

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин*^{1,2}, И.В. Канишева¹,
Д.В. Борт¹, А.Н. Загоруйко¹

¹— ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

РОЛЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

N.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin*^{1,2}, I.V. Kanisheva¹,
D.V. Bort¹, A.N. Zagorujko¹

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF INTERVENTIONAL METHODS IN TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM

Резюме

Представленный обзор посвящен современным интервенционным методам лечения острой легочной эмболии. В статье даётся обоснование применения катетерных методик, подробно изложены принципы отбора пациентов, и стратификация риска с учётом оценки массивности тромбоземболического события, степени риска острой легочной эмболии, оценки риска кровотечений и индивидуальных особенностей пациентов. Обзор содержит современную классификацию легочной эмболии на основе оценки риска 30-дневной смертности и расчет прогноза заболевания по традиционной и упрощенной шкале Pulmonary Embolism Severity Index. Особое внимание уделено собственно интервенционным методикам, в частности катетер-управляемому тромболитису, реолитической тромбэктомии, фрагментации и аспирации тромбов. Приводятся результаты исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности использования эндоваскулярных методов у больных легочной эмболией. Подчеркивается важность дальнейшего изучения различных клинических аспектов при использовании указанных методов для получения всесторонней информации при лечении этого грозного заболевания, ассоциирующегося с существенной инвалидизацией и смертности больных.

Ключевые слова: легочная эмболия, тромбоземболия легочной артерии, лечение, стратификация риска, отбор пациентов, интервенционные методы, катетерные методики, катетер-управляемый тромболитис, ультразвук, эндоваскулярное лечение

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Борт Д.В., Загоруйко А.Н. РОЛЬ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 346-360. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-346-360

Abstract

The presented review concerns to current interventional methods of acute pulmonary embolism treatment. The article provides a rationale for catheter approaches, detailed description of patient selection and risk stratification including an estimation of thromboembolic burden, risk degree of acute pulmonary embolism, bleeding risk assessment, and patient-specific considerations. The review contains the up-to-date classification of pulmonary embolism on the basis of 30-day mortality assessment and estimation of disease outcome according to the conventional and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. A special attention is paid to interventional methods peculiarly, in particular to catheter directed thrombolysis, rheolytic thrombectomy, thrombus fragmentation and aspiration. The results of studies concerning efficiency and safety of endovascular methods in treatment of pulmonary embolism patients are reported. It was emphasized importance of further investigation of various clinical aspects using these methods for obtaining of comprehensive information about treatment of the dangerous disease associated with significant morbidity and mortality.

Key words: pulmonary embolism, thromboembolism of pulmonary artery, treatment, risk stratification, patient selection, interventional methods, catheter approaches, catheter directed thrombolysis, ultrasound, endovascular treatment

For citation: Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., Bort D.V., Zagorujko A.N. THE ROLE OF INTERVENTIONAL METHODS IN TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 346-360. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-346-360

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-346-360

*Контакты/Contacts. E-mail: taradin@inbox.ru

tPA — тканевой активатор плазминогена, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, КТ — компьютерная томография, КУТ — катетер-управляемый тромболитис, ЛА — легочная артерия, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СВ — сердечный выброс, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является тяжелой и распространенной патологией и включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), легочную эмболию (ЛЭ) или их сочетание [1, 2]. Ежегодная заболеваемость ВТЭ составляет 100-200 на 100 тыс. населения [3]. ВТЭ в мировом масштабе оценивается примерно 10 млн. случаев в год и ассоциируется с существенной инвалидизацией и смертностью [4].

Реальное число смертей в результате ЛЭ сложно определить, так как гораздо чаще внезапную смерть пациента относят к исходу кардиального заболевания, чем тромбоэмболического события. В США ежегодно диагностируется до 600 тыс. случаев ВТЭ и примерно 100 тыс. смертельных случаев, обусловленных этими состояниями [5]. В Европе из 317 тыс. зарегистрированных смертей в 2004 г. в результате ЛЭ только в 7% случаев диагноз был установлен при жизни пациента [3]. При этом из общего числа трагедий в 34 % случаев заболевание развивалось как внезапная ЛЭ, а в 59% случаев смерть наступала в результате ЛЭ, не диагностированной в течение жизни. За последние три десятилетия общее понимание ВТЭ существенно улучшилось, но лечебная парадигма претерпела лишь незначительные изменения по сравнению с другими распространенными заболеваниями, которые ассоциируются с высокой смертностью (например, злокачественные, сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда и инсульт) [6]. Усилия ученых и практических врачей, занимающихся лечением уже наступившей ЛЭ, направлены на применение высокоточных методов, позволяющих удалить тромб из системы легочной циркуляции, с минимальным риском перипроцедуральных осложнений, что сопровождается, как правило, разительным улучшением состояния больного и уменьшением риска неблагоприятных исходов [7]. Целью этого обзора явилось обсуждение интервенционных подходов в ведении больных с ЛЭ, включая применение катетер-управляемого тромболитиса (КУТ), а также современных методов фрагментации, аспирации и удаления тромбов из артериального русла лёгких с помощью специализированных катетерных систем.

Обоснование применения интервенционных подходов

Побочные эффекты системного тромболитиса, а также его неэффективность явились основанием для изучения возможностей удаления тромба с помощью катетера в качестве альтернативного тера-

певтического варианта [8, 9]. Использование катетерных технологий направлено на то, чтобы уменьшить некоторый риск геморрагических осложнений, связанный с системной доставкой тромболитических средств различными путями [10]. С одной стороны, необходимый препарат, поступающий прямо в тромб или даже за его пределы, может позволить снизить как дозировку фибринолитика, так и опосредованный им системный геморрагический эффект [6]. С другой стороны, применение вспомогательных методов тромбэктомии уменьшает общее время лечения, а также суммарную дозировку препаратов. Из преимуществ инвазивных методов следует выделить возможность катетеров непосредственно определять давление в легочной артерии (ЛА), сердечный выброс (СВ) и другие параметры гемодинамики, позволяя мониторировать гемодинамический ответ на проводимую терапию. И наконец, тромбэктомия, выполняемая на основе катетерных методов, может быть иногда единственным доступным выбором у больных с жизнеугрожающей ЛЭ, которые не могут рассчитывать ни на хирургическую эмболектомию, ни на системный тромболитис [11]. Стремительно эволюционирующая база доказательств заставляет искать лучшее понимание, в какое время и при каких условиях различные инвазивные подходы докажут свою пользу при лечении таких тяжёлых пациентов [6].

Лечение, основанное на катетерных методах, нацелено на быстрое уменьшение обструкции и восстановление пульмонального кровотока, что приводит к улучшению СВ и переводу гемодинамического состояния пациента из нестабильного в стабильное [2, 7, 11-13]. При этом, введение фибринолитиков можно прекратить или уменьшить их дозировки. Существует несколько подходов, основанных на катетерной технологии (табл. 1) [1, 12]:

- Катетер-управляемый тромболитис, включая ультразвуковое воздействие;
- Фрагментацию тромба с помощью катетера пигтейл или баллонного катетера;
- Реолитическая тромбэктомия с помощью гидродинамического катетера;
- Аспирационная тромбэктомия;
- Ротационная тромбэктомия.

За последние два десятилетия разработаны перспективные методы эндоваскулярного лечения с целью уменьшения острой и хронической инвалидизации вследствие ВТЭ [14, 15]. Однако, для эффективного применения эндоваскулярной терапии необходим тщательный отбор пациентов, что включает оценку тяжести состояния, риск кровотечения, особенности применяемой методики и индивидуальные особенности пациента.

Таблица 1. Методы лечения острой легочной эмболии, основанные на катетерной технологии
Table 1. Catheter-based therapies of acute pulmonary embolism

Устройство/ Device	Размер, мм (по Французской шкале)/ Size, mm (French scale)	Механизм действия/ Mechanism of action
Катетер по типу пигтейл*/ Pigtail catheter	2-2,67 (F6-8)	Фрагментация/ Fragmentation
Периферический баллон/ Peripheral balloon	5-10 мм	Фрагментация/ Fragmentation
Катетер-управляемый тромболитический/ Catheter-directed fibrinolysis	1,33-2 (F4-6)	Прямое введение тромболитического средства/ Direct infusion of fibrinolytic agent
Катетер-управляемый тромболитический, усиленный УЗ/ Ultrasound-accelerated thrombolysis	2 (F6)	Прямое введение тромболитического средства плюс воздействие УЗ для разрыхления сгустка*/ Direct infusion of fibrinolytic agent plus, ultrasound for clot separation. Currently the only catheter-based therapy FDA-approved for PE treatment*
Направляющий катетер/ Guide catheter	2-3,33 (F6-10)	Ручная аспирация/ Manual aspiration
Pronto XI катетер/ Pronto XI catheter	2-4,67 (F6-14)	Ручная аспирация/ Manual aspiration
Penumbra Indigo/ Penumbra Indigo system	2-2,67 (F6-8)	Аспирация с помощью насоса/ Suction pump aspiration
Inari FlowTriever	Проводник/ sheath 7,33(F22)	Разрыхление, ретракция и аспирация сгустка/ Disruption, retraction, and aspiration of clot
AngioVac	проводник 8,67(F26) и катетер 6(18)/ F-26 sheath and F-18 cannula	Аспирация большого объема с возвратом в циркуляцию отфильтрованной крови с помощью центрифужного насоса/ Large-volume aspiration with return of filtered blood utilizing a centrifugal pump

Примечания: * — пигтейл от англ. «pigtail» — свиной хвостик; УЗ — ультразвук; # — на сегодняшний день единственный метод, получивший одобрение Food Drug Administration (США)

Note: FDA — Food and Drug Administration (US); PE — pulmonary embolism

Отбор пациентов и стратификация риска

Тщательный отбор пациентов является фундаментальным этапом при использовании индивидуально подобранной эндоваскулярной методики в клинической практике. При решении применения эндоваскулярного подхода необходимо учитывать три ключевых положения: 1) тяжесть и остроту заболевания; 2) вероятность серьезного кровотечения; и 3) индивидуальные особенности пациента.

Клиническая классификация тяжести легочной эмболии

Оценка массивности ЛЭ или степени риска смертности при этом событии является решающим этапом в определении принципов и этапов лечебной стратегии [16]. Клиническая классификация тяжести эпизода ЛЭ основана на рассчитанном риске ранней (до 30 дн.) смертности, обусловленной тромбоэмболическим событием [1]. Это распределение (или стратификация), которое имеет важное значение как в диагностическом, так и в терапевтическом подходах, основано на оценке клинического статуса больного в момент презентации события [17]. Состояние ЛЭ высокого риска предполагается или подтверждается при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии, а ЛЭ невысокого риска (промежуточного или низкого) — при их отсутствии (Табл. 2) [1].

Наподобие вышеприведенной классификации, основанной на оценке риска смертности, используется

также разделение ЛЭ на массивную, субмассивную и немассивную [8, 13]. При этом массивная ЛЭ протекает с гемодинамическими нарушениями (артериальная гипотензия или необходимость в инотропной поддержке); субмассивная — с дисфункцией правого желудочка (ПЖ), определяемой с помощью эхокардиографии, компьютерной томографии (КТ) или повышенных кардиальных биомаркеров, и немассивная или низкого риска, т.е. ЛЭ без доказательств дисфункции ПЖ или гемодинамической недостаточности [12]. Во многих исследованиях показано, что ЛЭ, сопровождаемая гемодинамическими нарушениями, ассоциируется с худшим исходом заболевания. Международный Совместный Реестр ЛЭ (ICOPER), изучивший исходы 2110 больных с установленной ЛЭ, продемонстрировал 90-дневную смертность на уровне 58,3% у пациентов с массивной ЛЭ по сравнению с 15,1% при субмассивной ЛЭ [18].

Сравнимые выводы были получены в Германии при изучении регистра ЛЭ MAPPET (Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry), состоявшего из 1001 больного с острой ЛЭ [19]. Уровень внутригоспитальной смертности составил 8,1% для гемодинамически стабильных больных в сравнении с 25% для тех, у кого заболевание проявлялось кардиогенным шоком и 65% для лиц, требовавших мероприятия по сердечно-лёгочной реанимации.

Такие термины, как «массивная», «субмассивная» и «немассивная» эмболия, несмотря на их широкое использование в специализированной литературе, по мнению многих ученых, достаточно нечёткие, вариативны в трактовке, что приводит в итоге к дву-

Таблица 2. Классификация пациентов с острой легочной эмболией, основанная на риске ранней смертности
Table 2. Classification of patients with acute pulmonary embolism based on early mortality risk

Ранний риск смертности/ Early mortality risk	Параметры риска и расчёт/ Risk parameters and scores			
	Шок или гипотензия/ Shock or hypotension	Класс III-V по PESI или sPESI > 1/ PESI class III-V sPESI > 1	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации/ Signs of RV dysfunction on an imaging test	Лабораторные кардиальные маркеры/ Cardiac laboratory biomarkers
Высокий/High	+	(+)	+	(+)
Промежуточно-/ Intermediate-	высокий/ high	-	+	Оба позитивные/ Both positive
	низкий/ low	-	+	Один позитивный или оба негативные/ Either one (or none) positive
Низкий	-	-	Желательно определение; если проведено — оба негативные/ Assessment optional; if assessed, both negative	

Примечание: PESI (Pulmonary embolism severity index) — индекс тяжести легочной эмболии; sPESI (≥ 1 point(s)) означает высокий риск смертности в течение 30 дн; ПЖ — правый желудочек;

Note: PESI — Pulmonary embolism severity index; sPESI — ≥ 1 point(s) indicate high 30-day mortality risk; RV — right ventricle

Таблица 3. Оригинальная и упрощенная версия PESI
Table 3. Original and simplified PESI

Параметр/ Parameter	Оригинальная версия/ Original version	Упрощенная версия/ Simplified version
Возраст/ Age	Возраст в годах/ Age in years	1 балл (если возраст >80 лет)/ 1 point (if age >80 years)
Мужской пол/Male sex	+10	-
Злокачественное новообразование/ Cancer	+30	1 балл/1 point
ХСН/ Chronic heart failure	+10	1 балл/1 point
ХЗЛ/ Chronic pulmonary disease	+10	1 балл/1 point
ЧСС ≥ 110 уд/мин/ Pulse rate ≥ 110 b.p.m.	+20	1 балл/1 point
САД <100 мм/ Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30	1 балл/1 point
ЧДД >30 движ/мин/ Respiratory rate >30 breaths per minute	+20	-
Температура <36° C/ Temperature <36° C	+20	-
Нарушение ментального статуса/ Altered mental status	+60	-
Нарушение сатурации Hb <90%/ Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20	1 балл/1 point
Категория риска/ Risk strata*		
	Класс I: ≤ 65 баллов очень низкая 30-дневная смертность (0-1,6%) Класс II: низкий риск смертности (1,7-3,5%)/ Class I: ≤65 points very low 30-day mortality risk (0-1.6%) Class II: 66-85 points low mortality risk (1.7-3.5%)	0 баллов = 30-дневный риск смертности 1,0% (95% ДИ 0,0%-2,1%)/ 0 points = 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0%-2.1%)
	Класс III: 86-105 баллов умеренный риск смертности (3,2-7,1%) Класс IV: 106-125 баллов высокий риск смертности (4,0-11,4%) Класс V: >125 баллов очень высокий риск смертности (10,0-24,5%)/ Class III: 86-105 points moderate mortality risk (3.2-7.1%) Class IV: 106-125 points high mortality risk (4.0-11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0-24.5%)	≥1 балл(ов) = 30-дневный риск смертности 10,9% (95% ДИ 8,5%-13,2%)/ ≥1 point(s) = 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5%-13.2%)

Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХЗЛ — хроническое заболевание лёгких; ЧСС — частота сердечных сокращений;

ЧДД — частота дыхательных движений; Hb — гемоглобин; ДИ — доверительный интервал

Note: * — based on the sum of points; b.p.m. = beats per minute; PESI = Pulmonary embolism severity index; CI = confidence interval

смысленности (запутанности) оценки самого понятия [8]. С другой стороны, хотя и кажется привлекательным стратифицировать варианты ЛЭ на основе абсолютной частоты осложнений, в частности смертности, такой подход осложнен нередкой сопутствующей патологией [20]. Например, немассивная ЛЭ может ассоциироваться с высоким риском осложнений у больного с многочисленными сопутствующими заболеваниями [21], такими как обструктивная болезнь лёгких или застойная сердечная недостаточность. Массивная ЛЭ традиционно определяется на основе ангиографического масштаба поражения эмболом с использованием индекса Миллера [22], но это определение ограничено в обычной клинической практике вследствие недостаточного оснащения медицинских учреждений, прежде всего, ангиографами [8]. С радиологической точки зрения под массивной ЛЭ понимают уменьшение легочной перфузии в одном легком (>90%) или тотальная окклюзия основной легочной артерии, установленных при ангиографической компьютерной томографии легких [13].

Кроме оценки риска или определения массивности ЛЭ после установления диагноза чрезвычайно важным полагают расчет прогноза заболевания, при котором клинический индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) рассматривает артериальную гипотензию (систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.) в качестве предиктора неблагоприятного прогноза [4].

Широкую популярность получил индекс PESI как в оригинальной [21], так и упрощенной версии (Табл. 3) [1, 23].

Этот способ помогает определить тяжесть заболевания предсказанием 30-дневной смертности и долгосрочной смертности. Пациенты, имеющие более высокий индекс, нуждаются и в более агрессивной терапии. Традиционно для лечения массивной ЛЭ используется внутривенно вводимый рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (tPA) — альтеплаза в дозе 100 мг в течение 2 ч [24]. В литературе имеются мнения, что в умелых руках КУТ может быть использована в качестве первой линии как альтернатива внутривенно вводимой альтеплазе, хотя пока такой подход вызывает неоднозначную оценку [25].

Согласно руководствам American College of Cardiology/American Heart Association применение катетерной эмболэктомии рассматривают при явной сердечно-легочной недостаточности или при субмассивной ЛЭ, когда у пациентов имеются клинические признаки неблагоприятного прогноза. Европейское общество кардиологов рекомендует двухэтапную стратификацию риска, вначале с помощью утвержденной клинико-прогностической оценки PESI (оригинальной или упрощенной), а затем с помощью методов визуализации и определения уровней биомаркеров [21, 23].

В случае положительной клинической и объективной оценки риска может рассматриваться терапия с использованием управляемого катетера, если есть признаки неминуемого ухудшения функций сердеч-

но-легочной системы. Недостаточное количество крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) в этой области обуславливают расхождения в рекомендациях.

Пациентам с низким риском ЛЭ не рекомендуется проводить эндоваскулярные вмешательства из-за низких уровней инвалидизации и смертности. Единственным исключением являются лица, у которых имеется крупный седловидный эмбол без каких-либо неблагоприятных гемодинамических последствий или нарушений со стороны ПЖ.

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ

Всем пациентам, которым планируется проведение эндоваскулярного вмешательства, необходимо проводить оценку риска кровотечения. Активное кровотечение, недавняя цереброваскулярная или внутричерепная патология (инсульт, транзиторная ишемическая атака, черепно-мозговая травма, недавно выполненное нейрохирургическое вмешательство) или абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии (АКТ) являются также абсолютными противопоказаниями к эндоваскулярному лечению, включая применение тромболитиков (Табл. 4). Оценка относительных противопоказаний, особенно при невозможности их своевременной коррекции, должна быть тщательно произведена на индивидуальной основе.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

Предпочтение пациента должно быть основным критерием в определении того, какой эндоваскулярный метод лечения подходит в конкретном случае. К ответственности врача относится определение рисков и преимуществ и обсуждение их в контексте ожидаемой продолжительности жизни каждого пациента и его функционального состояния. Это особенно важно при выборе эндоваскулярного метода лечения ЛЭ/ТГВ, поскольку он выполняется не для предотвращения летального исхода, а с целью улучшения качества жизни в долгосрочной перспективе [26]. Необходимо внимательно рассмотреть влияние хронических сопутствующих заболеваний на функциональный статус пациентов, а также их способность перенести проведение самой процедуры.

Катетер-управляемый тромболизис

После публикации результатов некоторых исследований, продемонстрировавших низкую 90-дневную смертность больных субмассивной ЛЭ, которым проводилась антикоагулянтная монотерапия (2-3%), и был выявлен отчетливо повышенный риск кровотечений при применении системных тромболитиков, многие клиницисты неохотно соглашались

Таблица 4. Абсолютные и относительные противопоказания к катетер-управляемому тромболитическому лечению
Table 4. Absolute and relative contraindications to catheter-directed thrombolysis

Абсолютные/ Absolute	Активное кровотечение/Active bleeding disorder Недавний* инсульт или ТИА/Recent CVA or TIA Недавнее нейрохирургическое вмешательство/Recent neurosurgery Недавняя внутричерепная травма/Recent intracranial trauma Абсолютные противопоказания к применению антикоагулянтов/ Absolute contraindication to anticoagulation
Относительные/ Relative	Недавняя сердечно-легочная реанимация/Recent cardiopulmonary resuscitation Недавнее желудочно-кишечное кровотечение/Recent gastrointestinal bleeding Недавнее абдоминальное, офтальмологическое или акушерское хирургическое вмешательство/ Recent abdominal, ophthalmic or obstetric surgery Диагностированная тяжелая аллергия или неблагоприятная реакция на тромболитический агент или контрастные среды (не контролируемые терапией стероидами/антигистаминными препаратами)/ Known severe allergy or adverse reaction to thrombolytic agent or contrast media (not controlled by steroid/antihistamine therapy) Недавняя травма (кроме внутричерепной)/Recent trauma (other than intracranial) Тяжелая тромбоцитопения/Severe thrombocytopenia Диагностированная внутричерепная опухоль или сосудистая патология/ Known intracranial tumor or vascular abnormality Диагностированный сердечный или легочный шунт справа-налево/ Known right-to-left cardiac or pulmonary shunt Неконтролируемая артериальная гипертензия: систолическое АД > 180 мм рт.ст., диастолическое АД > 110 мм рт.ст./ Uncontrolled hypertension: systolic BP >180 mm Hg, diastolic BP >110 mm Hg Тяжелая одышка или другое состояние, которое могло помешать возможности перенести процедуру/ Severe dyspnea or other condition that would preclude ability to tolerate procedure Предполагаемый внутрисердечный тромб/ Suspected intracardiac thrombus Предполагаемый инфицированный венозный тромб/ Suspected infected venous thrombus Хроническая болезнь почек/Chronic kidney disease Тяжелое заболевание печени/Severe liver disease Беременность/Pregnancy Активная инфекция/Active infection

Примечание: * недавний — менее 3 мес; ТИА — транзиторная ишемическая атака
Note: Recent = <3 months; CVA = cerebrovascular accident TIA = transient ischemic attack; BP = blood pressure

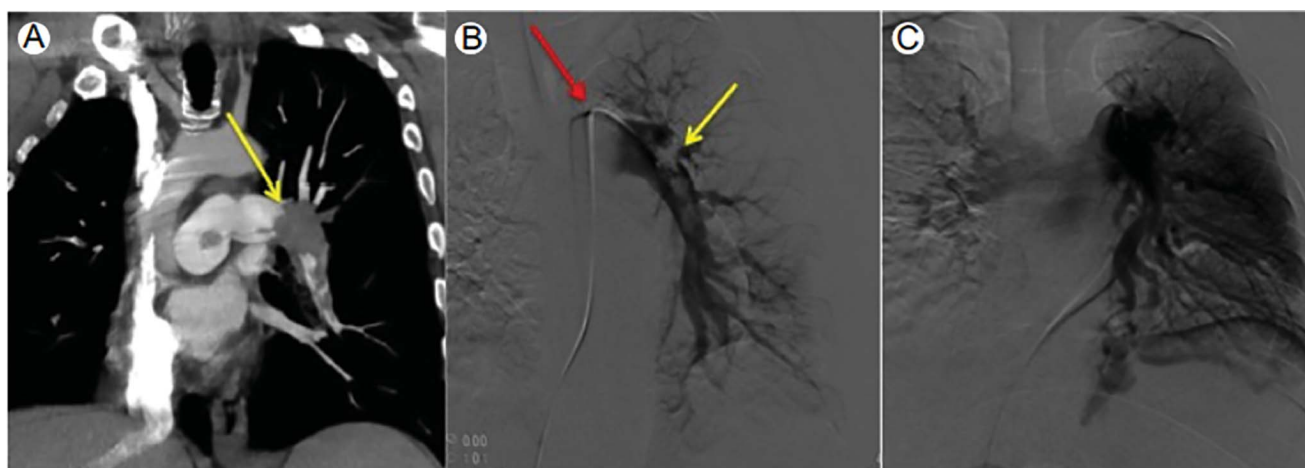


Рисунок 1. Катетер-управляемый тромболитический при лечении легочной эмболии

Описание: Проведение катетер-управляемого тромболитического (КУТ) 39-летней женщине. На компьютерной томограмме и первичной легочной ангиограмме отмечается острая легочная эмболия (тромб, отмечен желтой стрелкой) в левой легочной артерии (А и В). Для лечения был использован стандартный угловой пигтейл-катетер (красная стрелка) для проведения КУТ при помещении кончика катетера с его боковыми отверстиями в тромб. После 14 часов терапии отмечено существенное уменьшение массивности тромба в легочной артерии (С). Адаптировано из A.Bhatt et al. (2017) [25].

Figure 1. Catheter-directed thrombolysis in pulmonary embolism treatment

Notes: A 39-year-old woman with massive pulmonary embolism treated with catheter-directed thrombolysis. Computer tomography and initial pulmonary angiogram demonstrates acute thrombus (yellow arrows) within the pulmonary arteries (A and B). A standard angled pigtail catheter was used for catheter-directed thrombolysis (red arrow), with the catheter and its side holes embedded within the thrombus. After 14 hours (C), there is significantly decreased clot burden in the left pulmonary artery. Adopted from A.Bhatt et al. (2017) [25].

с применением агрессивных методов лечения этого заболевания [27-29]. КУТ остаётся пока достаточно противоречивым методом, в качестве альтернативы системного назначения фибринолитического препарата [7]. Некоторые врачи обеспокоены, что риски, связанные с процедурой, могут суммироваться с присущим геморрагическим потенциалом тромболитических агентов [30]. Другие рассматривают КУТ как эффективный, минимально инвазивный и безопасный метод лечения для предотвращения клинического ухудшения состояния пациента и для улучшения функции ПЖ [27, 31].

Первостепенной целью лечения с помощью КУТ является снижение постнагрузки ПЖ благодаря созданию каналов не перекрытого кровотока через легочные артерии, что уменьшает давление в самой ЛА, выраженность дисфункции ПЖ и улучшает общий СВ (Рис. 1). У больных с массивной ЛЭ, целью является предотвращение смерти и как минимум перевод больных из категории «массивная» в менее угрожающее состояние [25]. У больных с субмассивной ЛЭ, цель заключается в превентировании долгосрочной инвалидизации и смертности, обусловленной этим событием. Для успешного КУТ тромболитический агент должен подаваться прямо в тромб, обтурировавший просвет сосуда. Многочисленные исследования показали, что введение тромболитика проксимальнее тромба не обеспечивает дополнительной пользы, так как препарат будет в основном проходить в свободные, а не обтурированные артериальные ветви [25].

Одно небольшое исследование ещё в 1988 г. рандомизировало 34 больных с ангиографически крупной ЛЭ в две группы: больные, получавшие tPA внутривенно и те, которым производились инфузии препарата через катетер в дозе 50 мг в течение 2 ч. [32]. Исследование показало сравнимую эффективность согласно ангиографическим и гемодинамическим результатам при применении обеих методик. Однако, локально вводимая доза фибринолитика в этой работе 30-летней давности была намного больше, чем используемые ныне дозировки.

В более позднем проспективном изучении 101 больного с массивной и субмассивной ЛЭ, которым применялась катетерная методика (в основном локальный фибринолиз), отмечены существенное снижение давления в ЛА и улучшение функции ПЖ без серьёзных осложнений, крупных кровотечений или инсультов [33]. Учитывая низкий риск крупных осложнений, разумно рассматривать КУТ у больных с уже стабилизированной массивной ЛЭ, имеющих противопоказания к системному тромболитису и у пациентов с промежуточно-высоким риском (наличие дисфункции ПЖ и повышенных уровней биомаркеров), особенно у лиц с предполагаемым высоким риском геморрагических осложнений при использовании полных доз системного фибринолиза [12]. При лечении 52 больных ЛЭ с КУТ, более выраженный благоприятный гемодинамический эффект

был отмечен при продолжительности симптомов <14 дн. по сравнению с группой с большей давностью симптомов [34].

Совсем недавно опубликованы результаты исследования (OPTALYSE PE) по оценке дозировки и длительности введения tPA больным с промежуточным риском ЛЭ, документированной ангиографической КТ [35]. Сто один больной был распределён в 4 группы в зависимости от режима терапии: получавшие tPA по 4 мг/одно легкое в течение 2 ч; 4 мг/одно легкое в течение 4 ч; 6 мг/одно лёгкое в течение 6 ч; и 12 мг/одно лёгкое в течение 6 ч. Во время введения фибринолитика больным снижали введение гепарина до 300-500 Ед/ч. Кроме того, через трехканальный катетер обеспечивалась подача ультразвукового сигнала для воздействия на тромб и охладителя. Параметрами оценки эффективности лечения считались изменение соотношения диаметров ПЖ к левому желудочку (ПЖ/ЛЖ) и модифицированного индекса Миллера.

Лечение в OPTALYSE PE сопровождалось статистически значимым улучшением соотношения диаметров ПЖ/ЛЖ (основной критерий оценки) во всех группах больных по сравнению с исходными показателями. Отношение диаметров ПЖ/ЛЖ улучшилось в 4-х группах примерно на 25%. Модифицированный индекс Миллера также статистически улучшился во всех группах, хотя улучшение этого показателя было более выражено при увеличении дозировки tPA и длительности инфузии. Среди причин, объясняющих такую разницу — практически равное улучшение соотношения ПЖ/ЛЖ во всех группах независимо от дозировки препарата и дозо-зависимое и время-зависимое улучшение индекса Миллера — авторы рассматривают следующую версию. Низкие дозы тромболитических препаратов могут улучшать функциональный радиус сосудов вполне достаточно для улучшения легочной перфузии (закон Пуазёйля) и, следовательно, отношение диаметров ПЖ/ЛЖ. Однако для сравнимой редукции общего объема тромба, оцениваемого по индексу Миллера, требуется более высокие дозы тромболитика и продолжительные инфузии [35]. Уровень массивных кровотечений составил 4%, причём два случая (2%) произошли в четвёртой группе, что послужило причиной прекращения рандомизации больных в последнюю.

Чрескожная тромбэктомия

У пациентов, имеющих абсолютные противопоказания к тромболитису, используется несколько чрескожных подходов как отдельно, так и в комбинации. К ним относятся фрагментация тромба с помощью ротационного катетера по типу пигтейл (от англ. «pigtail» — свиной хвостик), аспирационная и реолитическая тромбэктомия [13]. К сожалению, удаление тромба с помощью управляемого катетера не всегда осуществляется, как простое подведение

катетера в ЛА и аспирация. Аспирированный материал, полученный путем экстракции катетером или хирургическим удалением, обычно состоит из острых тромбов и старых, более организованных частей. Удаление последних через тонкий катетер или с помощью аспирации представляет значительные трудности. Таким образом, механическая тромбэктомия управляемым катетером в первую очередь направлена на смещение и изменение проксимальных тромбов, прежде всего их размеров, с целью быстрого достижения сужающихся долевых и сегментарных артериальных ветвей, увеличение площади поперечного сечения сосудов артериального дерева, а, следовательно, уменьшение давления в ЛА и дилатации ПЖ [6, 13].

ФРАГМЕНТАЦИЯ ТРОМБА

Методы фрагментации тромбов, при которых используется баллонная ангиопластика или вращение катетеров по типу пигтейл (Рис. 2А и В) являются, вероятно, самыми ранними примерами вмешательства при лечении острой ЛЭ [7, 10, 36, 37]. Идея заключается в использовании боковых отверстий катетера, полностью погружаемых в тромб. Это позволяет тромболитическому агенту контактировать с максимальной поверхностью сгустка [25]. Из-за риска дистальной и проксимальной эмболизации этот метод редко используется самостоятельно. Новые катетеры для фрагментации, например, катетер Amplatzer-Helix (EV3, Endovascular, США), улучшают фрагментацию сгустка за счет использования микротурбины для измельчения тромба, но они не обладают способностью аспирировать образовавшиеся фрагменты и не могут продвигать их по проводнику.

КАТЕТЕР-УПРАВЛЯЕМЫЙ ТРОМБОЛИЗИС, УСИЛЕННЫЙ УЛЬТРАЗВУКОМ

Эффективность КУТ может быть увеличена за счёт использования энергии ультразвуковых волн (КУТ-УЗ) [6, 27]. Механизм действия, позволяющий ускорить фибринолитический процесс, связывают с применением ультразвуковой энергии, которая разрывает фибриновые нити, увеличивая площадь поверхности тромба и, таким образом, предоставляя больше рецепторов активатора плазминогена для воздействия фибринолитика. Таким образом, ультразвук низкой энергии дезагрегирует фибрин в остро возникшем тромбе, что используется в применении аппарата EKOS (EkoSonic, Bothell, США), комбинирующий излучение низкоэнергетических ультразвуковых волн и инфузию тромболитического агента через катетер с несколькими боковыми отверстиями (Рис. 3 и 4).

Учитывая имеющиеся данные о КУТ-УЗ при лечении острой ЛЭ, использование этой методики следует применять на строго индивидуальной основе. N.Kucher et al. (2014) [9] провели многоцентровое РКИ и на основании полученных результатов рекомендуют следующий подход к применению КУТ-УЗ. Пациентам с доказанной острой ЛЭ должна быть немедленно проведена внутривенная АКТ с помощью сначала болюсного введения 80 ед/кг нефракционированного гепарина, а затем — последующей инфузии препарата. В дальнейшем необходима оценка функции и размера ПЖ, отношение ПЖ/ЛЖ, уровень тропонина и мозгового натрийуретического пептида. Кроме клинической и гемодинамической оценки состояния пациента должно приниматься во внимание согласие больного.

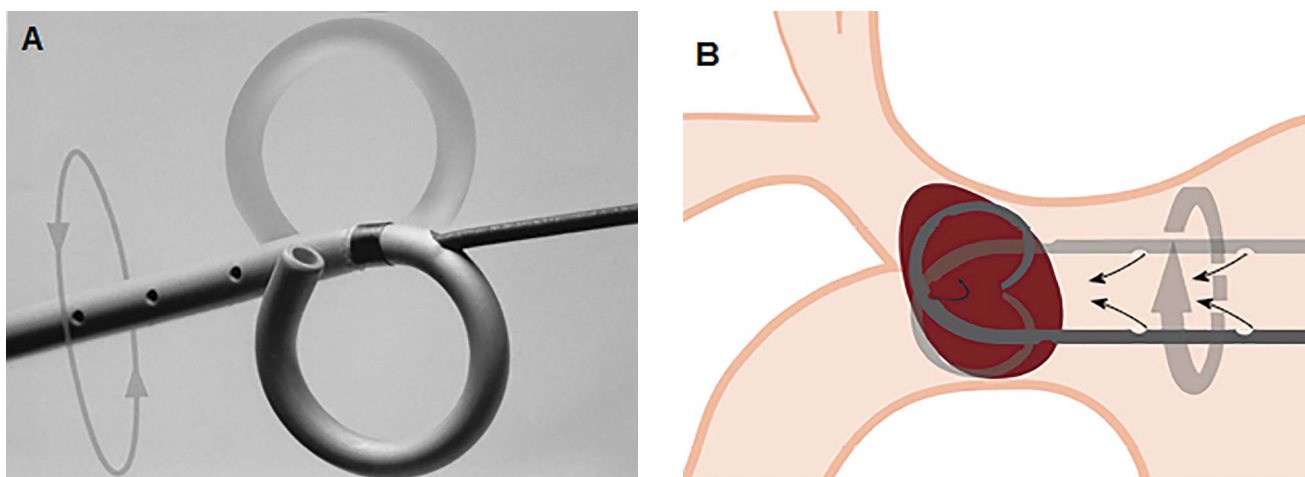


Рисунок 2. Катетеры фрагментации тромба по типу пигтейл.

Примечание: дистальные концы катетеров пигтейл. А — вид катетера с боковыми отверстиями и его закрученный конец, напоминающий свиной хвостик; В — схематическое изображение работы катетера пигтейл для фрагментации тромба (темно-красного цвета) в русле легочной артерии с помощью вращательных движений вокруг оси проводника катетера и впрыскиваемых струй тромболитического препарата через боковые отверстия (отмечены стрелками). Адаптировано из T. Schmitz-Rode et al. (2000) [37] и M.A. DeGregorio et al. (2017) [13].

Figure 2. Pigtail catheters for thrombus fragmentation.

Notes: distal ends of pigtail catheters. A — appearance of the catheter with side holes and curved end resembling a tail of a pig; B — schematic representation of mechanical thrombolysis of the thrombus (dark red colour) in a pulmonary artery and the infusion of fibrinolytic agents through side holes (marked by little arrows) of the pigtail catheter. Modified from T.Schmitz-Rode et al. (2000) [37] and M.A. DeGregorio et al. (2017) [13].

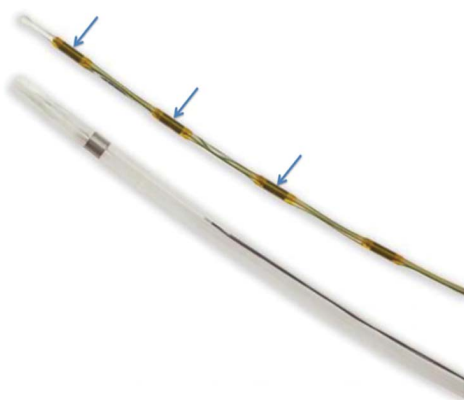


Рисунок 3. EKOS-катетер с ультразвуковыми преобразователями, установленными в катетере (отмечены голубыми стрелками)

Figure 3. EKOS-catheter with ultrasound transducers embedded within the catheter (marked by blue arrows)

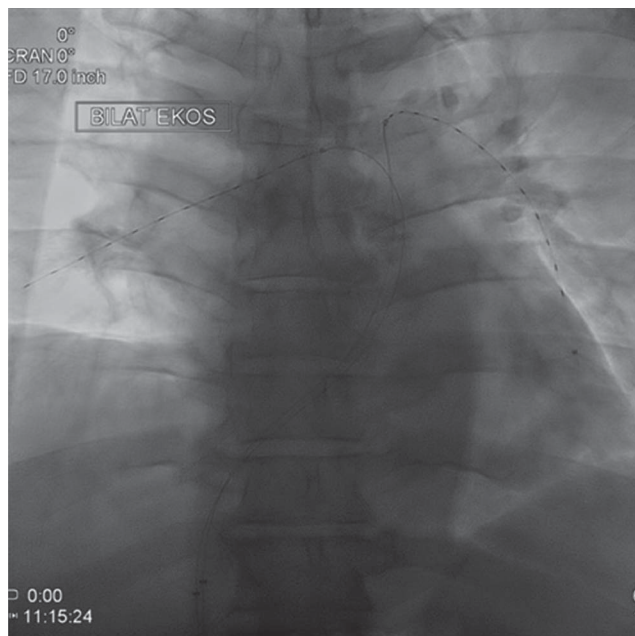


Рисунок 4. Изображение двухсторонних катетеров EKOS, установленных в легочных артериях через доступ правой общей бедренной вены

Figure 4. Representative bilateral EKOS-catheters placed in the pulmonary arteries via the right common femoral vein approach

Проведение процедуры начинается с доступом через общую бедренную вену с помощью однопросветного проводника 2 мм (F6) для односторонней терапии, двумя проводниками (2 мм, F6) или одним проводником 3,33 мм (F10) с двойным просветом для двусторонней терапии. При выполнении процедуры необходима стандартная катетеризация правых отделов сердца с одновременным мониторингом уровней насыщения кислорода как в системной циркуляции, так и смешанной венозной крови. Для достижения патологического сегмента необходимо использовать направляющий проводник диаметром 0,89 мм

вместе со стандартным диагностическим ангиографическим катетером. После чего ангиографический катетер следует заменить на выбранную катетерную систему. При использовании ультразвуковой системы направляющий проводник может быть удален, а система ультразвукового датчика — прикреплена к катетеру. Пока пациент находится в условиях палаты интенсивной терапии, можно начать непрерывное введение tPA со скоростью 1 мг/ч в каждую легочную артерию. Доза tPA делится пополам на 5 ч до 0,5 мг/ч в течение последующих 10 ч.

Рекомендуемая максимальная доза tPA составляет 20 мг при двустороннем размещении катетеров и 10 мг — при одностороннем применении. Через 15 ч инфузию tPA и воздействие ультразвука следует прекратить. Во время активной фазы инфузии пациенты находятся в блоке интенсивной терапии на строгом постельном режиме с непрерывным мониторингом жизненно важных показателей, уровня гемоглобина, тромбоцитов, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени. После завершения терапии, производят повторную оценку параметров гемодинамики. Катетерную систему и направляющий катетер следует удалить с последующим ручным прижатием места доступа до прекращения кровотечения и достижения устойчивого гемостаза. В период наблюдения выполняется эхокардиография для определения динамики размеров и функции ПЖ.

Согласно имеющимся данным КУТ-УЗ превосходит применение только одного гепарина в устранении дилатации ПЖ в течение 24 ч без серьезных геморрагических осложнений или рецидивирующей ВТЭ [9]. В мультицентровом исследовании в США 150 пациентов КУТ-УЗ уменьшал среднее систолическое давление в ЛА на 30% и среднее отношение диаметров ПЖ/ЛЖ на 25% [38]. Через 90 дней наблюдалась статистически значимая разница в улучшении систолической функции ПЖ благодаря КУТ-УЗ, в то же время имелась тенденция к улучшению соотношения размеров ПЖ/ЛЖ, не достигшая статистической значимости ($p=0,07$). Ни у одного из пациентов не наблюдалось внутричерепного кровотечения, в то время как у одного больного было массивное геморрагическое осложнение. Такой подход дает большие надежды и, возможно, предпочтителен у этой категории больных, хотя пока остаются вопросы в отношении безопасности исхода и данных о смертности в средне- и долгосрочной перспективе.

Анализ подгрупп в регистровом исследовании PERFECT, которое сравнивало тромболитис с использованием ультразвука со стандартным КУТ, продемонстрировал несущественную разницу уровней давления в ЛА до и после вмешательства, несмотря на аналогичные дозы тромболитика и длительность инфузии [33].

В выполненном в 2018 г. мета-анализе, суммировавшего 20 исследований с общей численностью 1168 больных ЛЭ высокого и промежуточного риска,

анализировались суммарная оценка клинического улучшения, 30-дневная смертность и массивные кровотечения после проведения КУТ и КУТ-УЗ [31]. В группе больных высокого риска суммарная оценка клинического улучшения составила 81,3% (95% доверительный интервал (ДИ), 72,5-89,1), 30-дневная смертность — 8% (95% ДИ, 3,2-14,0%) и массивные кровотечения — 6,7% (95% ДИ, 1,0-15,3%). Среди пациентов с ЛЭ промежуточного риска получены следующие результаты: 97,5% (95% ДИ 95,3-99,1%), 0% (95% ДИ, 0-0,5%) и 1,4% (95% ДИ, 0,3-2,8%), соответственно. Клиническое улучшение в группе больных ЛЭ высокого риска, которым выполнялись КУТ и КУТ-УЗ, было отмечено в 70,8% (95% ДИ, 53,4-85,8%) и 83,1% (95% ДИ, 68,5-94,5%), соответственно. В группе больных промежуточного риска показатели эффективности обеих методик отличались не столь существенно (95% для КУТ и 97,5% для КУТ-УЗ) [31]. Авторы подчеркивают хороший клинический успех КУТ как среди больных ЛЭ высокого, так и промежуточного риска, предостерегая более высокие показатели смертности и массивных геморрагий у пациентов высокого риска. Кроме того, продемонстрированы лучшие показатели КУТ, усиленного ультразвуковым воздействием, особенно в группе больных высокого риска.

РЕОЛИТИЧЕСКАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

Реолитическая тромбэктомия выполняется с помощью устройства **AngioJet** (Boston Scientific, США), размер которого подбирается в зависимости от сосуда-мишени (Рис. 5) [7, 13]. В легочных артериях катетеры диаметром 2 мм или 2,67 мм (F6-8), как правило, продвигаются с помощью проводника 0,89 мм непосредственно к тромбу. Через боковые отверстия производят подачу фибринолитика (tPA), а затем через внутреннюю трубку подается высокоскоростная струя до конца катетера и обратно по широкой на-

ружной трубке. Согласно принципу Бернулли, струи, устремляющиеся под давлением внутри катетера назад от конца катетера к насосу, используются для создания зон с относительно низким давлением в области крупных боковых отверстий катетера. Через эти отверстия тромб или его фрагменты захватываются, разрушаются и удаляются из организма. Кроме того, эти устройства можно использовать для силовой инфузии тромболитического препарата, например, tPA, а не физиологического раствора, что, вероятно, повысит эффективность тромболитического препарата. В легочной сосудистой системе реолитическая тромбэктомия должна использоваться с осторожностью. Осторожность применения AngioJet связана с относительно частыми осложнениями, связанные с использованием катетера в правых отделах сердца и легочных артериях, и включает брадикардию, нарушения проводимости, гемоглинурию, почечную недостаточность, кровохарканье и даже смерть [13, 39]. Обеспечение правильного позиционирования катетера является жизненно важным для предотвращения риска катастрофического повреждения сосудов, а также дистальной эмболизации тромба при использовании систем впрыска под высоким давлением. Поэтому рекомендуется использование компьютерной томографии для контроля при размещении любой системы доставки лекарственных средств. Несмотря на меры предосторожности, AngioJet (при имеющейся возможности его применения) остается приемлемым выбором в лечении больных ЛЭ [6, 40].

АСПИРАЦИОННАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

Простая вакуумная аспирационная тромбэктомия — достаточно легкий механический вариант, предусматривающий использование катетера с отверстием на конце [25]. Концевое отверстие направлено в тромб и ручное всасывание обеспечивается с помощью катетера и объемного шприца.

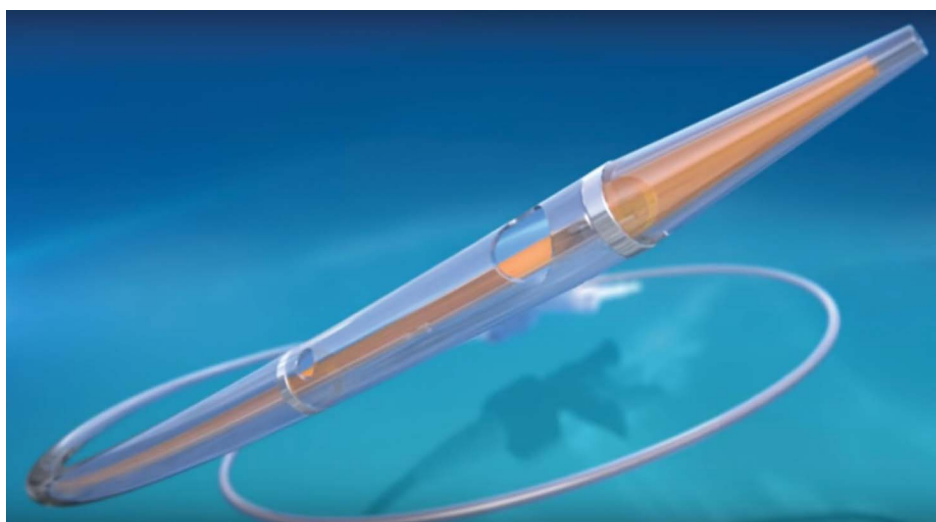


Рисунок 5. Система AngioJet для реолитического удаления тромбов
Figure 5. AngioJet system for rheolytic removal of thrombi

Аспирационные эмболэктомические устройства, такие как катетер Гринфилда, имеют преимущества перед катетерами большого диаметра, так как способны удалить тромб без побочных эффектов, наблюдаемых при фрагментационных и реолитических техниках [41]. Новые устройства, такие как Indigo System (Penumbra Inc., США) и FlowTrievers System (Inari Medical, США), специально разработанные для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии, пока находятся на стадии исследований.

Система **Penumbra Indigo** — относительно новое устройство, которое фактически автоматизирует этот процесс. Эта система аспирационной механи-

ческой тромбэктомии предназначена для выполнения непрерывного дренирования [36].

Аспирационное устройство Penumbra Indigo состоит из 2-2,7 мм (F6-8) прямых или изогнутых катетеров и насоса-сепаратора (Рис. 6 А, В). Прибор одобрен для удаления тромбов как из артериальной, так и из венозной систем [12]. Преимуществом метода заключается в том, что для работы прибора требуется 2,7 мм (F8) венозный проводник, который может быть помещен в систему ЛА быстро по системе доставки катетера по проводнику. Как только он достиг тромба, катетер для тромбэктомии перемещается к концу и включается режим всасывания с помощью насоса. Соединенный с сепаратором зонд используется для очистки системы от тромботических масс, так как катетер во время работы находится внутри артерии [12].

Инфузионная аспирационная система **FlowTrievers** (Inari Medical, США) состоит из трех компонентов. Во-первых, имеется катетер с самопружинящей нитиноловой сеткой, представленной в виде трёх близко расположенных нитиноловых дисков (Рис. 7А). Диски снабжены направляющим катетером диаметром не более 6,67 мм (F20) — второй компонент, — подходящий непосредственно к тромбу через проволоочный проводник [36]. Приближаясь к тромбу, разрушающий FlowTrievers продвигается прямо в тромб через направляющую катетера внутрь доставочного катетера таким образом, чтобы защищенные нитиноловые диски расправились внутри тромба (Рис. 7В). Затем диски освобождаются с помощью отводящего аспирационного устройства, которое координирует механическое удаление сгустка через FlowTrievers и аспирацию тромба через направляющий катетер в аппарат (третий компонент) [25].

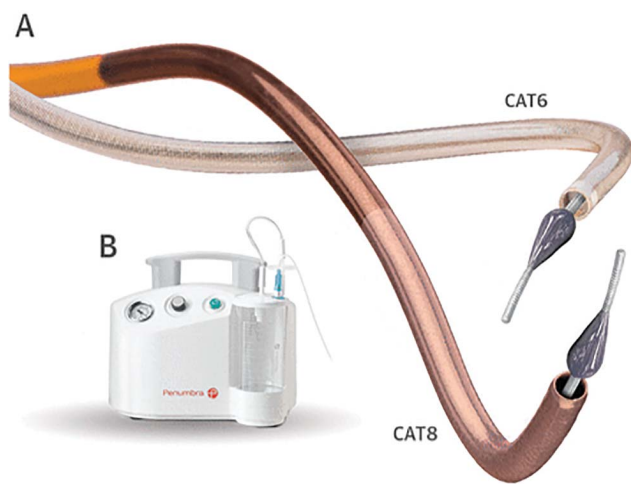


Рисунок 6. Система Penumbra Indigo с катетерами (А) и насосом-сепаратором (В)
Figure 6. Penumbra Indigo system with the catheters (A) and the pump-separator (B)

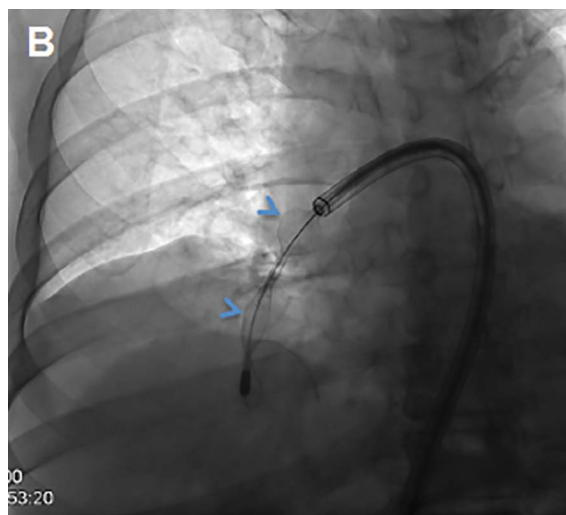
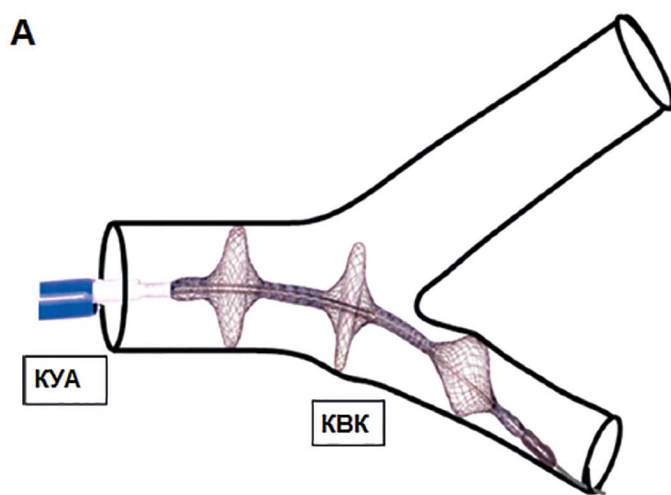


Рисунок 7. Схематическое иллюстрация катетерной системы FlowTrievers (А) и рентгенологическое изображение положения катетера в месте легочной артерии, обтурированной тромбом (В)

Примечания: КУА — катетер, управляющий аспирацией; КВК — катетер, восстанавливающий кровоток. Модифицировано из W.A. Jaber et al. [12].

Figure 7. Schematic illustration of catheter system FlowTrievers (A) and radiologic appearance of catheter position in the pulmonary artery being occluded with the thrombus (B)

Notes: КУА — aspiration guide catheter; КВК — flow restoration catheter. Modified from W.A. Jaber et al. [12].

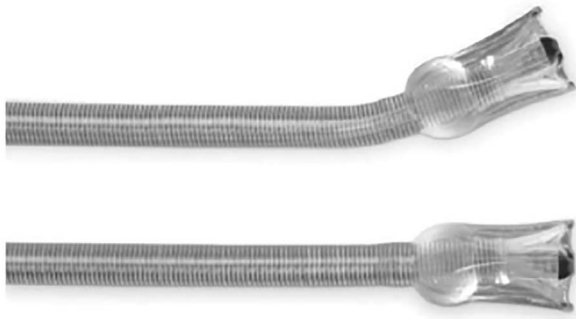


Рисунок 8. Аспирационная канюля AngioVac
Figure 8. Aspiration suction cannula AngioVac

Система **AngioVac** (Angiodynamics, США) представляет собой контур с двумя катетерами большого диаметра, связанными с центробежным насосом. Катетер диаметром 7,33 мм (F22) с воронкообразным наконечником направляется к тромбу, после чего тромб аспирируется в кардиопульмональный насос (Рис. 8). Тромб удерживается внутри насоса, а аспирированная кровь возвращается пациенту через второй венозный катетер диаметром 5,67 мм (F17) [25, 36]. Из-за представленной схемы уникальным требованием для эффективной работы системы AngioVac является присутствие перфузиолога, который должен поддерживать работу насоса во время аспирации тромба.

Также для аспирационной тромбэктомии применяется устройство **Aspirex S** (Straub Medical, Швейцария) — катетер для тромбэктомии. Это устройство с однопросветным катетером диаметром 3,33 мм, которое может продвигаться через 0,89 мм гидрофильный проводочный проводник. В **Aspirex** есть L-образный аспирационный порт, который продвигается к тромбу. Как только он оказывается внутри тромба внутренняя спиральная турбина начинает вращаться с большой скоростью, аспирируя тромб через порт и удаляя его по спирали, подобно винту. Катетер соединен с внешней системой накопления, где депонируются тромботические массы. Хотя указанная система широко используется при остром ТГВ или тромбозе диализного доступа, тем не менее, имеется ограниченный опыт её применения в лечении больных ЛЭ высокого риска [42]. На данный момент катетерная система **Aspirex** не разрешена для лечения ЛЭ в США [6, 25].

Обеспечение доступа и периоперационное ведение при эндоваскулярных методах лечения

Для осуществления доступа к сосудистому руслу рекомендуется подход, предложенный в руководстве American Heart Association [8]. Производится доступ с помощью бедренного венозного проводника 2 мм (F6) и продвигается угловой катетер аналогичного

диаметра по типу пигтейл в каждую главную ЛА. Масштаб поражения может визуализироваться на этом этапе введением низко-осмолярного или изо-осмолярного контраста (30 мл > 2 с). Нефракционированный гепарин следует использовать для поддержания времени свертывания >250 с. Прямой ингибитор тромбина, например, бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюсно, а затем 1,75 мг/кг/ч) может применяться в качестве альтернативы гепарину в случае наличия противопоказаний к введению гепарина, не связанных с кровотечением. Направляющий катетер 2 мм (F6) используется для достижения тромба, к которому затем может быть подведен гидрофильный проводник, по которому, в свою очередь, продвигаются устройства чрескожной механической тромбэктомии. Этот подход ограничивается главными и долевыми ветвями ЛА.

Ведение пациента после процедуры

На данный момент нет каких-либо сравнительных исследований и рекомендаций в отношении типа, доз и продолжительности применения антикоагулянтных или антитромбоцитарных препаратов после эндоваскулярной катетерной терапии. Некоторые авторы применяют эмпирический подход к антиагрегантной и АКТ у таких пациентов. После завершения КУТ при острых ЛЭ или ТГВ возобновляют АКТ нефракционированным гепарином вскоре после остановки кровотечения в точке прокола. Затем, при необходимости, пациентов переводят на терапию новыми пероральными антикоагулянтами или антагонистами витамина К. И, наконец, у пациентов с ЛЭ/ТГВ обязательно использовать компрессионные повязки до тех пор, пока не разрешится острый отек, а затем переходить на чулки до колен с давлением 30-40 мм рт. ст. Больные после выписки должны регулярно наблюдаться, а при повторных визитах необходимо клинически оценивать вероятность рецидива болезни, изменения в качестве жизни, а также производить постоянный анализ риска кровотечения у тех лиц, которые продолжают находиться на АКТ.

Предикторы неблагоприятных событий

Поскольку эндоваскулярные стратегии продолжают обновляться и совершенствоваться, а специализированные катетерные системы широко внедряются в современную практику, крайне необходимо прогнозировать побочные эффекты, связанные с катетерной терапией как при остром ТГВ, так и при ЛЭ. Ранние исследования [9, 43], в том числе недавно завершённое исследование ATTRACT [26], не установили значимых различий в безопасности применения КУТ

и антикоагулянтной монотерапией. В свою очередь, результаты крупномасштабных наблюдений в США продемонстрировали, что наличие таких факторов, как возраст >75 лет, латиноамериканская этничность, наличие шока, онкологического заболевания, паралича, почечной или застойной сердечной недостаточности, являются значимыми предикторами смертности или внутричерепного кровоизлияния у больных, перенесших КУТ в связи с ЛЭ [44]. Кроме того, у пациентов с онкологическим заболеванием и хроническим заболеванием почек, которым выполнялась КУТ при ЛЭ, была более высокая частота острой почечной недостаточности и геморрагических осложнений, включая внутричерепные кровоизлияния [45, 46]. Перед началом эндоваскулярной терапии при острой ЛЭ должны обязательно учитываться сопутствующие заболевания и другие факторы риска до тех пор, пока не будут получены результаты новых проспективных сравнительных исследований в отношении безопасности и эффективности применения того или иного метода КУТ.

Особое внимание должно уделяться учёту взаимосвязи между высоким объемом выполняемых вмешательств в медицинском учреждении и уровнем благоприятных исходов эндоваскулярной терапии [2]. Результаты недавнего национального исследования в США показали, что организации с более высоким годовым объемом процедур (> 5 процедур в год) имели показатели смертности и интракраниальных кровоизлияний в группе КУТ сравнимыми с группой больных, получавших только АКТ [47]. В свою очередь, в центрах с меньшим объемом лечебных процедур (<5 в год) отмечались существенно более высокие уровни смертности и интракраниальных кровотечений, в сравнении с группой монотерапии антикоагулянтами. Эти данные, вероятно, отражают гетерогенность в современной практике в США и обусловлены различиями в отборе пациентов, а также в мониторинге до и после процедуры. Крайне необходима стандартизация протоколов лечения с помощью эндоваскулярной терапии по поводу ВТЭ, так как это может улучшить результаты методики, особенно в учреждениях, выполняющих низкий объем вмешательств [48].

Заключение

Наряду с традиционными методами лечения острой ЛЭ (хирургическая эмболектомия, АКТ и системный тромболитизис), в последнее время всё больше внимания уделяется применению катетерных лечебных подходов, обладающих рядом преимуществ. Применение катетерного метода позволяет прицельно подавать фибринолитический препарат, воздействовать на тромб в ЛА с помощью ультразвука, механических устройств, а также удалять фрагменты тромба с помощью различных реолитических и аспирационных приспособлений. Однако, на настоящем этапе

нет убедительных доказательств в пользу рутинного применения описанных методик при лечении субмассивной или массивной ЛЭ. Кроме того, основываясь на имеющихся литературных данных, ни одно устройство существенно не превосходит другое. Отсутствие весомой доказательной базы в отношении безопасности применения интервенционного подхода и его эффективности в сравнении с монотерапией антикоагулянтными препаратами, скорее всего, свидетельствует о том, что эндоваскулярное лечение ЛЭ все еще находится на стадии становления. Большинство больных продолжают лечиться консервативно, а более агрессивные методы резервируются лишь для случаев ЛЭ высокого или промежуточно-высокого риска при отсутствии противопоказаний. Очевидно, необходимо проведение более крупных исследований, посвященных сравнительному анализу применения интервенционных методов лечения острой ЛЭ в отношении их эффективности и безопасности. Кроме того, необходимы данные о безопасности и эффективности непрямым оральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К после удаления тромба катетерным способом при ЛЭ, как с точки зрения терапевтического преимущества, так и с позиции предпочтения пациента. Необходимо использовать максимально индивидуализированный подход, включающий отбор пациентов, тип терапии, уровень опыта как оперативной команды, так и медицинского учреждения, для извлечения максимума преимуществ интервенционной стратегии и минимизации риска причинения вреда больному.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal*. 2014; 35(43): 3033–69, 3069a–3069k. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(8): 976–90. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98(4): 756–64.
4. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin. Thromb. Hemost*. 2014; 40(07): 724–735.
5. Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A., et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol*. 2018; 35(2): 92–98. doi: 10.1055/s-0038-1642036.
6. Jolly M., Phillips J. Pulmonary embolism: current role of catheter treatment options and operative thrombectomy. *Surg. Clin. North Am*. 2018; 98(2): 279–292. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.009.

7. Zarghouni M., Charles H.W., Maldonado T.S., et al. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016; 6(6): 651-661. doi: 10.21037/cdt.2016.11.15.
8. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(16): 1788-830. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
9. Kucher N., Boekstegers P., Muller O.J., et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129(4): 479-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
10. Масленников М.А., Синкевич Н.С., Савченко А.П. Современные эндоваскулярные методики терапии венозных тромбозов и тромбоемболий. *Consilium Medicum.* 2015; 17(5): 44–48. Maslennikov M.A., Sinkevich N.S., Savchenko A.P. Contemporary endovascular methods of treating venous thrombosis and thromboembolism. *Consilium Medicum.* 2015; 17(5): 44–48. [In Russian]
11. Малышенко Е.С., Попов В.А., Хаес Б.Л. и др. Алгоритм интенсивного лечения острых тромбоемболий легочной артерии: акцент на инвазивность. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 1; 71-77. Malyishenko E.S., Popov V.A., Haes B.L., et al. Algorithm of active treatment of acute thromboembolism of pulmonary artery: emphasis on invasiveness. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015; 1; 71-77. [In Russian]
12. Jaber W.A., Fong P.P., Weisz G., et al. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(8): 991-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.024.
13. De Gregorio M.A., Guirola J.A., Lahuerta C., et al. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J Radiol.* 2017; 9(7): 295-303. doi: 10.4329/wjrv.v9.i7.295.
14. Comerota AJ, Thom RC, Mathias SD, et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 130-7.
15. Enden T., Wik H.S., Kvam A.K., et al. Health-related quality of life after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: secondary outcomes of the randomised, non-blinded, parallel-group CaVenT study. *BMJ Open.* 2013; 3: e002984.
16. Huisman M.V., Barco S., Cannegieter S.C., et al. Pulmonary embolism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18028. doi: 10.1038/nrdp.2018.28.
17. Абдулханов И.В., Вагизов И.И., Омеляненко А.С. Современная стратегия лечения острой тромбоемболии легочной артерии. *Практическая медицина.* 2015; 2(36): 35-40. Abdulyanov I.V., Vagizov I.I., Omelyanenko A.S. Modern therapeutic strategy for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. *Practical medicine.* 2015; 2(36): 35-40. [In Russian]
18. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353(9162): 1386-1389. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5.
19. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A., et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1165-1171.
20. Кочмарёва Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л. и др. Предикторы краткосрочных осложнений тромбоемболии легочной артерии высокого и промежуточного риска. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 9(149): 7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-7-12. Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L., et al. High-risk and intermediate-risk predictors of short-term complications of pulmonary thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 9(149): 7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-7-12. [In Russian]
21. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1041-1046.
22. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H., et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971; 2: 681–684.
23. Jimenez D., Aujesky D., Moores L., et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1383-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199.
24. Smithburger P.L., Campbell S., Kane-Gill S.L. Alteplase treatment of acute pulmonary embolism in the intensive care unit. *Crit Care Nurse.* 2013; 33(2): 17-27. doi: 10.4037/ccn2013626.
25. Bhatt A., Al-Hakim R., Benenati J.F. Techniques and devices for catheter directed therapy in pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017; 20(3): 185-192. doi: 10.1053/j.tvir.2017.07.008.
26. Vedantham S., Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2240-2252. doi: 10.1056/NEJMoa1615066.
27. Chiarello M.A., Sista A.K. Catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018; 35(2): 122-128. doi: 10.1055/s-0038-1642041.
28. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
29. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002; 347(15): 1143-50.
30. Wang T.F., Squizzato A., Dentali F., et al. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood.* 2015; 125(14): 2191-2199. doi: 10.1182/blood-2014-08-559278.
31. Avgerinos E.D., Saadeddin Z., Abou Ali A.N., et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018; 6(4): 530-540. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
32. Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H., et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation.* 1988; 77(2):353-60.
33. Kuo W.T., Banerjee A., Kim P.S., et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT). *Chest.* 2015; 148(3): 667-673. doi:10.1378/chest.15-0119.
34. Engelberger R.P., Moschovitis A., Fahrni J., et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2015; 36(10): 597-604. doi: 10.1093/eurheartj/ehf531.
35. Tapson V.F., Sterling K., Jones N., et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11(14): 1401-1410. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008.

36. Devic Z., Kuo W.T. Percutaneous pulmonary embolism thrombectomy and thrombolysis: technical tips and tricks. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018; 35(2): 129-135. doi: 10.1055/s-0038-1642042.
37. Schmitz-Rode T., Janssens U., Duda S.H., et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2): 375-80.
38. Piazza G., Hohlfelder B., Jaff M.R., et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 1382-92.
39. Kuo W.T. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23(2): 167-79.
40. Bonvini R.F., Roffi M., Bounameaux H., et al. Angiojet rheolytic thrombectomy in patients presenting with high-risk pulmonary embolism and cardiogenic shock: a feasibility pilot study. *EuroIntervention.* 2013; 8(12): 1419-27. doi: 10.4244/EIJV8I12A215.
41. Greenfield L.J., Proctor M.C., Williams D.M., et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg.* 1993; 18: 450-7.
42. Bayiz H., Dumantepe M., Teymen B., et al. Percutaneous aspiration thrombectomy in treatment of massive pulmonary embolism. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(1): 46-54. doi: 10.1016/j.hlc.2014.06.014.
43. Enden T., Haig Y., Kløw N.E., et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9810): 31-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.
44. Bashir R., Zack C.J., Zhao H., et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1494-501.
45. Brailovsky Y., Lakhter V., Zack C., et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis with anticoagulation versus anticoagulation alone in cancer patients with deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(10): 932-7. doi: 10.1016/S0735-1097(13)62073-2
46. Brailovsky Y., Zack C., Zhao H., et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease. *J Amer Coll Cardiol.* 2014; 63(12): 1215-89. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)62129-X
47. Jarrett H., Zack C.J., Aggarwal V., et al. Impact of institutional volume on outcomes of catheter directed thrombolysis in the treatment of acute proximal deep vein thrombosis: a 6-year US experience (2005-2010). *Circulation.* 2015; 132: 1127-35. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015555.
48. Vedantham S., Sista A.K., Klein S.J., et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25(9): 1317-25. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.019.

A

Статья получена/Article received 03.09.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
18.09.2018 г.

Таблица 4. Правила клинической оценки вероятности ЛЭ

Признаки	Очки		Признаки	Очки	
	Оригинальное	Упрощённое		Пересмотренная шкала Geneva	Оригинальная
Правило Wells					
Анамнез ЛЭ или ТГВ	1,5	1	Анамнез ЛЭ или ТГВ	3	1
ЧСС ≥ 100 в минуту	1,5	1	Частота сокращений сердца 75-94 в минуту	3	1
Хирургия или иммобилизация в последние 4 недели	1,5	1	≥ 95 в минуту	5	2
Кровохарканье	1	1	Хирургия или перелом за последний месяц	2	1
Активный рак	1	1	Кровохарканье	2	1
Клинические признаки ТГВ	3	1	Активный рак	2	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ	3	1	Односторонняя боль в конечности	3	1
Клиническая вероятность			Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк	4	1
Трёхуровневая шкала			Возраст >65 лет	1	1
Низкий риск	0-1	не применимо	Клиническая вероятность		
Промежуточный риск	2-6	не применимо	Трёхуровневая шкала		
Высокий риск	≥ 7	не применимо	Низкий риск	0-3	0-1
Двухуровневая шкала			Промежуточный риск	4-10	2-4
ЛЭ маловероятна	0-4	0-1	Высокий риск	≥ 11	≥ 5
ЛЭ вероятна	≥ 5	≥ 2	Двухуровневая шкала		
			ЛЭ маловероятна	0-5	0-2
			ЛЭ вероятна	≥ 6	≥ 3

Сокращения: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЛЭ — лёгочная эмболия

Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 67-110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-67-110>