

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ ЛЕГКИХ

**Е.В. Мигунова**, кандидат медицинских наук, **Н.Е. Кудряшова**, доктор медицинских наук,  
**О.В. Никитина**, кандидат медицинских наук, **Э.А. Береснева**, доктор медицинских наук, профессор,  
**И.М. Гольдина**, доктор медицинских наук, **О.А. Забавская**, кандидат медицинских наук,  
**О.Г. Синякова**, кандидат технических наук, **И.П. Михайлов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Д.А. Косолапов**, кандидат медицинских наук, **Е.В. Кунгурцев**, доктор медицинских наук

*НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва*

**E-mail:** emigunovasklif@mail.ru

*Оценка эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапии проведена у 92 больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в возрасте от 22 до 88 лет (в среднем  $59,3 \pm 13,9$  года). В соответствии с принятым в нашем лечебном учреждении алгоритмом диагностики ТЭЛА комплекс методов включал: рентгенологическое исследование легких (для исключения хронических заболеваний или повреждений легких), УЗИ вен нижних конечностей и нижней полой вены, перфузионную сцинтиграфию легких и в ряде случаев мультиспиральную компьютерную томографию-ангиографию легких при сохраняющихся сомнениях в диагнозе. Определение дефицита перфузии и оценку восстановления легочной перфузии проводили радионуклидным методом. Исследование показало более значительный эффект тромболитической терапии (по сравнению с антикоагулянтной), которая в 92,1% случаев способствовала полному восстановлению или улучшению перфузии легких при обращении пациентов в течение первых 9 сут от начала заболевания.*

**Ключевые слова:** *тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромболитическая терапия, перфузионная сцинтиграфия легких*

## **ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THROMBOLYTIC THERAPY OF PULMONARY TROMBOEMBOLISM BY LUNG PERFUSION SCANNING**

*E. V. Migunova, Kudryashova N. E., Nikitina O. V., Beresneva E. A., Gol'dina  
I. M., Zabavskaya O. A., Sinyakova O. G., Mikhaylov I. P., Kosolapov D. A., Kungurtsev E. V.  
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow*

*Assessment of the effectiveness of thrombolytic and anticoagulation therapies was performed in 92 patients with pulmonary tromboembolism (PTE), aged from 22 to 88 years (average age is  $59,3 \pm 13,9$  years). In accordance with the diagnostics algorithm of PTE, accepted in our hospital, complex of methods included: x-ray of lungs (for the exception of chronic diseases or damage of the lungs), ultrasound examination of veins of lower extremities and v. cava inferior, lung perfusion scanning (LPS), and in some cases – CTPA of the lungs in continuing doubts about the diagnosis. The detection of the perfusion deficit and assessment of the recovery of the lung perfusion were performed with radionuclide method. The study showed that if compared with anticoagulant a thrombolytic therapy had a significant effect, which contributed to the total restoration or improvement of perfusion in the pulmonary circulation in 92,1% of patients sought for medical advice within the first nine days after onset of the disease.*

**Key words:** *pulmonary tromboembolism (PTE), thrombolytic therapy, lung perfusion scanning (LPS)*

## **ВВЕДЕНИЕ**

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из наиболее частых и грозных осложнений острых заболеваний и травм, требующее экстренной диагностики и своевременной адекватной тромболитической терапии (ТЛТ) [3, 4, 12]. На современном этапе лидирующее место в диагностике ТЭЛА принадлежит мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-ангиографии легких [7, 16]. Высокая лучевая нагрузка, нефротоксическое действие контрастных веществ, аллергические осложнения

ограничивают применение КТ-ангиографии, особенно при необходимости частого динамического повторения [6, 9]. Перфузионная сцинтиграфия легких (ПС) остается одним из основных методов для оценки дефицита перфузии (особенно при субсегментарной локализации тромбоза) и контроля эффективности проводимого лечения благодаря невысокой лучевой нагрузке при многократных повторных исследованиях и отсутствию побочных реакций. Точность ПС при исключении ТЭЛА достигает 100% [8, 10, 12, 15].

ПС легких основана на микроэмболизации капилляров легочной артерии (ЛА) микросферами или макроагрегатами альбумина, меченными  $^{99m}\text{Tc}$ , что позволяет выявлять дефекты перфузии при окклюзии легочных сосудов любого калибра. Типичным сцинтиграфическим признаком ТЭЛА является наличие краевых клиновидных дефектов перфузии с обращенным к плевре основанием, повторяющихся во всех стандартных проекциях и свидетельствующих об отсутствии регионального легочного кровотока. Для определения суммарного дефицита перфузии каждый дефект накопления площадью, равной сегменту, принимают за дефицит перфузии в 5%, равной нижней доле – 25%, площадью, равной правому легкому – 55%, левому – 45% [5].

При наличии клинической картины ТЭЛА, повышенном уровне D-димера и нормальном рентгеновском снимке можно ограничиться проведением ПС для постановки окончательного диагноза [9]. В пользу применения сцинтиграфии следует отнести и тот факт, что на фоне лечебных мероприятий при ТЭЛА часто приходится осуществлять неоднократный диагностический контроль восстановления перфузии, а при повторных МСКТ лучевая нагрузка на пациента существенно выше. В случаях выявления при рентгенографии значительных изменений легочной ткани, в том числе у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и пневмосклерозом (если нет противопоказаний к введению контрастных веществ), все же следует отдавать предпочтение МСКТ-ангиографии легких, так как интерпретация сцинтиграмм в данной ситуации затруднена [7, 11, 16].

По мнению ряда зарубежных специалистов, каждое медицинское учреждение принимает индивидуальную диагностическую стратегию при подозрении на ТЭЛА и формирует четкий алгоритм обследования, в котором радионуклидный метод, характеризующийся высокой информативностью и низкой лучевой нагрузкой на пациента, является одним из основных диагностических тестов [9, 10, 12, 15]. В условиях многопрофильного стационара с оказанием неотложной помощи при большом потоке больных наилучшим образом зарекомендовал себя следующий алгоритм диагностики ТЭЛА:

- рентгенологическое исследование легких (для исключения хронических заболеваний легких, пневмоторакса и повреждений грудной клетки);
- УЗИ вен нижних конечностей и нижней полой вены (для выявления источника тромбоза);
- перфузионная сцинтиграфия легких;
- МСКТ-ангиография легких при сохраняющихся сомнениях в диагнозе, а также перед проведением интервенционных ангиографических вмешательств, которые требуют определения четкой локализации тромбоза, его размеров и протяженности.

Целью исследования было определение эффективности ТЛТ по данным перфузионной сцинтиграфии легких.

Проанализированы результаты обследования 92 больных с ТЭЛА (44 мужчины и 48 женщин в возрасте от 22 до 88 лет; средний возраст  $59,3 \pm 13,9$  года), которым проведена антитромботическая терапия.

Антитромботическая терапия в условиях реанимационного отделения проводилась всем пациентам. Использовали 2 метода: введение прямых антикоагулянтов и системный тромболитис. Показанием для ТЛТ считали наличие дефицита перфузии  $>35-40\%$ , выявленного при ПС, и клинических проявлениях острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. При дефиците перфузии  $<35-40\%$ , клинически компенсированной острой дыхательной недостаточности и стабильной гемодинамике ограничивались антикоагулянтной терапией, которая применялась также во всех случаях противопоказаний к ТЛТ [4, 14]. У 76 пациентов (1-я группа) проведена ТЛТ актилизе в дозе 100 мг или стрептокиназой в дозе 1,5 млн ЕД, при необходимости – повторно, с последующим назначением антикоагулянтов (гепарин в дозе 1000–1300 ЕД/ч). 2-ю группу (группа сравнения) составили 16 пациентов, которым была проведена только антикоагулянтная терапия. Дефицит перфузии до и после лечения определяли с помощью ПС.

Применявшийся комплекс диагностических методов включал ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, УЗИ вен нижних конечностей и нижней полой вены, ПС легких, КТ-ангиографию легких в трудных диагностических ситуациях. В ряде случаев, учитывая тяжелое состояние больных, ПС опережала УЗИ вен. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли при подозрении на наличие тромбоза в правых отделах сердца.

Радионуклидное исследование выполняли через 5 мин после внутривенного введения на глубоком вдохе 100 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -макротеха (лучевая нагрузка составляла 1,1 мЗв) по стандартному протоколу в 4 проекциях (передняя, задняя, 2 боковые) в режиме статической записи 500 тыс. импульсов на 1 кадр в матрице  $256 \times 256$ . Контрольное сцинтиграфическое исследование на фоне лечения выполняли в интервале 2–5-е сутки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA, версия 7 (фирма Statsoft Inc, США) для изучения нормальности распределения выборочных данных с использованием критериев Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Межгрупповое и внутригрупповое сравнение проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона для зависимых групп и Манна–Уитни – для независимых групп. Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмена. Показатели центральной

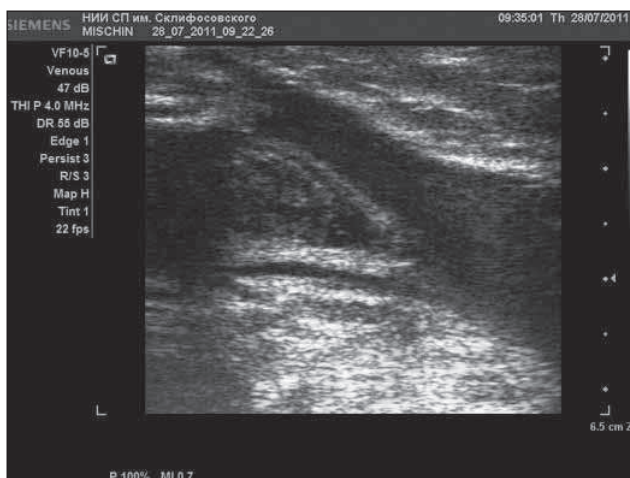
тенденции и вариации представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M(SD)$ , а также медианы и средних квартилей [1кв, Ме, 3кв]. Достоверность различия долей определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех обследованных по данным ПС были множественные краевые дефекты перфузии. Отсутствие рентгенологических изменений отмечалось у 41 (44,5%) больного, обеднение легочного рисунка — у 10 (10,9%), участки пониженной прозрачности легоч-



**Рис. 1.** Прямая рентгенограмма грудной клетки. Определяется негетогенное затемнение в латеральных отделах правого легочного поля треугольной формы с основанием, примыкающим к ребрам на уровне III–IV ребра (счет спереди). На остальном протяжении легочные поля прозрачные. Признаки инфаркта легкого



**Рис. 2.** Флотирующий тромб в общей бедренной вене

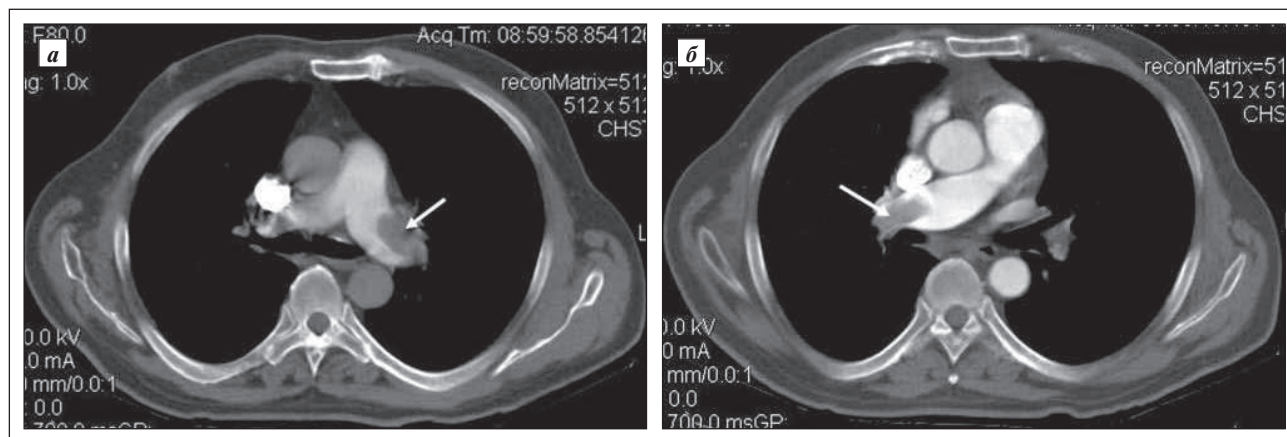
ной ткани — у 31 (33,7%), ателектаз и инфаркт легкого (рис. 1) — у 10 (10,9%). Дополнительно у 10 больных выявлено расширение правых отделов сердца. При наличии рентгенологических признаков ТЭЛА дефекты перфузии по данным ПС были более многочисленными и обширными.

По степени нарушения перфузии больные распределены следующим образом: I степень, легкая ( $\leq 29\%$ ) — у 6 (6,5%) пациентов; II степень, среднетяжелая (30–44%) — у 33 (35,9%); III степень, тяжелая (45–59%) — у 32 (34,8%); IV степень, крайне тяжелая ( $\geq 60\%$ ) — у 21 (22,8%) пациента.

При УЗИ вен нижних конечностей признаки острого венозного тромбоза выявлены у 69 (75%) пациентов, флотирующего тромба — у 33 (47,8%) больных (рис. 2), из них у 11 (15,9%) был имплантирован кава-фильтр. По локализации тромбоза пациенты были распределены следующим образом: тромбоз бедренно-подколенного сегмента — у 18 (26%), подвздошной и нижней полых вен — у 16 (23,2%), вен голени — у 16 (23,2%), бедренной вены — у 8 (11,6%), подвздошно-бедренного сегмента — у 7 (10,3%), нижней полых вен — у 3 (4,3%), нижней полых вен и вен голени — у 1 (1,4%). Зависимости степени нарушения перфузии от локализации источника тромбоза не выявлено ( $r = -0,15$ ). Нарушений сердечного ритма в данной группе не было.

Источник ТЭЛА не выявлен у 23 (25%) пациентов. Предполагаемые причины отрицательных результатов УЗИ вен, согласно данным литературы, связаны с ограничением возможностей метода (в 25–56% случаев) у пациентов, страдающих ожирением или выраженным отеком конечности [2, 13]. Кроме того, трудности диагностики могут быть объяснены образованием сегментарных и пристеночных тромбов, которые невозможно диагностировать, если вена не осматривается на всем протяжении [2]. Однако чаще ограничение возможностей метода обусловлено трудностью выявления тромбов в венах голени, если исследование проведено не в полном объеме, т.е. когда из протокола УЗИ вен исключены малые берцовые, камбаловидная и медиальные икроножные мышцы. В этом случае ложноотрицательные результаты могут достигать соответственно 14; 37 и 63% [1].

У 9 (9,8%) больных с длительным легочным анамнезом (ХОБЛ) возникли трудности при интерпретации сцинтиграмм, и им была рекомендована КТ-ангиография легких. Из них у 5 больных диагноз ТЭЛА при КТ-ангиографии был подтвержден (рис. 3), у 3 больных были противопоказания к введению контрастного вещества (выполнено КТ без контрастного усиления; достоверной верификации получено не было). Кроме того, у 1 пациентки с подтвержденным диагнозом рака яичника имелись расхождения между данными ПС и КТ-ангиографии легких. Клиническая картина и динамическое наблюдение

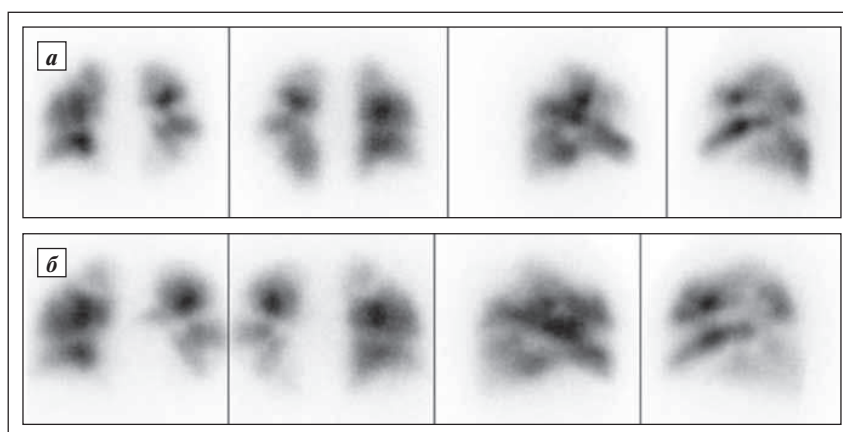


**Рис. 3.** Визуализация тромбов легочных артерий на КТ-ангиопульмонографии: отмечаются дефекты контрастирования правой и левой легочных артерий на уровне их деления на долевые ветви

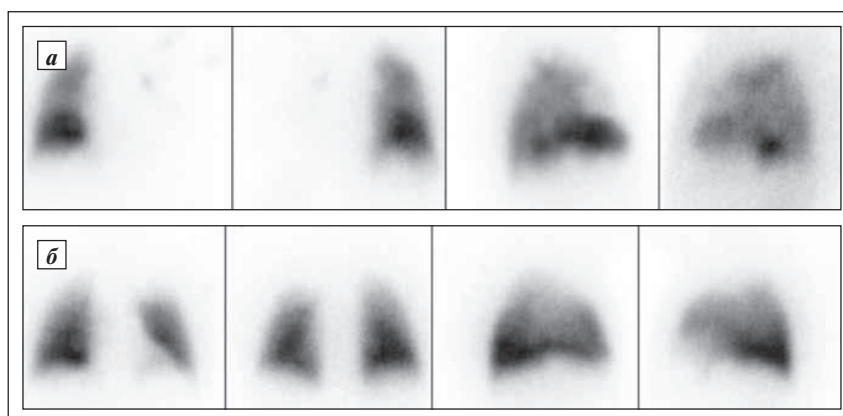
не позволили у этих 4 больных исключить диагноз ТЭЛА, им была проведена ТЛТ с положительным эффектом.

Пациенты 1-й группы обратились в стационар за помощью на 1–9-е сутки от момента заболевания. Дефицит перфузии в этой группе по данным ПС до начала лечения в среднем составил 48,6 (12,7)% [40,0; 48,6; 60]. При контрольном исследовании на 2–5-е сутки после ТЛТ дефицит перфузии уменьшился на 20,0 (13,2)% [10,0; 20,0; 37,5] и составил 28,6 (13,2)% [20,0; 28,6; 37,5] (критерий Вилкоксона,  $p < 0,00001$ ). Профилактику осложнения от ТЛТ в виде желудочно-кишечного кровотечения проводили назначением H<sub>2</sub>-блокаторов или блокаторов протонной помпы в средних терапевтических дозах. У 6 (8%) пациентов этой группы (4 обратились в 1-е сутки, 1 – на 3-и и 1 – на 7-е) эффекта от ТЛТ не отмечалось (рис. 4). Тем не менее зависимости эффекта ТЛТ от сроков начала терапии не получено ( $r = -0,17$ ), что указывает на целесообразность ТЛТ при обращении вплоть до 9-х суток от начала заболевания. Всего в 1-й группе значимый эффект от ТЛТ отмечен у 70 (92,1%) больных.

В группе сравнения пациентам с сопутствующими заболеваниями и противопоказаниями к ТЛТ была проведена антикоагулянтная тера-



**Рис. 4.** Отсутствие эффекта ТЛТ у пациента с двусторонней ТЭЛА сегментарных и субсегментарных ветвей: а – сцинтиграммы в передней, задней и 2 боковых проекциях до назначения ТЛТ, суммарный дефицит перфузии 45%; б – сцинтиграммы в тех же проекциях на 3-и сутки после ТЛТ, суммарный дефицит перфузии 45%



**Рис. 5.** Восстановление перфузии легких на фоне ТЛТ у пациента с двусторонней ТЭЛА с вовлечением левой главной ветви ЛА: а – сцинтиграммы в передней, задней и 2 боковых проекциях до назначения ТЛТ, суммарный дефицит перфузии 50%; б – сцинтиграммы в тех же проекциях после ТЛТ, суммарный дефицит перфузии 10%

пия гепарином на 1–6-е сутки от момента приступа. Дефицит перфузии до лечения во 2-й группе составил в среднем 34,7 (10,6)% [30,0; 34,7; 40,0], что достоверно отличалось от более тяжелых перфузионных расстройств в 1-й группе ( $p=0,00006$ ; U-тест Манна–Уитни); при контрольном исследовании к 5–7-м суткам он уменьшился на 13,1 (13,5)% [0; 13,1; 22,5] и составил 21,6 (13,6)% [15,0; 21,6; 35,0]. Достоверность различий составила  $p=0,004$  (критерий Вилкоксона). У 6 (38%) больных, обратившихся в 1-е сутки от момента приступа, эффекта антикоагулянтной терапии не наблюдалось. Результаты эффективности лечения по данным ПС во 2-й группе, как и в 1-й, продемонстрировали отсутствие корреляционной связи между эффектом антикоагулянтной терапии и временем ее начала ( $r=-0,18$ ). Во 2-й группе значимый эффект терапии отмечен в 10 (62,5%) случаях ( $p=0,07$  для  $\Delta$  и  $p=0,082$  для абсолютных значений).

После проведенного лечения полное восстановление перфузии в обеих группах отмечалось у 10 (10,9%) пациентов, дефицит перфузии уменьшился до легкой степени нарушения – у 53 (57,6%) и средней – у 19 (20,6%) больных. Процент восстановления перфузии у 8 (8,7%) больных был низким ( $11,8 \pm 5,5\%$ ), а в 2 (2,2%) случаях, несмотря на ТЛТ, улучшения перфузии не отмечено, по-видимому, из-за позднего обращения пациентов за медицинской помощью.

Таким образом, исследование показало, что при проведении ТЛТ легочная перфузия восстанавливает

эффективнее (рис. 5). Достоверность различий между группами в полученных позитивных исходах составила  $p=0,005$  (точный критерий Фишера) и  $p=0,005$  ( $\chi^2$ -критерий). Отношение шансов (OR) составило 7,00 (доверительный интервал [1,59; 31,71]), т.е. получена сильная положительная ассоциация, ТЛТ достоверно сопряжена с клинически значимым улучшением легочной перфузии. При назначении ТЛТ вероятность быстрого клинически значимого улучшения легочной перфузии в 1,6 раза выше, чем при антикоагулянтной терапии гепарином (относительный риск –  $RR = 1,6$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Исследование продемонстрировало эффективность ТЛТ при обращении пациентов в первые 9 сут от начала заболевания в большинстве наблюдений (92,1%).

2. При назначении ТЛТ вероятность быстрого клинически значимого улучшения легочной перфузии в 1,6 раза выше, чем при антикоагулянтной терапии гепарином.

3. Перфузионная сцинтиграфия предоставляет достоверную информацию о дефиците перфузии при ТЭЛА и восстановлении кровотока на фоне терапии. Радионуклидный метод предпочтителен для контроля эффективности проводимого лечения благодаря высокой воспроизводимости и низкой лучевой нагрузке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдина И.М., Трофимова Е.Ю., Кунгурцев Е.В., Михайлов И.П., Леменев В.А., Малыгина М.А. Особенности клинической и ультразвуковой диагностики острых венозных тромбозов глубоких вен голени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009; 2: 60–70.
2. Гольдина И.М., Трофимова Е.Ю. Возможности ультразвукового исследования в диагностике острых тромбозов глубоких вен голени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009; 1: 59–68.
3. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В., Чуриков Д.А. Тромбоземболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика // Consilium medicum. – 2001; 3 (6): 289–294.
4. Котельников М.В. Ведение больных с венозными тромбоземболиями. – М., 2006. – 102 с.
5. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочной артерии – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
6. Терновой С.К., Королева И.М. Алгоритмы обследования пациентов с подозрением на тромбоземболию легочной артерии. – Медицинская визуализация. – 2003; 4: 6–9.
7. Юдин К.А., Масина О.В., Китавина С.И., Агапов В.В. Возможности МСКТ-ангиопульмонографии в диагностике ТЭЛА // REJR. – 2012; 2 (2): 39–42. Режим доступа: www.rejr.ru
8. Cook G., Maisey M., Britton K., Chengazi V. Clinical Nuclear Medicine. London: Edvard Arnold (publishers) Ltd. – 2006. – 915 p.
9. Essentials of nuclear medicine imaging / Fred A. Mettler Jr., Milton J. Guiberteau. – 6th ed. – Elsevier, 2012. – 600 p.
10. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / Europ. Heart J. – 2008; 2276–2315.
11. Mechanism of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism / A. Santolincandro, R. Prediletto, E. Fornai (et al.) // Am J Respir Crit Care Med. – 1995; 152 (1): 336–47.
12. Pistolesi M., Lavorini F., Miniati M. Diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism // European respiratory monograph. – 2004; 30 (6): 89–105.
13. Rose S., Zwiebel W., Muddock L. et al. Insensitivity of color Doppler flow imaging for detection of acute calf deep venous thrombosis in asymptomatic postoperative patients // J. Vasc. Interv. Radiol. – 1993; 4 (1): 111–7.
14. Tomas M., Chauhan A., More R. Pulmonary embolism – an update on thrombolytic therapy // Quart. J. Med. – 2000; 93 (5): 261–7.
15. Van Beek E., Moody A., Oudkerk M. Imaging of pulmonary embolism: an overview // European respiratory monograph. – 2003; 27 (7): 110–23.
16. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography // Am. J. Roentgol. – 2007; 188: 1255–61.