

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоза легочной артерии

Члены рабочей группы: Adam Torbicki, председатель (Польша)*, Arnaud Perrier (Швейцария), Stavros Konstantinides (Германия), Giancarlo Agnelli (Италия), Nazzareno Galie` (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Frank Bengel (США), Adrian J.V. Brady (Великобритания), Daniel Ferreira (Португалия), Uwe Janssens (Германия), Walter Klepetko (Австрия), Eckhard Mayer (Германия), Martine Remy-Jardin (Франция), and Jean-Pierre Bassand (Франция)

Члены Комитета ESC по практическим рекомендациям: Alec Vahanian, Председатель (Франция), A. John Camm (Великобритания), Raffaele De Caterina (Италия), Veronica Dean (Франция), Kenneth Dickstein (Норвегия), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Irene Hellems (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Jose-Luis Zamorano, координатор (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Michael Ascherman (Чехия), George Athanassopoulos (Греция), Johan De Sutter (Бельгия), David Fitzmaurice (Великобритания), Tamas Forster (Венгрия), Magda Heras (Испания), Guillaume Jondeau (Франция), Keld Kjeldsen (Дания), Juhani Knuuti (Финляндия), Irene Lang (Австрия), Mattie Lenzen (Нидерланды), Jose Lopez-Sendon (Испания), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Leopoldo Perez Isla (Испания), Udo Schwehr (Германия), Lucia Torrasca (Италия), Jean-Luc Vachieri (Бельгия)

*Автор, ответственный за переписку: Department of Chest Medicine, Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, ul. Plocka 26, 01-138 Warsaw, Poland. Tel: þ48 22 431 2114

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2008) 29, 2276-2315

© 2008 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

Введение

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) – это достаточно распространенное неотложное сердечно-сосудистое состояние. Окклюзия артериального русла легких может привести к развитию острой и угрожающей жизни, но потенциально обратимой правожелудочковой недостаточности. ТЭЛА бывает трудно диагностировать, так как клинические ее проявления неспецифичны. Тем не менее, ранняя диагностика имеет ключевое значение, учитывая высокую эффективность немедленной терапии. В зависимости от клинической ситуации целью первичной терапии может быть восстановление кровотока по окклюзированной легочной артерии или профилактика раннего рецидива ТЭЛА, который может привести к смерти. Как начальная терапия, так и длительная антикоагуляция, необходимая для вторичной профилактики, должны быть в каждом случае обоснованы результатами адекватных диагностических тестов [1].

Эпидемиология, факторы риска, естественное течение и патогенез ТЭЛА рассматриваются в различных обзорах [2-5]. В данном документе основное внимание уделяется современным методам диагностики, оценки прогноза и лечения ТЭЛА. В отличие от предыдущих рекомендаций мы решили также классифицировать уровни доказательности диагностических методов. Самые надежные данные были получены в крупных, тщательно проведенных исследованиях. В части исследований изучались чувствительность и специфичность различных методов на основании их сравнения со стандартным (так называемым «золотым стандартом»). В других исследованиях оценивали зависи-

мость исходов от выбора диагностического теста или стратегии. При ТЭЛА исходом считают частоту тромбозов глубоких вен – ТГВ или ТЭЛА в течение 3 месяцев у пациентов, не получавших антикоагулянты. Стандартом служит частота ТГВ или ТЭЛА у пациентов, которым не проводилась антикоагулянтная терапия, учитывая отрицательный результат ангиографии легочной артерии. Последняя составляет 1-2% (верхняя граница 95% доверительного интервала – 3%) [6]. Преимущество исследований второго типа заключается в том, что они проводятся в обычных клинических условиях, что позволяет экстраполировать полученные результаты на клиническую практику. Однако они не позволяют получить информацию о ложноположительных результатах тестов и избыточном лечении. Мы выделяли следующие уровни доказательности при анализе результатов изучения методов диагностики:

- Данные, полученные в нескольких сравнительных исследованиях, или исследованиях, предполагавших изучение исходов, или при мета-анализе, - уровень доказательности А.
- Результаты одного крупного сравнительного исследования или исследования, предполагавшего изучение исходов, - уровень доказательности В.
- Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований – уровень доказательности С.

Эпидемиология

ТЭЛА и ТГВ – это два проявления одной болезни, которые имеют одинаковые факторы риска. У большинства пациентов ТЭЛА развивается в результате ТГВ. При-

мерно у 50% больных ТГВ при сканировании легких выявляют бессимптомную ТЭЛА [8]. Примерно у 70% больных с ТЭЛА удается выявить ТГВ нижних конечностей с помощью чувствительного метода диагностики [5,9].

Эпидемиология венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) недавно была рассмотрена в обзоре [4]. Хотя ТГВ и ТЭЛА считают проявлением одной болезни, тем не менее, они отличаются друг от друга. Риск смерти выше, если первым проявлением оказывается ТЭЛА, а не ТГВ [10]. По данным проспективных когортных исследований, летальность больных с ТЭЛА составляет 7-11% [11]. Риск развития повторной ТЭЛА после первичной ТЭЛА примерно в 3 раза выше, чем после первичного ТГВ (примерно 60% и 20%, соответственно) [11].

Распространенность ТЭЛА у госпитализированных пациентов в США в 1979-1999 гг. составила 0,4% [12]. Хотя ежегодно ТЭЛА диагностировали только у 40-53 на 100 000 человек, общее число ее случаев составило 600 000 [13]. В Европе соответствующий показатель неизвестен. По данным анализа 2 356 аутопсий (79% от числа умерших), выполненных в 1987 году в г. Мальмо (Швеция) с населением 230 000 человек, ВТЭ были выявлены в 595 (25%) случаях, а ТЭЛА – в 431 (18,3%) [14]. В 308 (13,1%) случаях ТЭЛА считали основной причиной смерти. При скинтиграфии легких за тот же пе-

риод в г. Мальмо было диагностировано всего 48 (2%) случаев ТЭЛА. На основании данных аутопсии, флебографии и скинтиграфии расчетная частота ВТЭ в Мальмо составила 42,5 на 10 000 жителей в год, а расчетная частота ТЭЛА – 20,8 на 10 000 человек в год [14]. По данным популяционного исследования, проводившегося в Бретани (Франция; 342 000 жителей), частота ВТЭ и ТЭЛА составила 18,3 и 6,0 на 10 000 жителей в год, соответственно. Однако данные аутопсий отсутствовали [15]. Оценить истинную частоту ТЭЛА трудно из-за неспецифичности ее клинических проявлений.

Факторы риска

Хотя ТЭЛА может развиваться у пациентов без каких-либо предрасполагающих факторов риска, тем не менее, обычно удается выявить, по крайней мере, один или несколько таких факторов (вторичная ТЭЛА). В международном регистре ТЭЛА (ICOPER) доля пациентов с идиопатической ТЭЛА составила около 20% [17].

ВТЭ в настоящее время считают результатом взаимодействия факторов риска, связанных с соматическим статусом пациента, и факторов, связанных с внешними вмешательствами [18,19]. Первые обычно постоянные, в то время как вторые могут быть преходящими (табл. 1).

Таблица 1. Предрасполагающие факторы ВТЭ [2]

Предрасполагающие факторы	Связанные с соматическим статусом пациента	Связанные с внешними вмешательствами
Наиболее значимые факторы (отношение шансов >10)		
Перелом шейки бедра или конечности		+
Протезирование бедренного и коленного сустава		+
Большая общая операция		+
Большая травма		+
Травма спинного мозга		+
Значимые факторы (отношение шансов 2-9)		
Артроскопия коленного сустава		+
Центральный венозный катетер		+
Химиотерапия		+
Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность	+	
Гормонозаместительная терапия	+	
Злокачественная опухоль	+	
Пероральные контрацептивы	+	
Инсульт с параличом	+	
Беременность/послеродовой период		+
ВТЭ в анамнезе	+	
Тромбофилия	+	
Менее значимые факторы (отношение шансов <2)		
Постельный режим более 3 дней		+
Длительное пребывание в положении сидя (например, в машине или самолете)		+
Пожилой возраст	+	
Лапароскопические операции (холецистэктомия)		+
Ожирение	+	
Беременность/предродовой период	+	
Варикозные вены	+	

Факторы риска пациента включают в себя возраст, ВТЭ в анамнезе, злокачественные опухоли, неврологические заболевания с парезом конечностей, заболевания, сопровождающиеся длительным соблюдением постельного режима, такие как сердечная и острая дыхательная недостаточность, врожденные и приобретенные тромбофилии, гормонозаместительную терапию и прием пероральных контрацептивов.

Частота как идиопатической, так и вторичной ТЭЛА экспоненциально увеличивается с возрастом [14,15]. Средний возраст больных с острой ТЭЛА составляет 62 года; примерно 65% пациентов находятся в возрасте 60 лет и старше. У людей в возрасте старше 80 лет частота ТЭЛА в 8 раз выше, чем у пациентов моложе 50 лет [20]. Оценка наличия и относительного значения фактора риска [2] может быть полезной для анализа вероятности ТЭЛА и решения вопроса о первичной профилактике. Однако, по данным недавно проведенного исследования в 358 больницах в 32 странах, адекватная профилактика проводилась только у 58,5% терапевтических больных и 39,5% хирургических пациентов, у которых имелся повышенный риск ВТЭ [21].

Недавно была продемонстрирована связь между идиопатической ТЭЛА и сердечно-сосудистыми событиями, включая инфаркт миокарда и инсульт [22,23]. Сообщения о высоком риске развития ТЭЛА у больных ожирением, курильщиков и пациентов с системной гипертензией или метаболическим синдромом повысили интерес к изучению ассоциации между артериальными тромбозами и ВТЭ.

Естественное течение

ТЭЛА в большинстве случаев развивается в результате ТГВ, поэтому целесообразно анализировать естественное течение ВТЭ в целом, а не ТГВ и ТЭЛА по отдельности.

Первые исследования естественного течения ВТЭ проводились в ортопедии в 60-х годах [24]. По данным крупного исследования, частота ТГВ нижних конечностей, развившегося во время операции, составила примерно 30%. У трети пациентов в течение нескольких дней наблюдалось спонтанное разрешение тромбоза, а у 40% распространения тромбоза не наблюдали. Однако у 25% больных было отмечено развитие проксимального ТГВ и ТЭЛА. В последующем представления о естественном течении ВТЭ значительно расширились [5,20,23,25-31]. В общей хирургии ТГВ развивается реже, чем при ортопедических операциях. Риск ВТЭ самый высокий в первые 2 недели после операции, однако он остается повышенным в течение 2-3-х месяцев. Антитромботическая профилактика значительно снижает риск периоперационных ВТЭ. Чем дольше продолжается профилактика, тем ниже частота ВТЭ [5,9].

У большинства пациентов с клиническими про-

явлениями ТГВ тромбы локализуются в проксимальных венах. У 40-50% пациентов проксимальный тромбоз осложняется ТЭЛА, которая часто протекает бессимптомно. Бессимптомная ТЭЛА часто наблюдается в послеоперационном периоде, особенно у больных с бессимптомным ТГВ, которые не получают тромبو-профилактику [5,9].

ТЭЛА развивается через 3-7 дней после начала ТГВ. В 10% случаев она приводит к смерти в течение 1 ч после появления симптомов. У большинства умерших больных ТЭЛА остается недиагностированной. В 5-10% случаев ТЭЛА проявляется шоком или артериальной гипотонией. У 50% больных картина шока отсутствует, однако определяются признаки дисфункции и/или повреждения правого желудочка, которые имеют неблагоприятное прогностическое значение [32,33]. После ТЭЛА полное разрешение дефектов перфузии происходит примерно у 2/3 больных [34]. Большинство случаев смерти (>90%) наблюдается у нелеченых пациентов с неустановленным диагнозом ТЭЛА [35]. Доля пациентов, умирающих на фоне лечения, составляет менее 10% [5,9,13]. Хроническая посттромбоземболическая легочная гипертензия развивается у 0,5-5% больных с леченой ТЭЛА [5,9,36,37].

Частота рецидивов ВТЭ не зависит от первичного проявления – ТГВ или ТЭЛА. Однако она выше у пациентов с идиопатическими ВТЭ. Риск фатальной ТЭЛА выше после изолированного ТГВ [10,38]. Без антикоагуляции рецидив тромбоза развивается в течение 3-х месяцев примерно у 50% пациентов с клиническими проявлениями ТГВ или ТЭЛА [5,9]. У пациентов, перенесших ВТЭ и получавших антикоагулянтную терапию в течение, по крайней мере, 3-12 месяцев, риск смерти от ТЭЛА составляет 0,19-0,49 на 100 человеко-лет в зависимости от критериев диагностики [38].

Патофизиология

Острая ТЭЛА приводит, в основном, к гемодинамическим последствиям, которые отмечаются при окклюзии более 30-50% артериального русла легких [39]. Рефлекторная или гуморальная вазоконстрикция легочных сосудов, продемонстрированная в опытах на животных, у человека имеет меньшее значение [40-43].

Нетромботические легочные эмболы встречаются редко и имеют определенные особенности с патофизиологической и клинической точек зрения (см. Нетромботическая эмболия легочных артерий).

Основные последствия ТЭЛА – нарушения гемодинамики [32]. Крупные и/или множественные эмболы вызывают резкое увеличение сосудистого сопротивления легких и нарушение функции правого желудочка. Может развиваться внезапная смерть, обычно в результате электромеханической диссоциации [44]. Возможно развитие обморока и/или системной гипотонии,

которая приводит к шоку и смерти от острой правожелудочковой недостаточности. Выбухание межжелудочковой перегородки может привести к дальнейшему снижению сердечного выброса в результате диастолической дисфункции левого желудочка [45].

У пациентов, переживших острую ТЭЛА, происходит активация симпатической нервной системы. В результате инотропной и хронотропной стимуляции и механизма Франка-Старлинга увеличивается давление в легочной артерии, что позволяет восстановить легочный кровоток, наполнение левого желудочка и сердечный выброс. В сочетании с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы могут стабилизировать системное АД [46]. Это имеет особое значение, так как снижение давления в аорте может ухудшить перфузию и функцию правого желудочка. Однако правый желудочек, имеющий тонкие стенки, не может создать среднее давление в легочной артерии более 40 мм рт.ст. [39].

Вторичная дестабилизация гемодинамики может наблюдаться в течение первых 24-48 ч в результате повторных эмболий и/или ухудшения функции правого желудочка. Ранние рецидивы часто наблюдаются при недиагностированных и неадекватно леченных ВТЭ [47]. С другой стороны, инотропная или хронотропная стимуляция может быть недостаточной для длительного поддержания функции правого желудочка даже при отсутствии повторных эмболий. Это может быть следствием повышения потребности миокарда правого желудочка в кислороде и снижения градиента его коронарной перфузии. Оба компонента вносят вклад в ишемию и дисфункцию правого желудочка и могут инициировать порочный круг, заканчивающийся летальным исходом [48]. Имевшиеся ранее сердечно-сосудистые заболевания могут повлиять на эффективность компенсаторных механизмов и прогноз [17].

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА развивается, в основном, вследствие гемодинамических нарушений. В развитие гипоксии при ТЭЛА могут вносить вклад несколько факторов [49]. Снижение сердечного выброса приводит к десатурации смешанной венозной крови, поступающей в легочный круг кровообращения. Наличие зон пониженного и повышенного кровотока в капиллярах вызывает несоответствие вентиляции и перфузии и способствует нарастанию гипоксемии. Примерно у трети пациентов сброс крови справа налево через овальное отверстие приводит к тяжелой гипоксемии и повышенному риску парадоксальной эмболии и инсульта [50].

Небольшие и дистальные эмболы не влияют на гемодинамику, но могут вызвать альвеолярное легочное кровотечение, проявляющееся кровохарканьем, плевритом и обычно небольшим плевральным выпотом. Это состояние называют «инфарктом легкого». Его влияние

на обмен газов обычно небольшое, исключая пациентов с имевшимися ранее заболеваниями сердца и легких.

Тяжесть ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА используют для оценки раннего риска смерти, а не выраженности анатомических изменений. В связи с этим в данных рекомендациях вместо вводящих в заблуждение терминов «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА указывается расчетный риск смерти от ТЭЛА.

Риск смерти (в стационаре или в течение 30 дней) можно стратифицировать на основании наличия факторов риска. Пациентов обычно разделяют на три группы (табл. 2).

Таблица 2. Основные показатели, которые используют для стратификации риска при ТЭЛА

Клинические показатели	Шок Гипотония ^a
Маркеры дисфункции ПЖ	Дилатация ПЖ, гипокинезия и перегрузка давлением по данным эхокардиографии ПЖ Дилатация ПЖ по данным спиральной компьютерной томографии Увеличение уровня BNP или NT-proBNP Повышение давления в правом желудочке по данным катетеризации
Маркеры повреждения миокарда	Сердечные тропонины T или I ^b

BNP - мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-терминальный предшественник BNP, ПЖ – правый желудочек
^a систолическое АД <90 мм рт.ст. или снижение АД ≥40 мм рт.ст. в течение более 15 минут при отсутствии аритмии, гиповолемии или сепсиса
^b перспективным маркером считают H-FABP (сердечный белок, связывающий жирные кислоты), однако его информативность нуждается в изучении

Оценка наличия клинических факторов риска у постели больного позволяет выделить пациентов высокого и низкого риска (табл. 3). Эту классификацию следует также использовать при подозрении на ТЭЛА, так как она позволяет выбрать оптимальную стратегию диагностики и лечения.

ТЭЛА высокого риска – это угрожающее жизни неотложное состояние, которое обосновывает проведение определенных диагностических и лечебных мероприятий (ранняя смертность >15%) [17,51].

ТЭЛА невысокого риска может быть стратифицирована с учетом наличия маркеров повреждения правого желудочка и/или миокарда. Риск считают промежуточным при наличии, по крайней мере, одного признака дисфункции правого желудочка или одного маркера повреждения миокарда. Пациента относят к

Таблица 3. Стратификация риска ТЭЛА на основании предполагаемой ранней смертности

Риск смерти от ТЭЛА	Факторы риска			Возможное лечение
	Клинические (шок или гипотония)	Дисфункция ПЖ	Поражение миокарда	
Высокий >15%	+	(+) ^a	(+) ^a	Тромболизис или эмболэктомия
Невысокий	Промежуточный 3-15%	-	+	Госпитализация
	Низкий <1%	-	+	Ранняя выписка или лечение на дому
			-	

^a при наличии шока или гипотонии не обязательно подтверждать дисфункцию ПЖ для оценки высокого риска ранней смерти

группе низкого риска, если все подобные маркеры отрицательные (смертность от ТЭЛА менее 1%) (см. также Оценка прогноза и табл. А-Е в дополнении к этим рекомендациям на www.escardio.org/guidelines). В таблицах приведены значения основных маркеров дисфункции правого желудочка и поражения миокарда, которые применялись в клинических исследованиях при изучении прогноза у больных ТЭЛА.

Диагноз

В данных рекомендациях ТЭЛА считается «подтвержденной», если вероятность ее достаточно высокая для того, чтобы назначить специфическое лечение. ТЭЛА считается «исключенной», если вероятность ее низкая, что позволяет воздержаться от лечения. Эти термины не позволяют с абсолютной уверенностью диагностировать наличие или отсутствие эмболов в артериях легких.

Клиническая картина

Оценка вероятности ТЭЛА у конкретного пациента на основании клинической картины имеет ключевое значение для интерпретации результатов диагностических тестов и выбора адекватной стратегии диагностики. В 90% случаев ТЭЛА подозревают на основании таких симптомов, как одышка, боль в груди и/или обморок. В нескольких исследованиях одышка, тахипноэ и боль в груди наблюдались более чем у 90% больных ТЭЛА [52,53]. Обморок – это редкое, но важное проявление ТЭЛА, так как он может указывать на значительное снижение гемодинамического резерва. В самых тяжелых случаях развиваются шок и артериальная гипотония. Плевральная боль в груди, сочетающаяся или не сочетающаяся с одышкой, - это одно из самых частых проявлений ТЭЛА (табл. 4). Боль обычно связана с раздражением плевры при наличии эмболий дистальных сосудов, вызывающих развитие т.н. «инфаркта легких» - альвеолярного кровотечения, иногда сопровождающегося кровохарканьем [54]. Быстро возникшая изолированная одышка обычно наблюда-

ется при центральной ТЭЛА, вызывающей более выраженные гемодинамические нарушения. Она может проявляться за грудиной болью, напоминающей стенокардию и отражающей ишемию миокарда правого желудочка. Иногда одышка нарастает в течение нескольких недель, а диагноз ТЭЛА подозревают в связи с отсутствием других причин нарастающей одышки. У больных сердечной недостаточностью или заболеванием легких нарастание одышки может быть единственным признаком ТЭЛА.

Большое значение для оценки вероятности ТЭЛА имеет наличие факторов риска. Однако примерно в 30% случаев они отсутствуют (идиопатическая ТЭЛА). Отдельные клинические симптомы малоинформативны, так как они характеризуются низкими чувствительностью и специфичностью (см. табл. 4). Обычно имеются рентгенологические изменения, однако наиболее распространенные признаки (дисковидные ателектазы, плевральный выпот или подъем диафрагмы) неспецифичны [56]. Однако рентгенография грудной клетки позволяет исключить другие причины одышки и боли в груди. ТЭЛА часто сочетается с гипоксией, хотя у 20% больных парциальное напряжение

Таблица 4. Частота симптомов у пациентов с ТЭЛА [53,55]

	Подтвержденная ТЭЛА (n=219)	Исключенная ТЭЛА (n=546)
Одышка	80%	59%
Боль в груди (плевральная)	52%	43%
Боль в груди (загрудинная)	12%	8%
Кашель	20%	25%
Кровохарканье	11%	7%
Обморок	19%	11%
Тахипноэ (≥20 в минуту)	70%	68%
Тахикардия (>100 в минуту)	26%	23%
Признаки ТГВ	15%	10%
Лихорадка (>38,5°C)	7%	17%
Цианоз	11%	9%

кислорода в артериальной крови (PaO₂) и альвеоло-артериальный градиент кислорода (Da(A-a)O₂) нормальные [57]. Могут быть информативными электрокардиографические признаки напряжения правого желудочка, такие как инверсия зубцов Т в отведениях V₁₋₄, комплекс QR в отведении V₁, S1Q3T3 и неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, особенно если они появились недавно [58,59]. Тем не менее, подобные изменения обычно сочетаются с более тяжелыми формами ТЭЛА и могут быть обусловлены другими причинами.

Таким образом, клинические симптомы и обычные методы исследования не позволяют исключить или подтвердить диагноз ТЭЛА, но дают возможность оценить вероятность ее наличия.

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Несмотря на ограниченную чувствительность и специфичность отдельных симптомов и методов диагностики, их комбинация дает возможность оценить клиническую вероятность ТЭЛА [60-63]. С этой целью могут быть использованы специальные алгоритмы [64-66]. Вероятность наличия ТЭЛА, которую оценивают на основании результатов дополнительных тестов, зависит не только от особенностей самого метода, но и от исходной вероятности диагноза. Практические аспекты рассматриваются ниже.

В нескольких крупных исследованиях [60-63] установлена важность клинических данных для оценки ве-

роятности ТЭЛА. Например, в исследовании PIOPED [60] были получены следующие результаты: (1) выделение трех категорий клинической вероятности ТЭЛА является достаточно точным, а частота ТЭЛА увеличивается при повышении ее вероятности (низкая – 9%, средняя – 30%, высокая – 68%); (2) у 90% больных клиническая вероятность низкая или средняя (т.е. невысокая); (3) при одинаковых результатах вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких частота ТЭЛА значительно отличается в зависимости от клинической вероятности этого диагноза [60].

Основным ограничением клинического подхода является отсутствие стандартизации. В связи с этим в последние несколько лет были предложены несколько алгоритмов оценки клинических данных. Чаще всего применяется канадский алгоритм, разработанный Wells и соавт. [65] (табл. 5). Данный алгоритм был подтвержден как для трех категорий (низкая, промежуточная или высокая клиническая вероятность), так и двух категорий (ТЭЛА вероятна или маловероятна) [67-71]. Этот метод прост и основывается на легкодоступных показателях. Однако воспроизводимость результатов оказалась вариабельной [72-74] за счет относительного значения одного субъективного показателя (альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА). В Европе применяется также пересмотренный женеvский алгоритм [64]. Это простой и стандартизированный метод, который основывается только на клинических показателях. Он был подтвержден,

Таблица 5. Клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА

Пересмотренный женеvский алгоритм [64]		Алгоритм Wells [65]	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Факторы риска		Факторы риска	
Возраст старше 65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+15
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3	Операция или иммобилизация	+15
Операция или перелом в течение 1 мес	+2	Рак	+1
Злокачественная опухоль	+2		
Симптомы		Симптомы	
Боль в одной нижней конечности	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
Физические данные		Физические данные	
Частота сердечных сокращений		Частота сердечных сокращений	
75-94 в минуту	+3	>100 в минуту	+15
≥95 в минуту	+5	Признаки ТГВ	+3
Боль в ноге при пальпации или односторонний отек	+4		
		Клиническая оценка	
		Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	
			+3
Клиническая вероятность		Клиническая вероятность (3 уровня)	
Низкая	Сумма 0-3	Низкая	Сумма 0-1
Средняя	4-10	Средняя	2-6
Высокая	≥11	Высокая	≥7
		Клиническая вероятность (2 уровня)	
		ТЭЛА маловероятна	0-4
		ТЭЛА вероятна	>4

хотя и в меньшей степени, чем канадский алгоритм. Независимо от выбора алгоритма, частота подтверждения диагноза ТЭЛА составляет около 10% при низкой вероятности диагноза, 30% - при средней и 65% - при высокой.

Таким образом, клинические алгоритмы позволяют оценить вероятность ТЭЛА.

Д-димер

Д-димер плазмы – это продукт деградации перекрестно-связанного фибрина. Он активно изучался на протяжении последних лет [75,76]. Уровни Д-димера в плазме повышаются при наличии активного тромба за счет одновременной активации свертывания и фибринолиза. В связи с этим нормальный уровень Д-димера делает диагноз острой ТЭЛА или ТГВ мало вероятным, т.е. характеризуется высоким отрицательным предсказательным значением (NPV). С другой стороны, хотя Д-димер очень специфичен по отношению к фибрину, специфичность последнего при ВТЭ низкая, так как фибрин образуется при различных заболеваниях, таких как рак, воспаление, инфекции, некроз, расслоение стенки аорты. Следовательно, положительное предсказательное значение (PPV) уровня Д-димера низкое. Соответственно, он не может использоваться для подтверждения диагноза ТЭЛА. Существует ряд методов анализа уровня Д-димера, которые отличаются по чувствительности и специфичности [75,76]. Чувствительность методов ELISA и производных методов превышает 95%, а специфичность составляет около 40%. Эти методы могут применяться для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или средней вероятностью этого диагноза. В отделении интенсивной терапии отрицательный результат определения Д-димера с помощью метода ELISA позволяет исключить ТЭЛА без дополнительных тестов примерно у 30% больных [63,68,77,78]. По данным клинических исследований, риск развития тромбозов в течение 3-х месяцев был ниже 1% у пациентов, которым не была назначена антитромботическая терапия, учитывая отрицательный результат теста Vidas на Д-димер (табл. 6) [63,77-79]. Количественный латекс-тест и метод, основанный на агглютинации цельной крови, характеризуются более низкой чувствительностью (85-90%) [75,76]. В клинических исследованиях лучше всего изучены методы Tinaquant и SimpliRED. При их примене-

нии 3-месячный риск тромбозов составлял менее 1% у пациентов с низкой вероятностью ВТЭ, которым не назначали лечение. Однако безопасность применения этих методов у пациентов со средней вероятностью ТЭЛА не установлена для трехуровневой схемы. При использовании двухуровневой схемы Wells (диагноз ТЭЛА маловероятен или вероятен) методы, обладающие умеренной чувствительностью, позволяют достаточно надежно исключить ТЭЛА у пациентов, у которых этот диагноз маловероятен (значение индекса ≤ 4 баллов).

Диагностическая надежность уровня Д-димера определяется его специфичностью, которая зависит от особенности пациента. Специфичность уровня Д-димера при подозрении на ТЭЛА уменьшается с возрастом и может достичь $\leq 10\%$ у пациентов в возрасте старше 80 лет [81]. Уровень Д-димера чаще повышается у больных раком [82,83], госпитализированных пациентов [84] и беременных женщин [85,86]. Соответственно, число пациентов с предполагаемой ТЭЛА, у которых необходимо измерить уровень Д-димера для исключения этого диагноза у 1 человека (число пациентов, которых необходимо протестировать), варьируется от 3 в отделении неотложной помощи до 10 и выше в указанных выше ситуациях. Решение о целесообразности измерения уровня Д-димера принимают с учетом клинических данных.

Таким образом, отрицательный Д-димер, измеренный с помощью высокочувствительного метода, позволяет исключить наличие ТЭЛА у пациентов с низкой или средней вероятностью этого диагноза, в то время как применение метода с умеренной чувствительностью исключает ТЭЛА только у пациентов с низкой вероятностью диагноза. При применении недавно предложенной двухуровневой схемы оценки клинической вероятности отрицательный результат теста на Д-димер, измеренного с помощью высоко или умеренно чувствительного метода, надежно исключает ТЭЛА у пациентов с низкой вероятностью этого диагноза.

Компрессионная эхография и КТ-венография

У 90% больных источником ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей [87]. В классическом исследовании с помощью венографии ТГВ был диагностирован у 70% больных с подтвержденной ТЭЛА [88]. В на-

Таблица 6. Диагностическое значение уровня Д-димера в клинических исследованиях

Методы	Клиническая вероятность ТЭЛА	Число пациентов	Д-димер <500 мкг/л, n (%)	3-месячный риск тромбозов, % (95% ДИ)
Vidas D-dimer [63,67,77-70]	Низкая или умеренная ^а	3367	1184 (33%)	0,1 (0-0,5)
Tinaquant [67,80]	Низкая ^а	2071	857 (32%)	0,6 (0,2-1,4)
SimpliRED [68]	Низкая	930	437 (47%)	0,2 (0-1,3)

^а ТЭЛА маловероятна в ссылке 67. ДИ – доверительный интервал

стоящее время компрессионная эхография в значительной степени заменила венографию в диагностике ТГВ. Чувствительность ультразвукового метода в диагностике проксимального ТГВ превышает 90%, а специфичность составляет около 95% [89,90]. При компрессионной эхографии ТГВ диагностируют у 30-50% больных с ТЭЛА [89,90]. Наличие ТГВ у пациента с предполагаемым диагнозом ТЭЛА является достаточным основанием для назначения антикоагулянтной терапии без дополнительных исследований [91]. Если предполагается ТЭЛА, компрессионную венографию можно проводить в 4-х точках (паховая область и подколенная ямка). Единственным подтвержденным критерием диагностики ТГВ является неполная компрессия вены, которая указывает на наличие тромба, в то время как показатели кровотока ненадежны. Диагностическую информативность эхографии при подозрении на ТЭЛА можно повысить путем проведения полного исследования, включая дистальные вены. По данным недавно проведенного исследования, доля пациентов с ТЭЛА, у которых удалось выявить ТГВ, увеличилась с 22% при эхографии только проксимальных вен до 43% при изучении проксимальных и дистальных вен, однако специфичность снизилась с 96 до 84% [92]. Высокая специфичность результатов эхографии проксимальных вен в оценке вероятности ТЭЛА подтверждена результатами крупного исследования, в котором проводили мультidetекторную компьютерную томографию (КТ) и компрессионную эхографию у 524 пациентов. Результаты эхографии позволяли предсказать наличие ТЭЛА с чувствительностью 39% и специфичностью 99% [91]. Вероятность положительного результата компрессионной эхографии проксимальных вен при подозрении на ТЭЛА выше при наличии симптомов со стороны нижних конечностей [89,90].

Недавно в качестве простого метода диагностики ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА было предложено применять КТ-венографию, которую можно сочетать с КТ-ангиографией грудной клетки. Эта процедура предполагает всего одну внутривенную инъекцию контрастного вещества. В исследовании PLOPED II сочетание КТ-венографии и ангиографии привело к увеличению чувствительности диагностики ТЭЛА с 83 до 90%; при этом специфичность была сходной – около 95% [93,94]. Однако увеличение NPV было клинически незначимым. Следовательно, КТ-венография обеспечивает пограничное увеличение частоты диагностики ТЭЛА и сопровождается значительным дополнительным облучением, что может вызывать беспокойство, особенно у молодых женщин [95].

Таким образом, при компрессионной эхографии проксимальный ТГВ диагностируют примерно у 20% больных с ТЭЛА. Ультразвуковой метод может быть использован в качестве дополнительного исследования

с целью снижения общей частоты ложноотрицательных результатов при применении однодетекторной КТ (см. Стратегии диагностики). Эхография может также применяться в качестве альтернативы КТ при наличии противопоказаний к введению контрастного вещества и/или облучению. Сочетание КТ-венографии и КТ-ангиографии приводит к увеличению облучения и не имеет дополнительного диагностического значения при применении мультidetекторной КТ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия – это надежный и хорошо изученный метод диагностики ТЭЛА, который характеризуется высокой безопасностью (описаны только отдельные аллергические реакции). При проведении исследования внутривенно вводят макроагрегаты альбумина, меченные Тс-99m, которые блокируют небольшую часть легочных капилляров и, соответственно, позволяют оценить перфузию ткани легких. При окклюзии ветвей легочной артерии меченые частицы не проникают в периферическое капиллярное русло, а на сцинтиграфии появляется дефект накопления. Перфузионную сцинтиграфию сочетают с исследованием вентиляции. Для этого могут быть использованы различные радиоактивные вещества, такие как газ Хе-133, аэрозоли, меченные Тс-99m, или микрочастицы углерода, меченные Тс-99m (Technegas). Цель вентиляционной сцинтиграфии – повысить специфичность исследования. Она позволяет выявить гиповентиляцию как причину гипоперфузии, обусловленной реактивной вазоконстрикцией (соответствие перфузии и вентиляции). Напротив, при ТЭЛА вентиляция в плохо перфузируемых сегментах легких должна быть нормальной (несоответствие перфузии и вентиляции) [96,97]. Обычно необходимо зафиксировать перфузионные и вентиляционные сцинтиграммы, по крайней мере, в 6 проекциях. Радиофармпрепараты, меченные Тс-99m, которые, в отличие от США, зарегистрированы в Европе, предпочитают радиоактивным газам, так как они откладываются в бронхоальвеолярной системе, что позволяет провести исследование в различных проекциях и точнее оценить соответствие региональных перфузии и вентиляции [98,99]. Радиоактивное облучение при сцинтиграфии легких с мечеными Тс-99m макроагрегатами альбуминов (100 MBq) у взрослого среднего роста составляет 1,1 mSv, что значительно ниже соответствующего показателя при спиральной КТ (2-6 mSv) [100]. При обычной рентгенографии грудной клетки облучение составляет примерно 0,05 mSv.

Результаты сцинтиграфии легких часто классифицируют в соответствии с критериями северо-американского исследования PLOPED [60] на 4 категории: нор-

ма и почти норма, низкая, средняя (недиагностическая) и высокая вероятность ТЭЛА. Эти критерии оспаривались и подвергались пересмотру [101, 102]. Тем не менее, информативность нормальной перфузионной сцинтиграфии легких изучалась в нескольких проспективных клинических исследованиях, в которых частота ТЭЛА была низкой [103, 104]. Соответственно, при нормальном результате перфузионной сцинтиграфии можно не назначать антикоагулянтную терапию. Это было недавно подтверждено в рандомизированном исследовании, в котором сравнивали вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и КТ [105]. В этом крупном исследовании результаты сцинтиграфии были нормальными у 247 (35,0%) пациентов. Только у 2 (0,8%) из них был диагностирован проксимальный ТГВ при эхографии и проводилось лечение антикоагулянтами. В процессе наблюдения ни у одного из оставшихся 245 пациентов не были зарегистрированы тромбоэмболические осложнения. Некоторые радиологи считают, что несоответствие перфузии и вентиляции легких в одном сегменте указывает на высокую вероятность ТЭЛА. На самом деле, у 350 пациентов, у которых определялся дефект перфузии, по крайней мере, в одном сегменте легкого в сочетании с нормальной вентиляцией, PPV составило 88% (95% ДИ 84-91%) [60, 106-112]. Указанное значение позволяет с достаточной уверенностью диагностировать ТЭЛА и назначить длительную терапию антикоагулянтами большинству пациентов. Более строгие критерии PLOPED (несоответствие перфузии и вентиляции, по крайней мере, в двух сегментах) характеризуются более высоким значением PPV, поэтому такие результаты обычно рассматриваются как подтверждение ТЭЛА. При анализе результатов исследования PLOPED II была подтверждена информативность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в диагностике ТЭЛА; нормальная перфузионная сцинтиграмма позволяла исключить этот диагноз [113]. В некоторых центрах проводится только перфузионная сцинтиграфия, а для оценки вентиляции используется обычная рентгенография грудной клетки. Это нежелательный подход к диагностике, если результаты перфузионной сцинтиграфии отклонены от нормы, однако он приемлем у пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки. В последней ситуации любой дефект перфузии указывает на ее несоответствие вентиляции [114].

Высокая частота недиагностических результатов сцинтиграфии (промежуточная вероятность ТЭЛА) подвергалась критике, так как они указывают на необходимость дополнительных диагностических исследований. Предложены многочисленные подходы, позволяющие, по крайней мере частично, преодолеть эту проблему, в частности - оценка клинической вероятности [115-117] и проведение исследования в

томографическом режиме [118-120]. Последние исследования свидетельствуют о том, что томография, в частности однофотонная эмиссионная КТ (SPECT), повышает диагностическую точность и снижает частоту недиагностических результатов сцинтиграфии [118-120]. SPECT позволяет даже использовать автоматизированные алгоритмы диагностики ТЭЛА [121].

Таким образом, нормальный результат перфузионной сцинтиграфии легких позволяет очень надежно исключить ТЭЛА. Недиагностические результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА достаточны для исключения ее наличия. Положительные результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии дают возможность диагностировать ТЭЛА с высокой вероятностью, однако у части пациентов с низкой клинической вероятностью этого диагноза могут потребоваться дополнительные тесты, учитывая низкое PPV сцинтиграфии у таких больных. При всех остальных сочетаниях результатов вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и клинической вероятности ТЭЛА следует проводить дополнительные исследования.

Компьютерная томография

Роль КТ-ангиографии в диагностике ТЭЛА изменилась на фоне последних достижений в области технологии. По данным двух систематизированных обзоров, одноканальная спиральная КТ характеризовалась вариabельными чувствительностью (53-100%) и специфичностью (73-100%) в диагностике ТЭЛА [122, 123]. В двух крупных и хорошо спланированных клинических исследованиях чувствительность метода составила около 70%, а специфичность - 90% [124, 125]. Доля технически неадекватных КТ-ангиограмм (артефакты, связанные с движением, или недостаточное контрастирование легочных сосудов) составила 5-8%. Следовательно, отрицательный результат исследования не позволяет надежно исключить ТЭЛА. В двух крупных исследованиях у пациентов, у которых результаты одноканальной КТ были отрицательными, отсутствовал проксимальный ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной эхографии, а клиническая вероятность ТЭЛА была невысокой, частота тромбоэмболических осложнений в течение 3-х месяцев составила примерно 1% [61, 78].

После внедрения мультidetекторной КТ, обеспечивающей высокое пространственное разрешение и качество визуализации артерий, КТ-ангиография стала методом выбора в изучении легочных сосудов при подозрении на ТЭЛА в клинической практике. С помощью этого метода можно адекватно визуализировать легочные артерии, по крайней мере, на сегментарном уровне [126-128]. Хотя в первых исследованиях чув-

ствительность и специфичность диагностики ТЭЛА превышала 90% [129], тем не менее, в крупном исследовании PIOPED II чувствительность равнялась 83%, а специфичность – 96% (в основном, использовали 4 детектора) [94]. Выбор критериев диагностики ТЭЛА в этом исследовании подвергался критике, однако оно продемонстрировало роль клинической оценки вероятности ТЭЛА при интерпретации результатов мультidetекторной КТ. Если клиническая вероятность была низкой или средней (индекс Wells), то отрицательный результат КТ характеризовался высоким NPV (96% и 89%, соответственно). В то же время, оно составило всего 60% у пациентов с высокой клинической вероятностью диагноза ТЭЛА. Наоборот, PPV положительного результата КТ было высоким (92-96%) у пациентов со средней или высокой клинической вероятностью диагноза ТЭЛА и низким (58%) у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА. Следовательно, врачи должны соблюдать осторожность в нечастой ситуации, когда клиническая оценка риска ТЭЛА расходится с результатами мультidetекторной КТ. Результаты четырех последних исследований свидетельствуют о том, что КТ сама по себе может использоваться для исключения ТЭЛА. В проспективном исследовании у 756 больных, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на ТЭЛА, всем пациентам, у которых клиническая вероятность этого диагноза была высокой или невысокой и определялся Д-димер с помощью метода ELISA, проводили эхографию нижних конечностей и мультidetекторную КТ [77]. Доля пациентов, у которых выявили проксимальный ТГВ при эхографии, несмотря на отрицательные результаты мультidetекторной КТ, составила всего 0,9% (3/324. 95% ДИ 0,3-2,7%) [67]. В исследовании Christopher мультidetекторную КТ грудной клетки проводили всем пациентам, у которых был вероятным диагноз ТЭЛА на основании двухуровневого индекса Wells и определялся Д-димер. Риск развития тромбоэмболий в течение 3-х месяцев был низким у 1 505 пациентов, которым не было назначено лечение в связи с отрицательными результатами КТ (1,1%; 95% ДИ 0,6-1,9%) [67]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях были получены сходные результаты. В канадском исследовании, в котором сравнивали вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и КТ (в основном мультidetекторную), во время фазы наблюдения ТГВ был диагностирован только у 7 из 531 больного с отрицательными результатами КТ, а развитие тромбоэмболии наблюдали только у 1 пациента. Соответственно, 3-месячный риск развития тромбоэмболических осложнений составил бы 1,5% (95% ДИ 0,8-2,9%), если бы использовали только КТ [105]. В европейском исследовании сравнивали две стратегии диагностики на основе

уровня Д-димера и мультidetекторной КТ; в одном случае проводили компрессионную эхографию нижних конечностей, а в другом – нет [130]. У 627 пациентов, которым не назначали антикоагулянты, учитывая отсутствие Д-димера и отрицательные результаты мультidetекторной КТ, 3-месячный риск развития тромбоэмболий составил 0,3% (95% ДИ 0,1-1,2%).

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что отрицательные результаты мультidetекторной КТ достаточны для исключения ТЭЛА у пациентов с невысокой клинической вероятностью этого диагноза. Вопрос о том, следует ли пациентам с отрицательными результатами КТ и высокой клинической вероятностью ТЭЛА проводить компрессионную эхографию, и/или вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию, или легочную ангиографию, остается спорным. Наличие признаков ТЭЛА на сегментарном или более проксимальном уровне по данным мультidetекторной КТ является адекватным подтверждением диагноза у пациентов со средней и высокой вероятностью ТЭЛА. Учитывая пониженное PPV результатов мультidetекторной КТ у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА (58% в исследовании PIOPED II) [94], по крайней мере, в части подобных случаев обосновано дополнительное обследование. Специфичность и PPV мультidetекторной КТ зависят не только от клинической вероятности диагноза, но и от уровня тромбоза [94], поэтому пациентам с низкой клинической вероятностью и сегментарным тромбом показаны дополнительные исследования, в то время как при наличии тромба в долевой и главной легочной артерии при мультidetекторной КТ обоснована антикоагулянтная терапия.

Целесообразность проведения КТ-венографии в сочетании с КТ-ангиографией грудной клетки для диагностики ТЭЛА вызывала споры. В исследовании PIOPED II чувствительность КТ-ангиографии в сочетании с КТ-венографией составила 90%, а одной КТ-ангиографии – 67% [67]. Однако абсолютная дополнительная польза КТ-венографии была небольшой (исследование позволило диагностировать ТЭЛА дополнительно у 14 из 824 пациентов); отражением этого было небольшое увеличение NPV всего на 2% (с 95 до 97%). Предсказательное значение КТ-венографии в сочетании с клинической оценкой вероятности ТЭЛА существенно не отличалось от такового КТ грудной клетки. Отсутствие дополнительной пользы КТ-венографии подтверждается результатами исследований, которые обсуждались выше [67,77]. Кроме того, КТ-венография сопровождается значительным увеличением общего облучения, особенно на уровне малого таза. Степень облучения малого таза варьирует в значительных пределах в зависимости от протокола КТ-венографии. При применении однетекторной КТ расчетная доза облучения грудной клетки и малого таза со-

ставила 2,2 и 2,5 mSv, соответственно [131], и в два раза превышала таковую при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии. Степень облучения половых органов при КТ-венографии на два порядка превышала таковую при КТ-ангиографии. В исследовании PLOPED II у 711 пациентов, которым проводили и эхографию вен, и КТ-венографию, результаты двух исследований совпадали в 95,5% случаев [93]. У пациентов с клиническими проявлениями ТГВ вероятность его наличия была в 8 раз выше, а у пациентов с ТГВ в анамнезе – в 2 раза выше. Следовательно, при наличии показаний вместо КТ-венографии следует проводить эхографию (см. Стратегии диагностики).

Другой спорный вопрос – клиническое значение изолированной ТЭЛА на субсегментарном уровне (наличие одного тромба в субсегментарной артерии при мультidetекторной КТ), которую обнаруживают у 1-5% пациентов с подозрением на этот диагноз [77,132,133]. PPV подобных изменений низкое, а результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что без лечения антикоагулянтами течение заболевания может быть благоприятным. В таких случаях может быть проведена компрессионная эхография для исключения ТГВ, который является основанием для антикоагулянтной терапии. Если отсутствует ТГВ и выявлена изолированная субсегментарная ТЭЛА, то дать определенные рекомендации не представляется возможным, так как соответствующие результаты клинических исследований отсутствуют.

Таким образом, наличие тромба в легочных артериях (до сегментарного уровня) при моно- или мультidetекторной КТ является адекватным доказательством ТЭЛА в большинстве случаев, в то время как целесообразность антикоагулянтной терапии у пациента с изолированным тромбом в субсегментарной артерии без ТГВ не установлена. У пациентов с невысокой клинической вероятностью ТЭЛА для надежного исключения диагноза необходимы отрицательные результаты одnodетекторной КТ в сочетании с отрицательными результатами компрессионной эхографии, в то время как мультidetекторная КТ может проводиться без дополнительных исследований. Остается неясным, нужны ли дополнительные исследования в редких случаях, когда результаты мультidetекторной КТ оказываются отрицательными, несмотря на высокую клиническую вероятность ТЭЛА.

Легочная ангиография

Легочная ангиография применяется в клинической практике с конца 60-х годов [134]. Разработка дигитальной субтракционной ангиографии привела к улучшению качества изображений. Критерии диагностики острой ТЭЛА при ангиографии были предложены почти 40 лет назад. Они предполагают прямое выявление

тромба в виде дефекта наполнения или ампутации ветви легочной артерии. При прямой ангиографии можно визуализировать тромбы диаметром 1-2 мм в субсегментарных артериях [135]. Однако результаты исследования субсегментарных артерий характеризуются высокой вариабельностью [60]. Другими косвенными признаками ТЭЛА являются замедление тока контрастного вещества, региональная гипоперфузия и замедление или снижение легочного венозного тока крови, однако эти проявления не подтверждены и, соответственно, не имеют диагностического значения.

Для количественного анализа степени обструкции просвета артерии применяли индекс Miller в Европе [134] и индекс Walsh в США [136]. Однако после появления легочной КТ-ангиографии прямая ангиография с введением контрастного вещества в легочные артерии проводится редко.

Легочная ангиография – это инвазивный метод исследования, который сопряжен с определенным риском. По данным 5 исследований в целом у 5 696 пациентов летальность при легочной ангиографии составила 0,2% (95% ДИ 0-0,3%) [137]. Однако редкие случаи смерти, связанные с процедурой, наблюдались у очень тяжелых пациентов с гемодинамическими нарушениями или острой дыхательной недостаточностью. Хотя легочная ангиография была золотым стандартом в диагностике ТЭЛА, этот метод сегодня используется редко, так как неинвазивная КТ-ангиография позволяет получить сходную или более точную информацию. Результаты вентрикулографии правого желудочка интерпретировать трудно, поэтому ее в настоящее время не применяют для выявления дисфункции правого желудочка при острой ТЭЛА. С той же целью используют эхокардиографию и биомаркеры. Кроме того, при проведении тромболитической терапии увеличивается риск локальных кровотечений, если диагноз ТЭЛА был установлен с помощью стандартной ангиографии легочных артерий [138,139]. Однако при проведении ангиографии следует измерить показатели гемодинамики в легочной артерии.

Таким образом, легочная ангиография – это надежный, но инвазивный метод исследования, который в настоящее время применяется в тех случаях, когда результаты неинвазивных методов оказываются неоднозначными. При проведении ангиографии следует измерить показатели гемодинамики.

Эхокардиография

Дилатацию правого желудочка обнаруживают, по крайней мере, у 25% больных с ТЭЛА. Признаки ее, выявленные при эхокардиографии или КТ, имеют значение в стратификации риска. Эхокардиографические критерии диагностики ТЭЛА отличались в разных исследованиях, хотя чаще всего учитывались скорость пото-

Таблица 7. Диагностическое значение трех наборов эхокардиографических показателей, указывающих на наличие острой ТЭЛА, в подгруппах пациентов, страдающих и не страдающих сопутствующими заболеваниями сердца и легких [148]

	Пациенты без сопутствующих заболеваний сердца и легких (n=46)			Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца и легких (n=54)		
	Перегрузка правого желудочка	Симптом 60/60	Симптом McConnell	Перегрузка правого желудочка	Симптом 60/60	Симптом McConnell
Специфичность, %	78	100	100	21	89	100
Чувствительность, %	81	25	19	80	26	20
PPV, %	90	100	100	65	82	100
NPV, %	64	37	35	36	40	40

Критерии перегрузки правого желудочка (140): наличие, по крайней мере, 1 из 4 признаков: (1) тромб в правых камерах сердца; (2) размер правого желудочка в диастолу (из парастернального доступа) >30 мм или отношение размеров правого и левого желудочков >1; (3) систолическое уплощение межжелудочковой перегородки; (4) время ускорения <90 мс или градиент давления трикуспидальной регургитации >30 мм рт. ст. при отсутствии гипертрофии правого желудочка. Симптом 60/60 [148] – ускорение выброса из правого желудочка <60 мс при наличии градиента давления трикуспидальной регургитации <60 мм рт. ст. Симптом McConnell [147] – это нормокинезия и/или гиперкинезия верхушечного сегмента стенки правого желудочка, несмотря на отсутствие гипокинезии и/или акинезии других участков свободной стенки правого желудочка. Сопутствующие эхокардиографические признаки перегрузки давлением необходимы для исключения ложного диагноза острой ТЭЛА у больных с гипо- или акинезией свободной стенки правого желудочка, связанного с его инфарктом [149]

ка регургитации через трикуспидальное отверстие и размеры правого желудочка. Чувствительность метода составляла около 60-70%, поэтому отрицательный результат не исключает наличие ТЭЛА [116, 140-145]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции правого желудочка могут быть также следствием сопутствующих заболеваний сердца или легких [146]. Данные о более высокой специфичности некоторых эхокардиографических показателей ограничены [147, 148]. Три различных набора эхокардиографических критериев диагностики острой ТЭЛА сравнивали у 100 пациентов с клиническими симптомами этого состояния, 62% из которых находились в отделении интенсивной терапии. Снижение фракции выброса правого желудочка (симптом 60-60) или ухудшение сократимости свободной стенки правого желудочка по сравнению с верхушкой (симптом McConnell) характеризовались более высоким PPV, несмотря на наличие заболеваний сердца и системы дыхания (табл. 7) [148]. Однако для исключения ложноположительного диагноза острой ТЭЛА при гипокинезии стенки правого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда этой камеры сердца, который может имитировать симптом McConnell, необходимо наличие эхокардиографических признаков перегрузки правого желудочка [149]. Для определения различных показателей функции миокарда применяли тканевую доплер-эхокардиографию, чувствительность которой в диагностике ТЭЛА составляла 85-92%, а специфичность – 78-92%, однако имеющиеся данные пока ограничены [150].

Таким образом, эхокардиографию не рекомендуется применять в качестве элемента стратегии плановой диагностики у гемодинамически стабильных нормотензивных пациентов с подозрением на ТЭЛА [116].

У пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА и признаками шока или артериальной гипотонией

отсутствие эхокардиографических признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка позволяет исключить ТЭЛА как причину нарушения гемодинамики. Кроме того, эхокардиография может быть полезной в дифференциальной диагностике причин шока – тампонады сердца, острой дисфункции клапана, инфаркта миокарда или гиповолемии. Наоборот, бесспорные признаки перегрузки и дисфункции правого желудочка при подозрении на ТЭЛА у пациентов с нарушениями гемодинамики высоко информативны и могут служить основанием для агрессивной антикоагулянтной терапии, если критическое состояние больного позволяет провести исследования только у его постели. В одном исследовании такое лечение назначали при сочетании высокой клинической вероятности ТЭЛА, индекса шока ≥ 1 (отношение частоты сердечных сокращений к систолическому АД) и эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка. 30-дневные исходы в этом исследовании были приемлемыми [151].

В определенных ситуациях возможно одновременное проведение компрессионной эхографии проксимальных вен [152] и поиск эмболов в основных легочных артериях с помощью чреспищеводной эхокардиографии [153, 154]. Благодаря высокой частоте двусторонних тромбоемболий в центральные легочные артерии у пациентов с гемодинамически значимой ТЭЛА чреспищеводная эхокардиография позволяет подтвердить диагноз в большинстве случаев [155]. Тромбы в правом желудочке, которые обнаруживают при стандартной эхокардиографии у 5-18% больных с острой ТЭЛА, обосновывают антикоагулянтную терапию [156-159].

Таким образом, эхокардиография имеет большое значение в неотложных ситуациях при подозрении на ТЭЛА у пациента, находящегося в критическом состоянии. У больного с шоком или артериальной гипотонией отсутствие эхокардиографических признаков пе-

регрузки или дисфункции правого желудочка позволяет исключить ТЭЛА как причину нарушения гемодинамики. Основная функция эхокардиографии при невысокой вероятности ТЭЛА – дальнейшая стратификация прогноза на категории среднего и низкого риска.

Стратегии диагностики

Необходимо дифференцировать ТЭЛА высокого и невысокого риска, так как стратегии диагностики в этих двух ситуациях отличаются. В целом, частота ТЭЛА у пациентов, у которых подозревают это состояние, низкая (10-35% в последних крупных исследованиях) [67,68,71,77,160]. Легочная ангиография – это инвазивный и дорогой метод, результаты которого иногда трудно интерпретировать [6,161]. В связи с этим основаны неинвазивные методы диагностики, в том числе различные клинические алгоритмы, измерение уровня Д-димера, компрессионная эхография нижних конечностей, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и в последние годы КТ. Эти методы диагностики изучали у пациентов с подозрением на ТЭЛА в отделении неотложной терапии [63,68,77,160], в стационаре [162] или в обеих ситуациях [61,67,71]. В недавно завершеном исследовании невыполнение алгоритма диагностики при решении вопроса об антикоагулянтной терапии у пациентов с вероятным диагнозом ТЭЛА сопровождалось значительным увеличением числа эпизодов ВТЭ и внезапной смерти в течение 3-х месяцев [1]. Следует учитывать, что подходы к диагностике ТЭЛА могут отличаться в зависимости от доступности тех или иных методов исследования в определенных клинических ситуациях. Простые алгоритмы диагностики изображены на рис. 1 и 2. В



Рис. 1. Предлагаемый алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов высокого риска, например, с картиной шока или артериальной гипотонией

*КТ не считается доступной, если критическое состояние позволяет проводить исследования только у постели больного. #С помощью чреспищеводной эхокардиографии тромбы в легочных артериях удается выявить у значительной части пациентов с перегрузкой правого желудочка. В конечном итоге ТЭЛА подтверждают при спиральной КТ. Выявление ТГВ при компрессионной эхографии также может иметь значение для принятия решения.



Рис. 2. Предлагаемый алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов невысокого риска (без шока и гипотонии). Для оценки клинической вероятности ТЭЛА можно применять две схемы – трехуровневую (клиническая вероятность низкая, промежуточная или высокая) или двухуровневую (ТЭЛА маловероятна или вероятна). При применении метода со средней чувствительностью уровень Д-димера следует измерять только у пациентов, у которых вероятность ТЭЛА низкая или этот диагноз «маловероятен», в то время как высоко чувствительные методы могут применяться с низкой или промежуточной вероятностью ТЭЛА. Уровень Д-димера имеет ограниченное значение при подозрении на ТЭЛА у госпитализированных пациентов.

*Антикоагулянтная терапия ТЭЛА. †КТ считают диагностически значимой, если тромб определяется, по крайней мере, в сегментарной артерии. ‡Если результаты одностекторной КТ отрицательные, то для исключения ТЭЛА необходимы отрицательные результаты эхографии вен нижних конечностей. #Если результаты мультидетекторной КТ отрицательные у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, то прежде чем отказаться от специфического лечения, целесообразно обсудить дополнительные исследования (см. текст)

табл. 8 приведена информация, необходимая для разработки альтернативных алгоритмов диагностики.

ТЭЛА высокого риска

Хотя в большинство исследований включали гемодинамически стабильных пациентов невысокого риска, мы выбрали пациентов высокого риска, так как в этой ситуации имеется непосредственная угроза жизни, а шок или гипотония представляют собой отдельную клиническую проблему. Клиническая вероятность ТЭЛА обычно высокая, а дифференциальный диагноз следует проводить с кардиогенным шоком, острой дисфункцией клапана, тампонадой сердца и расслоением стенки аорты. В этом случае основной тест – это эхокардиография, которая, обычно, позволяет выявить неяркие признаки острой легочной гипертензии и перегрузки правого желудочка, если причиной гемодинамических нарушений является острая ТЭЛА. При трансторакальной эхокардиографии иногда удается выявить тромб в правых камерах сердца [156-159]. Чреспищеводная эхокардиография дает возможность прямой визуализации тромба в легочной артерии [153,155,163]. При выраженной нестабильности гемодинамики или недоступ-

Таблица 8. Подтвержденные критерии диагностики ТЭЛА у пациентов без шока и гипотонии (невысокого риска) на основании клинической вероятности

Критерии диагностики	Клиническая вероятность ТЭЛА		
	Низкая	Средняя	Высокая
Исключение ТЭЛА			
Нормальная легочная ангиограмма	+	+	+
Д-димер			
Отрицательный, высокочувствительный метод	+	+	-
Отрицательный, метод со средней чувствительностью	+	-	-
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия			
Норма	+	+	+
Недиагностический результат ^а	+	-	-
Недиагностический результат ^а и отрицательный результат компрессионной венографии	+	+	±
КТ-ангиография грудной клетки			
Нормальный результат одноклеточной КТ и отрицательный результат компрессионной эхографии проксимальных вен	+	+	±
Нормальный результат только мультidetекторной КТ	+	+	±
Подтверждение ТЭЛА			
Наличие ТЭЛА при легочной ангиографии	+	+	+
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия	±	+	+
Проксимальный ТГВ при компрессионной эхографии	+	+	+
КТ-ангиография грудной клетки			
Наличие ТЭЛА (по крайней мере, в сегментарной артерии при моно- или мультidetекторной спиральной КТ)	±	+	+
Наличие субсегментарной ТЭЛА при моно- или мультidetекторной спиральной КТ	±	±	±
+ Валидированные критерии (дополнительные тесты не требуются); - невалидированные критерии (необходимы дополнительные исследования); ± спорные критерии (может потребоваться дополнительное обследование)			
^а Недиагностические результаты сканирования легких: низкая или промежуточная вероятность в соответствии с классификацией PIOPEd			

ности других методов исследования диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании только непрямых эхокардиографических признаков (рис. 1). Если симптоматическая терапия приводит к стабилизации состояния пациента, необходимо подтвердить диагноз. Учитывая большие размеры тромба, его обычно удается выявить при КТ. Стандартной ангиографии легочной артерии следует избегать, так как она ассоциируется с риском смерти у нестабильных пациентов [161] и повышает риск кровотечения, связанного с тромболитизисом [138, 139].

ТЭЛА невысокого риска

Стратегия на основе КТ-ангиографии

КТ-ангиография стала основным методом диагностики ТЭЛА [164, 165]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия сохраняет свое значение, но проводится реже из-за высокой частоты неоднозначных результатов [60]. Однако у большинства больных с подозрением на ТЭЛА диагноз не подтверждается, поэтому начинать обследование с КТ не следует. У пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, логично первым этапом обследования является измерение уровня Д-димера в плазме, который позволяет исключить ТЭЛА примерно в 30% случаев (если не проводится лечение, то риск развития тромбоэмболий в течение 3-х месяцев ниже 1%) (см. табл. 6) [63, 67, 68, 77-80]. Уровень Д-димера не следует измерять у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, так как его NPV в этой выборке низкое [166]. Он также ме-

нее информативен у госпитализированных пациентов, так как число пациентов, которых необходимо протестировать, чтобы получить клинически значимый отрицательный результат, высокое. В большинстве центров мультidetекторная КТ – это метод второй линии у пациентов с повышенным уровнем Д-димера и метод первой линии у больных с высокой клинической вероятностью диагноза (рис. 2). Результаты моно- или мультidetекторной КТ считают диагностически значимыми, если они демонстрируют наличие тромба, по крайней мере, в сегментарной ветви легочной артерии. В нескольких крупных исследованиях отрицательные результаты мультidetекторной КТ позволяли надежно исключить диагноз ТЭЛА [67, 77, 167, 168]. Учитывая низкое NPV одноклеточной КТ, этот метод следует сочетать с эхографией вен [61, 78]. У пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА наблюдали ложноотрицательные результаты одноклеточной [61, 78] и мультidetекторной [94] КТ. Однако подобная ситуация встречается нечасто, а риск развития тромбоэмболий в течение 3-х месяцев у таких пациентов низкий [67]. В связи с этим вопрос о целесообразности дополнительных исследований и их выборе в таких случаях остается спорным.

Роль компрессионной эхографии нижних конечностей

Роль компрессионной эхографии нижних конечностей продолжает дискутироваться. Проведение этого исследования обязательно, если применяется од-

Рекомендации: диагноз	Класс ^а	Уровень ^б
Предполагаемая ТЭЛА высокого риска		
• Для диагностики ТЭЛА у пациентов высокого риска (шок или гипотония) рекомендуется провести неотложную КТ или эхокардиографию у постели больного (в зависимости от доступности методов и клинических обстоятельств)	I	C
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
• Стратегия диагностики ТЭЛА у пациентов невысокого риска должна основываться на клинической вероятности, которую оценивают непосредственно или с помощью валидированного алгоритма	I	A
• В отделении неотложной помощи рекомендуется измерение уровня Д-димера, предпочтительно с помощью высокочувствительного метода, чтобы избежать ненужных визуализирующих исследований и облучения	I	A
• У части пациентов с предполагаемой ТЭЛА возможно проведение компрессионной эхографии нижних конечностей; при наличии ТГВ дополнительные визуализирующие исследования не требуются	IIb	B
• Систематическое применение эхокардиографии с диагностической целью у гемодинамически стабильных пациентов с нормальным АД не рекомендуется	III	C
• Легочная ангиография обоснованна, если расходятся оценка клинической вероятности и результаты неинвазивных методов	IIa	C
• Рекомендуется применение валидированных критериев диагностики ТЭЛА. Валидированные критерии с учетом клинической вероятности ТЭЛА (низкая, средняя или высокая) описаны ниже (см. табл. 8)	I	B
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
Низкая клиническая вероятность		
• Нормальный уровень Д-димера, измеренный с помощью высоко или умеренно чувствительного метода, исключает наличие ТЭЛА	I	A
• Нормальная перфузионная сцинтиграфия легких исключает наличие ТЭЛА	I	A
• Недиагностическая (низкая или средняя вероятность) вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких позволяет исключить ТЭЛА, особенно в сочетании с отрицательными результатами компрессионной эхографии проксимальных вен	IIa I	B A
• Отрицательные результаты мультidetекторной КТ исключают наличие ТЭЛА	I	A
• Отрицательные результаты одноклеточной КТ исключают наличие ТЭЛА только в сочетании с нормальными результатами компрессионной эхографии проксимальных вен	I	A
• Высокая вероятность ТЭЛА при сканировании легких подтверждает диагноз, но у части пациентов может потребоваться дополнительное обследование	IIa IIb	B B
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	I	B
• Если при компрессионной эхографии определяется только дистальный ТГВ, то целесообразно провести дополнительные исследования для подтверждения ТЭЛА	IIa	B
• Наличие тромба в сегментарной или более проксимальной артерии при моно- или мультidetекторной КТ подтверждает ТЭЛА	I	A
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
Промежуточная клиническая вероятность		
• Нормальный уровень Д-димера, измеренный с помощью высокочувствительного метода исключает наличие ТЭЛА	I	A
• Если уровень Д-димера, измеренный с помощью менее чувствительного метода, нормальный, целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
• Нормальная перфузионная сцинтиграфия легких исключает ТЭЛА	I	A
• Если результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии недиагностические, рекомендуется провести дополнительные исследования для исключения или подтверждения ТЭЛА	I	B
• Отрицательные результаты мультidetекторной КТ исключают ТЭЛА	I	A
• Отрицательные результаты одноклеточной КТ исключают ТЭЛА только в сочетании с отрицательными результатами компрессионной эхографии проксимальных вен	I	A
• Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких подтверждает диагноз	I	A
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	I	B
• Если при компрессионной эхографии выявлен только дистальный ТГВ, целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
• Наличие тромба в сегментарной или более проксимальной артерии при моно- или мультidetекторной КТ подтверждает ТЭЛА	I	A
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	IIb	B
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
Высокая клиническая вероятность		
• При высокой клинической вероятности ТЭЛА не рекомендуется измерение уровня Д-димера, так как нормальный результат не исключает диагноз даже при применении высокочувствительного метода	III	C
• Если результаты КТ отрицательные, то у части пациентов для исключения ТЭЛА целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
• Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких подтверждает диагноз	I	A
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	I	B
• Если при компрессионной эхографии выявлен только дистальный ТГВ, целесообразно провести дополнительные исследования	IIb	B
• Наличие тромба в сегментарной или более проксимальной артерии при моно- или мультidetекторной КТ подтверждает ТЭЛА	I	A
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	IIb	B

^а Класс рекомендаций

^б Уровень доказательности

нодетекторная КТ, учитывая ее низкую чувствительность [124, 125]. На самом деле, при эхографии у части пациентов с отрицательными результатами однодетекторной КТ выявляют ТГВ [61, 78]. Однако в большинстве учреждений сегодня имеется оборудование для мультidetекторной КТ, а в нескольких крупных клинических исследованиях было показано, что отрицательный результат этого метода позволяет надежно исключить ТЭЛА, по крайней мере, у пациентов с невысокой клинической вероятностью этого диагноза [67, 77]. Тем не менее, компрессионная эхография может быть полезной при проведении мультidetекторной КТ. При эхографии ТГВ диагностируют у 30-50% больных с ТЭЛА [89, 90], а наличие его при подозрении на ТЭЛА достаточно для назначения антикоагулянтной терапии без дополнительных исследований [91]. Следовательно, компрессионная эхография перед КТ может быть оправданной при наличии относительных противопоказаний к последнему исследованию (почечная недостаточность, аллергия на контрастное вещество). Это позволяет избежать КТ у больных проксимальным ТГВ (дистальный ТГВ – это значительно менее специфичный признак ТЭЛА) [92]. Компрессионная эхография может играть роль в стратификации риска, так как наличие проксимального ТГВ ассоциируется с увеличением риска рецидивирующих ВТЭ у пациентов с ТЭЛА [169].

Роль вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии

Если вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легкодоступна, она сохраняет значение в диагностике ТЭЛА у пациентов с повышенным уровнем Д-димера и противопоказаниями к КТ, такими как аллергия на контрастное вещество, содержащее йод, или почечная недостаточность. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия имеет диагностическое значение (норма или высокая вероятность ТЭЛА) примерно у 30-50% с подозрением на ТЭЛА [52, 60, 62, 107]. Число пациентов с неоднозначными результатами может быть еще более снижено, если учитывать клиническую вероятность диагноза [60]. У пациентов с отрицательными результатами сканирования легких и низкой клинической вероятностью ТЭЛА частота ее очень низкая [60, 62, 116]. NPV этой комбинации дополнительно снижается при отсутствии ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной эхографии. В одном исследовании эта комбинация позволяла исключить ТЭЛА дополнительно у 24% пациентов [63], а риск развития тромбозомболический осложнений в течение 3-х месяцев без лечения у таких пациентов составлял всего 1,7% [62]. В клиническом исследовании сочетание уровня Д-димера, компрессионной эхографии, сканирования легких и клинического обследования позволяло определенно установить или исключить ТЭЛА у 89% боль-

ных [63]. Недавно в рандомизированном исследовании, в котором сравнивали две стратегии диагностики, сочетание вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, оценки клинической вероятности и компрессионной эхографии (первоначально ее проводили во всех случаях, повторно через 1 неделю – у части пациентов) позволило у 99% пациентов принимать решение без легочной ангиографии или КТ [105]. В процессе наблюдения развитие ВТЭ наблюдали только у 6 из 611 пациентов (1,0%; 95% ДИ 0,5-2,1%), у которых была исключена ТЭЛА. Польза повторной компрессионной эхографии была очень низкой (1 случай ТГВ у 78 обследованных пациентов) [105].

Роль эхокардиографии

Эхокардиография играет небольшую роль в диагностике ТЭЛА у пациентов невысокого риска. Она обладает ограниченной чувствительностью (около 60-70%) [116, 143-145], а отрицательные результаты эхокардиографии не позволяют исключить ТЭЛА. Специфичность метода около 90%. Наличие признаков дисфункции правого желудочка у пациента со средней или высокой клинической вероятностью ТЭЛА теоретически подтверждает диагноз [116, 143-145]. Однако большинство врачей предпочитают иметь прямое подтверждение тромбоза нижних конечностей или легочных артерий, прежде чем на несколько месяцев назначить антикоагулянтную терапию. Следовательно, основная функция эхокардиографии у пациентов невысокого риска – стратификация на группы среднего и низкого риска.

Нерешенные вопросы

Несмотря на значительный прогресс в диагностике ТЭЛА, некоторые вопросы остаются нерешенными. Диагностическое и клиническое значение одного субсегментарного дефекта, выявленного при мультidetекторной КТ, по-прежнему подвергается сомнению [170]. Следовательно, решение о дополнительных исследованиях и назначении лечения или отказе от него необходимо принимать индивидуально. Хотя результаты мультidetекторной КТ иногда оказываются ложноотрицательными у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [94], неясно, следует ли проводить им дополнительные исследования. Легочную ангиографию больше не считают золотым стандартом в диагностике ТЭЛА. Роль и эффективность затрат на компрессионную эхографию при подозрении на ТЭЛА нуждаются в уточнении.

Оценка прогноза

Клиническая оценка состояния гемодинамики

Артериальная гипотония и шок

Прогностическое значение шока и артериальной гипотонии при острой ТЭЛА было недавно проанализи-

Таблица 9. Основные исследования, в которых изучались определение и прогностическое значение эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка при острой ТЭЛА

Автор	n	Характеристики пациентов	Эхокардиографические критерии	Ранняя летальность при наличии и отсутствии дисфункции ПЖ
Goldhaber et al. [175]	101	Нормальное АД	Гипокинезия и дилатация ПЖ	4,3 и 0%
Ribeiro et al. [141]	126	Нормальное АД и гипотония	Дисфункция ПЖ	12,8 и 0%
Kasper et al. [142]	317	Нормальное АД и гипотония	ПЖ>30 мм или ТН>2,8 м/с	13 и 0,9%
Grifoni et al. [140]	162	АД \geq 100 мм рт. ст.	По крайней мере, 1 из следующих: ПЖ>30 мм или ПЖ/ЛЖ > 1 Парадоксальное систолическое движение перегородки АсТ<90 мс или пиковый градиент трикуспидальной регургитации >30 мм рт.ст.	4,6 и 0%
Kucher et al. [176]	1035	АД \geq 90 мм рт. ст.	Дисфункция ПЖ	16,3 и 9,4% ^a

Приведены результаты анализа внутрибольничной смертности, связанной с ТЭЛА, исключая ^a30-дневную общую смертность. ПЖ – правый желудочек, ТН – трикуспидальная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, АсТ – время акселерации выброса из ПЖ.

ровано в обзоре [33]. Данные были получены, в основном, в таких исследованиях, как ICOPER и регистр MAPPET [17,51]. По данным анализа ретроспективного исследования ICOPER, у пациентов с систолическим АД<90 мм рт.ст. 90-дневная летальность составила 52,4% (95% ДИ 43,3-62,1), а у больных с нормальным АД – 14,7% (95% ДИ 13,3-16,2) [171]. В исследовании MAPPET системная гипотония (систолическое АД<90 мм рт.ст. или его снижение, по крайней мере, на 40 мм рт. ст. в течение 15 мин и более) ассоциировалась с несколько более низким риском, чем шок (внутрибольничная общая смертность 15,2% и 24,5%, соответственно) [51]. Тем не менее, ожидаемая летальность все равно очень высока, что позволяет отнести таких пациентов к группе высокого риска, требующей немедленного агрессивного лечения [172].

У больного с ТЭЛА могут развиваться обморок и остановка сердца. В большинстве случаев подобные эпизоды связаны с персистированием системной гипотонии и/или шока, которые являются маркерами высокого риска. У немногих пациентов, когда немедленно восстанавливается сознание и стабилизируется АД, риск следует оценивать индивидуально. Необходимо учитывать тяжесть дисфункции ПЖ и угрозу эмболии при наличии флотирующего тромба в правых камерах сердца или тромбоза проксимальных вен нижних конечностей.

Таким образом, шок и гипотония – это основные маркеры высокого риска ранней смерти у больных острой ТЭЛА.

Маркеры дисфункции правого желудочка Эхокардиография

Эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ) выявляют, по крайней мере, у 25% больных с ТЭЛА [173]. При мета-ана-

лизе у таких пациентов выявлено увеличение риска смерти более чем в 2 раза [174]. В 2 из 7 исследований оценивали риск у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [140,175]. В таких случаях чувствительность Дисфункция ПЖ ассоциировалась с абсолютным увеличением смертности, связанной с ТЭЛА, на 4-5% [174]. Чувствительность этого предиктора составила 56-61%. У пациентов с нормальной ЭхоКГ прогноз был прекрасным: в большинстве исследований госпитальная смертность, связанная с ТЭЛА, была менее 1% (табл. 9) [140-142].

К сожалению, ЭхоКГ-критерии дисфункции ПЖ в опубликованных исследованиях различались и включали в себя дилатацию, гипокинезию, увеличение отношения диаметров ПЖ и ЛЖ и скорости потока трикуспидальной регургитации (см. табл. 9) [173,176]. Учитывая отсутствие общепринятых критериев дисфункции ПЖ, пациента можно отнести к группе низкого риска только при абсолютно нормальных результатах ЭхоКГ. Это имеет особое значение, так как в некоторых исследованиях наличие только ЭхоКГ-признаков перегрузки ПЖ давлением (таких, как увеличение пикового градиента трикуспидальной регургитации и снижение времени ускорения выброса из ПЖ) считали достаточным для диагностики дисфункции этой камеры сердца [140]. Помимо диагностики дисфункции ПЖ, ЭхоКГ позволяет выделить два специфических маркера, каждый из которых ассоциируется с удвоенным риском смерти от ТЭЛА: шунтирование крови справа налево через открытое овальное отверстие и тромбы в правых камерах сердца [159,177].

Компьютерная томография

Контрастная спиральная компьютерная томография (КТ), которая применяется для ангиографии легких, позволяет измерять отношение диаметров ПЖ и ЛЖ, но не дает прямой информации о функции ПЖ. При одно-

детекторной КТ для измерения максимальных размеров желудочков необходимо исследование в поперечных грудных проекциях. Отношение размеров ПЖ и ЛЖ было $>1,0$ у 58% из 120 первоначально стабильных пациентов с ТЭЛА. При оценке вероятности смерти от ТЭЛА в течение 30 дней PPV этого показателя составило 10% (95% ДИ 2,9-17,4). Сочетание отношения размеров ПЖ и ЛЖ $>1,0$ и КТ индекса обструкции сосуда $>40\%$ повысило PPV до 18,8%. При оценке вероятности неосложненного течения предсказательное значение отношения ПЖ и ЛЖ $\leq 1,0$ составило 100% (95% ДИ 94,3-100) [178].

В двух исследованиях, проводившихся одними и теми же авторами, применялась КТ с 16 детекторами. В пилотном исследовании было показано, что отношение размеров ПЖ и ЛЖ $>0,9$, измеренное в четырехкамерной проекции, позволяет несколько точнее выделить пациентов с ТЭЛА и оценить ее прогноз, чем тот же показатель, измеренный в аксиальной проекции [179]. В более крупном исследовании, в которое был включен 431 пациент, отношение размеров ПЖ и ЛЖ превышало 0,9 у 64% больных с ТЭЛА, а NPV и PPV этого показателя (30-дневная смертность) составили 92,3% и 15,6%, соответственно. Относительный риск смерти в течение 30 дней при увеличении отношения размеров правого и левого желудочков составил 5,17 (95% ДИ 1,63-16,35; $p=0,005$) после внесения поправки на другие факторы риска, такие как пневмония, рак, хроническая обструктивная болезнь легких и пожилой возраст [180].

Большинство менее крупных исследований свидетельствует о том, что КТ имеет значение для стратификации риска у пациентов с подтвержденной ТЭЛА [181]. В первую очередь, с помощью этого метода можно выделить пациентов низкого риска на основании отсутствия дилатации ПЖ. Другие показатели, такие как форма межжелудочковой перегородки или размеры легочной артерии, не имели прогностического значения; роль более сложного индекса обструкции сосудов окончательно не установлена [182-184].

Мозговой натрийуретический пептид

Дисфункция желудочков сопровождается растяжением миокарда, которое приводит к выделению мозгового натрийуретического пептида (BNP). Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что при острой ТЭЛА уровни BNP или N-терминального proBNP (NT-proBNP) отражают тяжесть нарушения функции ПЖ и гемодинамики [185-188]. Последние исследования показали, что BNP и NP-proBNP как маркеры дисфункции ПЖ дополняют прогностическую информацию, полученную при ЭхоКГ [188, 189].

Хотя повышенные концентрации BNP и NT-proBNP ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, их PPV

низкое (12-26%). С другой стороны, низкие уровни BNP и NT-proBNP могут быть использованы для надежной идентификации пациентов с низким риском смерти в ближайшем периоде и других неблагоприятных исходов (NPV 94-100%) [186, 190-194].

Другие маркеры дисфункции ПЖ

Расширение югулярных вен, не связанное с тампонадой сердца и опухолью средостения, может быть надежным признаком дисфункции ПЖ у больных с ТЭЛА. Другие клинические проявления, такие как шум трикуспидальной регургитации и правожелудочковый галоп, более субъективны и могут ввести в заблуждение. Появление ЭКГ-признаков перегрузки ПЖ, в том числе отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V4, комплекса QR в отведении V1, классического комплекса S1Q3T3 и неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса, имеет диагностическое значение, но характеризуется ограниченной чувствительностью [59, 195-197]. Катетеризация ПЖ позволяет прямо измерить давление заполнения желудочка и сердечный выброс, однако широкое применение этого метода для стратификации риска при острой ТЭЛА не рекомендуется.

Таким образом, дисфункция ПЖ ассоциируется со средним риском смерти больных с ТЭЛА в ближайшем периоде. Использованию маркеров дисфункции ПЖ препятствует отсутствие общепринятых критериев, которые в некоторых исследованиях включали в себя изолированные признаки легочной гипертензии.

Маркеры повреждения миокарда

Сердечные тропонины

У пациентов, умерших от массивной ТЭЛА, обнаруживали трансмуральный инфаркт ПЖ, несмотря на отсутствие изменений коронарных артерий [198, 199]. В нескольких исследованиях было отмечено увеличение уровней сердечных тропонинов у больных с ТЭЛА [189, 193, 200-207]. Хотя причиной их повышения может быть не только поражение ПЖ, повышенные уровни тропонинов в плазме ассоциировались с ухудшением прогноза у больных с ТЭЛА [208].

В первом исследовании тропонин Т определялся ($>0,1$ нг/мл) у 0,35% и 50% больных немассивной, субмассивной и клинически массивной ТЭЛА, соответственно [202]. Положительный Т-тропонин ассоциировался с внутрибольничной смертностью, которая составила 44% (против 3% у пациентов с отрицательным результатом теста; отношение шансов 15,2; 95% ДИ 1,2-190,4). В другом исследовании уровни тропонинов I и T коррелировали с внутрибольничной смертностью и осложненным клиническим течением [204]. Увеличение внутрибольничной смертности было также отмечено у пациентов с нормальным АД и ТЭЛА

при уровне тропонина Т всего 0,01 нг/мл (отношение шансов 21,0; 95% ДИ 1,2-389,0) [206]. Кровь следует брать повторно в течение 6-12 ч после госпитализации, так как отрицательные результаты теста могут смениться положительными [206]. В крупном клиническом исследовании были проанализированы результаты обследования 458 пациентов с субмассивной ТЭЛА. У 13,5% из них уровень тропонина I в течение 24 ч после появления симптомов превышал 0,5 нг/мл. Повышение уровня сердечного тропонина сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в течение 3-х мес в 3,5 раза (95%; ДИ 1,0-11,9) [201]. Доля пациентов, у которых уровень тропонина I превышал 2,3 мг/л, что соответствует его значениям при остром инфаркте миокарда, составила 3,5% (95% ДИ 2,0-5,6). В большинстве случаев PPV повышенного уровня тропонина при оценке риска ранней смертности от ТЭЛА составляло 12-44%, а NPV было очень высоким (99-100%) независимо от метода исследования и нормативных значений. Недавно при мета-анализе было подтверждено, что повышенные уровни тропонина сочетаются с увеличением смертности в подгруппе пациентов со стабильной гемодинамикой (отношение шансов 5,9; 95% ДИ 2,7-12,9) [208].

Новые маркеры повреждения миокарда

Имеются отдельные сообщения о прогностическом значении других биомаркеров повреждения миокарда при острой ТЭЛА. Недавно было показано, что сердечный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP) и являющийся ранним маркером поражения сердца, имеет преимущества перед тропонином и миоглобином при стратификации риска у госпитализированных больных с ТЭЛА. При оценке риска ранней смерти от ТЭЛА значения PPV и NPV уровня H-FABP >6 нг/мл составили 23-37% и 96-100%, соответственно [209,210].

Сочетание маркеров поражения миокарда и дисфункции ПЖ

Одновременное измерение уровней тропонина и NT-proBNP позволяло точнее стратифицировать нормотензивных пациентов с ТЭЛА. У пациентов с высокими уровнями сердечного тропонина Т и NT-proBNP 40-дневная смертность от ТЭЛА превышала 30%. У пациентов с изолированным повышением уровня NT-proBNP смертность была промежуточной (3,7%), тогда как низкие уровни обоих биомаркеров указывали на благоприятный краткосрочный прогноз [189].

Альтернативный подход предполагает измерение уровня тропонина в сочетании с ЭхоКГ. В одном исследовании сочетание уровня сердечного тропонина I >0,1 нг/л и отношения размеров ПЖ и ЛЖ >0,9 по данным ЭхоКГ позволило выделить пациентов, у которых общая смертность в течение 30 дней составила 38%

[211]. Сохранная функция ПЖ без биохимических признаков поражения миокарда указывала на прекрасный прогноз [193,211,212].

Имеющиеся сегодня данные не позволяют рекомендовать нормативные значения маркеров поражения миокарда, которые могли бы использоваться в клинической практике для выбора стратегии диагностики и лечения у пациентов невысокого риска. В многоцентровом исследовании изучается эффективность тромболиза у нормотензивных пациентов с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ и повышенным уровнем тропонина.

Таким образом, у больных с ТЭЛА можно выявить признаки поражения миокарда на основании определения уровней тропонинов Т и I. Положительные результаты теста ассоциируются с промежуточным риском смерти у больных с острой ТЭЛА. Трудности применения маркеров поражения миокарда в клинической практике связаны с отсутствием общепринятых критериев их оценки. Новые маркеры повреждения миокарда в сочетании с анализом дисфункции ПЖ могут иметь значение для дополнительной стратификации риска у больных с острой ТЭЛА.

Дополнительные факторы риска

Клинические и обычные лабораторные тесты

Некоторые результаты обычного клинического и лабораторного обследования имеют прогностическое значение при ТЭЛА. Многие из них связаны с основными или сопутствующими заболеваниями и не отражают тяжесть ТЭЛА. Например, в регистре ICOPER прогностическими факторами были возраст старше 70 лет, злокачественная опухоль, застойная сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких [17]. На основании нескольких других клинических и лабораторных показателей предложены [169,213] и подтверждены в исследованиях [214,215] индексы оценки риска. Некоторые из них предназначены для выделения пациентов группы низкого риска [169, 214-216], у которых возможна амбулаторная терапия, тогда как другие применяются для идентификации пациентов высокого риска [193,206], которые нуждаются в более интенсивном лечении.

Женевский индекс прогноза представляет собой 8-балльную систему, которая основывается на 6 неблагоприятных прогностических факторах: рак и гипотония <100 мм рт.ст. (по 2 балла каждый), сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в анамнезе, артериальная гипоксемия (PaO₂ <8 кПа) и ТГВ, доказанный при эхографии (по 1 баллу) [169]. Мужской пол, тахикардия, гипотермия, нарушение психического состояния и низкая сатурация артериальной крови кислородом также имеют прогностическое значение и применяются для оценки

Таблица 10. Клинические предикторы смерти от любых причин в течение 30 дней у больных с острой ТЭЛА [214]

Показатели	Баллы
Возраст	1/год
Мужской пол	10
Рак	30
Сердечная недостаточность	10
Хроническая болезнь легких	10
Частота сердечных сокращений >110 в минуту	20
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30
Частота дыхания ≥30 в минуту	20
Температура тела <36°С	20
Дезориентация, летаргия, ступор, кома	60
SaO ₂ <90%	20

Группы риска (смерть от любых причин в течение 30 дней):
 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%).
 SaO₂ - пульсоксиметрия.

риска [213]. Для расчета этого индекса используют 11 клинических показателей. В зависимости от риска смерти от любых причин в течение 30 дней пациентов подразделяют на 5 групп (от очень низкого до очень высокого риска) (табл. 10).

Повышенный уровень креатинина в сыворотке также имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных с острой ТЭЛА [17,189]. В другом исследовании NPV уровня Д-димера <1500 мкг/л при оценке риска смерти от любых причин в течение 3 мес составило 99% [217].

Таким образом, различные клинические и обычные лабораторные показатели имеют прогностическое значение у больных с острой ТЭЛА. Анализ этих факторов может оказаться полезным для окончательной стратификации риска.

Стратегия оценки прогноза

Одновременно с диагнозом ТЭЛА необходимо оценить прогноз, чтобы стратифицировать риск и выбрать тактику лечения. Стратификация риска проводится в несколько этапов начиная с клинической оценки гемодинамического состояния и заканчивая лабораторными тестами (см. табл. 2 и 3 в разделе «Тяжесть ТЭЛА»).

Критерием высокого риска считают наличие шока или стойкой артериальной гипотонии (систолическое АД <90 мм рт.ст. или снижение его, по крайней мере, на 40 мм рт.ст. в течение более 15 мин, не связанное с аритмией, гиповолиемией или сепсисом). ТЭЛА высокого риска угрожает жизни и требует неотложного лечения [33,171].

У нормотензивных пациентов группы невысокого

риска наличие маркеров дисфункции ПЖ [173] и/или поражения миокарда [208] указывает на промежуточный риск. Представляется вероятным, что при наличии обоих факторов риск выше, чем у пациентов, у которых результаты анализа функции ПЖ и оценки поражения миокарда расходятся. Хотя в некоторых исследованиях смертность в ближайшем периоде превышала 30%, имеющиеся данные пока недостаточны для того, чтобы сделать окончательные выводы [189,211].

У гемодинамически стабильных пациентов без признаков дисфункции ПЖ или поражения миокарда риск низкий. Пациента с ТЭЛА можно отнести к группе низкого риска, если были определены, по крайней мере, один маркер дисфункции ПЖ и, по крайней мере, один показатель поражения миокарда.

Обычные клинические и лабораторные показатели также могут быть использованы для оценки прогноза у больных с острой ТЭЛА (см. табл. 10). Расчет индекса прогноза с учетом основного и сопутствующих заболеваний имеет значение для оценки возможности ранней выписки пациента с ТЭЛА из стационара и амбулаторного лечения.

Локализацию и распространенность эмболической окклюзии легочных артерий можно оценить с помощью ангиографии (индексы Miller and Walsh) [134,136], спиральной КТ (индекс обструкции) [178] или сцинтиграфии легких [218]. Однако анатомические данные, по-видимому, имеют меньшее значение для стратификации риска, чем анализ функциональных (гемодинамических) последствий ТЭЛА. В связи с этим учитывать их при оценке прогноза не рекомендуется.

Таким образом, стратификация риска проводится на основании гемодинамического состояния, признаков дисфункции ПЖ и поражения миокарда, а также дополнительных клинических и лабораторных показателей.

Рекомендации: оценка прогноза	Класс ^а	Уровень ^б
• Для начальной стратификации риска у пациентов с предполагаемой и/или подтвержденной ТЭЛА учитывают наличие шока и артериальной гипотонии. Они позволяют выделить группы пациентов, у которых риск ранней смерти от ТЭЛА высокий и невысокий	I	B
• Если риск невысокий, то дальнейшая стратификация пациентов с ТЭЛА на группы промежуточного и низкого риска основывается на наличии маркеров дисфункции ПЖ и поражения миокарда	Ila	B

^а класс рекомендаций; ^б уровень доказательности

Лечение

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая правожелудочковая недостаточность, приводящая к снижению системного выброса, - ведущая причина смерти больных с ТЭЛА высокого риска. Следовательно, поддерживающая терапия имеет жизненно важное значение для пациентов с ТЭЛА и правожелудочковой недостаточностью.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что значительное увеличение объема циркулирующей жидкости может привести к ухудшению функции ПЖ за счет механического перерастяжения и/или рефлекторного подавления сократимости миокарда [219]. С другой стороны, в небольшом клиническом исследовании было выявлено увеличение сердечного индекса с 1,6 до 2,0 л/мин/м² после инфузии 500 мл декстрана у нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА и низким сердечным индексом [220]. Создается впечатление, что введение небольшого объема жидкости способствует увеличению сердечного индекса у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД.

Изопротеренол - инотропный препарат, который вызывает расширение легочных сосудов, однако этот благоприятный эффект часто перевешивается периферической вазодилатацией. Развивающаяся артериальная гипотония может привести к ухудшению перфузии и ишемии ПЖ [221]. Норадреналин улучшает функцию ПЖ, по-видимому, за счет прямого положительного инотропного эффекта, хотя он также увеличивает коронарную перфузию в результате стимуляции периферических альфа-адренорецепторов сосудов и увеличения системного АД. В клинических исследованиях эффекты норадреналина при ТЭЛА не изучались, поэтому его, вероятно, следует применять только у пациентов с артериальной гипотонией [222]. В небольшом исследовании у пациентов с ТЭЛА, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, добутамин увеличивал сердечный выброс и улучшал транспорт кислорода и оксигенацию тканей при постоянном PO₂ артериальной крови [223]. В другом исследовании у 10 пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД было выявлено увеличение сердечного индекса на 35% после внутривенного введения добутамина в средней дозе; при этом ЧСС, системное АД и среднее давление в легочной артерии существенно не изменились [224]. Следовательно, применение добутамина и/или допамина возможно у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако увеличение сердечного индекса выше физиологических значений может привести к нарастанию несоответствия вентиляции и перфузии за счет дополнительного перераспределения кровотока из окклюзированных, в том числе частично, в неиз-

менные сосуды [221,223]. Адреналин сочетает благоприятные свойства норадреналина и добутамина, но в отличие от последнего не оказывает вазодилатирующего действия [221]. Адреналин может оказаться эффективным в лечении больных с ТЭЛА и шоком [225].

Вазодилататоры снижают давление в легочной артерии и сопротивление легочных сосудов у животных и в меньшей степени у больных с ТЭЛА [40,42]. Основной недостаток этих препаратов - отсутствие специфичности действия на легочные сосуды при внутривенном введении. Чтобы преодолеть этот недостаток, вазодилататоры можно вводить ингаляционно [226]. По данным небольших клинических исследований, ингаляция оксида азота может улучшить гемодинамику и газообмен у больных с ТЭЛА [227-229]. Имеются результаты немногочисленных исследований, в которых изучалась эффективность ингаляционного аэрозоля простаглицлина в лечении легочной гипертензии, развившейся у больных с ТЭЛА [226,230,231].

Предварительные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что левосимендан восстанавливает сопряжение функции ПЖ и легочной артерии при острой ТЭЛА в результате расширения легочных сосудов и повышения сократимости ПЖ [232].

Растет интерес к применению антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при ТЭЛА. В экспериментальных исследованиях блокаторы рецепторов эндотелина вызывали уменьшение тяжести легочной гипертензии, вызванной массивной ТЭЛА [233,234]. Силденафил также снижал степень повышения давления в легочной артерии при экспериментальной ТЭЛА [235,236].

У больных с ТЭЛА часто выявляют гипоксемию и гипоксанию, хотя они в большинстве случаев умеренно выражены. Открытое овальное отверстие может привести к нарастанию гипоксемии за счет шунтирования крови в тех случаях, когда давление в правом предсердии выше давления в левом предсердии [177,237]. Гипоксемия обычно уменьшается при ингаляции кислорода, поэтому механическая вентиляция не требуется. Чтобы свести к минимуму потребность в кислороде, необходимо купировать лихорадку и возбуждение. При чрезмерной работе системы дыхания начинают механическую вентиляцию легких. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы избежать нежелательных гемодинамических последствий искусственной вентиляции легких. В частности, положительное внутригрудное давление вызывает уменьшение венозного возврата и ухудшение правожелудочковой недостаточности у пациентов с массивной ТЭЛА. Чтобы поддерживать давление в конце выдоха на уровне ниже 30 см вод. ст., необходимо проводить вентиляцию с низким объемом дыхания (примерно 6 мг/кг безжировой массы тела) [238].

Таким образом, при наличии шока или артериальной гипотонии больные с предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА нуждаются в гемодинамической или респираторной поддержке.

Тромболизис

Рандомизированные исследования [175,218,239-244] показали, что тромболитическая терапия приводит к быстрому восстановлению кровотока в пораженном сосуде и оказывает благоприятное влияние на показатели гемодинамики. В одном из первых небольших исследований через 72 ч после введения стрептокиназы было выявлено увеличение сердечного индекса на 80% и снижение давления в легочной артерии на 40% [245]. В итальянском многоцентровом исследовании при серийной ангиографии было показано, что в конце 2-часовой инфузии рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг обструкция сосудов уменьшилась на 12%, тогда как при применении гепарина подобные изменения отсутствовали [239]. Эффект тканевого активатора плазминогена сопровождался снижением среднего давления в легочной артерии на 30% и увеличением сердечного индекса на 15%. В одном из самых крупных исследований выявлено значительное снижение средней площади ПЖ в конце диастолы через 3 ч после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [175].

В исследовании USPET была установлена сопоставимая эффективность урокиназы и стрептокиназы, которые вводили в течение 12-24 ч [246]. В последних рандомизированных исследованиях [247,248] введение тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг в течение 2 ч вызывало более быстрое улучшение ангиографических и гемодинамических показателей, чем инфузия урокиназы в течение 12 или 24 ч со скоростью 4400 МЕ/кг/ч, хотя в конце инфузии урокиназы результаты лечения не различались. Двухчасовая инфузия рекомбинантного тканевого активатора плазминогена по эффективности превосходила 12-часовую инфузию стрептокиназы (100000 МЕ/ч), однако разница отсутствовала, когда ту же дозу стрептокиназы вводили в течение 2 ч [249,250]. Более того, в двух исследованиях при сравнении 2-часовой инфузии тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг и более короткой инфузии (15 мин) препарата в дозе 0,6 мг/кг была выявлена тенденция к более быстрому улучшению и некоторому снижению частоты кровотечений при применении 2-часовой схемы [251,252]. Прямая инфузия активатора плазминогена в легочную артерию (в пониженной дозе) не имела каких-либо преимуществ перед системным внутривенным тромболизисом [253]. Подобного подхода следует избегать, так как он сопровождается увеличением риска кровотечений в ме-

сте пункции.

Схемы применения стрептокиназы, урокиназы и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена приведены в табл. 11. Удовлетворительные гемодинамические результаты были также получены при введении двух болюсных доз ретеплазы с интервалом 30 мин (10 ЕД) [254]. Предварительные результаты неконтролируемого исследования продемонстрировали эффективность и безопасность тенектеплазы при острой ТЭЛА [255]. Гепарин не следует вводить одновременно со стрептокиназой или урокиназой, но его можно ввести во время инфузии альтеплазы.

Таблица 11. Зарегистрированные схемы применения тромболитических средств при ТЭЛА

Стрептокиназа	250 000 МЕ в виде нагрузочной дозы в течение 30 мин, а затем по 100 000 МЕ/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема – 1,5 млн МЕ в течение 2 ч
Урокиназа	4400 МЕ/кг в виде нагрузочной дозы в течение 10 минут, а затем по 4 400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема – 3 млн МЕ в течение 2 ч
Тканевой активатор плазминогена	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг)

В целом, примерно 92% больных отвечают на тромболизис, о чем можно судить на основании улучшения клинических и ЭхоКГ-показателей в течение первых 36 ч [256]. Максимальную пользу приносит терапия, начатая в течение первых 48 ч после появления симптомов [243], однако тромболизис может оказаться полезным у пациентов, у которых симптомы сохраняются в течение 6-14 дней [257].

Хотя действие тромболитиков начинается быстро, тем не менее, их преимущество перед гепарином по влиянию на гемодинамику сохраняется в течение первых нескольких дней. Через 1 нед изменения тяжести обструкции сосудов [218,239] и показателей дисфункции ПЖ [258] не различались у пациентов, получавших тромболитики или гепарин.

Тромболитическая терапия сопровождается высоким риском кровотечения, особенно при наличии предрасполагающих факторов. По данным мета-анализа рандомизированных исследований [218,239,241,247,248,252,253,259-261], общая частота больших кровотечений составила 13%, а частота внутричерепных/фатальных кровотечений – 1,8%. Угрожающие жизни кровотечения встречались реже. Частота кровотечений, связанных с тромболизисом, была ниже при применении неинвазивных визуализирующих методов для подтверждения ТЭЛА [262], которые все чаще используют в последние 10 лет.

Оценить общие клинические эффекты тромболизиса у больных с ТЭЛА трудно. За одним исключением

[259] дизайн клинических исследований, в которых изучалась эффективность тромболиза, не предполагал оценку клинических конечных точек. При оценке риска кровотечений и возможной пользы тромболиза необходимо учитывать естественное течение и прогноз у пациентов высокого, промежуточного и низкого риска. Следовательно, противопоказания к тромболизу, которые считают абсолютными при остром инфаркте миокарда [например, хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца (табл. 12)], могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

Таблица 12. Противопоказания к фибринолитической терапии [263]

Абсолютные противопоказания^a
• Геморрагический инсульт или инсульт неясного происхождения любой давности.
• Ишемический инсульт в течение предыдущих 6 мес.
• Поражение или опухоль ЦНС.
• Большая травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3 нед.
• Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца.
• Кровотечение.
Относительные противопоказания
• Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 мес.
• Пероральная антикоагулянтная терапия.
• Беременность или первая неделя после родов.
• Травматичная реанимация.
• Рефрактерная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт. ст.).
• Тяжелое заболевание печени.
• Инфекционный эндокардит.
• Обострение язвенной болезни.
^a противопоказания к тромболизу, которые считают абсолютными при остром инфаркте миокарда, могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

Таким образом, тромболизис – метод первой линии в лечении пациентов с ТЭЛА высокого риска, у которых имеются кардиогенный шок и/или персистирующая артериальная гипотония. Абсолютные противопоказания к тромболизу весьма немногочисленны. Широкое применение тромболитических средств у пациентов невысокого риска не рекомендуется, однако возможно у части пациентов с промежуточным риском после тщательного анализа факторов риска кровотечений. Пациентам с ТЭЛА низкого риска тромболизис не показан.

Легочная эмболэктомия

Первая успешная эмболэктомия из легочной арте-

рии была выполнена в 1924 г, за несколько десятилетий до разработки медикаментозных методов лечения ТЭЛА [264]. Долгое время эмболэктомия проводилась редко, а данные о ее эффективности и безопасности были немногочисленными. Однако в последние годы в некоторых центрах хирургический метод стал компонентом междисциплинарного подхода к лечению ТЭЛА [265,266].

Традиционно эмболэктомии проводили только пациентам с ТЭЛА, которым могут потребоваться реанимационные мероприятия. Она также обоснована при наличии противопоказаний к тромболизу или неадекватном ответе на тромболитическую терапию и у пациентов с открытым овальным отверстием и внутрисердечными тромбами [256,265]. В критических ситуациях могут оказаться полезными переносные системы экстракорпоральной поддержки, которые обеспечивают кровоток и оксигенацию и позволяют выиграть время для установления диагноза [267-269]. В одном исследовании легочную эмболэктомию проводили больным с ТЭЛА и дисфункцией ПЖ без стойкой гипотонии или шока [270].

В кардиохирургических центрах легочная эмболэктомия рассматривается как простая операция. После быстрого введения в наркоз и медианной стернотомии начинают нормотермическое искусственное сердечно-легочное кровообращение. При отсутствии внутрисердечных тромбов и открытого отверстия следует избегать пережатия аорты и кардиоплегической остановки сердца [266,270]. Тромбы могут быть удалены после рассечения ствола легочной артерии и дополнительно артериотомии правой легочной артерии. После операции может потребоваться продолжение искусственного кровообращения до восстановления функции ПЖ. Если перед операцией проводился тромболизис, может развиваться кровотечение, хотя тромболитическая терапия не является противопоказанием к хирургическому лечению [270]. Целесообразность установки фильтра в нижнюю полую вену в периоперационном периоде остается спорной.

В прошлом эмболэктомия сопровождалась высокой ранней смертностью [271-273]. По мере расширения показаний к эмболэктомии у пациентов с дисфункцией ПЖ, но без признаков тяжелого шока, ранняя смертность составила 6-8% [256,266,270].

У пациентов с острой ТЭЛА на фоне длительно сохраняющейся одышки и тяжелой легочной гипертензии вероятно развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Таких пациентов не считают кандидатами на легочную эмболэктомию, так как им следует проводить эндартерэктомию в специализированных центрах [274].

Таким образом, сегодня легочная эмболэктомия может быть эффективным методом лечения ТЭЛА у па-

циентов высокого риска при наличии абсолютных противопоказаний к тромболитису или неэффективности тромболитической терапии.

Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация тромба

Чрескожные методы восстановления проходимости частично окклюзированных ствола легочных артерий или основных ветвей легочных артерий могут сохранить жизнь некоторым пациентам, относящимся к группе высокого риска [275,276]. Хотя их эффективность подтверждают только отдельные описания или серии случаев, подобные методы могут быть альтернативой тромболитису у пациентов с абсолютными противопоказаниями к введению тромболитических средств, а также дополнением к тромболитической терапии при сохранении нарушений гемодинамики. Они могут применяться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, если невозможно немедленное проведение искусственного кровообращения.

В 1969 г был предложен катетер Greenfield, предназначенный для эмболэктомии [277], который является единственным устройством, зарегистрированным FDA. Методы фрагментации и дисперсии тромбов с помощью обычных сердечных катетеров [275] или специально разработанных ротационных или других устройств [278] технически совершенствуются с конца 80-х гг. При их применении были получены вариabельные результаты, однако подобные методы не изучались в адекватных клинических исследованиях.

Введение некоторых устройств в легочные артерии может оказаться сложным, особенно при окклюзии правой основной легочной артерии. Катетеры следует использовать только при поражении основных артерий, так как фрагментация тромба в менее крупных ветвях обычно не приносит пользы и может сопровождаться повреждением стенки сосуда и ее перфорацией [279].

После успешной фрагментации тромба возможно значительное улучшение гемодинамики. Фрагментацию следует немедленно прекратить в случае восстановления гемодинамики независимо от ангиографического результата. Значительное улучшение легочного кровотока может наблюдаться при небольших ангиографических изменениях.

Осложнения чрескожных методов лечения включают в себя травму в месте пункции (обычно бедренной вены), перфорацию структур сердца, тампонаду и реакцию на контрастное вещество.

Таким образом, катетерная эмболэктомия или фрагментация тромба могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению у пациентов высокого риска, если тромболитис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным.

Антикоагуляция в остром периоде

Антикоагулянты играют ключевую роль в лечении больных с ТЭЛА. Необходимость в неотложной антикоагуляции была продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в 60-х гг. В этом исследовании была установлена эффективность нефракционированного гепарина [280]. Цель антикоагулянтной терапии у больных с ТЭЛА – профилактика смерти и повторных событий при приемлемой частоте геморрагических осложнений.

Быстрая антикоагуляция может быть достигнута только при парентеральном введении антикоагулянтов, в частности внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, подкожных инъекциях низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса [281]. Учитывая высокую смертность у нелеченых больных, при подозрении на ТЭЛА следует сразу обсудить целесообразность антикоагулянтной терапии еще до подтверждения диагноза.

После парентерального введения антикоагулянтов обычно назначают пероральные антагонисты витамина К. Необходимость лечения гепарином в сочетании с пероральными антикоагулянтами по сравнению с применением одних антагонистов витамина К была установлена в рандомизированном контролируемом исследовании. При лечении только пероральными антикоагулянтами частота повторных ВТЭ была в 3 раза выше [282]. Внутривенное введение нефракционированного гепарина в виде болюса 80 ЕД/кг с последующей инфузией 18 ЕД/кг/ч дает лучшие результаты, чем назначение фиксированных доз препарата [283]. В дальнейшем дозу нефракционированного гепарина подбирают с учетом активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быстро увеличиться в 1,5-2,5 раза по сравнению с контролем и поддерживаться на этом уровне (табл. 13). АЧТВ измеряют через 4-6 ч после введения болюса, а затем через 3 ч после каждой коррекции дозы или один раз в день, после того как достигнута целевая терапевтическая доза.

Следует отметить, что АЧТВ – неидеальный маркер интенсивности антикоагулянтного действия гепарина. Поэтому скорость инфузии не следует увеличивать более 1 667 ЕД/ч (что соответствует 40 000 ЕД/сут), если уровень анти-Ха активности составляет, по крайней мере, 0,35 МЕ/мл, даже если АЧТВ находится ниже терапевтического диапазона [284].

НМГ следует назначать осторожно больным с почечной недостаточностью, а их дозу подбирают с учетом уровня анти-Ха активности. Внутривенное введение нефракционированного гепарина является предпочтительным методом антикоагуляции у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), так как он не выводится почками. Неф-

Таблица 13. Подбор дозы внутривенного гепарина на основании АЧТВ [283]

АЧТВ	Изменение дозы
<35 с (менее чем в 1,2 раза выше контроля)	80 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч
35-45 с (в 1,2-1,5 раза выше контроля)	40 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
46-70 с (в 1,5-2,3 раза выше контроля)	Без изменений
71-90 с (в 2,3-3,0 раза выше контроля)	Снизить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
>90 с (более чем в 3,0 раза выше контроля)	Прекратить инфузию на 1 ч, затем снизить скорость инфузии на 3 ЕД/кг/ч

ракционированный гепарин – препарат выбора у больных с высоким риском кровотечения, так как его антикоагулянтное действие быстро нейтрализуется. Во всех остальных случаях у больных с острой ТЭЛА нефракционированный гепарин можно заменять подкожным введением НМГ в подобранных по массе тела дозах без мониторинга антикоагулянтного эффекта.

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность и безопасность подкожного введения НМГ и нефракционированного гепарина. В мета-анализ [294] были включены основные исследования [285-293], в которых принимали участие пациенты с клинически явной ТЭЛА невысокого риска и больные с бессимптомной ТЭЛА в сочетании с ТГВ (n=1951). В конце лечения (5-14 дней) НМГ, по крайней мере, не уступали нефракционированному гепарину по эффективности в профилактике повторных ВТЭ (относительный риск 0,63; 95% ДИ 0,33-1,18) и частоте больших кровотечений (относительный риск 0,67; 95% ДИ 0,36-1,27). Общая смертность была сопоставимой в двух группах (относительный риск 1,20; 95% ДИ 0,59-2,45).

В табл. 14 перечислены НМГ, которые в настоящее время зарегистрированы для лечения острой ТЭЛА. Другие НМГ, которые разрешены к применению для лечения ТГВ, также иногда назначают больным с ТЭЛА. НМГ нельзя рекомендовать пациентам высокого риска с гемодинамическими нарушениями, так как таких больных исключали из рандомизированных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность этих препаратов при ТЭЛА. При лечении НМГ обычно не требуется измерение анти-Ха активности, однако оно может быть обоснованным у больных с тяжелой почечной недостаточностью, а также у беременных жен-

щин [295]. Обычно анти-Ха активность измеряют через 4 ч после утренней инъекции, когда она наиболее высока. При применении НМГ два раза в день рекомендуемое целевое значение анти-Ха активности составляет 0,6-1,0 МЕ/мл, а при назначении препарата один раз в день – 1,0-2,0 МЕ/мл, хотя обе рекомендации убедительно не обоснованы.

Учитывая риск тромбоцитопении при лечении нефракционированным и низкомолекулярным гепарином, рекомендуется мониторинг числа тромбоцитов (см. Особые проблемы).

Селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс, который вводят подкожно в подобранной по массе тела дозе без мониторинга показателей свертывания, может быть альтернативой НМГ. Фондапаринукс обладает периодом полувыведения 15-20 ч, поэтому его вводят подкожно один раз в день (см. табл. 14). В открытом исследовании, в которое были включены 2 213 пациентов с острой ТЭЛА без показаний к тромболитической терапии, частота повторных ВТЭ при применении фондапаринукса в фиксированной подобранной по массе тела дозе и внутривенном введении нефракционированного гепарина была сходной (3,8% и 5,0% через 3 мес), как и частота больших кровотечений (1,3% и 1,1%) [296]. При лечении фондапаринуксом не было зарегистрировано подтвержденных случаев тромбоцитопении, поэтому мониторинг числа тромбоцитов не требуется. Фондапаринукс противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <20 мл/мин.

Антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом продолжают в течение, по крайней мере, 5 дней. В двух рандомизированных клинических исследованиях у боль-

Таблица 14. Зарегистрированные схемы применения НМГ и фондапаринукса при ТЭЛА

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг ^а	Каждые 12 ч Один раз в день ^а
Тинзапарин	175 ЕД/кг	Один раз в день
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

У больных раком дальтепарин зарегистрирован для длительной терапии проксимального ТГВ и/или ТЭЛА в стартовой дозе 200 ЕД/кг подкожно один раз в день.
^а Инъекции эноксапарина в дозе 1,5 мг/кг один раз в день зарегистрированы для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых, но не во всех европейских странах.

ных проксимальным ТГВ эффективность нефракционированного гепарина в течение 5-7 или 10-14 дней была сопоставимой при условии, что пациентам назначали адекватную длительную антикоагулянтную терапию [297,298]. Антагонисты витамина К следует назначать как можно раньше, предпочтительно – одновременно с гепарином. Парентеральное введение антикоагулянтов можно прекратить, если международное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0 в течение, по крайней мере, 2-х дней подряд. Варфарин предпочтительно назначать в стартовой дозе 5 или 7,5 мг, а не в более высокой дозе. В двух исследованиях у госпитализированных пациентов было показано, что лечение варфарином в стартовой дозе 5 мг вызывает чрезмерную антикоагуляцию реже, чем в дозе 10 мг. В целом эти данные свидетельствуют о том, что лечение варфарином можно начинать с дозы 10 мг у амбулаторных пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) и с дозы 5 мг у пожилых пациентов и госпитализированных больных. В последующем дозы подбирают, чтобы поддерживать МНО на уровне 2,5 (2,0-3,0).

Полезность иммобилизации у пациентов с ТЭЛА не доказана. У пациентов с ТГВ частота ТЭЛА, которую диагностировали при динамической сцинтиграфии легких, была сопоставимой при ранней мобилизации в сочетании с компрессией нижних конечностей и иммобилизации [299-301]. При мета-анализе последних исследований, выполненном Cochrane Collaboration, ношение чулок привело к значительному снижению кумулятивной частоты посттромботического синдрома через 2 года после проксимального ТГВ (относительный риск 0,3; 95% ДИ 0,2-0,5) [302].

В недавних исследованиях изучалась возможность амбулаторной терапии ТЭЛА, однако ни в одном из них специально не проводилась рандомизация пациентов, получавших госпитальную или амбулаторную терапию. Этот подход может оказаться возможным у части пациентов с ТЭЛА, относящихся к группе низкого риска.

Быстродействующие пероральные антикоагулянты могут заменить парентеральные средства в лечении ВТЭ. В настоящее время проходят клиническую апробацию

несколько новых пероральных антикоагулянтов, в основном ингибиторов Ха и IIa, при лечении которыми не требуется мониторинг показателей свертывания.

Таким образом, антикоагуляцию нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом следует сразу начинать у пациентов с подтвержденной ТЭЛА и больных с высоким или промежуточным риском ТЭЛА, пока продолжается диагностическое обследование. За исключением пациентов с высоким риском кровотечения и тяжелой дисфункцией почек, предпочтительно применение подкожных инъекций НМГ или фондапаринукса, а не внутривенное введение нефракционированного гепарина.

Стратегии лечения

ТЭЛА высокого риска

При шоке или артериальной гипотонии у больных с ТЭЛА (в прошлом такую ТЭЛА считали массивной) имеется высокий риск госпитальной смерти, особенно в первые несколько часов после госпитализации [303]. В таких случаях методом выбора считают внутривенное введение нефракционированного гепарина. НМГ и фондапаринукс не изучались у больных с гипотонией и шоком. К настоящему времени только в одном небольшом рандомизированном исследовании специально сравнивали эффективность тромболитика (стрептокиназы) и гепарина у пациентов высокого риска [199]. Объединенные результаты 5 исследований показали, что тромболитис приводит к значительному снижению смертности (табл. 15) [139]. Следовательно, при шоке и гипотонии больным с ТЭЛА следует вводить тромболитические средства при отсутствии абсолютных противопоказаний к их применению. Результаты неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что тромболитис может быть безопасной и эффективной альтернативой хирургическому вмешательству у больных с ТЭЛА и флотирующим тромбом в правых камерах сердца [304,305].

Если имеются абсолютные противопоказания к тромболитису или тромболитическая терапия не приводит к улучшению гемодинамики, методом выбора является хирургическая эмболектомия. Если ее нельзя про-

Таблица 15. Мета-анализ исследований, в которых изучалась эффективность тромболитиса у больных с ТЭЛА [139]

Исход	Исследования, в которые включали пациентов с массивной ТЭЛА			Исследования, из которых исключали пациентов с массивной ТЭЛА		
	Тромболитис, n/N	Гепарин, n/N	Отношение шансов (95% ДИ)	Тромболитис, n/N	Гепарин, n/N	Отношение шансов (95% ДИ)
Повторная ТЭЛА или смерть	12/128 (9,4%)	24/126 (19,0%)	0,45 (0,22-0,92)	13/246 (5,3%)	12/248 (4,8%)	1,07 (0,50-2,30)
Повторная ТЭЛА	5/128 (3,9%)	9/126 (7,1%)	0,61 (0,23-1,62)	5/246 (2,0%)	7/248 (2,8%)	0,76 (0,28-2,08)
Смерть	8/128 (6,2%)	16/126 (12,7%)	0,47 (0,20-1,10)	8/246 (3,3%)	6/248 (2,4%)	1,16 (0,44-3,05)
Большое кровотечение	28/128 (21,9%)	15/126 (11,9%)	1,98 (1,00-3,92)	6/246 (2,4%)	8/248 (3,2%)	0,67 (0,24-1,86)

n – количество больных, достигших конечной точки; N – общее количество больных.

вести немедленно, следует обсудить возможность катетерной эмболэктомии или фрагментации тромба, хотя их безопасность и эффективность убедительно не доказаны.

ТЭЛА невысокого риска

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА невысокого риска ближайший прогноз обычно благоприятный. У большинства таких больных, не страдающих тяжелой почечной недостаточностью, препаратами выбора считают НМГ или фондапаринукс, которые вводят подкожно в подобранных по массе тела дозах без мониторинга показателей свертывания. Объединенные результаты 6-ти исследований не подтвердили клинической эффективности тромболитической терапии у таких больных (см. табл. 15) [139].

К группе промежуточного риска относят пациентов со стабильной гемодинамикой при поступлении, у которых имеются признаки дисфункции ПЖ и/или поражения миокарда. В недавно проведенном исследовании были рандомизированы 256 больных с ТЭЛА промежуточного риска, у которых отсутствовали относительные противопоказания к тромболитису (см. табл. 12). Им вводили гепарин или рекомбинантный тканевый активатор плазминогена [259]. Частота комбинированной первичной конечной точки (госпитальная смерть или ухудшение клинического состояния, потребовавшее эскалации терапии) после тромболитиса была значительно ниже, чем в группе гепарина. Разница была связана с более частой необходимостью вторичного (неотложного) тромболитиса во время пребывания в стационаре в группе гепарина, тогда как тромболитическая терапия не оказывала влияния на общую смертность. Таким образом, коэффициент польза/риск тромболитиса может быть положительным у части пациентов с ТЭЛА, относящихся к группе промежуточного риска, особенно без повышенного риска кровотечений (см. табл. 12). В настоящее время проводится международное европейское исследование, в котором планируется разрешить имеющиеся сомнения по поводу адекватного лечения таких пациентов.

К группе низкого риска относят пациентов без основных факторов риска, связанных с ТЭЛА. Такие пациенты могут быть быстро выписаны из стационара, если в амбулаторных условиях возможны адекватное наблюдение и антикоагулянтная терапия. Необходимо всегда учитывать неспецифические факторы риска, имеющиеся у больного, а также риск кровотечений.

Длительная антикоагуляция и вторичная профилактика

Цель длительной антикоагулянтной терапии у больных с ТЭЛА – предупреждение повторных фатальных и нефатальных ВТЭ. Большинству больных назначают

пероральные антикоагулянты. У больных раком эффективной и безопасной альтернативой могут быть НМГ [306,307]. Дозу антагонистов витамина К следует подбирать, чтобы увеличить МНО до целевого значения 2,5 (2,0-3,0).

В большинство исследований, в которых изучалась эффективность длительной антикоагулянтной терапии, включали больных ТГВ, и только в одном исследовании принимали участие только пациенты с ТЭЛА [308]. Однако результаты лечения проксимального ТГВ и ТЭЛА очень похожие; разница заключается лишь в том, что риск развития ТЭЛА после первичной ТЭЛА примерно в 3 раза выше, чем после ТГВ [10].

Целесообразность длительной антикоагулянтной терапии ВТЭ подтверждается результатами рандомизированных исследований. В одном исследовании у пациентов с клинически явным тромбозом вен голени, не получавших длительной антикоагулянтной терапии, частота распространения тромбоза и/или рецидива в течение 3 мес составила 20% [309]. В другом исследовании была доказана неэффективность нефракционированного гепарина в низкой дозе в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам после проксимального ТГВ [310]. В других исследованиях снижение длительности терапии до 4 или 6 недель привело к увеличению частоты рецидивов по сравнению с таковой при стандартной длительности антикоагуляции (3-6 мес) [311,312].

Клинические исследования, в которых сравнивали эффективность антикоагулянтной терапии различной длительности, можно разделить на три группы: (1) короткая или промежуточная длительность лечения; (2) различные варианты промежуточной по длительности терапии; (3) длительная или промежуточная терапия. Основными результатами этих исследований были следующие: (1) у пациентов с идиопатическими ВТЭ антикоагулянтную терапию не следует прекращать через 4-6 нед; (2) риск рецидивов сходный, если антикоагулянты отменяют через 6-12 или 3 мес; (3) длительная терапия снижает риск развития повторных ВТЭ примерно на 90%, однако это преимущество частично нивелируется риском больших кровотечений [38,311,313,314]. В целом пероральные антикоагулянты высокоэффективны в профилактике ВТЭ, однако они не устраняют риск последующих рецидивов после прекращения лечения [38,314]. Следовательно, при определении длительности антикоагулянтной терапии у конкретного пациента нужно учитывать соотношение рисков рецидива после прекращения лечения и кровотечений. Дополнительным фактором может быть неудобство лечения пероральными антикоагулянтами у пациентов с МНО 2-3, включая необходимость регулярного мониторинга лабораторных показателей.

Рекомендации: лечение в острую фазу	Класс ^а	Уровень ^б
Высокий риск		
• Необходимо без задержки начать антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином	I	A
• Следует скорректировать системную гипотонию для профилактики прогрессирования правожелудочковой недостаточности и смерти от ТЭЛА	I	C
• Пациентам с гипотонией рекомендуется введение вазопрессивных средств	I	C
• Добутамин и допамин могут применяться у больных с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД	IIa	B
• Агрессивное введение жидкости не рекомендуется	III	B
• Пациентам с гипоксемией следует вводить кислород	I	C
• Пациентам с кардиогенным шоком и/или персистирующей гипотонией показан тромболизис	I	A
• При абсолютных противопоказаниях к тромболизису или его неэффективности рекомендуемая альтернатива – хирургическая легочная эмболектомия	I	C
• Катетерная эмболектомия или фрагментация тромбов в проксимальных ветвях легочной артерии может служить альтернативой хирургическому лечению при наличии абсолютных противопоказаний к тромболизису или его неэффективности	IIb	C
Невысокий риск		
• Если вероятность ТЭЛА высокая или средняя, то, не дожидаясь завершения обследования, необходимо начать антикоагуляцию	I	C
• У большинства больных с ТЭЛА невысокого риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать с НМГ или фондапаринукса	I	A
• У больных с высоким риском кровотечения или тяжелой почечной недостаточностью для стартовой терапии рекомендуется применять нефракционированный гепарин (целевое АЧТВ – в 1,5-2,5 раза выше нормы)	I	C
• Лечение нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом следует продолжать в течение, по крайней мере, 5 дней; они могут быть заменены антагонистами витамина К при сохранении МНО на целевом уровне в течение, по крайней мере, 2 дней подряд	I I	A C
• Широкое применение тромболитических средств у пациентов невысокого риска не рекомендуется, однако оно возможно у части пациентов, относящихся к группе промежуточного риска	IIb	B
• Тромболизис не следует проводить пациентам низкого риска	III	B
^а класс рекомендаций, ^б уровень доказательности		

Рак – это основной фактор риска рецидива ВТЭ. Частота их в течение первых 12 мес составляет около 20% [315,316]. Следовательно, больные раком являются кандидатами на неопределенно длительную антикоагулянтную терапию после первого эпизода ТЭЛА. В рандомизированном исследовании больным раком назначали дальтепарин в дозе 200 ЕД/кг один раз в день на 4-6 нед, а затем продолжали лечение в меньшей дозе (75% от исходной) до 6 мес. По эффективности профилактики повторных ВТЭ дальтепарин превосходил варфарин [317]. Таким образом, у больных с ВТЭ и раком лечение НМГ рекомендуется продолжать в течение, по крайней мере, 6 мес. В дальнейшем продолжают лечение НМГ или пероральными антикоагулянтами, пока сохраняется активность заболевания [306].

За исключением больных раком риск повторных ВТЭ после прекращения лечения зависит от особенностей первичного ВТЭ. После прекращения лечения частота рецидивов составила примерно 2,5% в год после ТЭЛА, ассоциировавшейся с обратимыми факторами риска, и 4,5% в год после идиопатической ТЭЛА [308]. Сходные результаты были получены в проспективных исследованиях у больных ТГВ [311]. Обратимыми факторами риска ВТЭ могут быть хирургическое вмешательство, травма, терапевтические заболевания,

терапия эстрогенами и беременность. При ТЭЛА, связанной с преходящими (обратимыми) факторами риска, лечение пероральными антикоагулянтами предпочтительно продолжать не менее 3 мес. Возможным исключением считают больных дистальным ТГВ, связанным с обратимым фактором риска. Продолжать лечение в течение более 3 мес обычно не рекомендуется, если устранен фактор риска.

Стратификация риска у пациентов с идиопатической ТЭЛА представляет собой более сложную задачу. Следующие факторы позволяют выделить пациентов с более высоким риском развития рецидива ВТЭ в отдаленном периоде (относительный риск 1,5-2,0): (1) эпизоды ВТЭ в анамнезе; (2) антифосфолипидный синдром; (3) наследственная тромбофилия; (4) мужской пол; (5) остаточный тромбоз проксимальных вен. Дополнительным фактором риска рецидива ВТЭ у больных с ТЭЛА считают персистенцию дисфункции ПЖ, выявляемой при ЭхоКГ перед выпиской из стационара [318]. С другой стороны, отрицательный тест на Д-димер через 1 мес после отмены антагонистов витамина К указывает на более низкий риск развития рецидива ВТЭ (относительный риск 0,4) [319].

Пациенты с волчаночным антикоагулянтом, подтвержденным дефицитом протеинов С или S, гомози-

готным фактором V Лейдена или гомозиготным состоянием по PTG20210A, могут быть кандидатами на неопределенно длительную антикоагулянтную терапию после первичной ТЭЛА. У гетерозиготных носителей фактора V Лейдена или мутации G20210A протромбина польза более длительной антикоагулянтной терапии не доказана.

При выборе длительности терапии необходимо учитывать не только риск рецидива, но и вероятность кровотечения. Факторами риска больших кровотечений при антикоагулянтной терапии являются следующие: (1) пожилой возраст, особенно более 75 лет; (2) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, особенно не связанное с обратимой причиной; (3) некардиоэмболический инсульт в анамнезе; хронические заболевания почек или печени; (4) сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности, следует избегать); (5) другие острые или хронические заболевания; (6) неадекватный контроль коагуляции; (7) субоптимальное мониторирование антикоагулянтной терапии.

С учетом вышесказанного у больных с первичной ТЭЛА лечение пероральными антикоагулянтами продолжают в течение, по крайней мере, 3 мес. Затем следует взвесить риск и пользу более длительной терапии. Она рекомендуется пациентам с первым эпизодом идио-

патического проксимального ТГВ или ТЭЛА и низким риском кровотечения, если больной настроен на лечение. Неопределенную по длительности терапию рекомендуется проводить большинству больных со вторым эпизодом идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

В плацебо-контролируемых исследованиях установлены эффективность и безопасность длительной терапии пероральными антикоагулянтами в пониженных дозах у больных с идиопатическими ВТЭ [320], однако по эффективности они уступали, а по безопасности не отличались от стандартных доз антикоагулянтов [321]. Такой подход к лечению обоснован только в отдельных случаях.

Эффективность различной по длительности антикоагулянтной терапии в профилактике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не установлена.

Необходима разработка пероральных антикоагулянтов, которые можно было бы применять в течение длительного срока без мониторирования лабораторных показателей и коррекции дозы. В настоящее время изучается эффективность длительной терапии пероральными препаратами двух типов – селективным ингибитором тромбина дабигатраном и ингибитором фактора Ха ривароксабаном и апиксабаном.

Венозные фильтры

Имплантиацию фильтра в нижнюю полую вену для профилактики ТЭЛА предложил Труссо в 1868 г. Венозные фильтры появились в конце 60-х гг, а методика их чрескожного введения была разработана почти 30 лет назад [322]. Фильтры обычно устанавливаются в нижнюю полую вену ниже ее соединения с почечной веной. Если в нижней полой вене выявлен тромб ниже почечных вен, то фильтр может быть имплантирован в более проксимальном участке сосуда.

Постоянные фильтры в нижней полой вене обеспечивают пожизненную профилактику ТЭЛА, однако они сопровождаются осложнениями, в том числе развитием повторного ТГВ и посттромботического синдрома.

При имплантации постоянных фильтров в нижнюю полую вену осложнения встречаются часто, однако они редко приводят к смерти [323]. Ранние осложнения, включая тромбоз в месте введения фильтра, развиваются у 10% пациентов. Поздние осложнения наблюдаются значительно чаще и включают в себя рецидивирующий ТГВ примерно у 20% пациентов и посттромботический синдром у 40% больных. В целом, окклюзия полой вены происходит примерно у 22% больных через 5 лет и 33% пациентов через 9 лет независимо от терапии антикоагулянтами и ее длительности [324-326]. Непостоянные фильтры удаляют через определенный срок. Подобные фильтры рекомендуется удалять не позднее, чем через 2 нед после

Рекомендации: длительная терапия	Класс ^a	Уровень ^b
• Если причиной ТЭЛА был преходящий (обратимый) фактор риска, лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать в течение 3 мес	I	A
• У пациентов с идиопатической ТЭЛА лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать в течение не менее 3 мес	I	A
• У пациентов с первым эпизодом идиопатической ТЭЛА и низким риском кровотечения, у которых может быть достигнута стабильная антикоагуляция, возможна длительная пероральная антикоагулянтная терапия	IIb	B
• Больным со вторым эпизодом идиопатической ТЭЛА рекомендуется длительная терапия	I	A
• У пациентов, получающих длительную антикоагулянтную терапию, необходимо регулярно оценивать риск/пользу продолжения лечения	I	C
• У пациентов с ТЭЛА и раком в течение первых 3-6 мес целесообразно применение НМГ; в дальнейшем антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К или НМГ продолжают в течение неопределенного срока или до излечения рака	IIa I	B C
• У пациентов с ТЭЛА дозу антагонистов витамина К или НМГ подбирают, чтобы поддерживать МНО на целевом уровне 2,5 (2,0-3,0) независимо от длительности лечения	I	A

^a класс рекомендаций, ^b уровень доказательности

имплантации. Однако временные фильтры часто оставляют в вене на более длительные сроки, а частота поздних осложнений, включая миграцию и тромбоз фильтра, достигает 10% [327]. Оценить истинное соотношение между риском и пользой применения фильтров сложно, так как длительность наблюдения в большинстве исследований была недостаточной, а для диагностики ТЭЛА не применялись объективные методы. В одном рандомизированном исследовании 400 пациентов с ТГВ (\pm ТЭЛА) получали только антикоагулянт (нефракционированный гепарин или НМГ+пероральный антикоагулянт) или антикоагулянт в сочетании с имплантацией фильтра в нижнюю полую вену. В течение первых 12 дней частота ТЭЛА в этих двух группах составила 4,8% и 1,1%, соответственно ($p=0,03$). Однако через 2 года разница оказалась недостоверной. Несмотря на отсутствие разницы общей смертности через 12 дней (2,5% в каждой группе), ТЭЛА была причиной смерти у 4 из 5 больных, получавших только антикоагулянты, тогда как после имплантации фильтра случаев смерти от ТЭЛА не было [291]. К настоящему времени длительность наблюдения в этом исследовании достигла 8 лет [324]. Было выявлено снижение риска развития рецидивов ТЭЛА ценой увеличения частоты рецидивов ТГВ, однако имплантация постоянного фильтра в нижнюю полую вену не оказывала влияния на общую выживаемость.

В настоящее время систематическое применение венозных фильтров не рекомендуется. С другой стороны, они могут быть использованы при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и высокого риска рецидивов ВТЭ, например, непосредственно после нейрохирургических или других больших опе-

Рекомендации: венозные фильтры	Класс ^а	Уровень ^б
• Фильтр может быть имплантирован в нижнюю полую вену при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и высокого риска рецидивов ВТЭ	IIb	B
• Широкое применение венозных фильтров у больных с ТЭЛА не рекомендуется	III	B

^а класс рекомендаций, ^б уровень доказательности

раций. Имплантация фильтра возможна также у беременных женщин, у которых развивается распространенный тромбоз в течение нескольких недель перед родами. Фильтр следует удалить, когда появится возможность назначения антикоагулянтов, однако оптимальная длительность их имплантации в проспективных рандомизированных исследованиях не установлена.

Эффективность венозных фильтров у пациентов с флотирующим тромбом в проксимальных венах нижних конечностей не доказана. В одном исследовании частота рецидивов ТЭЛА на фоне адекватной анти-

коагулянтной терапии у таких пациентов была низкой (3,3%) [328]. Планируемый тромболизис не является показанием к профилактической имплантации фильтра.

Особые проблемы

Беременность

Частота ТЭЛА во время беременности варьируется от 0,3 до 1 на 1000 родов [329]. ТЭЛА – ведущая причина смерти беременных женщин в развивающихся странах [330]. Риск ТЭЛА выше в послеродовом периоде, особенно после кесарева сечения. Клинические проявления ТЭЛА у беременных и небеременных женщин не различаются [331]. Однако во время беременности женщины часто жалуются на одышку, поэтому этот симптом следует интерпретировать осторожно, особенно если он изолирован, не резко выражен и появился не остро. РаО₂ во время беременности нормально. Однако брать артериальную кровь следует в вертикальном положении, так как РаО₂ в третьем триместре может быть ниже в положении лежа [332].

Диагноз ТЭЛА у беременных женщин

Воздействие ионизирующего излучения на плод при проведении исследований для исключения ТЭЛА во время беременности нежелательно. Однако этот риск в значительной степени нивелируется возможными последствиями недиагностированной ТЭЛА. Кроме того, неправильный диагноз ТЭЛА во время беременности подвергает плод и женщину опасностям, связанным с антикоагулянтной терапией. В связи с этим необходимо проводить исследования, чтобы установить точный диагноз.

Уровень Д-димера в плазме во время беременности увеличивается. В проспективном исследовании примерно у 50% женщин уровень Д-димера был нормальным в течение первых 20 нед беременности [85]. Нормальный уровень Д-димера позволяет исключить ТЭЛА у беременных женщин, как и у других пациентов с предполагаемой ТЭЛА. Следовательно, его необходимо измерять (хотя вероятность отрицательного результата ниже, чем у других пациентов с предполагаемой ТЭЛА), чтобы избежать нежелательного воздействия рентгеновских лучей на плод. При повышенном уровне Д-димера следует провести компрессионную эхографию нижних конечностей, так как положительные результаты последнего теста обосновывают применение антикоагулянтов и позволяют отказаться от исследований грудной клетки. Если результаты эхографии оказываются отрицательными, необходимо продолжать обследование для подтверждения диагноза.

Степень облучения плода при применении различных методов диагностики приведена в табл. 16. Пре-

Таблица 16. Расчетное облучение плода при проведении исследований для диагностики ТЭЛА [333,334]

Методы	μGy	mSv
Рентгенография грудной клетки	<10	0,01
Перфузионная сцинтиграфия легких с Tc-99m альбумином (1-2 mCi)	60-120	0,06-0,12
Вентиляционная сцинтиграфия 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
Легочная ангиография через бедренный доступ	2210-3740	2,2-3,7
Легочная ангиография через плечевой доступ	<500	<0,5

дельной дозой облучения плода считают 50 mSv (50000 μGy) [333]. При применении всех методов степень облучения плода значительно ниже указанного уровня. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что при КТ грудной клетки в первом или втором триместрах доза облучения плода ниже, чем при перфузионной сцинтиграфии легких [334], что позволяет рекомендовать применение первого метода. Однако использование перфузионной сцинтиграфии легких также обоснованно. Ее диагностическая точность у беременных женщин была высокой (75%), а в ретроспективных исследованиях исходы у женщин, которым не назначали лечения из-за отрицательных результатов сканирования легких, были благоприятными [331]. Перфузионная сцинтиграфия и КТ сопровождаются сопоставимым облучением ткани молочных желез. Вентиляционная фаза не позволяет получить достаточную информацию, обосновывающую дополнительное облучение. Если перфузионная сцинтиграфия легких не позволяет установить диагноз, то КТ имеет преимущества перед легочной ангиографией, так как последняя сопровождается значительно более высоким облучением (2,2-3,7 mSv) [333].

Лечение ТЭЛА у беременных

Для лечения ТЭЛА у беременных женщин применяют нефракционированный гепарин или НМГ, которые не проникают через плаценту и почти не поступают в грудное молоко. Накапливается все больше данных, подтверждающих безопасность НМГ во время беременности [335,336], а их применение рекомендуется в нескольких руководствах [337,338]. НМГ следует назначать в дозах, подобранных по массе тела. Коррекция дозы на основании мониторинга Ха-активности может быть обоснованной у женщин с очень высокой или низкой массой тела или пациенток с заболеваниями почек, а также в других случаях, когда это представляется необходимым. Лечение гепарином следует продолжать до конца беременности. Фондапаринукс у беременных женщин не изучался, поэтому его нельзя применять в этой ситуации. Антагонисты витамина К проникают через плаценту и могут вызвать пороки у плода в первом триместре [339].

Лечение пероральными антикоагулянтами в третьем триместре может привести к кровотечению у плода или новорожденного, а также отслойке плаценты. Применение варфарина в любом триместре беременности может сопровождаться пороками развития ЦНС. Хотя некоторые эксперты рекомендуют осторожное применение варфарина во втором триместре беременности (по аналогии со схемой лечения беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца) [340], этой практики следует, по возможности, избегать. Особое внимание следует уделять ведению родовой деятельности. Эпидуральная анестезия возможна только в том случае, если НМГ были отменены, по крайней мере, за 12 ч до пункции. Лечение можно возобновить через 12-24 ч после удаления эпидурального катетера. В любом случае рекомендуется сотрудничество акушера, анестезиолога и лечащего врача.

После родов гепарин может быть заменен пероральными антикоагулянтами. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение, по крайней мере, 3 мес после родов. Антагонисты витамина К можно применять во время кормления грудью.

Опубликованы результаты применения тромболитических средств у 36 беременных женщин; в трети случаев показанием служила массивная ТЭЛА [341]. Чаще всего вводили стрептокиназу. Стрептокиназа, а возможно и другие тромболитики, не проникают через плаценту. Однако общая частота кровотечений у женщин (в основном генитальных) составила около 8%. Этот риск считается приемлемым с учетом высокой смертности больных с массивной ТЭЛА, получающих только гепарин. Перед родами тромболитики следует вводить только в исключительно тяжелых случаях, если невозможна немедленная эмболэктомия. Показания к имплантации фильтров в нижнюю полую вену у беременных женщин сходны с таковыми у других пациентов с ТЭЛА.

Таким образом, у беременных женщин с подозрением на ТЭЛА необходимо установить точный диагноз, учитывая необходимость в длительном лечении гепарином. Могут быть использованы все методы диагностики, включая КТ, так как они не представляют боль-

шой угрозы для плода. При подтвержденной ТЭЛА рекомендуется введение НМГ. Антагонисты витамина К не следует назначать в первом и третьем триместрах беременности, однако с осторожностью они могут быть использованы во втором триместре. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение, по крайней мере, 3 мес после родов.

Злокачественные опухоли

Связь между ТЭЛА и злокачественными опухолями убедительно доказана. Исследования показали, что у больных с идиопатической ТЭЛА рак в течение 5-10 лет развивается примерно в 10% случаев [342-344].

Риск тромбоза у больных раком примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции. На фоне химиотерапии этот риск увеличивается в 6,7 раза [345]. Применение ряда противоопухолевых средств, а также других лекарственных препаратов, которые используются в онкологии, сопровождается повышенным риском развития ВТЭ. Комбинация гормональной и химической терапии, по-видимому, проявляет синергизм в отношении тромбоза у больных раком [346]. Лечение антиангиогенными средствами, такими как талидомид, также часто осложняется тромбозом [347,348].

У больных раком и ВТЭ риск рецидивирующих ВТЭ и больших кровотечений во время антикоагулянтной терапии выше, чем у пациентов без злокачественных опухолей [315,316]. Этот риск ассоциируется с распространенностью рака.

Целесообразность применения более или менее сложных визуализирующих методов (эхографии, эндоскопии желудочно-кишечного тракта, КТ, МРТ) для исключения рака у пациентов с так называемой идиопатической ТЭЛА остается спорным [76,82,349,350]. Большинство авторов считают показанным активное обследование только в том случае, если анамнез и физические данные, анализ крови и рентгенография грудной клетки позволяют заподозрить рак [351-353].

Связь между раком и активацией свертывания крови известна еще со времен Труссо. Гиперкоагуляция, которую часто выявляют у больных злокачественными опухолями, не только является важным фактором риска тромбоза, но и играет роль в прогрессировании и метастазировании опухоли. Гепарины и другие антикоагулянты обладают определенной противоопухолевой активностью [354,355]. Результаты рандомизированного исследования [307], продемонстрировавшего положительное влияние НМГ на биологию опухоли, дополнительно подтвердили эту концепцию, которая продолжает активно изучаться.

Опубликованы результаты нескольких исследований, показавших более высокую эффективность НМГ по сравнению с производными кумарина. В исследовании CLOT [306] лечение дальтепарином по сравне-

нию с пероральными антикоагулянтами сопровождалось улучшением прогноза у больных с солидными опухолями, у которых отсутствовали метастазы на момент ВТЭ. В исследовании FAMOUS [307] улучшение выживаемости было выявлено только в подгруппе пациентов с более благоприятным прогнозом, но не у больных с распространенным раком. Все исследования подтверждают безопасность НМГ у больных раком. Предполагается, что они более безопасны, чем пероральные антикоагулянты. У больных с ТЭЛА и раком лечение НМГ следует продолжать в течение 3-6 мес. Затем антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К или НМГ проводят в течение неопределенно длительного срока или до излечения рака.

Таким образом, рак – это основной фактор риска развития и рецидивирования ВТЭ. Однако тщательное обследование для исключения рака у пациентов с первым эпизодом идиопатической ТЭЛА не рекомендуется. У больных раком и подтвержденной ТЭЛА лечение НМГ продолжают в течение 3-6 мес. Антикоагулянтную терапию необходимо проводить в течение неопределенно длительного срока или до излечения рака.

Тромбы в правых камерах сердца

У больных с ТЭЛА при ЭхоКГ нередко обнаруживают тромбы в правых камерах сердца. У таких пациентов ниже системное АД, выше частота артериальной гипертензии, выше ЧСС и чаще встречается гипокинезия ПЖ [157,159]. Эти данные объясняют высокую частоту тромбов в правых камерах сердца (7-18%) у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [156,305,356]. В целом частота тромбоза правых камер сердца у больных с ТЭЛА ниже 4% и, вероятно, не позволяет рекомендовать применение ЭхоКГ с целью скрининга при стабильном состоянии пациента [159].

У больных с ТЭЛА наличие тромбов, особенно подвижных, в правых камерах сердца сопровождается повышенным риском ранней смертности [159, 304, 305,357]. Остается неясным, являются ли тромбы в правых камерах сердца независимым фактором риска смерти. Однако их наличие следует считать угрожающим жизни состоянием, ассоциирующимся с высоким риском рецидива ТЭЛА. У больных с подвижными тромбами в правых камерах сердца смертность без лечения достигала 80-100% [304,358]. Оптимальное лечение таких больных остается спорным. В регистре ICOPER предпочтительным методом лечения был тромболитический, однако смертность превышала 20% [159]. Напротив, недавно были опубликованы прекрасные результаты лечения 16 пациентов, у которых 50, 75 и 100% тромбов в правых камерах сердца исчезли в течение 2, 12 и 24 ч после введения тромболитиков, соответ-

ственно [157]. Все пациенты были живы через 30 дней, хотя исчезновение тромбов было, скорее всего, следствием эмболизации в легочный кровоток, а не лизиса *in situ*. Однако нельзя исключить возможность системной ошибки, связанной с более частой публикацией положительных результатов исследований, а имеющиеся данные не позволяют сравнить выживаемость после тромболитической терапии и хирургического вмешательства.

Применение только гепарина представляется недостаточным даже у пациентов со стабильным клиническим состоянием [159,304,357]. Возможными методами лечения считают хирургическую или катетерную эмболэктомию, однако клинические данные очень ограничены. Хирургическая эмболэктомия может быть методом выбора при проникновении тромбов из правых камер сердца через овальное отверстие в межпредсердной перегородке [359], хотя были опубликованы и хорошие результаты медикаментозной терапии [359,360].

Независимо от выбранного метода лечения, его необходимо начинать немедленно. Если наличие подвижных тромбов в правых камерах сердца при ЭхоКГ не вызывает сомнения, дополнительные исследования не требуются.

Таким образом, тромбы в правых камерах сердца, особенно подвижные, т.е. поступившие из системных вен, ассоциируются со значительным увеличением ранней смерти у больных с острой ТЭЛА. В таких случаях необходимо неотложное лечение, хотя методы выбора остаются спорными, учитывая отсутствие контролируемых исследований. Эффективными методами считают тромболитическую и эмболэктомию; сама по себе антикоагуляция менее эффективна.

Тромбоцитопения, индуцированная гепарином

Тромбоцитопения – потенциально серьезное осложнение лечения гепарином. Иммуноопосредованную гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) называют тромбоцитопенией II типа, отличая ее от других форм тромбоцитопении, не связанных с иммунными нарушениями и характеризующихся более благоприятным течением. В основе ГИТ лежит образование IgG против комплекса тромбоцитарного фактора 4 с гепарином [361,362]. ГИТ II типа обычно развивается через 5-14 дней после начала лечения гепарином или раньше в случае его повторного назначения. Несмотря на умеренное или резкое снижение числа тромбоцитов, у больных с ГИТ наблюдается высокий риск венозных и артериальных тромбозов.

Несколько факторов оказывают влияние на частоту ГИТ: тип гепарина (нефракционированный > НМГ > фондапаринукс), особенности пациента (риск выше у хирургических больных) и пол (женщины > мужчины).

Частота ГИТ варьируется от 1 до 3% у больных, получающих нефракционированный гепарин, и составляет около 1% при лечении НМГ. Однако результаты мета-анализа не подтвердили более низкую частоту ГИТ у пациентов с ВТЭ, получавших НМГ, по сравнению с больными, которым проводилось лечение нефракционированным гепарином [363]. ГИТ II типа развивается примерно у 2% больных, которым проводятся операции на сердце или органах грудной клетки в условиях искусственного кровообращения [361,364].

ГИТ II типа следует подозревать у всех пациентов с исходно нормальным числом тромбоцитов, у которых оно снижается до менее 100 000 в мм³ или, по крайней мере, на 50%. Для подтверждения диагноза ГИТ II типа следует исключить другие причины тромбоцитопении и провести специальные иммунологические исследования [362].

При подозрении на ГИТ II типа необходимо отменить гепарин и перевести пациента на альтернативный препарат (если необходима антикоагуляция) до тех пор, пока число тромбоцитов не превысит 100 000 в мм³. Прямые ингибиторы тромбина, такие как лепирудин и аргатробан, – эффективные средства лечения осложнений ГИТ [365]. Изолированное применение пероральных антикоагулянтов противопоказано в острую фазу этого состояния, однако возможно для длительного лечения тромбоэмболических осложнений.

При лечении фондапаринуксом подтвержденные случаи ГИТ не описаны [366]. В отдельных случаях его применяли для лечения ГИТ II типа.

Таким образом, ГИТ – угрожающее жизни иммунологическое осложнение терапии гепарином. Мониторинг числа тромбоцитов при лечении гепарином имеет большое значение для раннего выявления ГИТ. В случае ее развития необходимо отменить гепарин и назначить альтернативные антикоагулянтные средства.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это сравнительно редкое осложнение ТЭЛА [367]. У таких пациентов эмболы, находящиеся в легочных артериях, в течение нескольких месяцев или лет заменяются фиброзной тканью, которая прорастает в интиму и медию легочных артерий. Фиброз может распространяться на сегментарные и субсегментарные ветви легочных артерий. Возможны частичная реканализация или полная окклюзия пораженных сосудов.

Хроническая обструкция легочных сосудов приводит к нарастающему увеличению их сопротивления и в конечном итоге – к развитию правожелудочковой недостаточности [274]. На ранней стадии заболевание ча-

сто протекает бессимптомно, однако в дальнейшем появляются нарастающие одышка и гипоксемия. На позднем этапе могут наблюдаться все признаки развернутой правожелудочковой недостаточности. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с легочной гипертензией [368]. С целью диагностики проводят ЭхоКГ, перфузионную сцинтиграфию, КТ, катетеризацию правых камер сердца и ангиографию легких [369]. Цель медикаментозной терапии – лечение правожелудочковой недостаточности и снижение сопротивления легочных артерий. Предварительные данные продемонстрировали улучшение гемодинамики и/или функционального состояния при применении аналогов простаглицлина, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако эффективность любой медикаментозной терапии ограничена, учитывая морфологический субстрат обструкции легочных артерий. Кандидатами на медикаментозное лечение ХТЭЛГ являются неоперабельные пациенты и больные, у которых хирургическое вмешательство не привело к улучшению гемодинамики.

Легочная тромбоэндартерэктомия была впервые выполнена в 1957 г. В последующие годы ее достаточно часто применяли для лечения ХТЭЛГ. Показания к этой операции были предложены в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей [370]: (1) функциональный класс III-IV по NYHA; (2) сопротивление легочных сосудов более 300 дин/с/см⁵; (3) доступные тромбы в главной, доленой или сегментарных легочных артериях; (4) отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Для удаления тромба необходимо проводить эндартерэктомию, а не просто эмболэктомию [371]. Поэтому операция проводится в условиях искусственного кровообращения, глубокой гипотермии и полной остановки циркуляции. Во время вмешательства производят разрез основных легочных артерий и определяют уровень эндартерэктомии. Затем производят иссечение с помощью специальных диссекторов до сегментарных и иногда субсегментарных ветвей каждой доленой артерии [372].

Больных с ХТЭЛГ разделяют на 4 группы в зависимости от локализации и типа поражения, выявленно во время операции [373]. Тип 1 характеризуется наличием свежего тромба в главных доленых легочных артериях, тип 2 – утолщением и фиброзом интимы проксимальных сегментарных артерий, тип 3 – поражением только дистальных сегментарных артерий и тип 4 – поражением дистальных артериол без видимых тромбов.

Периоперационная смертность связана с тяжестью болезни. Летальность составляла 4% у больных с сопротивлением легочных сосудов менее 900 дин/с/см⁵ и 20% у пациентов с сопротивлением легочных сосудов более 1 200 дин/с/см⁵. Функциональные резуль-

таты успешной легочной тромбоэндартерэктомии прекрасны и обычно не ухудшаются в поздние сроки [374,375]. Трехлетняя выживаемость составляет около 80% [376]. Хотя 2-летняя частота ХТЭЛГ после ТЭЛА составляла 3,8% [377], дать рекомендации по поводу скрининга этого состояния не представляется возможным.

Таким образом, ХТЭЛГ – тяжелое, хотя и редкое осложнение ТЭЛА. Легочная эндартерэктомия приводит к прекрасным результатам и считается методом выбора в лечении этого состояния. В клинических исследованиях у больных, у которых оперативное лечение невозможно или неэффективно, изучаются лекарственные средства, оказывающие влияние на легочный кровоток.

Нетромботическая легочная эмболия Септическая эмболия

Септическая эмболия в легочные артерии наблюдается относительно редко. Она чаще всего развивается у больных эндокардитом трикуспидального клапана, в основном у наркоманов [378], а также у пациентов с инфицированными катетерами и водителями ритма [379], периферическим септическим тромбофлебитом и реципиентов органов [380]. Характерные симптомы – лихорадка, кашель и кровохарканье. Антибиотикотерапия обычно эффективна, хотя иногда необходимо хирургическое удаление источника эмболии [381].

Внутрисосудистые инородные тела

Различные инородные тела в сосудах могут попасть в легочные артерии. К ним относятся части катетеров или фильтров [382-384], а также компоненты эндоваскулярных стентов. Инородные тела обнаруживают в легочных артериях, правых камерах сердца и полых венах [385]. Их обычно удается удалить через сосудистый доступ [386,387].

Жировая эмболия

Синдром жировой эмболии – сочетание дыхательных, гематологических, неврологических и кожных симптомов, которые ассоциируются с травмой и рядом хирургических и терапевтических состояний. Частота этого синдрома невелика (<1%), хотя эмболизацию жиром костного мозга считают практически неизбежным последствием перелома длинных костей [388]. Клинические проявления могут включать в себя фульминантные эмболии легочных и системных сосудов, правожелудочковую недостаточность и сердечно-сосудистый коллапс [389]. Однако чаще отмечается постепенное развитие симптомов, а гипоксемия, неврологические проявления, лихорадка и петехиальная сыпь появляются через 12-36 ч после травмы [390]. Жи-

ровая эмболия встречается при многих других состояниях [388], таких как липосакция [391], инфузии липидов и пропофола [392], а также у больных некрозом гепатоцитов и ожирением печени [393].

Патогенез жировой эмболии до конца не изучен [394]. Лечение симптоматическое [388].

Воздушная эмболия

Воздушная эмболия развивается при попадании воздуха (или другого газа) из окружающей среды, например, во время операции, в вены или артерии с развитием системных эффектов [395]. Риск осложнений и смерти прямо связан с объемом и скоростью поступления воздуха. У взрослых летальный объем составлял 200-300 мл, или 3-5 мл/кг [396] со скоростью 100 мл/с [397].

Основное осложнение венозной воздушной эмболии – обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и сгустков фибрина, образующихся в сердце. В результате развивается недостаточность сердечно-сосудистой системы. Главные цели лечения – профилактика дальнейшего поступления воздуха, уменьшение объема поступившего воздуха и гемодинамическая поддержка [395].

При подозрении на воздушную эмболию пациента следует уложить на левый бок с опущенной головой. Иногда для удаления больших пузырьков воздуха проводят интраоперационную игловую аспирацию [394,395].

В сериях случаев продемонстрирована потенциальная польза гипербарической оксигенации, особенно при наличии эмболий в церебральные артерии.

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью – редкое, но катастрофическое осложнение беременности. Частота составляет 1 на 8000 - 80000 беременностей. Эмболия сопровождается высокой материнской и фетальной смертностью (80% и 40%, соответственно). Клинические проявления варьируются от небольшой дисфункции органа до коагулопатии, сердечно-сосудистого коллапса и смерти.

Эмболия развивается при попадании амниотической жидкости в кровь через небольшие разрывы маточных вен во время нормальных родов. При этом развиваются одышка, цианоз и шок, а затем сердечно-легочный коллапс и тяжелый отек легких. Патогенез эмболии недостаточно изучен. Диагноз устанавливают методом исключения, а лечение симптоматическое [398].

Эмболия тальком

Многие вещества, такие как магнезия трисиликат (тальк), крахмал и целлюлоза, применяются в качестве наполнителей при производстве лекарственных средств. Некоторые препараты, предназначенные для приема внутрь, в том числе амфетамин, метилфенидат, гидроморфин и декстропропоксифен, наркоманы растворяют и вводят внутривенно. Частицы наполнителей могут попасть в легочные сосуды и вызвать тромбоз и образование внутрисосудистых гранулем.

Опухолевая эмболия

Опухолевые эмболии на аутопсии обнаруживают в 26% случаев, однако их значительно реже диагностируют до смерти [399]. Опухолевая эмболия легочных артерий рентгенологически имитирует пневмонию, туберкулез или интерстициальную болезнь легких. Внутрисердечные источники опухолевой эмболии легочных артерий могут быть выявлены с помощью визуализирующих методов. По данным Капе и соавт., основными причинами микроскопических эмболий, сопровождающихся одышкой, были рак простаты и молочной железы, а также гепатома, рак желудка и поджелудочной железы [400]. Подходы к лечению этого состояния мало изучены, так как диагноз обычно устанавливается на вскрытии. Однако имеются сообщения об ограниченной эффективности химиотерапии.

Редкие причины

Имеются отдельные сообщения о нетромботической эмболии легочной артерии хлопком, гидатидами, йодированным маслом, ртутью и цементом (полиметилметакрилатом).

Таким образом, нетромботическая эмболия легочных артерий не является отдельным клиническим синдромом. Она может быть следствием попадания в легочные сосуды различных веществ и сопровождаться варьируемыми клиническими проявлениями, что затрудняет диагностику. За исключением тяжелой воздушной и жировой эмболии, гемодинамические последствия нетромботической эмболии обычно не выражены. Лечение, в основном, симптоматическое. Оно зависит от типа эмбола и тяжести состояния.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.esccardio.org>

