<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-57-60>

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СПЕКТРА ОПТИКОМИЕЛИТА (ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОБНОВЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ESC, 2019)

Емелин А.Ю.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Скиба Я.Б.¹, Андреев Р.В.¹, Полушин А.Ю.³,
Панов В.А.¹, Пучек В.Д.⁴, Бучин И.М.⁴

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, ³ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴Филиал №3 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Введение. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – это окклюзия одной или более легочных артерий тромбами любого происхождения, чаще всего образующихся в крупных венах ног или малого таза. Хорошо известно, что данное заболевание не имеет патогномоничных симптомов и может проявляться весьма разнообразными симптомами: одышкой, болью в груди, тахипноэ, тахикардией, синкопами, гипотензией, остановкой сердца и дыхания. Среди факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА в первую очередь упоминаются онкологические заболевания и травмы конечностей с нарушением мобильности пациента, при этом неврологические заболевания не фигурируют в списках такого «рейтинга» [2]. Инсульт с развитием паралича/плегии рассматривается как вариант «умеренного» фактора риска ТЭЛА, однако, с учетом данных исследования Anderson F.A. Jr. и Spencer F.A., (2003), ряд осложнений инсульта или декомпенсация коморбиной патологии могут увеличить риск развития ТЭЛА (пароксизм трепетания/фибрилляции предсердий или инфекционные осложнения) [2]. На практике невролог может сталкиваться с развитием тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях нервной системы, сопровождающихся ограничением мобильности пациента. В этой связи мы приводим клиническое наблюдение пациента с заболеванием спектра оптикомиелита, у которого течение болезни осложнилось ТЭЛА.

Клиническое наблюдение. У пациента Ч., 67 лет, в 2018 году было диагностировано заболевание спектра оптикомиелита, серопозитивная AQP 4-IgG форма (достоверный диагноз по Вингерчук, 2015), рецидивирующее течение. В связи с развитием очередного обострения пациент был госпитализирован в клинику неврологии им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. При поступлении обращал на себя внимание грубый неврологический дефицит в виде тетрапареза, амавроз на левый глаз, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, расстройств поверхностной и глубокой чувствительности по спинальному и проводниковому типу (8 баллов по шкале EDSS). С учетом ограниченной мобильности пациент получал эноксапарин натрия 40 мг/сут подкожно. В период госпитализации решением консилиума врачей было принято решение о проведении пациенту иммуномодулирующей терапии ритуксимабом (1000 мг в 1-е и 15-е сутки). Спустя 7 дней после первого введения препарата у пациента резко развилось ощущение одышки, снижение сатурации кислорода до 84 %, дискомфорт за грудиной, снижение уровня артериального давления до 80/40 мм рт. ст. – заподозрено развитие ТЭЛА высокого риска, в этой связи оценка клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells не проводилась. По данным ЭКГ – появление АВ-блокады I степени; D-димер – 8968 нг/мл. По неотложным показаниям выполнена КТ-ангиопульмонография: выявлены дефекты контрастирования за счет наличия тромбоэмболических масс справа в переднем стволе легочной артерии с распространением на ее сегментарные ветви А1, А2, А3, а также слева в сегментарных ветвях А1/2, А8, А9 (рис. 1А). Пациенту диагностирована ТЭЛА из неуточненного источника, с учетом развития гипотензии риск ранней внутригоспитальной 30-ти суточной летальности был оценен как высокий.

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям пациенту была показана реперфузионная терапия, однако формальным ограничением для проведения внутривенного тромболизиса являлось абсолютное противопоказание «повреждение нервной системы». Решением консилиума врачей было принято решение, что в настоящий момент имеющееся у пациента заболевание спектра оптикомиелита необходимо рассматривать как патологический процесс в стадии ремиссии, который нельзя рассматривать как абсолютное противопоказание для проведения тромболитической терапии. Пациенту была проведена терапия препаратом альтеплаза (Актилизе®) в суммарной дозе 100 мг, продолжена терапия антикоагулянтами (эноксапарин натрия 160 мг/сут). Спустя 12 часов от начала проведения тромболизиса при контрольной КТ-ангиопульмонографии отмечалась отчетливая положительная динамика (рис. 1Б), что соответствовало клиническому улучшению (стабильность гемодинамики без вазопрессивной поддержки, сатурация 96-97 %), положительной динамике по ЭКГ, а так же результатам Эхо-КГ (определялось незначительное увеличение продольных размеров обоих предсердий, легочная гипертензия I степени (42 мм рт.ст.) при сохранности фракция выброса {60 %}). На 7-е сутки был осуществлен перевод пациента на оральные антикоагулянты (ривароксабан 30 мг/сут, с 21-го дня – 20 мг/сут). В течение последующих 30-ти суток рецидива тромбоэмболических осложнений не наблюдалось.

Обсуждение. Особенности данного клинического случая явились развитием ТЭЛА у пациента с аутоиммунным заболеванием на фоне проводимой иммуномодулирующей терапии и адекватной терапии антикоагулянтами.

Рис. 1. Результаты мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии. А – дефект контрастирования в правой нижней легочной артерии (указан стрелкой), который с учетом клинических и лабораторных данных был расценен как наличие тромботических масс. Б – отсутствие дефекта спонтанного контрастирования после проведенной системной внутривенной тромболитической терапии (указано стрелкой). Разница во времени между исследованиями – 12 часов.

При анализе литературы нами не было найдено указаний на преобладание тромбозмемболических осложнений у пациентов с заболеваниями спектра оптикомиелита, а также клинических наблюдений развития ТЭЛА на фоне терапии ритуксимабом; в официальной инструкции к препарату Ацеллбия® также отсутствует указание на тромбозмемболические осложнения как побочный эффект данного препарата. Однако стоит указать, что венозные тромбозы указаны среди возможных осложнений при применении оригинального ритуксимаба (Мабтера®). Целым рядом авторов указывается, что в условиях применения моноклонального антитела CD20 ожидаемыми осложнениями являются цитопения, кардиотоксичность, а также существует возможный риск развития венозных тромбозов [3, 11]. Также имеются указания на то, при применении таргетных препаратов продуцируется огромное количество цитокинов, хемокинов и других цитотоксических медиаторов (синдром «высвобождения цитокинов»), что приводит к длительной воспалительной реакции [12]. Гипотетически данный факт может являться звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции и, в итоге, тромбообразования [13].

Обсуждение тактики ведения пациента целесообразно провести на основе анализа обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению ТЭЛА, опубликованных в 2019 году [1]. Данные клинические рекомендации содержат несколько новых положений, а также ряд уточненных рекомендаций с измененным уровнем доказательности, касаясь как аспектов диагностики, так и лечения ТЭЛА.

Сохраняющаяся важность оценки клинической вероятности ТЭЛА – одно из главных утверждений обновленного документа. С этой целью предлагается использовать ранее повсеместно применявшиеся шкалы Wells и Genewa. Сохранена позиция по отсутствию необходимости проведения данной тестовой оценки у пациентов с нестабильной гемодинамикой. С организационной и практической точки зрения важным выглядит вопрос разработки клинических критериев исключения ТЭЛА, как как выполнение необоснованно избыточного количества диагностических исследований и лабораторных анализов может нести большие затраты для стационара. В отдельных исследованиях применение сочетания ряда анамнестических и клинических параметров (возраст < 50 лет; ЧСС < 100 ударов в минуту; SaO_2 > 94 %; отсутствие отека нижней конечности, кровохаркания, травмы и оперативного вмешательства в недавнем прошлом, приема оральных контрацептивов) на практике показало неплохие результаты по исключению ТЭЛА у стационарных пациентов [5]. К сожалению, по мнению экспертов, данные клинические критерии исключения ТЭЛА [6], которые предназначались бы для отделений интенсивной терапии или приемного отделения, в настоящий момент не могут быть приняты для повсеместного использования.

В диагностическом алгоритме также произошло уточнение, это касается в частности применения лабораторных исследований и Эхо-КГ. Эхо-КГ обладает в целом относительно низкой чувствительностью и специфичностью, однако в обновленных клинических рекомендациях позиционируется, что оценка правого желудочка с помощью Эхо-КГ (или других методов визуализации, а также с помощью лабораторных маркеров) должна выполняться у пациентов с низким риском летальности по шкалам PESI и sPESI (класс Па, уровень В). Между тем, прикроватное выполнение данного исследования может выходить на первый план у пациентов с нестабильной гемодинамикой (класс I, уровень С) : в этом случае отсутствие признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка по результатам Эхо-КГ фактически исключает ТЭЛА как причину нарушения стабильности гемодинамики. Более того, в последнем случае Эхо-КГ может помочь в диагностике других причин для шока – тампонада перикарда, острая клапанная дисфункция, острая локальная или глобальная дисфункция левого желудочка, диссекция аорты и гиповолемия [4].

Еще одним важным изменением в рекомендациях ESC (2019) явилась рекомендация определять уровень D-димера с установкой референсных значений с учетом возраста пациента (как альтернатива фиксированным референсным значениям) (класс IIa; уровень B). Так для пациентов старше 50 лет верхний пороговый уровень D-димера рекомендовано рассчитывать по формуле «количество лет × 10 нг/мл». Данная рекомендация экспертов основана на результатах ряде исследований. Известно, D-димер может повышаться при целом ряде патологических ситуаций, включая онкологическое заболевание, воспаление и т.д. Нет никаких сомнений, что чувствительность данного лабораторного анализа очень высокая во всех возрастных группах, однако специфичность уровня D-димера для диагностики ТЭЛА снижается с возрастом: в исследовании Righini M. et al. (2000) в группе пациентов моложе 40 лет она составила 67 %, а в группе пациентов старше 80 лет всего 10 % [10]. По всей видимости, ключевым моментом для формирования экспертами новой рекомендации по определению референсных границ D-димера стала публикация результатов исследования ADJUST-PE, в котором использование возраст-зависимой верхней границы «нормального» значения D-димера позволяло исключить ТЭЛА у 200 из 673 пациентов (29.7 %, 95 %ДИ, 26.4 %-33.3 %) в сравнении с использованием стандартной (500 нг/мл) верхней границы D-димера (43 из 673 пациентов; 6.4 %, 95 %ДИ, 4.8 %-8.5 %) [9].

Одно из основных изменений в лечебной алгоритме – изменение класса и уровня доказательности проведения системной тромболитической терапии у пациентов с промежуточным риском 30-ти суточной летальности (класс IIa изменен на класс I) который стал соответствовать таковому при реализации данного лечебной тактики у пациентов с высоким риском (класс I; уровень B). Повышение класса данной рекомендации оказалось возможно благодаря результатам исследования PEITHO [8] и проведенному системному анализу Marti C. et al. (2015) [7]. В обоих исследованиях была показана достоверная польза от применения системной тромболитической терапии у пациентов промежуточного риска в виде снижения общей летальности и декомпенсации системной гемодинамики с достоверным повышением риска внечерепных и внутричерепных кровотечений. Несмотря на увеличение риска геморрагических осложнений, рекомендация была принята экспертами, прежде всего, с учетом впечатляющих цифр снижения летальности на 50-60 % у данной группы больных [7]. Изменения коснулись и противопоказаний для системного тромболизиса при ТЭЛА. Ранее имевшийся пункт «central nervous system damage» по мнению главного автора новых рекомендаций Ставраоса Константиноидиса (Майнц, Германия) было слишком общим и удалено из обновленной версии документа. В настоящее время противопоказаниями со стороны ЦНС для проведения системной тромболитической терапии остаются: геморрагический инсульт или инсульт неуточненный как ишемия или кровоизлияние, ишемический инсульт в течение предшествующих 6-ти месяцев, а также новообразование центральной нервной системы [1].

С практической точки зрения обращает на себя внимание появление возможности применения оральных антикоагулянтов (ривароксабан и эдоксабан) у пациентов с онкологической патологией (за исключением онкологии желудочно-кишечного тракта) (класс IIa, уровень C). Данная рекомендация экспертов базировалась на результатах ряда исследований, в частности SELECT-D, в котором исследовалась эффективность лечения ривароксабаном (30 мг/сут первые три недели и затем 15 мг/сут в течение 6-ти месяцев) в сравнении с дельтапарином (суточная доза не более 18000 ME) у пациентов онкологического профиля с развившейся ТЭЛА: 6-ти месячный кумулятивный риск тромбоэмболических осложнений составил 11 % в группе дельтапарина и 4 % в группе ривароксана, а 6-ти месячный кумулятивный риск больших кровотечений оказался 4 % в группе дельтапарина и 6 % в группе ривароксана [14].

Заключение. ТЭЛА может являться весьма грозным осложнением у пациентов неврологического профиля, притом не только при инсультах, но и ряде других заболеваний, которые сопровождаются ограничением мобильности пациента или инфекционными осложнениями. Являясь мультидисциплинарной проблемой, реализация протокола диагностики и лечения ТЭЛА должна быть начата незамедлительно вне зависимости от профильности отделения или стационара, в котором у пациента развилось данное событие. Отечественная научная общественность и регуляторные органы в ближайшее время могли бы дать критическую оценку обновленным рекомендациям ESC (2019) и рассмотреть возможность внесения изменений в национальные стандарты и руководства.

Литература

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // European Heart Journal. – 2019. – № 00. – 1-61.
2. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. – 2003. – № 107. – 19-116.
3. Dada R. Acute jugular vein thrombosis during rituximab administration: Review of the lit // J. Oncol. Pharm. Practice. – 2014. – № 1-5.
4. Dresden S., Mitchell P., Rahimi L. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism // Ann. Emerg. Med. – 2014. – № 63. – 1624.
5. Freund Y., Cachanado M., Aubry A. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial // JAMA. – 2018. – № 319. – 559-566.
6. Kline J.A., Mitchell A.M., Kabrhel C. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism // J. Thromb. Haemost. – 2004. – № 2. – 1247-1255.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

7. Marti C., John G., Konstantinides S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2015. – № 36. – 605-614.
8. Meyer G, Vicaut E, Danays T. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med* – № 2014. – № 370. – 1402-1411.
9. Righini M, Van Es J., Den Exter P.L. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study // *JAMA.* – № 2014. – № 11(311). – 1117-1124.
10. Righini M., Goehring C, Bounameaux H. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism // *Am. J. Med.* 2000. – № 109. – 357-361.
11. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment// *Cancer Treat Rev.* – 2011. – № 4(37). – 300-311.
12. Shichita T., Ito M., Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection// *Front. Cell. Neurosci.* – 2014. – № 14. – 319.
13. Yang F., Wang,Z., Wei,X. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – № 34. – 660-667.
14. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D) // *J. Clin. Oncol.* – 2018. 3– № 6. – 2017-2023.