

Клинический случай

А.Н. Пархоменко, д.м.н., профессор, Я.М. Лутай, к.м.н., О.И. Иркин, С.П. Кушнир, А.А. Сопко, С.В. Федькив,
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Клинический случай ведения пациента с субмассивной тромбоэмболией легочной артерии

Пациент N, 55 лет, доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» каретой скорой медицинской помощи с диагнозом «ИБС: острый коронарный синдром без элевации сегмента ST». На момент поступления предъявлял жалобы на боль за грудиной давящего характера, умеренную одышку. Возникновение дискомфорта (болей) за грудиной больной отмечает после физической нагрузки в течение последней недели, чувство боли сопровождалось умеренной одышкой. В день поступления после подъема по лестнице почувствовал резкую одышку, позже развилась боль давящего характера, что и послужило причиной обращения за медицинской помощью. У пациента в анамнезе – артериальная гипертензия,

Таким образом, анамнестические, клинические и лабораторные данные свидетельствовали о необходимости проведения дифференциальной диагностики между тромбоэмболией легочной артерии и острым коронарным синдромом. Клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) была оценена как средняя (4,5 балла по шкале Wells и 6 баллов по шкале Женевский счет). Пациенту назначена полнородовая антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (аспирин и клопидогрель в нагрузочных дозах получил догоспитально), бета-блокаторы, статины, блокаторы протонной помпы. Для осуществления дифференциальной диагностики была проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), которая подтвердила отсутствие нарушений сегментарной сократимости



Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии Я.М. Лутай; руководитель лечебно-диагностического центра С.В. Федькив; руководитель отдела профессор А.Н. Пархоменко; старший научный сотрудник отдела О.И. Иркин; заведующий отделением С.П. Кушнир

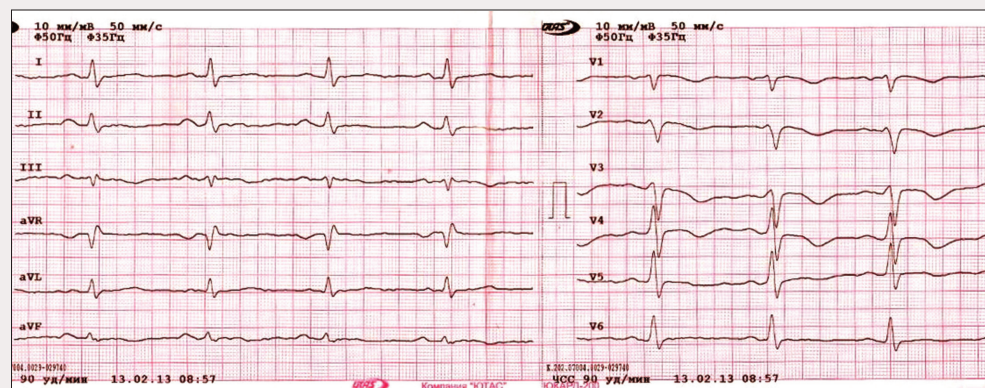


Рис. 1. ЭКГ при поступлении

Таблица. Лабораторные данные при поступлении					
Биохимический анализ			Общий анализ крови		
Показатель	Результат	Норма	Показатель	Результат	Норма
K ⁺	4,8	3,6-5,4	Лейкоциты	7,5	4,3-10,8 10 ⁹ /л
Na ⁺	144	130-150	Эритроциты	5,2	3,6-5,2 10 ¹² /л
Об. билир.	14	4-25,7	Гемоглобин	150	112-140 г/л
Креатинин	106	62-133	Гематокрит	43,2	37-47 %
АЛТ	31	5-40	Тромбоциты	237	200-300 10 ⁹ /л
Тропонин Т	0,12	<0,1	СОЭ	4	2-15 Мм/ч
КФК	164	25-200	Коагулограмма		
МВ КФК	18	<24	Тромбиновое время	90	86-117 %
ЛДГ	586	210-425	Фибриноген	350	190-370 мг%
Глюкоза	5,3	3,85-6,05	Свободный гепарин	4	3-6 с

хронический гастродуоденит, варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей (в 2010 г. проводилась флебэктомия и удаление тромба из глубоких вен нижних конечностей). Регулярно терапию не принимал.

При поступлении в отделение общее состояние больного – средней степени тяжести. Повышенного питания. Кожные покровы телесной окраски, акроцианоз, слизистые оболочки с цианотичным оттенком. АД – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 90 уд/мин, насыщение артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии (SpO₂) – 87% (93% на фоне оксигенотерапии). Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Живот безболезненный, мягкий. Нижний край печени чувствительный, на 4 см ниже края реберной дуги. Пастозность голеней с обеих сторон. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

ЭКГ и данные лабораторных исследований представлены на рисунке 1 и в таблице.

левого желудочка и выявила признаки дилатации и перегрузки правых отделов сердца (рис. 2). Систолическое давление в легочной артерии составило 65 мм рт. ст. У больного отмечен положительный признак Мак-Конелла (выраженное нарушение сократимости свободной стенки правого желудочка (ПЖ) при сохраненной сократимости верхушки ПЖ), который является высокоспецифичным признаком острой ТЭЛА.

Для окончательной верификации диагноза (так как состояние пациента оставалось гемодинамически стабильным) была проведена мультиспиральная компьютерная томография (мскТ), которая подтвердила наличие ТЭЛА и выявила множественные тромбы в основных ветвях обеих легочных артерий (рис. 3).

Учитывая клиническую картину заболевания (нормальные параметры центральной гемодинамики), данные инструментальных (признаки дисфункции ПЖ) и лабораторных (повышение уровня тропонина) методов исследования,

этот случай был классифицирован как субмассивная или промежуточная риска ТЭЛА. В то же время наличие одышечного (SpO₂ – 87%) и болевого синдромов, массивность тромботической закупорки основных ветвей легочной артерии, выраженная степень дисфункции ПЖ, а также отсутствие видимых факторов риска развития кровотечений явились основанием для проведения тромболитической терапии (ТЛТ). ТЛТ проводилась альтеплазой в дозе 100 мг в течение 2 ч. Во время проведения ТЛТ отмечалась кровоточивость десен, которую удалось

остановить полосканием полости рта раствором аминакапроновой кислоты. Других кровотечений не было. Через 12 ч после окончания ТЛТ состояние пациента существенно улучшилось, боли в грудной клетке и одышка прекратились. Насыщение артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии (SpO₂) возросло до 96% (дыхание воздухом), ЧСС снизилась до 70 уд/мин. Повторная ЭхоКГ выявила существенное уменьшение размеров и перегрузки ПЖ, снижение степени легочной гипертензии (рис. 2). Контрольная мскТ, проведенная на 5-е

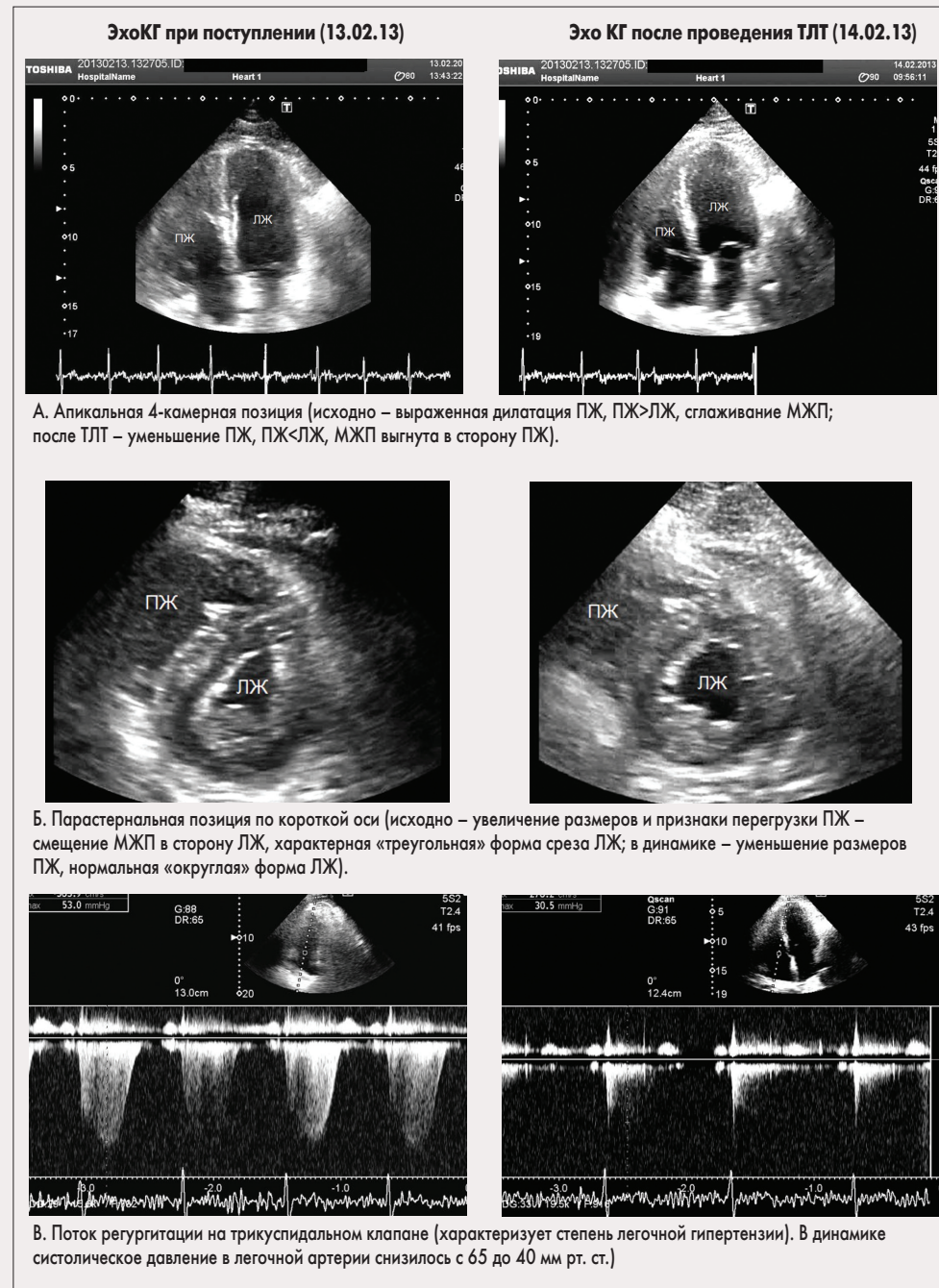


Рис. 2. Данные эхокардиографии до и после проведения тромболитической терапии

сутки после ТЛТ (рис. 3), выявила значительное улучшение легочного кровотока, с наличием единичных тромбов в субсегментарных ветвях легочной артерии. При компрессионной сонографии вен нижних конечностей тромбы в глубоких венах не выявлены (признаки посттромбофлебитической болезни). Пациент был переведен на длительный прием пероральных антикоагулянтов и выписан в удовлетворительном состоянии. ЭКГ при выписке представлено на рисунке 4.

Обсуждение

Терапия больных ТЭЛА определяется клиническим статусом пациента, объемом эмболии, наличием сопутствующей патологии, уровнем маркеров некроза миокарда (тропонин), а также степенью дисфункции правых отделов сердца. Основоположающим моментом является состояние центральной гемодинамики.

Больных с явлениями шока или стойкой (более 15 мин) артериальной гипотензией (массивная ТЭЛА) рекомендовано назначение нефракционированного гепарина (болюс 80 Ед/кг с последующей инфузией (18 Ед/кг/ч) и коррекцией скорости в зависимости от АЧТВ). Систолическое АД необходимо поддерживать на уровне выше 90 мм рт. ст. Для этого используется введение катехоламинов (в/в инфузия норадреналина), а быстрая и массивная инфузионная терапия таким пациентам, напротив, противопоказана. Рекомендуются оксигенотерапия. В то же время искусственная вентиляция должна проводиться по строгим показаниям, так как она может усугубить явления правожелудочковой недостаточности. У больных с массивной ТЭЛА ТЛТ является методом выбора, при этом временное «окно» для проведения ТЛТ значительно шире, чем у пациентов с острыми коронарными синдромами. Хирургическая эмболектомия и/или интервенционные методы лечения используются при противопоказаниях к ТЛТ или при ее неэффективности.

У больных со стабильной гемодинамикой (90-95% пациентов) препаратами выбора являются антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс или нефракционированный гепарин). У этой категории больных вопрос о проведении ТЛТ решается только при наличии дополнительных факторов риска – в первую очередь дисфункции правого желудочка и/или повышении уровня тропонина (субмассивная ТЭЛА – 15-20% пациентов). В то же время доказательная база, подтверждающая эффективность ТЛТ у больных с субмассивной ТЭЛА, до последнего времени практически отсутствовала. В марте этого года на сессии Американского колледжа кардиологов были представлены результаты многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования REITNO, посвященного этому вопросу. В исследование включено 1006 пациентов (медиана возраста – 70 лет) с субмассивной ТЭЛА, которые рандомизировались для приема гепарина/плацебо или гепарина/тенектеплазы. У всех больных диагноз ТЭЛА подтверждался при помощи методов визуализации (в 95% случаев мскКТ), а также была выявлена дисфункция ПЖ (ЭхоКГ или мскКТ) и повышение уровня тропонина. Развитие смерти и/или гемодинамического коллапса в течение 7 дней наблюдения было выбрано в качестве первичной конечной точки. Проведение ТЛТ позволило снизить вероятность развития событий первичной конечной точки на 56% (2,6% в группе тенектеплазы по сравнению с 5,6% в группе плацебо, p=0,015). В то же время не было получено достоверного влияния анализируемой терапии на вероятность смерти от всех причин как через 7 (1,2% в группе ТЛТ по сравнению с 1,8% группе контроля, p=0,43), так и через 30 дней наблюдения (2,4 по сравнению с 3,2% соответственно, p=0,42). В группе ТЛТ отмечалась тенденция к более редкому рецидивированию ТЭЛА (0,2% по сравнению с 1,0%, p=0,12), а также реже требовалось проведение интубации/искусственной вентиляции легких (1,6 по сравнению с 3,0%, p=0,13) и необходимость повторного введения тромболитических агентов (0,8% по сравнению с 4,6%, p<0,001). Однако

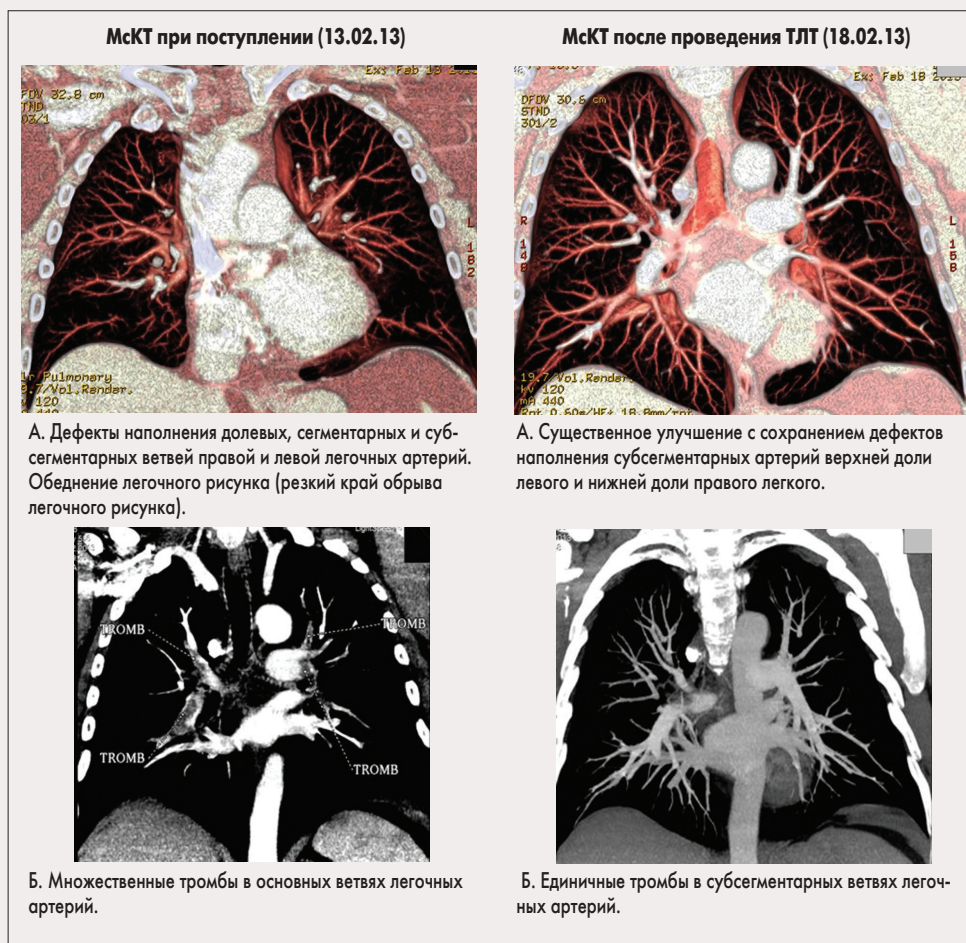


Рис. 3. Данные мскКТ с контрастированием сосудов малого круга кровообращения (исходно и после проведения тромболитической терапии)

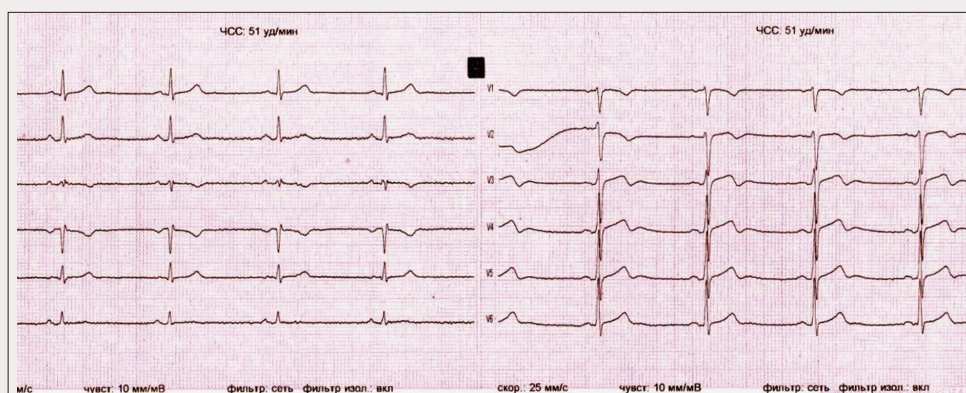


Рис. 4. ЭКГ при выписке

Риск (баллы)	% пациентов	%кровотечений	Факторы	Баллы
Низкий (<1,5)	64	0,15	Рак с метастазированием	2
Средний (1,5-4)	33	1,05	Недавнее кровотечение	1,5
Высокий >4	2,2	4,24	Возраст >75 лет	1
			Иммобилизация >4 дней	1
			Анемия	1
			Тромбоцитопения	1
			Изменение ПТИ	1
			Клиренс креатинина <30 мл/мин	1
			Дистальный ТВ	1

Рис. 5. Регистр RIETE: 24 351 пациент, 135 фатальных кровотечений

ТЛТ тенектеплазой приводила к достоверному повышению количества больших кровотечений (6,3 против 1,5% в группе плацебо (p<0,001) и геморрагических инсультов (10 против 1 в группе плацебо). Таким образом, результаты самого большого на сегодняшний день исследования оказались неоднозначными – предотвращение жизнеопасных гемодинамических осложнений при проведении ТЛТ у пациентов с субмассивной ТЭЛА было получено за счет увеличения геморрагических осложнений. В этом случае улучшения результатов ТЛТ возможно добиться либо путем выделения подгрупп больных с минимальным риском кровотечений, либо путем изменения режима ТЛТ. К сожалению, в настоящее время отсутствует общепринятая шкала для определения риска кровотечений у пациентов с ТЭЛА. Однако в 2010 г. на основе анализа данных более 24 000 больных с ТЭЛА, включенных в регистр RIETE, была предложена шкала риска развития фатальных кровотечений (рис. 5). Она не является специфичной для пациентов, которым планируется проведение ТЛТ, однако позволяет среди всех больных с ТЭЛА выделить небольшую (2,2%) категорию с очень высоким риском фатальных геморрагических осложнений и соответственно высоким риском осложнений при проведении системной ТЛТ.

Предпосылками к снижению дозы тромболитического препарата у пациентов с ТЭЛА могут быть особенности

кровоснабжения легких (единственный орган, через который проходит весь объем циркулирующей крови и соответственно вся доза фибринолитика, введенная системно), а также высокая активность собственной фибринолитической системы в легочной ткани. Такой подход также тестировался в ряде небольших исследований. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании Wang С. и соавт. в ходе обследования 118 пациентов с массивной и субмассивной ТЭЛА не было выявлено существенных отличий между двумя режимами введения альтеплазы в дозах 50 мг или 100 мг (инфузия в течение 2 ч) по основным показателям эффективности – функция ПЖ и динамика систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ; степень обструкции легочных артерий по данным мскКТ; количество дефектов наполнения по данным вентилационно-перфузионной скинтиграфии. Оба режима ТЛТ также существенно не отличались по влиянию на летальность и вероятность развития повторных венозных тромбозов (ВТЭ). В то же время использование низкодозового режима имело тенденцию к более редкому развитию больших кровотечений (3% по сравнению с 10% соответственно, p=0,288), особенно у пациентов с массой тела менее 65 кг (14,8% по сравнению с 41,2% соответственно, p=0,049). В многоцентровом рандомизированном исследовании MORETT у 121 больного

с субмассивной ТЭЛА тестировалось введение «безопасной» дозы альтеплазы (50 мг у пациентов с массой тела ≥50 кг или 0,5 мг/кг при массе тела <50 кг) на фоне «безопасного» режима антикоагулянтной терапии (по сравнению со стандартными дозами антикоагулянтов. Проведение ТЛТ привело к достоверному снижению вероятности развития первичной конечной точки (повторная ТЭЛА + легочная гипертензия) через 28 мес наблюдения (p<0,001). В группе ТЛТ также достоверно реже наблюдалось развитие смерти и повторных ВТЭ (1,6% по сравнению с 10%, p=0,049), а также существенно сократились сроки пребывания пациента в стационаре (p<0,001). В исследовании MORETT большие кровотечения не были зарегистрированы ни в одной из групп.

Существенное снижение дозы тромболитического агента возможно также при использовании катетерного (направленного) тромболитика. Этот метод уже используется у пациентов с массивной ТЭЛА и дополнительно позволяет напрямую контролировать давление в системе легочной артерии и в онлайн-режиме оценивать эффективность терапии, однако является инвазивным и связан с дополнительным перипроцедурным риском (в том числе кровотечениями). В марте 2013 г. были обнаружены результаты исследования ULTIMA, в котором у больных с субмассивной ТЭЛА эндоваскулярное введение тромболитического препарата проводили специальным катетером с возможностью усиления эффекта лечения при помощи ультразвука. Это позволило свести применяемые дозы тромболитических препаратов до минимума и полностью избежать развития кровотечений.

В дальнейшем всем пациентам с ТЭЛА для профилактики повторных эмболий назначают пероральные антикоагулянты (в случае применения антагонистов витамина К отмена гепаринов только после достижения МНО от 2 до 3). Длительность профилактической терапии обусловлена степенью риска повторной эмболии. Постановка венозных кава-фильтров применяется в основном у больных с противопоказаниями или неэффективностью антикоагулянтного лечения.

Представленный случай – пример успешной ТЛТ у пациента с субмассивной ТЭЛА. В то же время вопрос применения тромболитиков у данной категории больных остается открытым и требует дальнейшего изучения. В рекомендациях Американской ассоциации сердца 2011 г. указано, что ТЛТ может быть проведена пациентам с субмассивной ТЭЛА при отсутствии противопоказаний и наличии клинических признаков плохого прогноза. К таким признакам относятся следующие.

- Гемодинамическая/респираторная недостаточность:
 - эпизод гипотензии;
 - шоковый индекс >1;
 - дыхательная недостаточность;
 - психические нарушения.
- Умеренная/выраженная дисфункция ПЖ:
 - гипокинез ПЖ/систолическое давление в ПЖ >40 мм рт. ст.;
 - BNP >100 мг/мл;
 - proBNP >900 пг/мл;
 - диагностическое повышение уровня тропонина.

При этом класс рекомендаций (IIb) и уровень доказательной базы (C) – очень низкие. Данные последних клинических исследований (REITNO, MORETT и др.), на наш взгляд, свидетельствуют в пользу проведения ТЛТ у этой категории больных, что помимо уменьшения количества осложнений в острый период заболевания, позволит избежать развития хронической легочной гипертензии, легочного сердца и сердечно-легочной недостаточности, это, безусловно, существенным образом повысит качество жизни пациента. Однако ТЛТ должна проводиться только после тщательного анализа факторов риска развития осложнений (в первую очередь кровотечений), а у некоторых категорий больных (низкая масса тела, высокий риск кровотечений) возможно использование низкодозовых режимов ТЛТ.

Список литературы находится в редакции.