

# Национальное руководство. Заболевания легочной артерии

## Легочная гипертензия

### Определение

Легочная гипертензия (ЛГ) - гемодинамическое и патофизиологическое состояние, при котором среднее давление в легочной артерии (ЛА) в покое  $\geq 25$  мм рт.ст. по данным катетеризации правых отделов сердца.

### Эпидемиология

Точных данных по заболеваемости ЛГ нет в связи с разнородностью причин, приводящих к высокому давлению в ЛА.

### Классификация легочной гипертензии

Выделяют 5 групп ЛГ:

- группа 1 - идиопатическая легочная АГ (ИЛАГ) - ранее называлась первичная ЛГ;
- группа 2 - ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- группа 3 - ЛГ, связанная с патологией легких и/или гипоксемией;
- группа 4 - хроническая тромбоэмболическая ЛГ;
- группа 5 - ЛГ неизвестного или смешанного генеза. Группы 2-4 ранее назывались вторичными ЛГ. С практической точки зрения вполне оправданно использование прежней терминологии - первичная ЛГ и вторичные ЛГ.

В данной главе рассматриваются вопросы только ИЛАГ.

### Идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ИЛАГ - клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая тромбоэмболическая ЛГ или другие редкие болезни.

Этиология ИЛАГ неизвестная, в связи с чем она и называется идиопатической. Тем не менее выделяют агенты, которые могут индуцировать ИЛАГ (табл. 1).

*Таблица 1. Лекарственные средства и токсины, индуцирующие легочную артериальную гипертензию (European Society of Cardiology, 2015)*

Определенно	Вероятно	Возможно
Аминорекс. Фенфлурамин. Дексфенфлурамин. Рапсовое масло. Бенфлуорекс*. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (у новорожденных, матери которых принимают эти лекарства)	Амфетамины. Дазатиниб. L-триптофан. Метамфетамины	Кокаин. Фенилпропаноламин. Зверобоя продырявленного травы экстракт. Амфетаминоподобные. Интерферон α и β. Хемотерапевтические агенты, такие как алкилирующие (митомидин, циклофосфамид)

*Примечание. \* лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.*

### Эпидемиология идиопатической легочной артериальной гипертензии

Точных данных по распространенности ИЛАГ нет. Показатели заболеваемости ИЛАГ колеблются в пределах от 2,4 до 5,9 случаев на 1 млн взрослого населения в год.

Имеется выраженное гендерное различие в заболеваемости ИЛАГ - соотношение женщин и мужчин составляет 1,7:1.

### Патологическая анатомия, патогенез идиопатической легочной артериальной гипертензии

Основным характерным проявлением ЛГ считается облитерирующее ремоделирование артериол и артерий легких, в котором участвуют все клеточные элементы сосудистой стенки - клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, фибробласты, а также тромбоциты и циркулирующие воспалительные клетки. Ремоделирование стимулирует отложение компонентов матрикса соединительной ткани, таких как коллаген, эластин, фибронектин.

Упрощенно основные механизмы при ЛГ можно представить в виде активации 3 крупных патологических процессов:

- вазоконстрикция, в которой принимают участие эндотелин-1, простаглицлин, оксид азота, натрийуретический пептид, вазоактивный кишечный пептид, адrenomедуллин;
- ремоделирование сосудов, в котором участвуют воспалительные клетки, белки костного морфогенеза, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, Rho-киназа, остеопротегерин и ряд других;
- тромбоз, в котором участвуют эндотелин-1, простаглицлин, тромбоксан.
- Постепенная облитерация сосудистого артериального русла приводит к:
- ухудшению газообмена в легких (клинические проявления - одышка, цианоз);
- увеличению нагрузки на правый желудочек (ПЖ), вызывая его гипертрофию, ишемию и в последующем декомпенсацию деятельности.

### Клиническая картина и диагностика идиопатической легочной артериальной гипертензии

В большинстве случаев диагноз ИЛАГ устанавливается поздно. Это связано с рядом объективных и субъективных факторов:

1. неспецифичность проявлений: одышка, слабость, головокружение, боли в груди;
2. часто при дифференциальной диагностике необходимо исключать другие заболевания, например ХОБЛ, анемию, сердечную недостаточность (СН), бронхиальную астму;
3. отсутствие у врачей достаточных знаний об ИЛАГ.

Диагностика ЛГ состоит из следующих компонентов.

1. Клиническое обследование (анамнез, аускультация).
2. Измерение ЛГ методом доплерэхокардиографии.
3. Исключение наиболее частых причин ИЛАГ.
4. Количественное определение ЛГ методом катетеризации правых отделов.
5. Оценка ФК (табл. 2) и степени риска фатального исхода в течение 1 года по данным лабораторного и инструментального обследований (табл. 3).

**Аускультативные признаки** ИЛАГ являются поздними и могут включать акцент II тона над ЛА, систолический шум над трехстворчатым клапаном из-за трикуспидальной регургитации (ТР), диастолический шум в результате недостаточности клапана ЛА, правожелудочковый III тон.

При возникновении СН имеются признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) - расширение югулярных вен, увеличение печени, периферические отеки, асцит.

*Таблица 2. Функциональная классификация легочной гипертензии по Всемирной организации здравоохранения (1998)*

Класс	Характеристика
I	Больные с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
II	Больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, но обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
III	Больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
IV	Больные с ЛГ, не способные выполнять любую физическую нагрузку без перечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

*Примечание. ЛГ - легочная гипертензия.*

Изменения на **ЭКГ** возникают при значительной перегрузке ПЖ и предсердия. Отмечается отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, перегрузка правого предсердия (ПП), признаки гипертрофии правого желудочка. Могут регистрироваться нарушения ритма сердца - наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий.

При **рентгенографии** органов грудной клетки изменения выявляются только в продвинутой стадии болезни. Они могут выражаться в расширении крупных артерий с уменьшением сосудистого рисунка на периферии, вздутии ствола ЛА.

**ЭхоКГ** после исключения структурных поражений сердца (врожденные или приобретенные пороки сердца, аневризма ЛЖ) позволяет предположить наличие ИЛАГ. При скорости ТР >2,9 м/с по данным доплерэхокардиографии вероятность ИЛАГ высокая.

Верификация диагноза ИЛАГ проводится в условиях стационара методом исключения всех возможных причин высокого давления в ЛА. Для этой цели используются, кроме

ЭхоКГ, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, МРТ легких и катетеризация правых отделов сердца как "золотой стандарт" диагностики.

Таблица 3. Оценка риска больных идиопатической легочной артериальной гипертензией (European Society of Cardiology, 2015)

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки ХСН	Нет	Нет	Да
Прогрессирование	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопы	Нет	Редкие	Повторные
ФК	I-II	III	IV
Ходьба за 6 мин	>440 м	165-400 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	VO >15 мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub> <36 л/мин	VO 11-15 мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub> 36-44,9 л/мин	VO <11 мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub> ≥45 л/мин
Мозговой натрийуретический пептид (МНУП)/NT-проМНУП	МНУП <50 нг/мл NT-проМНУП <300 нг/мл	МНУП 50-300 нг/мл NT-проМНУП 300-1400 нг/мл	МНУП >300 нг/мл NT-проМНУП >1400 нг/мл
ЭхоКГ/КТ/МРТ	Площадь ПП <18 см <sup>2</sup> Нет гидроперикарда	Площадь ПП 18-26 см <sup>2</sup> Гидроперикард незначителен	Площадь ПП >26 см <sup>2</sup> Гидроперикард
Гемодинамика	Давление в ПП <8 мм рт.ст. Сердечный индекс ≥2.5 л/мин/м <sup>2</sup> SVO <sub>2</sub> >65%	Давление в ПП 8-14 мм рт.ст. Сердечный индекс 2-2.4 л/мин/м <sup>2</sup> SVO <sub>2</sub> >65%	Давление в ПП >14 мм рт.ст. Сердечный индекс <2 л/мин/м <sup>2</sup> SVO <sub>2</sub> <60%

Примечание. Здесь и в табл. 4-10: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

## Лечение идиопатической легочной артериальной гипертензии

Лечение ИЛАГ состоит из 3 взаимно дополняющих воздействий:

1. применение общих мероприятий;
2. поддерживающее медикаментозное лечение;
3. патогенетическое медикаментозное лечение.

### Общие мероприятия

Состоят из образовательных действий, включающих советы по ограничению физических нагрузок, путешествий воздушным транспортом, по эффективной контрацепции женщин (летальность при наступлении беременности составляет 50%, эстрогены имеют протромбогенный эффект, в связи с чем лучше использовать барьерную контрацепцию), по вакцинации от гриппа и пневмонии (причины летального исхода).

### Поддерживающее медикаментозное лечение

Включает применение антикоагулянтов, диуретиков, АК, препаратов железа, кислорода.

Антикоагулянты (как правило, варфарин) используются для предупреждения тромбозов артериального русла, хотя доказательной базы нет (рекомендация на уровне мнения экспертов).

Диуретики применяются при признаках задержки жидкости (декомпенсации ПЖ).

АК могут эффективно снижать давление в ЛА, но это наблюдается только у пациентов с положительным вазореактивным ответом при проведении катетеризации правых отделов сердца. Следует начинать лечение АК с последующей титрацией доз до максимальных (нифедипин до 240 мг/сут или дилтиазем до 900 мг/сут). При отсутствии эффекта через 1 мес или не достижении I или II ФК через 3 мес АК следует отменить.

Препараты железа. У больных ИЛАГ возникает вторичный эритроцитоз в ответ на гипоксию, что приводит к повышенной утилизации железа из его хранилищ. У таких пациентов следует рассмотреть применение препаратов железа внутрь.

Для урежения ритма сердца можно использовать дигоксин (доказательной базы нет, рекомендация на уровне мнения экспертов).

Противопоказанные лекарственные средства для лечения ИЛАГ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартаны,  $\beta$ -блокатор (ББ), ивабрадин.

### **Патогенетическое медикаментозное лечение идиопатической легочной артериальной гипертензии**

Состоит в назначении ингибиторов фосфодиэстеразы-5, антагонистов эндотелина и простаноидов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

**Ингибиторы фосфодиэстеразы-5** (силденафил, тадалафил, варденафил). Механизм действия ингибиторов фосфоди-эстеразы-5 заключается в блокировании распада вторичного мессенджера оксида азота, циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к повышению уровня оксида азота и последующей вазодилатации в легких. Силденафил назначается внутрь в дозе 20 мг 3 раза в сутки (до 80 мг 3 раза в сутки).

ПЭ: постуральная гипотензия, желудочно-кишечные нарушения.

**Антагонисты эндотелина** (бозентан, амбризентан, мацитентан).

Механизм действия бозентана заключается в неспецифическом ингибировании рецепторов типов А и В к эндотелину гладкомышечных клеток, что приводит к снижению уровня эндотелина и уменьшению вазоконстрикции.

Бозентан назначается 62,5 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в сутки под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови. Другим ПЭ бозентана является задержка жидкости с появлением периферических отеков.

Амбризентан в отличие от бозентана является специфическим ингибитором рецепторов типа А эндотелина. Амбризентан назначается по 5 мг 1 раз в сутки с последующим увеличением до 10 мг. При лечении амбризентаном по сравнению с бозентаном чаще возникают периферические отеки. Нарушение функций печени при лечении амбризентаном составляет 0,8-3%.

Мацитентан - антагонист рецепторов эндотелина типа А и Б, обладающий более лучшей переносимостью за счет его тканевой специфичности. Назначается по 10 мг 1 раз в сутки.

**Простаноиды** (илопрост, трепростенил, эпопростенол\*) являются аналогами простаглицина (продукт каскада арахидоновой кислоты), способствующими вазодилатации и ингибированию пролиферации сосудов и агрегации тромбоцитов. Трепростенил вводится подкожно, эпопростенол\* - в вену, илопрост - в виде ингаляций через небулайзер.

ПЭ простаноидов - головные боли, боли в животе, тошнота, рвота, покраснение лица, боли в конечностях.

*\*Лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации*

**Риоцигуат** - представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Риоцигуат имеет двойной механизм действия - он является стимулятором растворимой гуанилатциклазы и увеличивает чувствительность растворимой гуанилатциклазы к оксиду азота. При этом увеличивается уровень циклического гаунозинмонофосфата, что приводит к вазорелаксации, антипролиферативному и антифибротическому эффектам.

В настоящее время для лечения ИЛАГ рекомендуется использовать комбинированную терапию патогенетическими лекарственными средствами двух разных классов - например, силденафил + бозентан или силденафил + амбризентан.

Следует помнить о том, что комбинированное лечение бозентаном и силденафилом приводит к увеличению концентрации первого на 50% и снижению концентрации второго лекарства на 50%.

Недопустима комбинация силденафила и риоцигуата в связи с их конкурентным взаимодействием на рецепторы.

При неэффективности двойной терапии возможна комбинация трех препаратов разных классов (ингибитор фосфодиэстеразы + антагонист эндотелина + простаноид).

### **Хирургическое лечение идиопатической легочной артериальной гипертензии**

Может заключаться в проведении предсердной септостомии, пересадки легких, пересадки комплекса "сердце-легкие".

Предсердная септостомия - создание сброса крови из ПП в левое, что приводит к снижению давления в правых отделах сердца, увеличению преднагрузки на ЛЖ, увеличению СВ. Это улучшает обеспечение организма кислородом. Проводится пациентам с IV ФК и рефрактерностью к медикаментозному лечению или с выраженными синкопальными явлениями.

### **Прогноз**

При поздно выявленной ИЛАГ в далеко зашедшей стадии вероятность быстрого наступления летального исхода очень высока.

Неблагоприятный прогноз у больных ИЛАГ ассоциируется со следующими характеристиками:

- низкая толерантность к физическим нагрузкам (ходьба за 6 мин <380 м);
- сохранение III-IV ФК;
- повышенное давление в ПП;
- низкий сердечный индекс;
- низкая венозная сатурация кислорода;
- повышенный уровень N-терминального про-МНУП;
- наличие гидроперикарда.

Для адекватного контроля состояния больных ИЛАГ рекомендуется регулярное динамическое наблюдение (табл. 4).

*Таблица 4. Динамическое наблюдение за больными идиопатической легочной артериальной гипертензией (European Society)*

Показатель	До лечения	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	3–6 мес после изменения лечения	При клиническом ухудшении
Оценка и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
Тест 6-минутной ходьбы и шкала одышки по Боргу	+	+	+	+	+
Кардиопульмонологическая нагрузочная проба	+	–	+	+	+
ЭхоКГ	+	–	+	+	+
Лабораторные показатели (общий анализ крови, креатинин, натрий, калий, трансаминазы, билирубин, МНУП)	+	+	+	+	+
Расширенные лабораторные показатели (ТТГ, тропонин, мочевая кислота, показатели обмена железа)	+	–	+	–	+
Анализ газов крови	+	–	+	+	+
Катетеризация правых отделов сердца	+	–	+	+	+
				(может быть рассмотрена)	(может быть рассмотрена)

Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Золотухин И.А., Лебедев И.С.

## Тромбоэмболия легочных артерий

По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране легочную тромбоэмболию регистрируют ежегодно с частотой 35-40 на 100 тыс. человек. Причиной этого является тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, развивающееся в результате комплексного действия ряда факторов. Непосредственная угроза жизни этих больных связана с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). В течение месяца после выявления тромбоза глубоких вен (ТГВ) от легочной эмболии умирают 6% пациентов. Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после ТЭЛА одним из возможных осложнений служит хроническая постэмболическая ЛГ, развивающаяся при распространенной обструкции легочного артериального русла и сохраняющейся ЛГ. Она в течение 5 лет приводит к смерти 10-15% больных, перенесших ТЭЛА.

## Профилактика

### Первичная профилактика

- Максимально ранняя активизация больных и сокращение длительности постельного режима.
- Эластическая компрессия нижних конечностей.
- Проведение прерывистой пневматической компрессии ног.
- Назначение антикоагулянтов в профилактических дозах (табл. 5) пациентам группы риска развития венозного тромбоза (возраст старше 40 лет, наличие злокачественных новообразований, СН, паралича, перенесенные ранее венозный тромбоз и ТЭЛА и др.).

Все перечисленные мероприятия должны проводиться в полном объеме до полной активизации больного.

### Вторичная профилактика

- При обнаружении флотирующих тромбов в ряде случаев показано хирургическое вмешательство, направленное на предотвращение возможной миграции тромба: прямые методы (перевязка вены или ее пликация, удаление флотирующей части тромба) или эндоваскулярные (тромбэктомия с использованием тромбэкстрактора или имплантация различных фильтров). Если необходима тромболитическая терапия, хирургическую профилактику рецидива ТЭЛА целесообразно выполнять после тромболитизиса.
- Всем больным, перенесшим ТЭЛА, назначают антагонисты витамина К под контролем международного нормализованного отношения (МНО) (2,0-3,0) или новые оральные антикоагулянты на срок не менее 3 мес.

Таблица 5. Рекомендуемые дозы антикоагулянтов

Препарат	Рекомендуемая доза	
	профилактическая	лечебная
<b>Антикоагулянты для парентерального введения</b>		
Нефракционированный гепарин	Контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не требуется. У нехирургических больных, подкожно 5000 ЕД 2-3 раза в сутки	1. Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (или 1250-1300 ЕД/ч), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. Цель – поддерживать АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или значений анти-Ха активности от 0,35 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода). 2. Внутривенно болюсом 5000 ЕД и подкожно 17 500 ЕД (или 250 ЕД/кг), через 12 ч подкожно 17 500 ЕД (или 250 ЕД/кг) 2 раза в сутки для поддержания значений АЧТВ посередине между инъекциями в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. 3. Подкожно 333 ЕД/кг, через 12 ч подкожно 250 ЕД/кг 2 раза в сутки без контроля АЧТВ
Бемипарин натрия	У нехирургических больных, подкожно 2500 или 3500 МЕ 1 раз в сутки в зависимости от степени риска венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО)	-
Далтепарин натрия	У нехирургических больных, подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки	1. Подкожно 100 МЕ/кг 2 раза в сутки. 2. Подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки. Дозы для лечения больных со злокачественными новообразованиями после эпизода проксимального ТГВ/ТЭЛА: подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки в течение первого месяца, затем 150 МЕ/кг вплоть до 6 мес
Надропарин кальция	У больных с высоким риском ВТЭО, подкожно 1 раз в сутки 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела >70 кг	1. Подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки. 2. Подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17 100 МЕ) 1 раз в сутки
Эноксапарин натрия	У больных, подкожно 40 мг 1 раз в сутки	1. Подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза в сутки. 2. Подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс натрия	У нехирургических больных, подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	Тромбоз подкожных вен нижних конечностей: 2,5 мг 1 раз в сутки. ТГВ, немассивная ТЭЛА: подкожно 1 раз в сутки 5 мг при массе тела до 50 кг; 7,5 мг при массе тела 50-100 кг; 10 мг при массе тела >100 кг
Антагонисты витамина К	Внутрь, подбор дозы с целью поддерживать МНО в диапазоне от 2 до 3	Внутрь, подбор дозы с целью поддерживать МНО в диапазоне от 2 до 3



Аликсабан	-	Возможно с самого начала лечения, внутрь 10 мг 2 раза в сутки первые 7 сут, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес, затем 2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатрана этексилат	-	После парентерального введения антикоагулянтов (гепаринов) как минимум 5 сут внутрь 150 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан	-	Возможно с самого начала лечения, внутрь 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 сут, затем 20 мг 1 раз в сутки

## Классификация

В зависимости от объема поражения легочного артериального русла и тяжести клинических проявлений подразделяют 3 группы: массивную ТЭЛА, под которой обычно понимают эмболическое поражение легочного ствола и/или главных ЛА (окклюзия более половины сосудистого русла легких) с выраженной ЛГ (систолическое давление в правых отделах сердца  $\geq 50$  мм рт.ст.) и/или системной гипотензией; субмассивную при локализации тромбоемболов в крупных или нескольких долевым ЛА (окклюзия от 30 до 50% артериального русла легких) без значимого гемодинамического ответа; тромбоэмболию мелких ветвей ЛА с суммарным поражением  $< 30\%$ . Альтернативной является оценка риска смерти в ближайшие 30 сут по шкале PESI (см. ниже).

К осложнениям относят:

- инфаркт легкого или инфарктная пневмония;
- парадоксальная эмболия большого круга кровообращения;
- хроническая ЛГ.

## Патогенез

Источник эмболии ЛА в 90% случаев - тромбы, локализующиеся в глубоких венах нижних конечностей, тазовых, почечных венах и в НПВ. Тромботические поражения правых отделов сердца и магистральных вен верхних конечностей крайне редко осложняются ТЭЛА. Эмболия легочного артериального русла возникает при наличии флотирующей верхушки тромба, свободно расположенной в просвете вены и прикрепленной лишь основанием. Ускорение венозного кровотока (при ходьбе, повышении внутрибрюшного давления) способствует миграции тромба в ЛА. В зависимости от величины тромбоемболов могут быть полностью или частично окклюзированы артерии различного калибра - от сегментарных до легочного ствола.

Внезапно возникшая постнагрузка на правые отделы сердца и нарушение газообмена - основные причины запуска патогенетических реакций. Массивное тромбоэмболическое поражение малого круга кровообращения приводит к снижению сердечного и ударного индекса, подъему конечного диастолического ( $> 12$  мм рт.ст.) и систолического (до 60 мм рт.ст.) давления в ПЖ. При критическом эмболическом поражении ЛА (главные ЛА) возросшее общее периферическое сосудистое сопротивление поддерживает системное АД. Одновременно падает напряжение кислорода в артериальном русле вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, шунтирования крови и ускорения легочного кровотока. Снижается насыщение кислородом венозной крови из-за повышенного его потребления тканями. Гипертензия в правых и гипотензия в левых отделах сердца снижают аортокоронарно-венозный градиент, что уменьшает кровоснабжение сердца. Артериальная гипоксемия усугубляет кислородное голодание миокарда, что может осложниться развитием левожелудочковой недостаточности. Тромбоэмболия периферических ветвей ЛА обычно не сопровождается расстройствами гемодинамики и дыхания, она может вызывать инфаркт легочной ткани и вторичную инфарктную пневмонию.

## Диагностика

Классический синдром массивной эмболии (коллапс, боли за грудиной, цианоз верхней половины туловища, тахипноэ, набухание шейных вен) встречается не более чем у 15-17% больных. Чаще выявляют один или два характерных признака. Почти у половины больных заболевание начинается с кратковременной потери сознания или обморока, боли за грудиной или в области сердца, удушья. Бледность с цианотичным оттенком кожных покровов при осмотре бывает почти у 60% больных. Одни из наиболее часто встречающихся симптомов - тахикардия и одышка.

У больных с подозрением на ТЭЛА ее вероятность можно оценить с помощью модифицированного индекса Geneva или индекса Wells (табл. 6 и 7).

По клиническим данным нельзя с достаточной уверенностью ни подтвердить, ни отвергнуть наличие ТЭЛА. Однако такая предварительная оценка необходима, чтобы надлежащим образом интерпретировать результаты инструментальной и лабораторной диагностики.

Инфаркт легкого, который включает плевральные боли, кашель, кровохарканье, плевральный выпот и типичные треугольные тени на рентгенограмме, развивается нечасто. Он относится к поздним проявлениям эмболии ЛА и ее ветвей в связи с тем, что для формирования инфаркта необходимо время, исчисляемое нередко днями.

Аускультация сердца и легких может выявить усиление или акцент II тона над трехстворчатым клапаном и ЛА, систолический шум в этих точках. Расщепление II тона, ритм галопа - плохие прогностические признаки. Над зоной эмболии возможны ослабление дыхания, при инфарктной пневмонии - влажные хрипы и шум трения плевры. При выраженной правожелудочковой недостаточности набухают и пульсируют шейные вены; возможно увеличение печени.

*Таблица 6. Вероятность тромбоза эмболии легочной артерии по клиническим данным: модифицированный индекс Geneva*

Признак	Число баллов	
	полная версия	упрощенная версия
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
ЧСС 75–94 в минуту	3	1
ЧСС $\geq 95$ в минуту	5	2
Операция под общим наркозом или перелом нижних конечностей в предшествующий месяц	2	1
Кровохарканье	2	1
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующий год)	2	1
Боль в одной ноге	3	1
Односторонний отек и болезненная пальпация по ходу глубоких вен	4	1
Возраст $>65$ лет	1	1
<b>Вероятность ТЭЛА по клиническим данным</b>		
<b>Трехуровневая шкала</b>	<b>Сумма баллов</b>	
Высокая	0–3	0–1
Средняя	4–10	2–4
Низкая	$\geq 11$	$\geq 5$
<b>Двухуровневая шкала</b>	<b>Сумма баллов</b>	
ТЭЛА маловероятна	0–5	0–2
ТЭЛА вероятна	$\geq 6$	$\geq 3$

Таблица 7. Оценка вероятности тромбоэмболии легочной артерии по клиническим данным: индекс Wells

Признак	Число баллов	
	полная версия	упрощенная версия
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1
ЧСС >100 в минуту	1,5	1
Иммобилизация больше 3 дней подряд или операция в последние 4 нед	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующий год)	1	1
Минимальный отек и болезненная пальпация по ходу глубоких вен	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
<b>Вероятность ТЭЛА по клиническим данным</b>		
<b>Трехуровневая шкала</b>	<b>Сумма баллов</b>	
Высокая	0-1	Не оценивается
Средняя	2-6	Не оценивается
Низкая	≥7	Не оценивается
<b>Двухуровневая шкала</b>	<b>Сумма баллов</b>	
ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1
ТЭЛА вероятна	≥5	≥2

В половине случаев в момент развития эмболии (даже массивной) венозный тромбоз протекает бессимптомно, т.е. эмболия ЛА часто служит первым проявлением ТГВ нижних конечностей или таза.

### Дифференциальная диагностика

При подозрении на ТЭЛА проводят исключение других заболеваний, протекающих подобно: бактериальной пневмонии, пневмоторакса, перикардита, кардиомиопатии и ИМ. Для этой цели необходимо выполнить ряд исследований (общеклиническое исследование крови и газового состава артериальной крови, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ и др.).

### Инструментальная диагностика

- На ЭКГ у 9-30% больных отклонений от нормы не отмечается:

· признаки острой перегрузки ПЖ: отрицательные S в I, Q в III, T в III отведении, смещение переходной зоны (глубокий S в отведениях V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>) в сочетании с отрицательными T в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>, нарушение проводимости по правой или левой передней ветви пучка Гиса;

· у ряда больных депрессия или подъем сегмента S-T в левых отведениях, иногда с инверсией зубца T (обычно это трактуется как ишемия миокарда ЛЖ).

- ЛГ тромбоэмболического генеза при *рентгенографии органов грудной клетки* может проявляться высоким стоянием купола диафрагмы на стороне поражения, расширением правых отделов сердца и корней легкого, обеднением сосудистого рисунка, наличием дисковидных ателектазов. При сформировавшейся инфарктной пневмонии видны треугольные тени, жидкость в синусе на стороне инфаркта. Рентгенологические данные важны для исключения патологии легких и средостения, а также и правильной интерпретации результатов, полученных при сцинтиграфии легких. Однако специфичность рентгенографии легких в диагностике ТЭЛА низкая.
- *Биохимические маркеры*. Скрининговый тест для исключения ТЭЛА - *определение концентрации D-димера*. Специфичность метода - 45%. Он неинформативен в послеоперационном, послеродовом периоде, у травматологических больных, при наличии острых воспалительных заболеваний. У только что госпитализированных больных молодого и среднего возраста нормальный уровень D-димера позволяет исключить ТЭЛА и избежать дальнейшего обследования примерно в 30% случаев. Верхняя граница нормы D-димера, определенного иммуноферментными методами, у лиц до 50 лет составляет 500 мкг/л; в более старших возрастных группах ее рекомендуется рассчитывать по формуле:  $\text{возраст} \times 10 \text{ мкг/л}$ .

Высокий уровень МНУП или N-концевого фрагмента его предшественника в крови свидетельствует о повышенной нагрузке на ПЖ, увеличение сердечного тропонина (Т или I) - о повреждении миокарда. Оба признака косвенно свидетельствуют о высоком давлении в ЛА. Эти биохимические маркеры не используются для диагностики ТЭЛА, но играют важную роль в оценке риска неблагоприятного исхода. Повышенный уровень сердечного тропонина характеризует тяжесть ТЭЛА и не может быть критерием для дифференциальной диагностики с ИМ; отрицательный результат тропонинового теста полностью исключает ИМ, но не ТЭЛА.

- *ЭхоКГ* используется в основном для стратификации риска смерти у больных с ТЭЛА, подтвержденной другими методами. Она необходима также для дифференциальной диагностики и выявления состояния сердца и его клапанного аппарата.

При артериальной гипотензии или шоке отсутствие перегрузки или дисфункции ПЖ позволяет практически исключить ТЭЛА, а выявление указанных изменений является основанием для тромболитической терапии или эмболэктомии.

В редких случаях при ЭхоКГ выявляются подвижные тромбы в правых отделах сердца, что позволяет подтвердить диагноз ТЭЛА. С повышенным риском смерти при ТЭЛА сопряжены признаки дисфункции ПЖ, наличие сброса крови справа-налево из-за открытого овального окна, наличие тромбов в правых отделах сердца.

- *Перфузионное сканирование легких* - безопасный и высокоинформативный метод диагностики ТЭЛА. Единственное противопоказание - беременность. Метод основан на визуализации распределения радиофармпрепарата по периферическому сосудистому руслу легких. Уменьшенное накопление препарата или полное его отсутствие в каком-либо участке легочного поля свидетельствует о нарушении кровообращения в этой зоне. Характерными признаками считают наличие дефектов треугольной формы в двух и более сегментах. Отсутствие нарушений перфузии легочной ткани исключает наличие эмболии.
- *Спиральная КТ с контрастированием ЛА* является информативным и наиболее распространенным методом диагностики ТЭЛА. Обладает широкими возможностями визуализации просвета ЛА, характера поражения сосудистого русла, выявления инфарктов легкого, а при одновременном выполнении нативного исследования легких - проведение дифференциального диагноза.

Объем эмболического поражения можно оценить в баллах. Сегментарную ветвь, расположенную дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда, принимают за 1 балл (табл. 8). Далее суммируют количество баллов. Каждой сумме соответствует определенный объем ТЭЛА: от 1 до 6 - тромбоэмболия мелких ветвей ЛА, от 7 до 10 баллов - субмассивная, от 11 до 17 - массивная ТЭЛА.

Таблица 8. Определение баллов при оценке результатов компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий при тромбоэмболии легочной артерии

Область поражения легочного русла	Число баллов
Одна сегментарная ветвь ЛА, расположенная дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда	1
Правая среднедолевая ветвь	2
Левая среднедолевая ветвь	2
Левая верхнедолевая ветвь	2
Правая верхнедолевая ветвь	3
Левая нижнедолевая ветвь	3
Правая нижнедолевая ветвь	4
Левая главная ветвь	7
Правая главная ветвь	9
Легочный ствол	17

Отрицательный результат КТ с контрастированием ЛА позволяет с достаточной надежностью исключить ТЭЛА, только когда ее вероятность по клиническим данным низкая или средняя (или по данным упрощенных версий диагностических шкал ТЭЛА маловероятна). Оценка соотношения размеров ПЖ и ЛЖ сердца позволяет оценить наличие гипертензии в малом круге кровообращения. Увеличение соотношения  $>1$  свидетельствует о наличии ЛГ и дисфункции ПЖ. Этот метод диагностики, в отличие от ангиопульмонографии, предпочтителен у беременных с подозрением на ТЭЛА.

- *Ангиопульмонография* позволяет определить характер и объем эмболического поражения, который оценивают в баллах по Miller. При эмболизации мелких ветвей ЛА, не вызывающей гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения, индекс не превышает 16 баллов, при эмболии крупных артерий он составляет  $\geq 17$  баллов. Нормальная легочная ангиограмма позволяет исключить ТЭЛА.

*MPT* для диагностики ТЭЛА использовать не следует.

- *Ультразвуковое ангиосканирование* вен нижних конечностей и таза необходимо проводить всем больным, чтобы выявить источник эмболии и определить его характер. При отсутствии тромботических масс в магистральных венах нижних конечностей и брюшной полости необходимо исследовать гонадные, внутренние подвздошные, почечные и печеночные вены.

## Лечение

Основная задача терапии больных ТЭЛА - восстановить проходимость ЛА, что приведет к нормализации гемодинамики и газообмена, предотвратит рецидив эмболии и развитие хронической постэмболической ЛГ. На сегодняшний день основной метод лечения -

консервативный. Эмболэктомия показана в крайне тяжелых случаях (массивное поражение ЛА при наличии шока или стойкой, клинически значимой, гипотензии и дыхательной недостаточности, а также неэффективности тромболитической терапии).

Таблица 9. Вероятность смерти при тромбоемболии легочной артерии в ближайшие 30 сут: индекс PESI

Признак	Число баллов	
	первоначальная версия	упрощенная версия
Возраст	Значение возраста в годах	1, когда >80 лет
Мужской пол	10	Не оценивается
Злокачественное новообразование	30	1
ХСН	10	1
Хроническое заболевание легких	10	
ЧСС $\geq 110$ в минуту	20	1
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30	1
ЧДД $\geq 30$ в минуту	20	Не оценивается
Температура тела <36 °С	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом <90%	20	1
<b>Сумма баллов и вероятность смерти в ближайшие 30 сут</b>		
<b>Класс I (<math>\leq 65</math> баллов)</b> – очень низкая ожидаемая смертность (0–1,6%). <b>Класс II (66–85 баллов)</b> – низкая ожидаемая смертность (1,7–3,5%). <b>Класс III (86–105 баллов)</b> – умеренная ожидаемая смертность (3,2–7,1%). <b>Класс IV (106–125 баллов)</b> – высокая ожидаемая смертность (4,0–11,4%). <b>Класс V (&gt;125 баллов)</b> – очень высокая ожидаемая смертность (10,0–24,5%)		<b>0 баллов</b> – ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0–2,1%). <b><math>\geq 1</math> балла</b> – ожидаемая смертность 10,9% (95% ДИ 8,5–13,2%)

Для выбора необходимого метода лечения следует оценить риск смерти больного в ближайшее после эмболизации время. Для этого целесообразно использовать индекс PESI (табл. 9). О чрезвычайно высоком риске смерти свидетельствует крайне тяжелое состояние больного.

Вероятность смерти выше при наличии ряда сопутствующих заболеваний (хронических сердечной и/или дыхательной недостаточности, признаков дисфункции или перегрузки ПЖ, выявленных при ЭхоКГ или КТ, а также повышенном уровне маркеров повреждения миокарда) (рис. 1).

Шок или гипотензия	Класс III–V по индексу PESI или $\geq 1$ балла по упрощенному индексу PESI	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации	Повышенные уровни сердечных биомаркеров
<p>↓</p> <p>Систолическое АД <math>&lt; 90</math> мм рт.ст. или его снижение <math>\geq 40</math> мм рт.ст. более чем на 15 мин, не вызванное появившейся аритмией, гиповолемией или сепсисом</p>	<p>↓</p> <p>(1) ЭхоКГ: дилатация ПЖ и/или отношение диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу <math>\geq 1,0</math>,  – гипокинез свободной стенки ПЖ,  – повышенная скорость струи трикуспидальной регургитации,  – сочетание указанных признаков* или  (2) КТ (четырёхкамерная позиция): отношение диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу <math>\geq 1,0</math></p>	<p>↓</p> <p>Повреждение миокарда: сердечный тропонин выше нормального уровня или дисфункция ПЖ: МНУП <math>&gt; 100</math> пг/мл  – NT-proBNP <math>&gt; 600</math> пг/мл</p>	

Рис. 1. Оценка риска смерти в период госпитализации или в ближайшие 30 сут у больных с тромбоэмболией легочной артерии

Наличие указанных изменений необходимо рассматривать как показания к тромболитической терапии или эмболэктомии из легочных артерий. ЛЖ - левый желудочек; ПЖ - правый желудочек; МНУП - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. \* Могут иметь значение и другие признаки, в частности уменьшение систолического смещения плоскости кольца трикуспидального клапана

Современные диагностические и лечебные алгоритмы представлены на рис. 2 и 3.





Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии у больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком

КТ - компьютерная томография; ПЖ - правый желудочек; ЧПЭХО - чреспищеводная эхокардиография

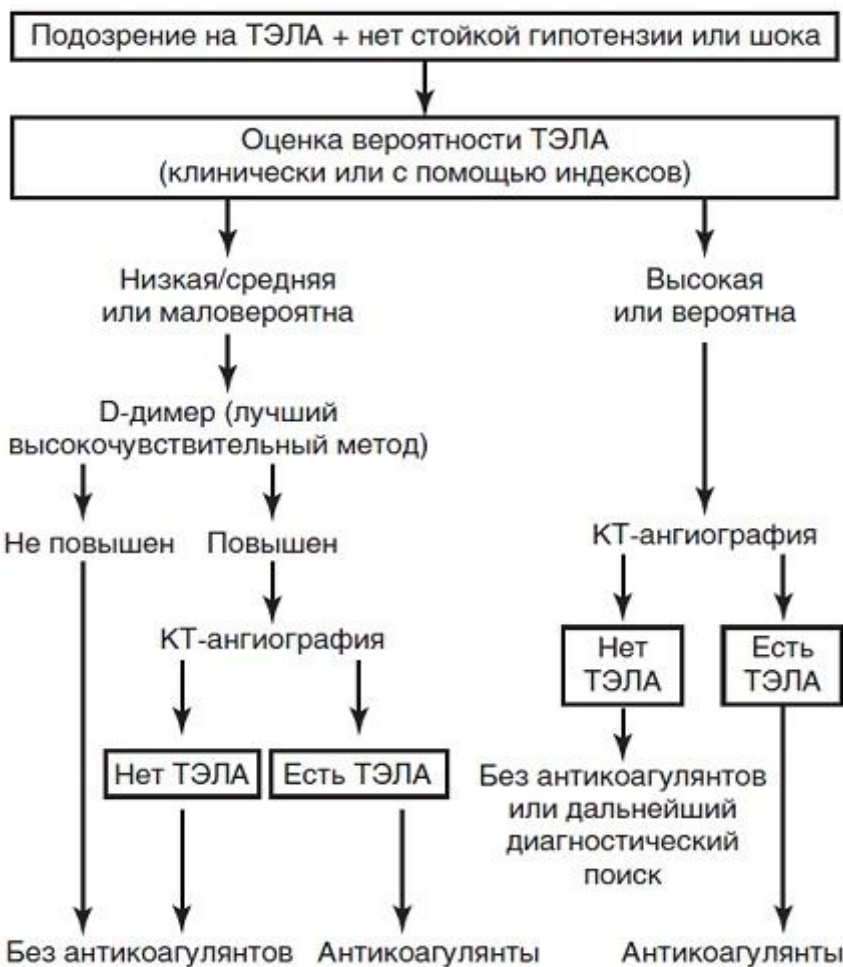


Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения тромбозмболии легочной артерии у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

При нежелательности лучевой нагрузки до проведения компьютерной томографии может быть выполнена компрессионная ультрасонография нижних конечностей, позволяющая у ряда больных избежать компьютерной томографии.

### Консервативное лечение

В большинстве случаев при немассивной легочной тромбозмболии используют гепарины различной молекулярной массы или новые оральные антикоагулянты (см. табл. 5).

### Тромболитическая терапия

Чем раньше от момента эмболизации начата тромболитическая терапия, тем она эффективней. Рассчитывать на положительный результат можно при длительности заболевания до 14 сут. Противопоказания показаны в табл. 10.

Таблица 10. Противопоказания к тромболитической терапии

**Абсолютные\*:**

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- повреждение или новообразование центральной нервной системы;
- крупная травма или повреждение головы в предшествующие 3 нед;
- операция в предшествующие 10–14 дней;
- желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц;
- известный риск кровотечения

**Относительные:**

- проходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес;
- прием АВК;
- беременность и 1 нед после родов;
- пункция сосудов, не поддающихся прижатию;
- травматичная реанимация;
- рефрактерная АГ (систолическое АД >180 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит (ИЭ);
- активная пептическая язва;
- введение стрептокиназы более 5 сут назад (если ее планируется применять повторно)

*Примечание. \* У больных с ТЭЛА, представляющей непосредственную угрозу жизни, абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные.*

- Стрептокиназа. Вводят 250 000-500 000 МЕ в течение 10-15 мин для нейтрализации естественных ингибиторов фибринолиза и антител к стрептококку, затем в дозе 100 000 МЕ/ч в течение 12-24 ч. Возможна инфузия 1 500 000 МЕ в течение 2 ч при крайне тяжелом состоянии больного или на фоне реанимационных мероприятий.
- В последующем продолжают внутривенное введение в стандартной дозе. Одновременно вводить гепарины не рекомендуется.
- Алтеплаза. Вводят внутривенно в дозе 10 мг в течение 2-5 мин, затем продолжают постоянную инфузию в дозе 90 мг в течение 2 ч. Одновременное введение гепаринов не обязательно. Тканевые активаторы плазминогена при массивной ТЭЛА и длительности заболевания более 5 сут малоэффективны.
- Урокиназа. Больным с массивной ТЭЛА и выраженными нарушениями гемодинамики показан "ускоренный" режим введения препарата (внутривенная инфузия 3 млн МЕ за 2 ч). В других случаях возможно проведение инфузии 4400 МЕ/кг за 15-20 мин с переходом на введение 4400 МЕ/кг в час в течение 12-24 ч.

В отличие от стрептокиназы алтеплаза и урокиназа не иммуногенны и могут использоваться повторно.

*Лабораторный контроль.* В процессе лечения тромболитиками необходимо как минимум дважды в сутки определять уровень фибриногена (снижение <1 г/л требует переливания СЗП), АЧТВ (стойкое удлинение времени >100 с также требует переливания СЗП), что позволит уменьшить число геморрагических осложнений.

*Последствия перенесенной тромбозмболии легочных артерий и ее ветвей*

Если тромбозы не лизируются, а подвергаются соединительнотканной трансформации, то формируется персистирующая окклюзия (полная или частичная), которая становится причиной развития хронической постэмболической ЛГ. Она возникает у 10% лиц, перенесших эмболию крупных ЛА. В случае поражения легочного ствола и его главных ветвей 4-летняя выживаемость составляет всего 20%.

Для клинической картины характерно появление прогрессирующей одышки и признаков правожелудочковой недостаточности. Отсутствие признаков перенесенной ранее ТЭЛА и клинической картины посттромботической болезни нижних конечностей не исключает хронической постэмболической ЛГ. Окончательная верификация диагноза возможна только с помощью ангиопульмонографии, контрастной КТ.

Добиться снижения уровня ЛГ можно медикаментозно либо путем хирургического вмешательства - тромбинтимиэктомии. Она технически выполнима в случаях постэмболической окклюзии центральных ЛА, существующей не более 3 лет, с уровнем легочно-артериального давления в пределах 51-100 мм рт.ст. и относительно сохранной функцией миокарда ПЖ.

*\* Глава из книги "Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание" / под ред. Е. В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп.*

*Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 816 с. : ил. ISBN 978-5-9704-5397-1*

*Источник: Журнал "Кардиология: новости, мнения, обучение" №3-4, 2020*

Ссылка на оригинал: [https://cardiology-journal.ru/ru/jarticles\\_cardio/346.html?SSr=570134641c10ffffff27c\\_07e507100a3928-d63](https://cardiology-journal.ru/ru/jarticles_cardio/346.html?SSr=570134641c10ffffff27c_07e507100a3928-d63)