

А.Л.ВЕРТКИН, д.м.н., профессор, И.С.РОДЮКОВА, к.м.н., доцент,
Е.А.ПРОХОРОВИЧ, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

«Молчащая эпидемия»:

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

«Молчащая эпидемия» — тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) вызывает, как и прежде, живой интерес клиницистов. Частота возникновения ТЭЛА составляет от 0,5 до 2,08 на каждую 1000 человек. Однако более 90% смертельных исходов наблюдаются у пациентов, не получавших этого лечения из-за отсутствия диагноза или подозрения на ТЭЛА. В статье особое внимание уделяется экспресс-методам диагностики ТЭЛА, т.к. известный «золотой стандарт» выявления этого заболевания является дорогостоящим и недоступным в большинстве медицинских учреждений, а простые методы малоспецифичны и не всегда позволяют поставить правильный диагноз.

Ключевые слова: ТЭЛА, тропонины, гипотония, эпидемия, Д-димер, экспресс-диагностика

В век высоких технологий, кажется, уже нет места неизученным проблемам в диагностике и лечении болезней сердца и сосудов. Однако среди всей палитры сердечно-сосудистых заболеваний остается «молчащая» эпидемия — тромбоз легочной артерии (ТЭЛА).

По разным данным, частота возникновения ТЭЛА составляет от 0,5 (Torbicki A., van Beek E. J. R., 2000) до 2,08 (M.Nordstorn, B.Lindblad, 1998) на каждую 1000 человек. В США ежегодно регистрируется до 650 000 случаев ТЭЛА (AMA). Результаты российской части международного регистра ENDORSE показали, что факторы риска венозных тромбозов и ТЭЛА выявлены у 52% хирургических и 39,7% терапевтических больных, госпитализированных в стационары соответствующего профиля. По данным Фрамингемского исследования, ТЭЛА как непосредственная причина смерти составляет 15,6% от всей внутригоспитальной летальности, причем на хирургических больных приходится 18%, а 82% составляли больные с терапевтической патологией. Похожие данные были получены в проспективных когортных исследованиях, в которых смертность от острой легочной эмболии составила 7—11%, а массивное эмболическое поражение легочных артерий прижизненно не диагностировалось у 40—70% пациентов.

Проблема состоит в том, что только небольшая часть пациентов, умерших от ТЭЛА (менее 10%), принимает антитромботические препараты, а более 90% смертельных исходов наблюдаются у пациен-

тов, не получавших этого лечения из-за отсутствия диагноза или подозрения на ТЭЛА. Так, по данным клинико-морфологического анализа причин летальных исходов, более 15% смертельных осложнений в многопрофильном стационаре составляет именно ТЭЛА (Верткин А.Л., Заратьянц О.В., 2005), являясь в то же время наиболее частой причиной расхождения диагнозов (у каждого пятого умершего пациента). Таким образом, получается, что судьба пациента зависит только от своевременной, быстрой диагностики и адекватного лечения.

Что известно о ТЭЛА в настоящее время? Прежде всего — это закрытие просвета основного ствола или ветвей легочной артерии эмболом (тромбом), приводящее к резкому снижению кровотока в легких и развитию острой, в ряде случаев жизнеугрожающей, но потенциально обратимой недостаточности правого желудочка.

Патогенетические механизмы тромбообразования первым описал Рудольф Вирхов, его знаменитая «триада» включает:

- Локальное повреждение эндотелия.
- Повышение свертываемости крови.
- Локальное замедление кровотока.

Среди генетически обусловленных причин гиперкоагуляции самая частая — лейденская мутация, приводящая к появлению фактора свертывания V, устойчивого к протеину C (естественному антикоагулянту). Это точечная миссенс-мутация, представляющая собой замену гуанина на аденин в кодоне 1691 и приводящая к замене аргинина на глутамин в положении 506. В ходе клинического испытания «Исследование здоровья врачей» лейденская мутация была обнаружена примерно у 3% американских врачей-мужчин. У тех, у кого впоследствии развился



Вирхов, Рудольф Людвиг Карл (1821—1902). Великий немецкий ученый и политический деятель второй половины XIX столетия, врач, патологоанатом, гистолог, физиолог, основоположник клеточной теории в биологии и медицине, теории клеточной патологии в медицине; был известен также как археолог, антрополог и палеонтолог. Является основателем архива патологической анатомии, физиологии и клинической медицины, известного под названием «Вирховский архив» (Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medizin). Самые яркие высказывания: «Практическая медицина — это примененная теоретическая медицина»; «Omnis cellula e cellula» (клетка происходит только от клетки). Он всегда выдвигал необходимость для патологоанатома быть в тесном контакте с клиникой, образно сформулировав это требование следующим образом: «Патологоанатом в своем материале вместо смерти должен видеть жизнь».

Рисунок 1. Тромбоэмболия легочной артерии на аутопсии



тромбоз глубоких вен, лейденская мутация встречалась в 3 раза чаще. После отмены антикоагулянтов (минимальная длительность курса — 3 месяца) у лиц с этой мутацией гораздо чаще возникали повторные тромбозы.

Более редкими причинами наследственной предрасположенности к повышенной свертываемости крови является дефицит протеина С, протеина S и анти-тромбина III, нарушения образования и активации плазминогена (рис. 1).

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Главным патогенетическим фактором является окклюзия ветвей легочной артерии, приводящая к нарушению кровотока, вазоконстрикции и повышению давления в малом круге кровообращения, гипоксии, перегрузке и повреждению миокарда правого желудочка. При массивном тромбозе долевых легочных артерий развивается картина кардиогенного шока (рис. 2).

ТЭЛА как непосредственная причина смерти составляет 15,6% от всей внутригоспитальной летальности, причем на хирургических больных приходится 18%, а 82% составляли больные с терапевтической патологией.

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА (OR=ODDS RATIO, ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ)

1. Высокое прогностическое значение (OR > 10):

- перелом бедра или голени;
- замена бедренного или коленного сустава;
- большие хирургические операции, травмы;
- повреждение спинного мозга.

2. Умеренное прогностическое значение (OR — 2—9):

- артроскопические операции на коленном суставе;
- центральные венозные катетеры;
- химиотерапия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая легочная недостаточность;
- заместительная гормональная терапия;
- онкологические заболевания;
- оральная контрацепция;
- ОНМК с развитием паралича;
- беременность/ послеродовый период;

■ ВТЭ в анамнезе;

■ тромбофилия.

2. Низкое прогностическое значение (OR < 2):

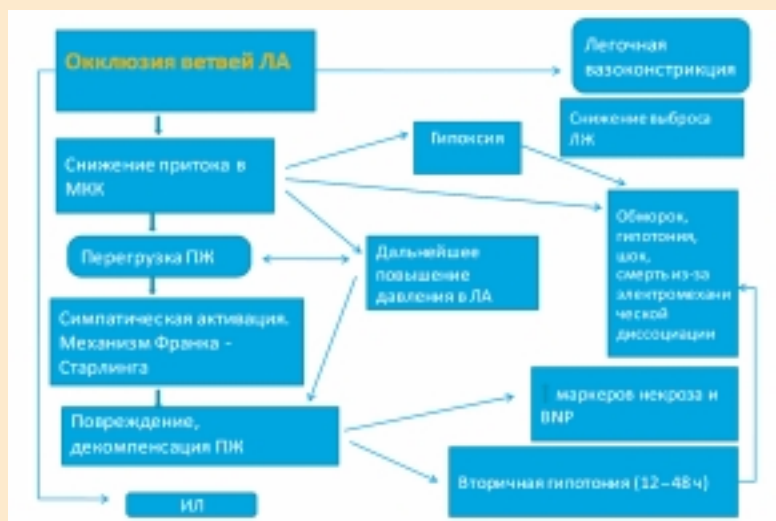
- постельный режим > 3 дней;
- длительное сидячее положение (поездка в автомобиле, путешествие в самолете);
- возраст;
- лапароскопические операции;
- ожирение;
- беременность/дородовый период;
- варикозные вены.

ДИАГНОСТИКА

Симптомов, специфичных для ТЭЛА, не существует, поэтому этот диагноз в определенной мере является «диагнозом исключения». При первом контакте с пациентом врач должен выявить основные симптомы/синдромы, обуславливающие тяжесть состояния, исключить с определенной долей вероятности синдромосходные заболевания и состояния. Выявление факторов риска венозного тромбоза и их количественная оценка существенно облегчают решение этой задачи. Если врач решит, что диагноз ТЭЛА более вероятен, чем какой-либо другой, он должен определить тяжесть состояния больного, т.е. определить риск смертельного исхода. Решение этих двух задач (диагноз и оценка тяжести состояния пациента) и определяет дальнейшую тактику врача — решение вопроса о необходимости госпитализации и сортировки; лечебные мероприятия.

Алгоритм действий врача при первом контакте с пациентом:

Рисунок 2. Схема патогенеза ТЭЛА



- оценить вероятность наличия ТЭЛА;
- оценить риск смерти, связанной с ТЭЛА;
- рекомендуется использовать следующие диагностические индексы: Wells или Geneva (табл. 2, 3).

Клиническая картина ТЭЛА. Специфических симптомов для диагностики ТЭЛА не существует, поэтому ее называют «маской» многих болезней. Ниже представлена частота встречаемости различных симптомов:

- нарушение дыхания — 80%;
- одышка ≥ 20 уд/мин — 70%;
- плевральная боль — 52%;
- загрудинная боль — 12%;
- кашель — 20%;
- обморок — 19%;
- кровохарканье — 11%;
- тахикардия > 100 уд/мин — 26%;
- признаки тромбоза глубоких вен — 15%;
- цианоз — 11%;
- лихорадка $> 38,5^{\circ}\text{C}$ — 7%.

В 25—50% случаев при ТЭЛА развивается инфарктная пневмония. При этом на 2—3 день заболевания появляются:

- кашель;
- кровохарканье;
- повышение температуры тела;
- мелкопузырчатые звонкие хрипы;
- бронхиальное дыхание;
- плевральная боль;
- шум трения плевры.

Наиболее частой причиной обращения пациента к врачу и наиболее частым симптомом при ТЭЛА являются нарушения дыхания и одышка. Однако этот симптом характерен для многих заболеваний: острой и хронической сердечной недостаточности, хронических заболеваний легких (хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, пневмонии, злокачественных поражений легких), реже является эквивалентом острого коронарного синдрома (в основном у лиц пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом, женщин), анемии и др. Еще в 1928 г. А.М.Левин и Д.Д.Плетнев подчеркивали неоднозначность и многогранность симптома одышки.

Критериями неблагоприятного прогноза при ТЭЛА, помимо клинических симптомов, являются: шок, артериальная гипотония, измененные показатели инструментальных исследований и биохимические маркеры повреждения миокарда — сердечные тропонины I или T (табл. 1).

В зависимости от оценки вероятности по различным шкалам строится дальнейший ход обследования пациента с подозрением на ТЭЛА.

■ Решение двух задач: установление диагноза и оценка тяжести состояния пациента определяют дальнейшую тактику врача — решение вопроса о необходимости госпитализации и тактике лечения.

В данной статье особое внимание мы хотели бы уделить именно экспресс-методам диагностики ТЭЛА, т.к. известный «золотой стандарт» выявления этого заболевания (ангиография легких, вентилиционно-перфузионная томография, компрессионная ультрасонография и компьютерная томографическая венография) является дорогостоящим и недоступным в большинстве медицинских учреждений, а простые методы (ЭКГ, рентгенография) малоспецифичны и не всегда позволяют поставить правильный диагноз.

Одним из простых и эффективных диагностических тестов является определение маркеров фибринолиза, а именно Д-димера (D-dimer).

Д-димер является мельчайшим продуктом распада фибрина вследствие лизиса тромба плазмином. Впервые

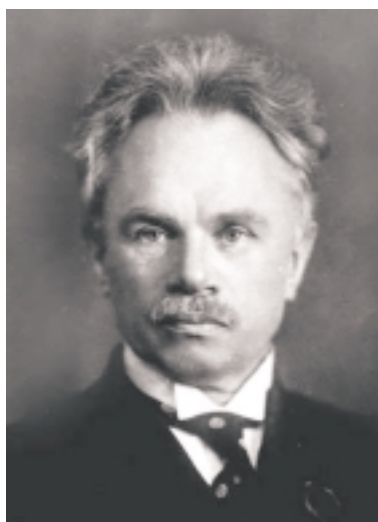
уникальные моноклональные антитела к Д-димеру DD 3B6/22 были выделены в 1984 г. (Agen), запатентованы и в настоящее время широко используются для диагностики тромбозов.

Этот метод исследования позволяет на 99,8% отвергнуть диагноз ТЭЛА и других тромбозов, т.е. является отрицательным прогностическим тестом. Так, использование только претестовой вероятности ТЭЛА и определение Д-

димера позволяет исключить проведение дорогостоящего обследования более чем в 30% случаев (ten Cate-Hoek A.J., Prins M.H., 2005). Последние исследования показали значимость определения Д-димера в качестве контроля за проводимой антикоагулянтной терапией и ее эффективности (исследование PRO-LONG). Так, высокий уровень этого маркера коррелировал с частотой ретромбозов после перенесенных ТГВ/ТЭЛА у пациентов, получавших антагонисты витамина К.

В то же время определение данного маркера обладает низкой специфичностью и не может служить подтверждением диагноза, т.к. повышение уровня Д-димера может быть при любых состояниях, сопровождающихся повышением тромбообразования: беременности, онкологических заболеваниях, обширных ожогах, травмах, сепсисе, тяжелой сердечной недостаточности, заболеваниях печени, ДВС-синдроме, послеоперационном периоде у хирургических больных.

Таким образом, являясь отрицательным маркером, Д-димер позволяет отвергнуть диагноз ТЭЛА либо продолжить обследование и применить другие



Д.Д.Плетнев («Основы клинической диагностики», под ред. А.М.Левина и Д.Д.Плетнева. — 1928, Ленинград). «Дать точное определение понятию одышка затруднительно. Затруднительно потому, что здесь одновременно смешаны двоякого рода явления: объективные и субъективные. В одних случаях больной жалуется на одышку, между тем как врач не находит никаких симптомов ее, за исключением жалоб пациента и обратно. Могут быть налицо объективные симптомы одышки (учащение или урежение и углубление дыхания, цианоз), в то время как больной не жалуется на одышку».

Таблица 1. Оценка риска высокой летальности

Риск ранней смерти, обусловленный ТЭЛА	Маркеры риска:			Лечение
	шок или гипотензия	МД ПЖ	повреждение миокарда	
Высокий (>15%)	+	+	+	ТЛТ или эмболизация
Средний (3—15%)	—	+	+	Госпитализация
		+	—	
		—	+	
Низкий (<1%)	—	—	—	Ранняя выписка или домашнее лечение

Таблица 2. Оценка вероятности ТЭЛА по шкале Wells (Wells P.S., 2000)

Клиническая характеристика	Баллы
Клинические признаки и симптомы ТГВ (отек ноги и боль при пальпации глубоких вен)	3,0
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	3,0
Частота сердечных сокращений более 100 в минуту	1,5
Имобилизация или хирургическая операция в течение предшествующих 4 недель	1,5
Предшествовавшие ТГВ/ТЭЛА	1,5
Проявление кровохарканья	1,0
Злокачественная опухоль (лечение в настоящее время, предшествующее лечение на протяжении 6 последних месяцев или паллиатив)	1,0

Интерпретация результатов шкалы Wells:

Трехуровневая: низкая вероятность 2,0; средняя вероятность 2,0—6,0; высокая вероятность 6,0. Двухуровневая: ТЭЛА маловероятна (0—4); ТЭЛА высоковероятна (>4)

Таблица 3. Оценка вероятности ТЭЛА по шкале Geneva (G. le Gal et al., 2006)

Клиническая характеристика	Баллы
Возраст >65 лет	1
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	3
Операция или перелом в течение 1 месяца	2
Онкозаболевание	2
Односторонняя боль в нижней конечности	3
Кровохарканье	2
ЧСС 75—94 уд/мин	3
ЧСС >95 уд/мин	5
Боль в ноге при пальпации и односторонний отек	4

Интерпретация результатов шкалы Geneva:

низкая вероятность — 0—3; средняя вероятность — 4—10; высокая вероятность — 11.

методы при высокой вероятности ТЭЛА (класс доказательности III-C).

Наиболее точным, быстрым и удобным методом определения уровня Д-димера является качественный тест Clearview Simplify D-dimer (рис. 3).

Система Clearview основана на иммунохроматографическом качественном методе определения Д-димера в цельной крови или плазме. Конъюгат моноклональных мышиных антител с золотом специфически связывается с содержащимися Д-димер-молекулами в образце крови пациента, и формируется комплекс — «антитело — золото — Д-димер». Комплекс «антитело — золото — Д-димер» мигрирует через мембрану в водную фазу, где захватывается и концентрируется в тестовой зоне, что приводит к появлению в тестовой зоне красной (или розовой) линии. Если концентрации Д-димера не превышают максимальное значение нормы, то захваченный конъюгат золота продолжает двигаться до конца полоски, где связывается с моноклональными мышиными антителами в зоне процедурного контроля (ПК). Появление розовой или красной линии ПК указывает на правильную работу теста.

Проведение тестирования на Д-димер — несложная процедура, состоящая из нескольких последовательных действий (рис. 4).

Тест не требует специальных условий хранения, может быть использован на раз-

■ Одним из простых и эффективных диагностических тестов является определение маркеров фибринолиза, а именно Д-димера (D-dimer).

личных этапах оказания медицинской помощи (в поликлинике, на скорой медицинской помощи, в стационаре). Крайне важным для любой диагностики является показатель чувствительности и специфичности теста, а также соответствия показателям центральных анализаторов. Что касается теста Clearview D-dimer, то проведенные исследования показывают высокую корреляцию метода с количественными методиками (табл. 4).

В ряде случаев необходим количественный тест для определения динамики

Рисунок 3. Качественный тест на Д-димер



Таблица 4. Сравнительная характеристика качественных и количественных методов определения Д-димера

Анализ	Чувствительность	Специфичность	Приведенное значение
Упрощенный качественный тест для диагностики Д-димера компании Ckearview	100% (92,5—100%)*	47,9% (43,3—52,6%)*	100% (98,4—100%)*
Новый тест для диагностики Д-димера компании bioMerieux Vidax	100% (92,5—100%)*	48,8% (44,1—53,4%)*	100% (98,4—100%)*
Набор STA Liatest D-Di компании Diagnostica Stago	100% (92,5—100%)*	47,5% (42,7—52,3%)*	100% (98,2—100%)*

* = 95%, доверительный интервал.

уровня Д-димера, в частности для оценки эффективности терапевтического лечения у беременных женщин, у пациентов в послеоперационном периоде. В данном случае может быть использован иммунофлюоресцентный метод определения уровня Д-димера с помощью прибора Triage, отличающегося высокой корреляцией с методом ELISE (92—97%), широким диапазоном значений (100—5000 нг/л), быстрым получением результата (15 минут). Прибор Triage портативен и используется для диагностики point-of-care (POC — диагностика у постели больного). В трудных случаях при неясной причине одышки и разноплановой клинике можно использовать комбинированный мультимаркерный тест SOB (Triage® Profiler Shortness of Breath Panel), вклю-

Рисунок 4.

Шаг 1. Взятие крови, нанесение на кассету



1 капля кровяной крови (35 мкл, набранная кровью из вены или пикающей иглой) или 20 мкл плазмы

Шаг 2. Добавление буфера



2 капли буферного раствора

Шаг 3. Оценка результата



Результаты считываются по истечении 10 минут

Рисунок 5. Количественный метод определения Д-димера (система Triage)



чающий тропонин, миоглобин, КФК-МВ, BNP, Д-димер (рис. 5).

Таким образом, в настоящее время врач, обладая знаниями по распространенности, оценке факторов риска развития и прогноза ТЭЛА, имеет возможность определить специфические маркеры, позволяющие определить вер-

ную стратегию на всех этапах оказания медицинской помощи. В то же время несомненно, что маркеры не могут использоваться в отрыве от клинической практики и должны определять тактику ведения пациента.



ЛИТЕРАТУРА

1. Feied C. Pulmonary embolism. Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic490.htm>. Accessed April 11, 2007.
2. Dempfle C.E., Zips S., Ergul H., Heene D.L. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 671–678.
3. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 589–602.
4. Lee-Lewandrowski E., Van Cott E.M. Evaluation of the Biosite Triage quantitative whole blood D-dimer assay and comparison with the bioMerieux VIDAS® D-dimer exclusion test: validation and utility for use in the central laboratory and at the point of care. *Point of Care.* 2005; 4: 133–137.
5. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. Writing Group for the Christopher Study Investigators. *JAMA.* Jan. 11, 2006; 295: 172–179.
6. M.S.Runyon, D.M.Beam, M.C.King, E.H.Lipford and J.A.Kline *Emerg. Med. J.* 2008; 25: 70–75
7. ten Cate-Hoek A.J., Prins M.H. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2465–2470.13.
8. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059–1071.14.
9. Wells P.S., Anderson D. et al. Derivation of a simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416–20.
10. Torbicki A. et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2008; 29: 2276–2315.

