раком следует рассмотреть вопрос о продлении антикоагулянтной терапии (после первых 3-6 мес) на неопределенный срок или до излечения рака	IIa	C

Примечания: АВК – антагонисты витамина К, НМГ – низкомолекулярный гепарин, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

ХТЛГ, как сообщается, является долгосрочным осложнением ТЭЛА, с общей частотой встречаемости 0,1-9,1% в течение первых двух лет после симптоматической ТЭЛА. Большая погрешность, вероятно, обусловлена *referral bias* (смещением вследствие фильтрации пациентов между высокоспециализированными центрами и другими лечебно-профилактическими учреждениями), отсутствием ранних симптомов и трудностью дифференциации между «истинной» острой ТЭЛА и острым эпизодом, наложившимся на ранее существовавшую ХТЛГ. На данный момент нет данных в пользу необходимости регулярного обследования пациентов, перенесших ТЭЛА, на наличие ХТЛГ. Кроме того, значительное количество случаев ХТЛГ развивается на фоне отсутствия явных предшествующих эпизодов ТЭЛА.

Патофизиология

Имеющиеся данные свидетельствуют, что ХТЛГ в первую очередь вызывается ТЭЛА. Так, в недавнем международном реестре 80% пациентов с ХТЛГ имели ТЭЛА в анамнезе. Неадекватная антикоагулянтная терапия, большие размеры тромба, резидуальные тромбы и рецидивы ВТЭ могут способствовать развитию ХТЛГ. С другой стороны, факторы риска ХТЛГ не полностью идентичны факторам риска ВТЭ и ассоциированы только с несколькими определенными тромбофилическими факторами, включающими наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител и повышенный уровень VIII фактора свертывания крови. Имеются предположения, что у некоторых пациентов ТЭЛА может сопровождаться ремоделированием сосудов легких, которое изменяется под влиянием инфекций, воспаления, циркулирующих либо расположенных в сосудах клеток-предшественников, заместительной гормональной терапии при патологии щитовидной железы или злокачественных новообразований. Гиперкоагуляция, «липкие» эритроциты, тромбоцитоз и «нерасщепленный» (uncleavable) фибриноген могут способствовать дальнейшей облитерации легочных артерий при ХТЛГ. Кроме того, неплазменные факторы риска, такие как спленэктомия, вентрикулоатриальное шунтирование при лечении гидроцефалии, воспалительные заболевания кишечника, а также хронический остеомиелит, связаны с более высокой частотой развития и худшим прогнозом ХТЛГ.

Помимо обструкции крупных легочных сосудов, патофизиология ХТЛГ включает также нарушение микроциркуляции, что может быть причиной неблагоприятных исходов в ряде случаев легочной эндартерэктомии. Это может быть также связано с перегрузкой объемом или давлением ранее не поврежденных сосудов либо же являться следствием гипоксии, инфекций или воспаления. Следует также сказать, что пока отсутствует подходящий термин для определения состояния хронической тромбоэмболической легочной сосудистой болезни.

Клиническая картина и диагностика

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ХТЛГ составляет 63 года. При этом зависимости частоты встречаемости данной патологии от пола не отмечено. У детей случаи ХТЛГ редки. На ранней стадии

ХТЛГ клинические проявления неспецифичны или отсутствуют. Признаки правожелудочковой недостаточности появляются только по мере прогрессирования заболевания. Таким образом, ранняя диагностика ХТЛГ остается довольно сложной проблемой, а время постановки диагноза в экспертных центрах составляет 14 мес с момента появления первых ее симптомов.

Клинические симптомы ХТЛГ могут напоминать картину острой ТЭЛА либо идиопатической легочной артериальной гипертензии; на поздних стадиях отеки и кровохарканье более характерны для ХТЛГ, в то время как синкопальные состояния чаще встречаются при идиопатической легочной артериальной гипертензии.

С целью дифференцирования ХТЛГ от подострой ТЭЛА диагноз ХТЛГ устанавливается при наличии после 3 мес эффективной антикоагулянтной терапии следующих симптомов:

- среднее давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания 15 мм рт. ст.;
- наличие минимум одного (сегментарного) дефекта перфузии при проведении перфузионного сканирования легких или обструкция легочной артерии, обнаруженная при МДКТ-ангиографии или традиционной легочной ангиографии.

У некоторых пациентов, особенно тех, у кого произошла полная односторонняя обструкция, при наличии выраженных клинических проявлений могут наблюдаться нормальные показатели легочной гемодинамики в покое. Такие пациенты также рассматриваются как те, у кого есть ХТЛГ.

В то время, как МДКТ-ангиография является основной методикой при диагностике острой ТЭЛА, вентилиционно-перфузионное сканирование легких остается методом выбора при ХТЛГ. Метод обладает 96-97% чувствительностью и 90-95% специфичностью при данном состоянии. При идиопатической легочной артериальной гипертензии или легочном вено-окклюзионном заболевании перфузионное сканирование остается нормальным либо же демонстрирует незначительные субсегментарные дефекты.

Катетеризация правых отделов сердца является важным методом диагностики. Среднее давление в легочной артерии, ЛСС и давление заклинивания легочной артерии являются ключевыми гемодинамическими параметрами. Помимо этого, ЛСС является важным прогностическим фактором у пациентов, готовящихся к операции. ЛСС определяется как среднее легочное АД минус давление заклинивания, разделенное на сердечный выброс.

МДКТ-ангиография является общепризнанным методом для диагностики ХТЛГ, однако КТ также может выявить заболевание. КТ-ангиография позволяет обнаружить осложнения заболевания, такие как расширение легочной артерии, приводящее к компрессии ствола левой коронарной артерии.

КТ-сканирование грудной клетки с высоким разрешением предоставляет возможность визуализации легочной паренхимы, позволяет идентифицировать эмфизему, поражение бронхов или заболевания интерстиция наряду с инфарктами, сосудистыми и перикардальными мальформациями и деформациями грудной стенки.

Нарушения перфузии имеют вид мозаичного узора паренхимы с темными участками в соответствии с зонами относительного ухудшения перфузии. Несмотря на то что мозаичный узор встречается часто при ХТЛГ, он может также наблюдаться у 12% пациентов с легочной артериальной гипертензией. МРТ легочных сосудов по-прежнему считается менее показательным исследованием, чем КТ, однако этот метод наряду с ангиоскопией, внутрисосудистым ультразвуковым исследованием или оптической когерентной томографией, может быть использован при наличии соответствующего опыта и практики.

Последним диагностическим шагом является селективная легочная ангиография, показывающая в переднезадней или боковых проекциях ход сосудистого легочного русла, изменения сосудистой стенки, стенозы, аневризмы и полные сосудистые обструкции, наряду с бронхиальными коллатералами.

Лечение и прогноз

Легочная эндартериоэктомия является методом выбора при данном заболевании. В Европе внутрибольничная смертность в экспертных центрах составляет около 4,7%. После проведения процедуры у большинства пациентов наступает значительное улучшение и нормализация гемодинамики. В отличие от хирургической эмболектомии при острой ТЭЛА, при лечении ХТЛГ необходимо проведение полноценной эндартериоэктомии через медиальный слой легочной артерии, которая выполняется в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения.

Операбельность пациентов с ХТЛГ определяется многочисленными факторами, которые сложно стандартизировать; они могут относиться к пациенту, опыту хирургической команды, доступным ресурсам. Общие критерии включают предоперационное определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA и хирургическую оценку доступности тромба в главной, долевой и сегментарной зонах легочной артерии. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к проведению операции. Также нет определенных значений ЛСС и показателей дисфункции ПЖ, которые могли бы препятствовать проведению операции. Пациенты, у которых не проводится хирургическое лечение или те, которые страдают от постоянной или резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартериоэктомии, имеют плохой прогноз. Продолжается совершенствование техники проведения баллонной ангиопластики с целью сделать данную процедуру альтернативой для определенных пациентов с неоперабельной ХТЛГ.

Оптимальным медикаментозным лечением для пациентов с ХТЛГ являются антикоагулянты, диуретики и кислород. Рекомендована длительная антикоагулянтная терапия в течение всей жизни, даже после проведения легочной эндартериоэктомии, однако пока нет данных относительно эффективности и безопасности новых прямых антикоагулянтов. Несмотря на отсутствие консенсуса, рутинная постановка каво-фильтра также не считается оправданной на основании имеющихся доказательств. Наличие поражения легочного

микрососудистого русла при ХТЛГ является основанием для назначения лекарственных средств, одобренных для лечения легочной артериальной гипертензии. Данные препараты могут быть также оправданы у неоперабельных пациентов, у пациентов с персистирующей или резидуальной легочной гипертензией после легочной эндартериоэктомии или при наличии неприемлемого соотношения риск/польза оперативного вмешательства.

Двойной антагонист рецепторов эндотелина бозентан был оценен в течение срока более 16 нед у 157 пациентов с неоперабельной ХТЛГ или персистирующей/резидуальной легочной гипертензией после легочной эндартериоэктомии; первичная комбинированная конечная точка в виде уменьшения ЛСС и увеличения пройденной дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой достигнута не была.

В одном из исследований риоцигуат – растворимый пероральный стимулятор гуанилат циклазы – был назначен 261 из 446 скринированных пациентов с неоперабельным ХТЛГ или персистирующей/постоянной легочной гипертензией после легочной эндартериоэктомии в течение 16 нед, что привело в среднем к увеличению дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой на 39 м ($p < 0,001$, первичная конечная точка) и наименьшей среднеквадратичной разницей в $246 \text{ dyn.cm.s}^{-5}$ в ЛСС (вторичная конечная точка), при этом время до клинического ухудшения осталось без изменений. Риоцигуат получил одобрение для использования в лечении взрослых с персистирующей или постоянной ХТЛГ после хирургического лечения или с неоперабельной ХТЛГ с целью повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения функционального класса по ВОЗ. Применение препаратов, используемых при легочной артериальной гипертензии, или назначение риоцигуата в качестве терапевтического мостика к легочной эндартериоэктомии у пациентов высокого риска вследствие плохой гемодинамики на данный момент не оправданно.

Специфические ситуации

Беременность

В развитых странах ТЭЛА является лидирующей причиной материнской смертности, ассоциированной с беременностью. Риск ТЭЛА выше в послеродовой период, особенно после операции кесарева сечения. Положения относительно ведения пациенток с ВТЭ при беременности включены в рекомендации ЕОК 2011 г. по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Информация, изложенная в данном разделе, не противоречит разделам указанных рекомендаций.

Беременность не влияет на клинические проявления ТЭЛА, однако поскольку беременные женщины чаще жалуются на одышку – данный симптом следует интерпретировать с осторожностью. В третьем триместре артериальную кровь на анализ нужно брать в положении стоя, так как в положении лежа на спине уровень PaO_2 может быть ниже. Пока отсутствуют сведения относительно обоснованности применения клинических прогностических признаков ТЭЛА при беременности. Недавняя серия

ретроспективных наблюдений 125 женщин, которые были направлены на КТ-ангиографию, продемонстрировала, что ни у одной из пациенток со значением шкалы Wells < 6 баллов не было ТЭЛА. Данная информация требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Диагноз ТЭЛА. 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. Это особенно верно в отношении беременных с подозрением на ТЭЛА высокого риска. Кроме того, диагноз ТЭЛА, ошибочно поставленный беременной, также чреват многими осложнениями, так как это связано с ненужным подверганием матери и плода рискам, ассоциированным с антикоагулянтной терапией, и будет иметь негативное влияние на последующее родоразрешение, будущую контрацепцию и тромбопрофилактику в течение последующих беременностей. Таким образом, ведущей целью обследований должна быть достоверность диагноза.

Диагностическая ценность применения D-димера при беременности спорна. Нормальные значения D-димера у беременных имеют такую же диагностическую точность для исключения диагноза ТЭЛА, что и у других пациентов, однако нормальные значения D-димера реже встречаются при беременности вследствие физиологического повышения данного показателя. Исследование ряда беременных пациенток с подозрением на ТГВ показало, что исследование агрегации способно исключить заболевание в 55% случаев с негативной прогностической ценностью 100%. В этом же исследовании были предприняты попытки установить пограничные уровни при беременности нескольких наиболее часто используемых тестов D-димера. Эти пороговые значения ожидают подтверждения в проспективных исследованиях, в то время как в данный момент для исключения ТЭЛА у беременных должны быть использованы обычные пороговые значения D-димера.

При наличии изменений уровней D-димера следующим диагностическим шагом может быть компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. При ТГВ проксимальных отделов необходимо назначение антикоагулянтной терапии, а проведение визуализации грудной клетки не нужно. При негативных результатах ультрасонографии следует продолжить диагностический поиск.

Считается, что верхний предел дозы радиации при проведении различных диагностических процедур с учетом риска поражения плода составляет 50 mSv (50.000 μ Gy), и все радиологические тесты не превышают это предельное значение. Тем не менее проведение скинтиграфии является более предпочтительным, чем КТ, так как позволяет женщине избежать высокой дозы радиации в области груди, что наблюдается при КТ-ангиографии, что в результате может привести к небольшому, однако значимому повышению риска развития рака груди. Как правило, при нормальных результатах рентген-исследования легких нет необходи-

мости в проведении вентиляционного сканирования, что позволяет избежать дальнейшего облучения.

Диагностическая мощность (доля пациентов, которым удастся правильно установить диагноз) для скинтиграфии составляет около 80%, при этом в 70% случаев наблюдаются нормальные показатели скинтиграфии, а у 5-10% пациентов результаты позволяют предположить высокую вероятность наличия заболевания. КТ-исследование не обладает более высокой диагностической точностью вследствие высокого процента неточных результатов в период беременности. Согласно результатам ретроспективных исследований, нормальные показатели перфузионного сканирования и негативные результаты КТ имеют одинаковую точность для исключения диагноза ТЭЛА при беременности.

Традиционная легочная ангиография несет значительно более высокую лучевую нагрузку для плода, поэтому следует избегать ее проведения во время беременности.

Лечение. Основой лечения ТЭЛА при беременности является гепарин, так как он не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко в значительных количествах. Опыт подтверждает безопасность применения НМГ при беременности, и их использование одобрено в нескольких публикациях. Лечение должно включать НМГ в дозе, рассчитанной на массу тела. Мониторинг анти-Ха может быть рассмотрено у пациенток со значительными отклонениями массы тела или заболеваниями почек, однако рутинное использование метода не оправдано.

НФГ не противопоказан при беременности, однако требует измерения частичного тромбопластинового времени и с более высокой вероятностью может быть причиной развития остеопороза при длительном применении. Не следует использовать фондапаринукс ввиду отсутствия достаточного количества данных относительно его применения при беременности. Антагонисты витамина К способны проникать через гемато-плацентарный барьер, и их применение ассоциировано с развитием эмбриопатий во время первого триместра беременности.

Применение антагонистов витамина К в третьем триместре может приводить к развитию геморрагических осложнений у плода и в неонатальный период, а также к разрыву плаценты. Варфарин может быть ассоциирован с аномалиями развития центральной нервной системы во время беременности, а новые пероральные антикоагулянты в этот период противопоказаны.

Особого внимания требует ведение родов. Эпидуральная анестезия не может быть использована, если НМГ не были отменены в течение минимум 12 ч до родов. Лечение может быть возобновлено через 12-24 ч после извлечения эпидурального катетера. Рекомендовано тесное сотрудничество между акушером, анестезиологом и лечащим врачом.

После родов гепаринотерапия может быть заменена на антагонист витамина К. Антикоагулянтная терапия должна быть назначена как минимум на 6 нед после родов с общей длительностью лечения не менее 3 мес. Антагонисты витамина К могут также применяться у женщин, кормящих грудью.

Опубликованные данные о лечении 28 женщин с помощью тромболитических препаратов — в большинстве случаев rтРА в дозе 100 мг в течение 2 ч — предполагают, что риск развития осложнений у матери сопоставим с таковым у небеременных женщин. Тромболитическая терапия не должна быть использована в послеродовой период, кроме критических ситуаций.

ТЭЛА и рак

Установлено, что общий риск ВТЭ у онкологических пациентов в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией. Несмотря на то что абсолютное большинство случаев ВТЭ происходит у пациентов с раком легких, толстого кишечника и простаты, относительный риск ВТЭ выше всего при множественной миеломе, раке мозга и поджелудочной железы (повышение в 46; 20 и 16 раз (!) по сравнению со здоровой популяцией соответственно). В стадии метастатического поражения рак желудка, мочевого пузыря, матки, почек и легких также ассоциирован с высокой частотой ВТЭ.

Пациенты, получающие химиотерапию, имеют 6-кратное повышение отношения рисков ВТЭ по сравнению со здоровой популяцией. Тем не менее профилактическая антикоагулянтная терапия не рекомендована для рутинного применения во время амбулаторного назначения химиотерапии. Исключения составляют лишь режимы химиотерапии при множественной миеломе на основе талидомида или леналидомида. Следует помнить, что НМГ или антагонисты витамина К не эффективны для профилактики тромбозов, ассоциированных с применением центральных венозных катетеров, у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Риск ВТЭ повышается более чем в 90 раз в первые 6 нед после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания и уступает первенство лишь риску при операции по замене коленного или бедренного сустава. Примечательно, что риск ВТЭ после оперативного вмешательства по поводу рака остается повышенным (до 30 раз) в течение 4-12 мес после операции. Таким образом, необходимо тщательное дальнейшее наблюдение, так как согласно современным рекомендациям антикоагулянтная терапия назначается лишь на первые 30 дней после операции.

Диагностика. Характер злокачественного заболевания учитывается при оценке клинической вероятности ТЭЛА. Отрицательный тест на D-димер у таких больных имеет то же диагностическое значение, что и у пациентов без онкологических заболеваний. С другой стороны, у многих пациентов со злокачественным новообразованием может наблюдаться неспецифическое повышение уровней D-димера. В одном из исследований использование D-димера на уровне 700 мг/л или использование верхней границы нормы в зависимости от возраста помогло увеличить число пациентов, у которых был исключен диагноз ТЭЛА с 8,4 до 13 и 12% соответственно, причем соответствующие ложно-негативные результаты были сопоставимы. Естественно, данные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

Широкое использование КТ привело к увеличению числа случайно диагностированных асимптомных слу-

чаев ТЭЛА у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Клиническая значимость подобных находок, как правило, ограничивающихся сегментарной или субсегментарной артерией, остается неясной. Однако, учитывая высокий риск негативных исходов согласно результатам неконтролируемых исследований, терапевтические тактики, рекомендованные при симптоматической ТЭЛА, должны быть рассмотрены также для случайно обнаруженной ТЭЛА у онкологических пациентов.

Прогноз. Рак является фактором риска отрицательно го исхода при ТЭЛА согласно мультивариабельному анализу 570 пациентов с ТЭЛА; наличие онкологического заболевания утраивает 30-дневный риск смерти, шока или рецидива ТЭЛА. Согласно регистру RIETE у пациентов с опухолью и без нее смертность от всех причин в течение 3 мес составила 26,4 и 4,1% соответственно. Среди более 35 тыс. пациентов с ВТЭ рак был самым значимым независимым фактором риска для общей смертности и смертности вследствие ТЭЛА. Наихудшие исходы наблюдались вследствие повышенного риска кровотечения из-за антикоагулянтной терапии и высокой частоты рецидива ТЭЛА.

Предложенная шкала для оценки риска повторного развития ТЭЛА включает рак груди (минус 1 балл), метастазы опухоли в лимфоузлы стадия I или II (минус 1 балл), женский пол, рак легких, предшествующий ВТЭ (плюс 1 балл каждый). Пациенты со значением ≤ 0 имели низкий риск ($\leq 4,5\%$), а > 1 балла — высокий риск ($\geq 19\%$) рецидива ВТЭ. Данная шкала может помочь в определении индивидуальных сроков длительности антикоагулянтной терапии.

Ведение пациентов со злокачественными заболеваниями и ТЭЛА. При выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с острой ТЭЛА и злокачественным новообразованием назначение НМГ в острую фазу (исключение составляют пациенты высокого риска) и в течение 3-6 мес следует рассматривать как терапию первой линии. Однако данный подход базируется в основном на результатах одного исследования, показавшего 50% снижение частоты рецидива при отсутствии повышения риска кровотечения, по сравнению с ранним переходом с гепарина на антагонисты витамина К. Пока недостаточно данных, подтверждающих эффективность фондапаринукса и новых пероральных антикоагулянтов при лечении ТЭЛА, ассоциированной со злокачественными новообразованиями.

Хроническая антикоагулянтная терапия может заключаться в продолжении применения НМГ, переходе на антагонисты витамина К или прекращении антикоагулянтной терапии. Решение должно приниматься в зависимости от конкретного клинического случая с учетом успешности химиотерапии, оценки риска рецидива ВТЭ, риска кровотечения и предпочтений пациента. Периодическая переоценка соотношения риск — польза антикоагулянтной терапии считается достаточно обоснованным подходом.

У пациентов с онкологическим заболеванием, применяющих антагонисты витамина К или НМГ, риск рецидива ТЭЛА может быть снижен при использовании наиболее высокой разрешенной дозы НМГ или с помощью установки кава-фильтра. Венозные фильтры следует

рассматривать в первую очередь при невозможности антикоагулянтной терапии вследствие кровотечения, хотя риск тромбоза фильтра у пациентов с опухолями может быть высоким. К тому же в недавнем проспективном рандомизированном исследовании среди пациентов со злокачественными образованиями и ТГВ или ТЭЛА не было продемонстрировано клиническое преимущество установки кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтной терапии фондапаринуксом.

Неспровоцированная ТЭЛА как проявление скрытого онкологического заболевания. У пациентов при неспровоцированной ТЭЛА примерно в 10% случаев в течение 5-10 лет развивается рак. При этом большинство случаев имеет место в течение 1-2 лет после постановки диагноза ТЭЛА. Недавно Sorensen et al. показали, что рак будет развиваться с одинаковой частотой как после неспровоцированной ТЭЛА, так и после ТЭЛА, связанной с оперативным вмешательством, однако с большей частотой, чем после посттравматической ВТЭ. Отсутствуют четкие доказательства относительно обоснованности скрининга на рак после развития неспровоцированной ВТЭ. Вместе с тем, согласно рекомендациям Nilson et al., наименее опасной и наиболее эффективной тактикой для таких пациентов будет выполнение КТ-исследования таза и брюшного отдела в сочетании с маммографией и цитологическим исследованием мокроты. Тем не менее при сравнении данной интенсивной стратегии с базисной клинической оценкой не было обнаружено преимуществ в отношении сроков 5-летней выживаемости. Таким образом, поиск скрытого онкологического заболевания после эпизода ВТЭ может ограничиваться тщательным сбором анамнеза, физикальным исследованием, базовыми лабораторными тестами и рентгенографией грудной клетки.

Нетромботическая легочная эмболия

Клетки различных типов, включая адипоциты, амниотические клетки, клетки трофобласта и опухоли, могут вызвать нетромботическую эмболию. В дополнение, бактерии, грибы, паразиты, инородные тела и газы также могут привести к легочной эмболии (ЛЭ). Симптомы таких эмболий весьма напоминают острую ВТЭ и включают одышку, тахикардию, боль в груди, кашель, иногда кровохарканье, цианоз, синкопальные состояния.

Диагноз нетромботической ЛЭ может представлять большие сложности. В случае эмболии мелкими частицами микроэмболы могут не обнаруживаться на КТ. Недавно был представлен обзор типичных изменений КТ при нетромботической ЛЭ. Учитывая редкость данного заболевания, имеется лишь ограниченное количество оригинальных публикаций, основанных на небольшом числе клинических наблюдений.

Септическая эмболия

Септическая эмболия легочного сосудистого русла является достаточно редким клиническим событием и чаще всего бывает связана с эндокардитом правых отделов сердца. Факторы риска включают внутривенное употребление наркотиков и инфицирование

постоянного катетера или проводов водителя ритма. Другими причинами может быть септический тромбоз артерий тонзиллярных, яремных, дентальных и тазовой областей. Диагноз базируется на обнаружении источника септических эмболов, позитивного посева крови и рентгенологическом или КТ-исследовании после учета всех клинических проявлений.

Несмотря на то что *St. aureus* является самым частым бактериальным патогеном, увеличивающееся число иммунокомпрометированных пациентов, а также лиц с постоянно установленными катетерами и искусственными клапанами сердца приводит к увеличению числа анаэробных грампозитивных и грамотрицательных бактерий, бактериоидов и грибов. В этих ситуациях для спасения больных необходимо интенсивное специфическое лечение инфекционного процесса, вызвавшего эмболию.

Эмболия инородным телом

Увеличение числа интервенционных методов в современной медицине значительно повысило число эмболий инородным телом. Эмболия может произойти вследствие наличия таких инородных материалов, как силикон, поврежденные катетеры, кава-фильтры и части эндоваскулярных стентов. По возможности подобные внутрисосудистые инородные тела должны быть максимально быстро удалены, так как нахождение таких объектов в системе легочной артерии может вызвать дальнейший тромбоз и сепсис.

Жировая эмболия

Жировая эмболизация развивается практически у всех пациентов с переломами таза или трубчатых костей, а также у пациентов с интрамедуллярным остеосинтезом или при замене коленного и бедренного суставов, а также во время инфузий липидов и пропופола, внутрикостных инфузий, при заборе костного мозга, серповидноклеточной анемии, жировой болезни печени, панкреатите и липосакции. Вовлечение легких в патологический процесс происходит не только вследствие обструкции сосудистого русла, но также в результате выброса субстанций, запускающих воспалительный каскад, что объясняет развитие у некоторых пациентов с жировой эмболией респираторного дистресс-синдрома.

Классическая триада жировой эмболии характеризуется изменением ментального статуса, респираторным дистрессом и петехиальной сыпью, которая появляется обычно через 12-36 ч после инициирующего события. При этом жировые частички могут быть обнаружены в крови, моче, бронхоальвеолярном лаваже, спинномозговой жидкости.

К счастью, в большинстве случаев состояние является саморазрешающимся. Лечение пострадавших должно быть поддерживающим. Несмотря на описание успешного применения высоких доз метилпреднизолона у людей с подобным состоянием и положительного влияния форболмиристрат ацетата у животных, пока отсутствуют убедительные доказательства, что применение данных веществ способно изменить течение заболевания.

Воздушная эмболия

Несмотря на то что воздушная эмболия может произойти и в венозной, и в артериальной системе, венозная эмболия встречается чаще. Именно венозная воздушная эмболия является частым ятрогенным осложнением манипуляций при катетеризации центральных вен и подготовке венозного доступа для гемодиализа. Объем воздуха, который может привести к летальному исходу при введении в венозную систему человека, составляет 100-500 мл. Основным эффектом венозной воздушной эмболии является обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артерий смесью газовых пузырьков и фибрина.

Хотя диагноз может быть поставлен на основании результатов рентген-исследования или ЭхоКГ, КТ является диагностическим методом, обладающим наибольшей чувствительностью, демонстрирующим уникальную картину округлых или зеркаловидных уплотнений, расположенных вентрально при вертикальном положении пациента.

Лечение включает в себя поддержку циркуляции, профилактику дальнейшего поступления газа и уменьшение объема уже попавшего газа. Пациент должен находиться в лево-латеральной декубитальной позиции с целью предотвращения обструкции выносящего тракта ПЖ воздушным блоком. В случае попадания большого объема воздуха в центральную венозную систему может быть выполнена аспирация с помощью центрального венозного катетера. Кроме того, назначение 100% кислорода может уменьшить размер пузырьков благодаря возникновению градиента диффузии, который способствует выведению газа.

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью является редким, однако очень серьезным осложнением беременности. Частота ее возникновения, оцененная с помощью выборки подтвержденных случаев, колеблется от 1,9 до 2,5 на 100 тыс. родов.

Наиболее вероятный механизм ее развития заключается в том, что амниотическая жидкость проникает в венозные сосуды матки во время нормальных родов или во время повреждения плаценты при операции или травме. В результате легочные сосуды закупориваются группами клеток и меконием, что приводит к развитию воспалительной реакции вследствие высвобождения активных метаболитов.

У большинства таких пациенток развиваются судороги. У некоторых впоследствии наблюдается отек легких и острый респираторный дистресс-синдром. Смертность при данном состоянии является высокой и превышает 20% (согласно результатам недавних когортных исследований). Лечение должно быть поддерживающим и симптоматическим.

Опухолевая эмболия

Легочные внутрисосудистые опухолевые эмболы выявляются в 26% аутопсий пациентов с солидными опухолями, однако диагноз редко выставляется при жизни. Карцинома предстательной железы, пищеварительной системы, печени и груди наиболее часто являются причиной этой катастрофы. Радиологически опухолевая микроэмболия может имитировать многие легочные заболевания, включая пневмонию, туберкулез и интерстициальные заболевания легких, в то время как легочная макроэмболия является сложно отличимой от ВТЭ. Лечение в данной ситуации симптоматическое и также должно быть направлено на основное опухолевое заболевание.

Заключение

В настоящее время мы уже хорошо знаем этиологию, патофизиологию, клинические проявления, принципы диагностики и лечения ТЭЛА и других, более редких эмболий легочной артерии. Об этом красноречиво свидетельствуют и последние рекомендации ЕОК. Задача практических медиков сейчас достаточно проста – необходимо знать эти рекомендации и использовать их в повседневной жизни, что позволит спасти не одну жизнь наших пациентов от коварного и опасного недуга, каким является ТЭЛА.

Список использованной литературы

1. Ватутин Н.Т. Неотложная кардиология. – Донецк, 2011. – 236 с.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Перуева И.А. Тромбоэмболия легочной артерии // *Практ. ангиология.* – 2011. – № 2. – С. 32-40.
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В. и др. Тромбоэмболия легочной артерии (основные сведения и собственное наблюдение) // *Серце і судини.* – 2013. – № 1. – С. 120-123.
4. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3033-3080.