

**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. С.Д. Асфендиярова**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И
ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ**

(учебное пособие)

для резидентов по специальности терапия, кардиология, в том числе детская

Алматы 2022

Рецензенты:

1. Арутюнов А.Г., доктор медицинских наук; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; генеральный секретарь «Евразийской Ассоциации Терапевтов»; почетный профессор «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова»
2. Дуйсенова А.К. доктор медицинских наук; профессор, зав.кафедрой инфекционных и тропических болезней НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова»

Автор:

Сугралиев А.Б., к.м.н., зав кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д.Асфендиярова, член рабочей группы по тромбозам Европейского Общества Кардиологов

Учебное пособие по диагностике и лечению тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочных артерий утвержденное на заседании Сената НАО «КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова» от 27 января 2022 года.

Алматы: НАО «КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова», 2022. – 211 с.

ISBN 978-601-246-729-1

Авторский знак С89

Учебное пособие предназначено для резидентов по специальности 7R09139-терапия, по дисциплине «Терапия в стационаре-2», код R/21-TS-2 и резидентов по специальности 7R01110 – кардиология, в том числе детская, по дисциплине «Внутренние болезни», код R.21-VB.

УДК:616.151.5:616.12-008+611.24
ББК 54.102

«Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ «ННЦРЗ имени Салидат Каирбековой» МЗРК (заключение научно-медицинской экспертизы №320 от 03.06. 2022 г.)».

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6-7
Введение	7-8
1. Глава 1. Эпидемиология венозной тромбозной болезни	9-12
2. Глава 2. Факторы риска венозных тромбозов	13-14
2.2. Спровоцированные и неспровоцированные тромбозы	15-17
3. Глава 3. Патогенез венозных тромбозов	
3.1. Патогенез венозных тромбозов	18-24
3.2. Патофизиология тромбозной болезни легочных артерий	25-28
3.3. Коагуляционная система	29-35
4. Глава 4. Установка клинического диагноза тромбоза глубоких вен ТГВ	
4.1. Клиническая картина и оценка клинической вероятности ТГВ	36-37
4.2. Методы диагностики ТГВ	38
4.2.1. Непрямой метод: Определение уровня Д-димера	38-40
4.2.2. Компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ)	41-43
4.2.3. Контрастная венография	44
4.3. Алгоритм для установки диагноза ТГВ	45-46
5. Глава 5. Клиническая картина тромбозной болезни легочных артерий (ТЭЛА)	
5.1. Общая характеристика клинических симптомов ТЭЛА	47-50
5.2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА	50-53
6. Глава 6. Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА	
6.1. Подозрение на ТЭЛА высокого риска	54
6.2. Подозрение на невысокий риск ТЭЛА	54-56
6.3. Как избежать чрезмерного использования диагностических тестов для подтверждения ТЭЛА	56-57
7. Глава 7. Лабораторно-инструментальные методы диагностики ТГВ и ТЭЛА	
7.1. Рентгенография органов грудной клетки	58-61
7.2. Электрокардиография	61-63
7.3. Д-Димер	63-64
7.3.1. Верхние границы нормы уровня Д-димера в зависимости от возраста	64
7.3.2. Верхняя граница нормы D-димера должна быть адаптирована к уровню шкалы клинической вероятности Wells	64
7.3.3. Заключение по определению уровня D-димера у пациентов с подозрением на ТЭЛА	65
7.4. Компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ)	65
7.5. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия	65-67
7.6. Мультидетекторная компьютерно-томографическая легочная ангиография	67-68
7.7. Пульмональная ангиография (ПА)	68-69
7.8. Эхокардиография (ЭхоКГ)	69-74
8. Глава 8. Оценка риска ранней смерти и степени тяжести ТЭЛА	
8.1. Клинические показатели степени тяжести ТЭЛА	75-76
8.2. Инструментальные методы в оценке ранней смертности больных с ТЭЛА	76
8.2.1. Эхокардиографические данные	76
8.2.2. Компьютерная томография	76-77
8.3. Лабораторные маркеры	77

8.3.1. Биомаркеры повреждения миокарда	77-78
8.3.2. Биомаркеры дисфункции правого желудочка	78
8.3.3. Другие лабораторные биомаркеры	78
8.4. Общая оценка и шкала степени тяжести ТЭЛА	79-80
8.5. Стратегия оценки прогноза	80-82
9. Глава 9. Тромбоэмболия легочных артерий у пациента с сердечной недостаточностью	
9.1. Факторы риска ТЭЛА у больных с сердечной недостаточностью	83
9.2. Диагностика ТЭЛА у пациента с сердечной недостаточностью	84-92
9.3. Тромбозы правых отделов сердца	92-98
10. Глава 10. Лечение	
10.1. Лечение в острый период	99
10.1.1. Оксигенотерапия и вентиляция легких	99
10.1.2. Лекарственная терапия острой правожелудочковой недостаточности	100-101
10.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенация	101
10.2. Антикоагулянтная терапия (АКТ)	102-106
10.2.1. Антагонисты витамина К	106-107
10.2.2. Новые витамин -К- независимые пероральные антикоагулянты	108-110
10.2.3. Схемы антикоагулянтной терапии	110-111
10.2.4. Фазы лечения ВТЭ	111-113
10.3. Реперфузионная терапия	113
10.3.1. Применение тромболитической терапии у больных высокого риска	113-114
10.3.2. Применение тромболитической терапии у больных промежуточного риска ...	114-118
10.3.3. Антикоагулянтная терапия во время проведения тромболитической терапии	119
10.3.4. Осложнения и противопоказания к тромболитической терапии	119
10.4. Чрезкожное катетерное лечение	120
10.5. Хирургическая эмболектomia	120-121
10.6. Установка кава-фильтра	121-127
10.7. Лечение с учетом степени риска ТЭЛА	127
10.7.1. Неотложная терапия при высоком риске ТЭЛА	127
10.7.2. Особенности лечения тромбоза правых отделов сердца	128-130
10.7.3. Терапия острой ТЭЛА промежуточного риска	131-132
10.7.4. Терапевтический подход низкого и невысокого риска ТЭЛА	132
10.8. Триаж и выписка больных на амбулаторное лечение	132-134
10.9. Длительная терапия и профилактика рецидива венозной тромбоэмболии	135
10.9.1. Оценка риска развития рецидивирующей ВТЭ	135-141
10.9.2. Риск кровотечения, связанный с применением антикоагулянтной терапии.....	141-143
10.9.3. Режимы и длительность терапии с помощью витамин-К-независимых пероральных антикоагулянтов и другой витамин-К-независимой антикоагулянтной терапии	143-146
10.9.4. Ведение больных с ВТЭ и ТЭЛА на фоне онкологического заболевания.....	146-157
11. Глава 11. ТЭЛА во время беременности	
11.1. Эпидемиология и факторы риска ВТЭ во время беременности	158
11.2. Диагноз ТЭЛА во время беременности	158
11.2.1. Шкалы оценки клинической вероятности и уровень D-димера	158
11.2.2. Диагностический алгоритм и методы визуализации ТЭЛА во время беременности	158-160

11.3. Лечение ТЭЛА во время беременности	161-168
11.4. Важность создания мультидисциплинарной команды сердца для ведения пациентов с ВТЭ во время беременности	169
11.5. Эмболия околоплодными водами	169-170
11.6. Вопросы профилактики ВТЭ у женщин до и после родов	170-175
12. Глава 12. Профилактика венозных тромбозов	
12.1. Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий и методы профилактики	175
12.2. Подходы к профилактике венозной тромбоэмболии	176-177
12.3.1. Оценка риска	178-179
12.3.2. Интерпретация модели оценки риска (МОР)	180-182
12.3.3. Личная и семейная история	183
12.3.4. Акушерский анамнез	183
12.4. Продолжительность профилактики	183
12.5. Длительность первичной профилактики венозных тромбозов	184-185
12.6. Как правильно проводить инъекции НМГ, НФГ и фондапаринукса	186
12.7. Сравнение эффективности и безопасности	186
12.8. Альтернативные шкалы оценки риска венозных тромбозов	187-189
12.9. Осложнения, связанные с применением гепарина	190
12.9.1. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	190
12.9.2. Патофизиология ГИТ	191-192
12.9.3. Распространенность	192
12.9.4. Клинические проявления ГИТ	192
12.9.5. Осложнения	193
12.9.6. Факторы риска развития ГИТ	194
12.9.7. Типы ГИТ	195
12.9.8. Диагностика	195-197
12.9.9. Диагностические лабораторные анализы	197-199
12.9.10. Мониторирование	199
12.9.11. Лечение	200-201
12.9.12. Профилактика	201-204
13. Список литературы	204-208
14. Правильные ответы на вопросы	209-210
15. Заключение	211

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – антагонист витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – антикоагулянты
АКТ – антикоагулянтная терапия
АО – акционерное общество
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСС – Американская коллегия кардиологов
АССР – Американская коллегия торакальных специалистов
АТ – Антитромбин
АФС – антифосфолипидный синдром
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БПК – большая подкожная вена
ВГН – верхняя граница нормы
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДН – дыхательная недостаточность
ЕОК – Европейское общество кардиологов
ЖК – желудочно-кишечное
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
И – инсульт
ИМТ – индекс массы тела
ИПТФ – ингибитор путей тканевого фактора
ИТ ТЭЛА – индекс тяжести ТЭЛА
ИФА – иммуноферментный анализ
КАГ – коронарная ангиография
КИ ТЭЛА – критерий исключения ТЭЛА
КУЗИ – компрессионное ультразвуковое исследование
КТ – компьютерная томография
КТр – компрессионный трикотаж;
мКТЛА – мультidetекторная компьютерная томография легочных артерий
ЛА – легочная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
МОР – модель оценки риска
МПВ – малая подкожная вена
МРТ – магнитно-резонансная томография
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НПВ – нижняя полая вена
НПЖ – недостаточность правого желудочка

NT – proBNP-N- терминальный промозговой натрийуретический пептид

НФГ – нефракционированный гепарин

НФГНД – нефракционированный гепарин в низкой дозе

ОБА – общая бедренная артерия

ОБВ – общая бедренная вена

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПА – пульмональная ангиография

ПВ – протромбиновое время

ПОАК – пероральные антикоагулянты

ПЖ – правый желудочек

ПЖН – правожелудочковая недостаточность

ПН – почечная недостаточность

ПП – правое предсердие

ППК – прерывистая пневматическая компрессия;

ПОС – правые отделы сердца

ПРФ – продукты распада фибрина

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЛС – сопротивление в легочных сосудах

СН – сердечная недостаточность

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТПВ – тромбоз поверхностных вен

ТФ – тканевой фактор

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

ТЭЭхоКГ – трансэзофагиальная эхокардиография

УЗИ – ультразвуковое исследование

уфИТ ТЭЛА – упрощенная форма индекса тяжести ТЭЛА

ФОС – факторы окружающей среды

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХЗЛ – хроническое заболевание легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЕКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭОВ – эмболия околоплодными водами

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭхоКГ – эхокардиография

SaO₂ – сатурация кислорода

X-ray – рентгенография грудной клетки

V/Q сцинтиграфия – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА)– являются двумя клиническими проявлениями одной болезни под названием «венозная тромбоэмболия (ВТЭ)», имеют общие предрасполагающие факторы риска, но разные клинические проявления. В большинстве случаев ТЭЛА является осложнением ТГВ. Острая ТЭЛА является самым серьезным клиническим проявлением ВТЭ и занимает третье место среди причин сердечно-сосудистой смертности, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту. ТЭЛА - довольно часто встречающееся в практике любого врача, но трудно диагностируемое заболевание, которое сопровождается развитием обратимой острой жизнеугрожающей недостаточности правого желудочка. Своевременная диагностика ТЭЛА очень сложна из-за отсутствия специфических клинических симптомов, поэтому диагноз часто устанавливается с задержкой, нередко пропускается. В то же время ранняя диагностика является очень важной, так как немедленное начало лечения действительно спасает больных от смерти и инвалидизации.

Основной целью настоящей работы явилось оказание помощи резидентам терапевтам и кардиологам в понимании основных механизмов развития, сложности этапов диагностического процесса, вопросов выбора оптимальной тактики ведения пациентов с венозными тромбоэмболиями. Для достижения поставленной цели было выделено двенадцать глав, посвящённых эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, методам диагностики, лечению и профилактике венозных тромбоэмболий. Кроме того, для улучшения понимания учебное пособие оформлено наглядными рисунками, схемами, демонстрацией фотоматериалов, рентгенографических снимков и электрокардиограмм из реальной клинической практики. В данном пособии впервые выделена собственная классификация трех фенотипов ТЭЛА с учетом основных ведущих клинических синдромов заболевания, а именно: респираторной, ангинозной или инфарктоподобной, а также гемодинамической формы ТЭЛА.

Настоящая работа составлена на основе анализа большого количества международных публикаций (авторские статьи, мета-анализы, признанные международные рекомендации) по эпидемиологии, диагностике и лечению венозной тромбоэмболии ВТЭ, а также анализа собственного клинического опыта с целью оказания помощи в выборе оптимальной тактики ведения пациентов с ВТЭ. Важно отметить, что за последние годы нами опубликовано определенное количество публикаций в республиканской медицинской прессе, в международных журналах, имеются выступления в Республиканских, международных конференциях, симпозиумах. Кроме того, нам удалось улучшить диагностический и лечебный процесс и, конечно, лечение последствий ВТЭ, сделать счастливыми десятки казахстанских семей и жителей соседних республик, подарив им здоровых новых членов семьи, способствуя рождению здоровых детей от заболевших во время беременности тромбозами женщин.

В 2018 году образовательная программа по внедрению основных рекомендаций Европейского общества кардиологов в Казахстане была достойно оценена рабочей группой Европейского общества по тромбозам и названа одним из лучших совместных проектов рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов и Казахстанской Ассоциацией кардиологов в Риме.

Хотел бы выразить признательность ректору Казахского Национального медицинского университета им С.Д. Асфендиярова Талгату Сейтжановичу, сотрудникам кафедры внутренних болезней, декану школы общей медицины-2 (ШОМ-2 за поддержку, всему врачебному коллективу АО «Центральная клиническая больница» города Алматы за совместную работу где были внедрены в реальную клиническую практику международные модели оценки риска тромбозов по Каприни, шкалы оценки клинической вероятности ТЭЛА Wells и Genova, оценки

индекса тяжести ТЭЛА и другие важные шкалы необходимые при введении пациентов с тромбозами.

Особая благодарность организаторам здравоохранения Республики Казахстан, которые понимают и вместе с нами внедряют основные элементы международных рекомендаций диагностики и лечения венозных тромбозов, «новые парадигмы» диагностики и лечения, особенно, у беременных. Хотя, конечно, имеются доктора, которые придерживаются старых взглядов, но их становится гораздо меньше по сравнению с предыдущими периодами.

Несмотря на современные достижения в области изучения тромбозов, имеются сложные ситуации, когда окончательное решение в выборе медицинской тактики должно приниматься лечащим врачом индивидуально после беседы его с пациентом или родственниками больного, а также в результате обсуждения с опытными в этой области врачами в рамках врачебного консилиума.

Учебное пособие предназначено для резидентов по специальности 7R09139-терапия, по дисциплине «Терапия в стационаре-2», код R/21-TS-2 и резидентов по специальности 7R01110 – кардиология, в том числе детская, по дисциплине «Внутренние болезни», код R.21-VB.

ГЛАВА 1.

ЭПИДЕМОЛОГИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Основные эпидемиологические данные, факторы риска, естественное течение основного процесса и лечения были получены от результатов клинических исследований, в которых вопросы тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболий легочных артерий (ТЭЛА) изучались вместе как одно заболевание - венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [1].

ВТЭ занимает третье место после инфаркта миокарда, инсульта по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Согласно данным эпидемиологических исследований ежегодная заболеваемость ТГВ составляет от 53 до 162 случаев на 100 000 населения, ежегодные показатели заболеваемости тромбоэмболией легочных артерий несколько меньше и колеблются в пределах от 39 до 115 на 100 000 населения [3,4]. Такой большой размах в распространенности ВТЭ связан с географическими особенностями встречаемости ВТЭ. По данным эпидемиологических исследований в Корее частота ТГВ составляет 53 случаев на 100 000 [5], в то же время в Швеции частота ТГВ составляет 162 пациентов ТГВ на 100 000 человек [6]. Частота ТЭЛА в Гонконге составляет 39 больных на 100 000 населения [7], а в США 115 случаев на 100 000 жителей страны [8]. Полученные географические особенности встречаемости ВТЭ указывают на высокую вероятность влияния генетических, антропометрических данных, в частности, роста, возможно, длины нижней конечности, веса, возраста населения, образа жизни, возможно, характера питания, уровня медицинской интервенции и других состояний на развитие ВТЭ.

Если экстраполировать вышеуказанные статистические данные распространенности ТГВ между западом и востоком, т.е. между Кореей и Швецией, и предположить приблизительную среднюю частоту распространенности ТГВ в Казахстане, то это будет 90 больных на 100 000 населения страны в год, и на 19 миллионов жителей страны ежегодно должно быть зарегистрировано 17100 больных с ТГВ. Если прогнозируемое количество больных с ТЭЛА рассчитать как ниже среднего показателя заболеваемости между США и Гонконгом, то можно предполагать, что в РК распространенность ТЭЛА должна быть ориентировочно 50 пациентов на 100 000 населения, и тогда ежегодно в Казахстане на 19 миллион населения должно быть зарегистрировано 9 500 больных. Однако такой информации относительно диагностированного количества больных с тромбозами в статистическом сборнике РК не существует. Более того, вообще не существует информация относительно количества больных с тромбозами в масштабах страны. Следовательно, необходимо Республиканскому институту развития здравоохранения (РЦРЗ) принять меры по улучшению регистрации количества больных с венозными тромбоэмболиями и, таким образом, оценить реальную распространенность количества больных с поверхностными и глубокими тромбозами вен и ТЭЛА в РК. Наши собственные данные показали, что проведение интерактивной образовательной программы приводит к значительному увеличению выявляемости больных с ТГВ и ТЭЛА.

Результаты перекрестных исследований свидетельствуют, что заболеваемость ВТЭ почти в восемь раз выше у лиц в возрасте ≥ 80 лет по сравнению с пациентами в пятой декаде жизни. Результаты длительных исследований свидетельствуют о тенденции к росту ежегодной частоты заболеваемости ТЭЛА с течением времени, особенно, у пожилых пациентов, что приведет к росту прямых и косвенных расходов страны, связанных с профилактикой и лечением ВТЭ [1-3]. Увеличение финансовых расходов в связи с увеличением частоты заболеваемости указывает на важность проблемы ТЭЛА и ТГВ, особенно, среди пожилого населения [3].

В США самый высокий показатель смертности от ТЭЛА в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с ежегодным количеством летальных исходов до 300 000 [3]. Объединённый анализ клинических исходов заболеваний на основе эпидемиологической модели показал, что в 2004 году в шести европейских странах с общим населением 454,4 млн человек более 370 000 случаев смерти были в результате ВТЭ [9]. При этом среди общего числа больных 34% пациентов умерли внезапно в течение нескольких часов после острого индексного события, еще до начала терапии, часть их можно было спасти при немедленной терапии. Помимо этого, анализ этими же авторами других умерших пациентов в результате острой ТЭЛА показал, что в большинстве случаев, т.е. у 59% больных, диагноз ТЭЛА, в основном, устанавливался по результатам патологоанатомического исследования (после смерти) и лишь в 7% диагноз ТЭЛА удалось определить правильно еще до развития фатального исхода [9]. Эти данные указывают на сложность диагностики ТЭЛА при жизни пациентов из-за отсутствия специфических клинических симптомов заболевания.

Анализ общей смертности от ТЭЛА в последние годы в Европе, Азии и Северной Америке показывает реальную тенденцию к уменьшению летальности от острой ТЭЛА [10-14]. При этом широкое использование более эффективных методов диагностики и способов лечения, включая интервенционные технологии, а также правильное соблюдение международных рекомендаций [15,16] в значительной степени оказывает положительное влияние на прогноз пациентов с ТЭЛА. Наши собственные результаты действительно подтверждают значительную тенденцию снижения госпитальной смертности, увеличение частоты прижизненной диагностики благодаря внедрению международных рекомендаций в условиях реальной клинической практики на примере АО «Центральная клиническая больница» в Алматы. В то же время в клинике имеется тенденция к увеличению частоты ненужного определения уровня Д-димера, особенно, пациентам высокого риска ТЭЛА, а также тем пациентам с ТГВ, которым диагноз был уже верифицирован путем ультразвукового исследования. Кроме того, появилась проблема гипердиагностики ТЭЛА всем пациентам с респираторными синдромами на этапе госпитализации пациентов. При этом внедрение шкал клинической вероятности как обязательного компонента истории болезни, совместные клинические разборы позволили минимизировать некоторые отклонения процесса диагностики ТЭЛА. В литературе существует информация о завышении общего числа случаев реально несуществующих форм ТЭЛА мелких ветвей из-за сложности визуализации при ангиографии, что, в свою очередь, может привести к ложному снижению коэффициента летальности от ТЭЛА. В таких случаях требуется обсуждение каждого конкретного случая экспертами мультидисциплинарной команды для установления причины подобного состояния пациента. Все это свидетельствует о необходимости проведения постоянной образовательной программы среди врачей, которые сталкиваются с данной проблемой, с освещением вопроса дифференциальной диагностики, определению степени риска и лечения в рамках существующих международных рекомендаций, которые обновляются по мере появления новых данных.

В целом, если суммировать существующие мировые данные о распространенности ВТЭ, то можно четко выделить увеличение количества больных с ВТЭ, в частности, с ТЭЛА с одновременным снижением уровня общей смертности от ТЭЛА в течение последних 15 лет, о чем свидетельствует опыт кардиологического отделения и отделения интенсивной терапии АО «ЦКБ» г Алматы.

В последние годы появились данные по частоте распространенности ВТЭ у детей. Ежегодная заболеваемость ВТЭ у детей составляет от 53- 57 случая на 100 000 госпитализированных детей-пациентов [15,16], и от 1,4- 4,9 случаев на 100 000 детей в общей

популяции [17,18]. На рисунке 1 представлен случай развития пролонгированного тромбоза у ребенка 8 месяцев после имплантированного венозного катетера путем венесекции для лечения тяжелой пневмонии. Эти данные свидетельствуют о важной роли интервенционных вмешательств в развитии ВТЭ среди госпитализированных детей, а также о необходимости контроля за имплантированными катетерами в венозную систему с соответствующей профилактикой, особенно, при длительном нахождении венозного катетера как у взрослых, так и у детей.

Рисунок 1. Ребенок 8 мес. с тромбозом вен ног после венесекции А до лечения и Б после лечения

Рисунок 1. Панель А.



Рисунок 1. Панель Б.



ТЭЛА является ведущей причиной материнской смертности, связанной с беременностью, в развитых странах с высокими доходами. Заболеваемость ТЭЛА во время беременности составляет 1 случай на 1000 в развитых странах и 3 случая на 1000 родов в развивающихся странах. ТЭЛА является основной причиной прямой материнской смертности с частотой 1,26 случаев на 100 000 беременностей и стоит на пятом месте материнской смертности с его долей в общей материнской смертности 3,5 % [4].

В Англии и Ирландии тромбозы глубоких вен и ТЭЛА является наиболее частой причиной материнской смертности (смерть в результате беременности больше, чем другие ранние состояния) и в течение трех лет (2013–2015 гг.) составила 1,13 случая смертности на 100 000 родов (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk>) [19]. В целом, риск венозных тромбозов во время беременности примерно в 2 раза выше по сравнению с небеременными соответствующего возраста и, увеличиваясь по мере увеличения срока беременности, достигает своего пика в послеродовом периоде, повышаясь в 5 и более раз по сравнению с небеременными [2,3,10]. При этом исходный риск, связанный с беременностью, увеличивается при наличии дополнительных факторов риска ВТЭ, таких, как экстракорпоральное оплодотворение, ожирение и коморбидные состояния, как мертворождение, преэклампсия, послеродовое кровотечение и операция «кесарево сечение» [4,11].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 1. Эпидемиология венозной тромбоэмболии

Вопрос 1. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) ВТЭ занимает третье место после инфаркта миокарда, инсульта по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний
- В) ВТЭ занимает второе место после инфаркта миокарда по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний
- С) ВТЭ занимает четвертое место после инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма сердца по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний
- Д) Частота встречаемости ТГВ выше частоты встречаемости ТЭЛА
- Е) Частота ТЭЛА выше, чем распространенность ТГВ

Вопрос 2. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) В США самый высокий показатель смертности от ТЭЛА с ежегодным количеством летальных исходов до 300 000 в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
- В) Во Франции самый высокий показатель смертности от ТЭЛА с ежегодным количеством летальных исходов до 200 000 в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
- С) В странах ЕС самый высокий показатель смертности от ТЭЛА с ежегодным количеством летальных исходов до 300 000 в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
- Д) В США частота ТЭЛА ниже, чем частота ТЭЛА в Восточно-Азиатских странах
- Е) Частота ТГВ в Швеции выше, чем в Корее

Литература

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu283
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN et al Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 2363-2371.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res 2016;118: 1340-7.
4. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D et al . Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. Eur Respir J 2014; 44:942-50.
5. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. J Thromb Haemost. 2011; 9:85–91. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04108.
6. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med. 1992; 232:155–160.
7. Cheuk BL, Cheung GC, Cheng SW. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. Br J Surg. 2004; 91:424–428. doi: 10.1002/bjs.4454.
8. Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007–2009. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2012; 61:401–404.
9. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualized cost-of-illness model for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2016;115:800-808.

10. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP. et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J 2020; 41:522-529.
11. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. Thromb Haemost 2016; 115:399-405.
12. Lehnert P, Lange T, Moller CH et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. Thromb Haemost 2018; 118:539-546.
13. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R. et al ; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. J Am Coll Cardiol. 2016; 67:162-170.
14. Agarwal S, Clark D III, Sud K. et al. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. Am J Cardiol 2015; 116:1270-1276
15. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features, and outcome of pulmonary embolism in children. Br J Haematol. 2008; 142:808-818.
16. Andrew M, David M, Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994; 83:1251-1257.
17. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. J Pediatr 2004; 145:563-565.
18. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr 2001; 139: 676-681.
19. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J 2018; 39:4208-4218.

ГЛАВА 2.

2.1. ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ.

Существует обширный список предрасполагающих факторов риска окружающей среды и факторов риска, связанных с состоянием пациента, включая генетические факторы венозной тромбоэмболии. Список предрасполагающих факторов (риска) развития венозных тромбозов в зависимости от их уровня относительного шанса представлены в таблице 1.

Таблица 1. Предрасполагающие факторы для ВТЭ.

Сильные или опасные ФР (относительный шанс > 10)
Переломы нижних конечностей (бедро или голени) Госпитализация по СН или ФП (трепетание) в течение предыдущих 3 месяцев Эндопротезирование бедренного или коленного суставов Обширная травма ИМ (в течение предыдущих 3 месяцев) Перенесенная венозная тромбоэмболия в анамнезе Повреждение спинного мозга

Умеренные ФР (относительный шанс 2-9)
Артроскопическая хирургия коленного сустава Аутоиммунные заболевания Переливания крови Наличие центрального катетера Внутривенные катетеры и электроды Химиотерапия Хроническая сердечная и дыхательная недостаточность Применение эритропоэтин-стимулирующих препаратов Заместительная гормональная терапия (в зависимости от компонента) Экстракорпоральное оплодотворение плода Пероральная контрацептивная терапия Послеродовой период Инфекции (пневмония, инфекция мочевых путей и СПИД) Воспалительные заболевания кишечника Рак с высоким риском метастазирования Инсульты с параличом Тромбозы поверхностных вен Тромбофилии
Слабые ФР (относительный шанс <2)
Постельный режим > 3 дней Сахарный диабет Артериальная гипертензия Длительное пребывание в сидячем положении, например, длительные поездки на машине или авиаперелет > 8 часов Возраст старше 60 лет Лапароскопическое вмешательство (холецистэктомия) Ожирение Беременность до родов Варикозные вены

Примечание: ВТЭ - венозная тромбоэмболия, ФР - факторы риска, СН - сердечная недостаточность, ФП - фибрилляция предсердий, СПИД - синдром приобретённого иммунодефицита.

Как видно из таблицы 1, в настоящее время все ФР развития ВТЭ разделены на три группы в зависимости от степени риска развития венозных тромбозов. При этом к опасным или сильным ФР (с относительным шансом > 10) относятся следующие заболевания: переломы нижних конечностей, прежде всего, бедра и голени и обширные травмы, эндопротезирование бедренного или коленного суставов, перенесенная ВТЭ в анамнезе, а также перенесенный инфаркт миокарда (до 3 мес.), фибрилляция или трепетание предсердий (до 3 мес.) и острая декомпенсация ХСН в течение 3 месяцев [2-6].

К умеренным ФР относятся послеродовой период в течение 6 недель, экстракорпоральное оплодотворение плода, переливание крови, применение эритропоэтин-стимулирующих препаратов, перенесенные тромбозы поверхностных вен в анамнезе, наличие центрального или периферического венозных катетеров, наличие электрода в полости сердца от имплантированных кардиостимуляторов и других приборов, наличие рака в стадии метастазирования и другие состояния. Кроме того, к группе умеренного риска относятся

женщины с синдромом сверхстимуляции яичника после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), пациенты с различными формами тромбофилии и тромбозами поверхностных вен, а также пациенты, перенесшие инсульты с выраженным неврологическим дефицитом. И наконец, пациенты с инфекционными заболеваниями, такими, как пневмония, инфекция мочевых путей и СПИД, а также больные с хроническими воспалительными заболеваниями также относятся к группе пациентов с умеренным риском развития ВТЭ [7-16].

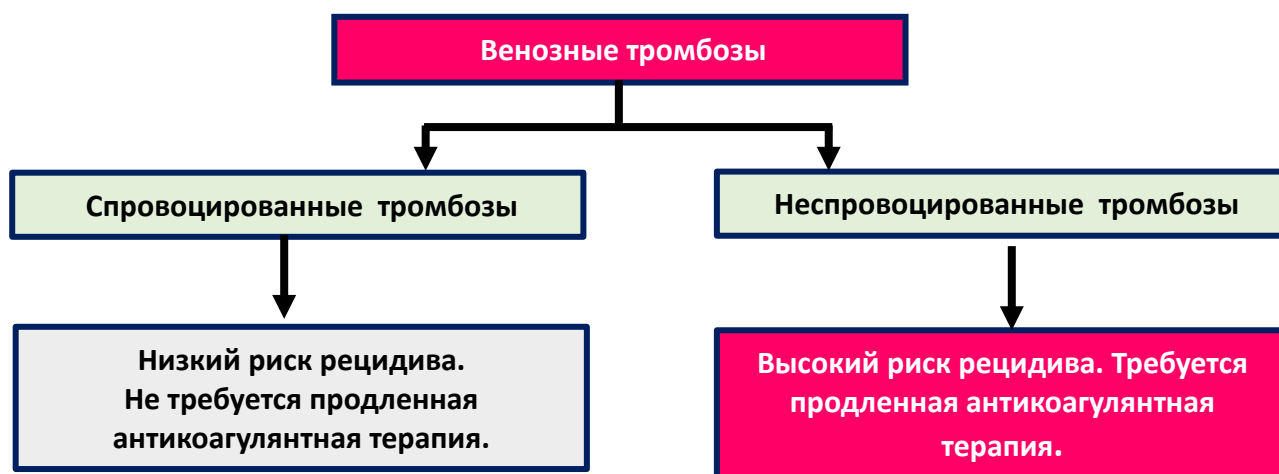
К слабым ФР относятся беременность до родов, наличие варикозно-расширенных вен нижних конечностей, вынужденное соблюдение постельного режима > 3 дней, пациенты старше 60 лет, а также пациенты с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ожирением [17-22].

2.2. Спровоцированные и неспровоцированные тромбозы

Классификация венозных тромбозов в зависимости от наличия или отсутствия ФР тромбозов представлена на рис 1.

Классификация ВТЭ по факторам риска:

Рис 1. Спровоцированные и неспровоцированные тромбозы



Как видно из рисунка 1, все тромбозы в зависимости от наличия или отсутствия ФР тромбозов делятся на спровоцированные и неспровоцированные тромбозы. Если у пациента тромбозы возникают при наличии обратимых ФР, то принято говорить о спровоцированных тромбозах. С другой стороны, ВТЭ, т. е. ТГВ и ТЭЛА, может возникнуть у пациентов без каких-либо определенных предрасполагающих факторов, в таких случаях принято говорить о неспровоцированных тромбозах, таких пациентов с тромбозами достаточно много в странах Европы и США [1]. Согласно данным международного кооперативного регистра ICOPER, доля пациентов с идиопатической или неспровоцированной ТЭЛА составляет около 20%, в то же время при более детальном исследовании в данной группе, как правило, обнаруживается наличие одного или нескольких факторов риска (ФР) [23]. Среди популяции Африканского континента установлена роль различных инфекционных заболеваний, в том числе, СПИДа в развитии ВТЭ [1,16]. Полученные данные свидетельствуют об условности деления ВТЭ на спровоцированные и неспровоцированные тромбозы. В то же время подобное деление пациентов очень важно для определения длительности необходимой антикоагулянтной терапии.

Пациенты с неспровоцированными тромбозами, как правило, нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии.

Чтобы понять роль взаимодействия ФР, связанных с состоянием пациента, и ФР воздействия окружающей среды (ФОС) можно привести следующий пример. Например, больной с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) поступает в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В данном случае декомпенсация ХСН относится к ФР, непосредственно связанным с состоянием пациента, в то же время состояние декомпенсации, которая привело к спасательной госпитализации в ОРИТ, относится к ФОС т.е. пациенту требуется соблюдение постельного режима, возможно, имплантация периферических катетеров и другие медицинские вмешательства, что в значительной степени увеличивает риск развития ВТЭ.

Важно отметить, что у одного и того же пациента может встречаться несколько ФР для развития ВТЭ. Для учета всех существующих ФР созданы модели оценки риска (МОР) ВТЭ, которых мы рассмотрим позже в разделе данной монографии, посвященной выбору оптимального режима профилактики венозных тромбозов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 2. Факторы риска венозных тромбозов.

Вопрос 1. Какие из ниже указанных состояний не относятся к опасным факторам риска венозных тромбозов?

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) Переломы нижних конечностей (бедро или голени)
- В) Госпитализация по СН или ФП (трепетание) в течение предыдущих 3 месяцев
- С) Эндопротезирование бедренного или коленного суставов
- Д) Варикозное расширение вен
- Е) СПИД

Вопрос 2. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Спровоцированные тромбозы характеризуются низким риском рецидива и не требуют продленной антикоагулянтной терапии

В) Неспровоцированные тромбозы характеризуются высоким риском рецидива, пациенты требуют проведения продленной антикоагулянтной терапии

С) Спровоцированные тромбозы встречаются у пациентов, у которых невозможно определить валидированные факторы риска ВТЭ

Д) Неспровоцированные тромбозы встречаются у пациентов, у которых можно четко определить валидированные факторы риска ВТЭ

Вопрос 3. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Риск развития венозных тромбозов во время беременности выше по сравнению с риском венозного тромбоза в послеродовом периоде

В) Риск развития тромбоза выше у беременных по сравнению с небеременными

С) Риск развития тромбоза в послеродовом периоде выше по сравнению с периодом беременности

Д) Беременность не является фактором риска развития венозных тромбозов

Е) Риск тромбоза при ЭКО ниже по сравнению с нормальной беременностью

Литература:

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2020) 41, 543_603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N.et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 2092-2099.
3. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107: I9-I16.
4. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL et al. heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011; 124:1435-1441.
5. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT. et al Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009; 20:470-473.
6. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370:1773-1779.
7. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113:3911-3917.
8. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166:458-464.
9. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122:1712-1723.
10. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293:715_722.
11. Gussoni G, Frasson S, La Regina M.et al. RIETE Investigators Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131:24-30.
12. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B.et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010; 103:306-311.
13. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism:where are we now? *J Thromb Haemost* 2011; 9:257-266.
14. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343: d6423.
15. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011; 40:819-827.
16. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367:1075-1079.
17. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010; 121:2146-2150.

18. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *J Thromb Haemost* 2009; 7:746-751.
19. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP et al. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation* 2009; 120:1850-1857.
20. Ageno W, Becattini C, Brighton T. et al Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117:93-102.
21. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ et al Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012; 108:508-515.
22. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone JJ. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2068-2074.
23. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5

ГЛАВА 3. ПАТОГЕНЕЗ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

3.1. Патопфизиология венозных тромбозов

Более 150 лет назад в 1856 году немецкий патолог Рудольф Вирхов предположил, что основой для формирования тромба в венозной системе является наличие патологии трех ключевых компонентов: Это прежде всего:

1. Замедление тока венозной крови или венозный застой [1];
2. Наличие повреждения стенок сосуда [2];
3. Изменения состава крови или гиперкоагуляция [3].

В настоящее время указанные три фактора известны как триада Вирхова, что представлено на рис. 1.

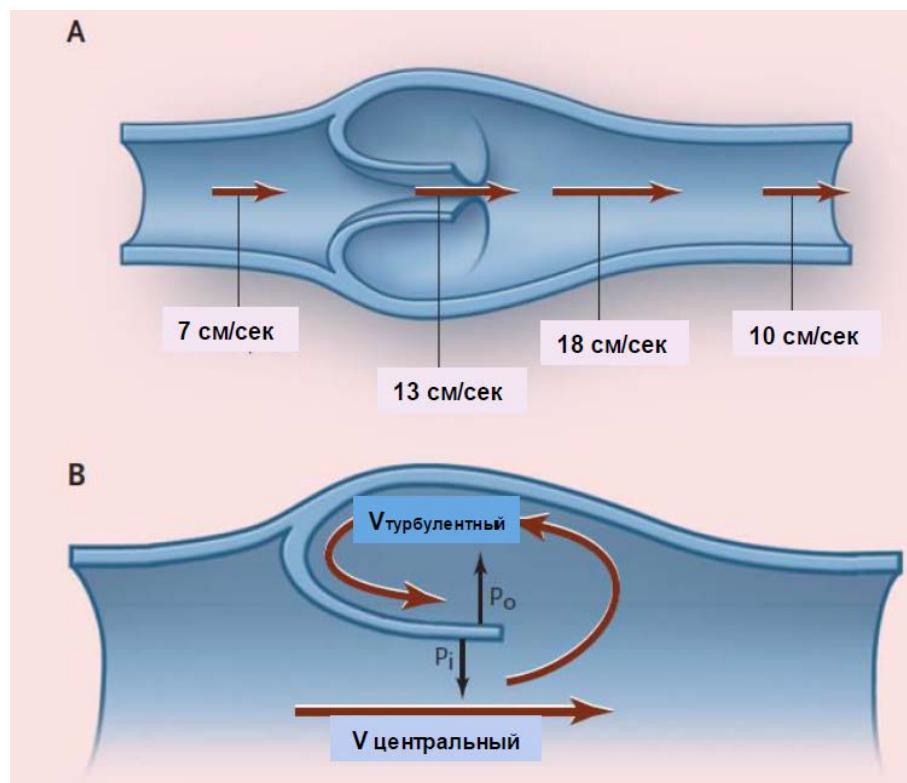
Рисунок 1. Компоненты триады Вирхова.



В настоящее время установлено, что наличие венозного застоя с увеличением прокоагулянтных факторов и уменьшением клиренса активированных факторов коагуляционного каскада является наиболее значимым из трех указанных на рис. 1 компонентов триады Вирхова [4-5]. В то же время наличие одного венозного стаза недостаточно для образования тромба. Одновременное наличие венозного застоя, повреждения эндотелия венозной стенки с увеличением адгезивных компонентов крови и снижением устойчивости к тромбообразованию, а также состояние гиперкоагуляции с повышением протромботического потенциала с одновременным уменьшением антипротромботического потенциала способствует формированию тромба [6].

В норме в венозной системе имеются определенные участки со сниженной или измененной механикой течения крови, что представлено на рисунке 2. При этом установлено, что в развитии венозного застоя принимают участия определенные структурные компоненты венозной системы, которые замедляют или затрудняют ток венозной крови [7].

Рисунок 2. Естественные участки замедления венозной крови с турбулентным потоком.



На рисунке 2 в панели А схематически показано наличие центрального или осевого потока венозной крови, который создает между створками определенное давление (P_o), позволяющее держать листков клапанов в открытом положении. Кроме того, другая часть крови направляющаяся в сторону стенки венозной системы или венозного синуса, создает периферический турбулентный поток, в результате чего генерируется давление (P_i), которое способствует закрытию створок венозного клапана, что показано на панели Б рисунка 2.

Адаптировано Lurie et al.[8].

В вертикальном положении человека в норме венозные клапаны открываются и закрываются примерно 20 раз в минуту. Венозные клапаны принимают участие в продвижении пульсирующего венозного кровотока по венозной системе в одном направлении, но, с другой стороны, венозные клапаны являются потенциальными местами для развития венозного застоя, гипоксии и образования тромба [8]. В просвете вен течение крови через венозный клапан разделяется на центральный поток, направляющийся проксимально, и турбулентный или периферический поток, который направляется в отличие от центрального в сторону венозной стенки, затем в область венозного кармана или синуса, который расположен между венозной стенкой и эндотелиальной поверхностью клапана [6-9].

Участие всех трех компонентов движения крови в венозной системе, а именно, наличие турбулентного потока крови между венозной стенкой и эндотелиальной поверхностью венозного клапана предотвращает развития застоя крови в венозном синусе, тем самым обеспечивает сохранение нормального венозного кровотока (см. рисунок 2). Когда давление, вызванное турбулентным потоком, превышает давление на противоположной (просветной) стороне клапана, происходит закрытие венозного клапана. Интересно, что во время ходьбы

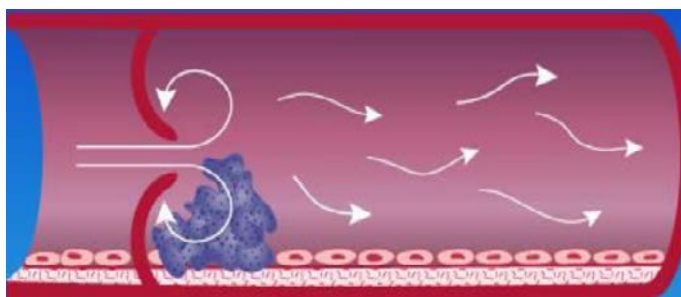
наблюдается увеличение скорости движения крови в венозной системе нижней конечности, что сопровождается уменьшением венозного давления на просветной стороне створок венозного клапана, что в конечном счете, приводит к закрытию клапана. Работа данного механизма приводит к возникновению минимального рефлюкса на эндотелиальной поверхности, что предотвращает развития обратного кровотока в венозной системе нижней конечности [7-9]. Известно, что в венозной системе имеются определенные участки со сниженными скоростями потока венозной крови, такие, как подошвенные пазухи или синусы за венозными клапанами или места слияния вен, которые подвергаются наибольшему риску развития венозных тромбов [10,11].

Несмотря на важность замедления тока крови в венозной системе как основного компонента для формирования тромба необходимо отметить, что наличие только одного венозного стаза для развития венозного тромбоза является недостаточным, и требуется наличие ранее описанных дополнительных компонентов системы триады Вирхова. Доказательством необходимости наличия других компонентов триады являются результаты экспериментального исследования, когда опытная перевязка яремных вен кролика в течение 60 минут не привела к развитию венозного тромбоза [12, 13]. Результаты данного экспериментального исследования подтверждает важность наличия не только стаза крови, а также повреждения эндотелия и состояния гиперкоагуляции для развития венозного тромбоза. В настоящее время четко определены названия и конкретная роль каждого фактора в развитии венозного тромбоза. Таким образом, можно констатировать, что образование венозного тромбоза является многофакторным процессом, при этом каждый из компонентов триады Вирхова имеет свое определяющее значение для конкретного пациента, но конечным результатом образования венозного тромбоза является возникновение связи образованного тромба с эндотелием сосуда.

Процесс образования венозных тромбозов представлен на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, венозные тромбы обычно формируются, как указывалось выше, в условиях сниженной скорости кровотока за створками клапанов, т.е. в венозных синусах или в местах разветвления венозной системы, чаще в венах голени. В отличие от венозных тромбозов артериальные тромбозы формируются в системе артерий с высокой скоростью потока крови и для формирования артериального тромбоза необходимым условием является наличие разрыва атеросклеротической бляшки. В венозной системе наличие расширенных участков вен может нарушить барьер эндотелиальных клеток и обнажить субэндотелиальные слои венозной системы. Наличие обнаженного субэндотелиального слоя способствует активации тромбоцитов, которые прикрепляются к субэндотелиальной поверхности венозной стенки посредством фактора фон Виллебранда или фибриногена. Это, в свою очередь, приводит к активации нейтрофилов и других тромбоцитов, которые выделяют прокоагулянты и медиаторы воспаления. При этом нейтрофилы прикрепляются к базальной мембране и мигрируют в субэндотелий. Измененная форма поверхности тромбоцитов в результате его активации увеличивает скорость образования тромбина и фибрина. Кроме того, активированные лейкоциты необратимо связываются с рецепторами эндотелия и проникают в стенку вены посредством пристеночного хемотаксиса. Таким образом формируется зрелый тромб, состоящий из тромбоцитов, лейкоцитов и фибрина, на внутренней поверхности венозной стенки в результате активации тромбоцитарного процесса в просвете венозной системы с одновременным развитием активного воспаления в стенке венозной системы [14, 15]. Более подробно динамика тромбоцитарного процесса представлена на рисунках ниже с краткими объяснениями основного процесса.

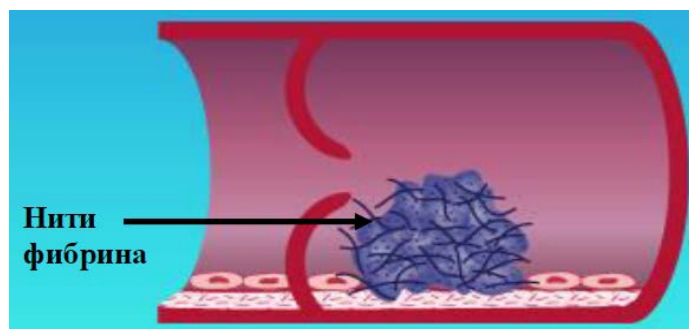
Процесс организации тромбоза сопровождается проникновением воспалительных клеток в уже образовавшийся сгусток, что приводит к фиброэластическому утолщению интимы в месте прикрепления тромба с образованием фиброзных синехий или спаек [16]. У многих пациентов наличие синехии или спайки между стенкой сосуда и тромбом приводит к фиброзу венозной стенки, нарушению тонуса вен, развитию клапанной дисфункции и дилатации глубоких вен, т.е. развитию посттромботического или постфлебитического синдрома, который у части пациентов клинически проявляется развитием хронической венозной недостаточности [17, 18]. Хроническая венозная недостаточность в той или иной форме развивается у 29-79% пациентов с острым ТГВ, развитие язвы - у 4-6% [19, 22]. При этом риск развития ХВН в 6 раз выше у пациентов с рецидивирующим тромбозом [21]. Кроме того, в случае отсутствия антеградного тока крови возможно развитие принудительного ретроградного кровотока через систему перфорантных вен в поверхностную венозную систему. Подобный кровоток с высоким давлением может вызвать расширение поверхностной системы и вызвать недостаточность поверхностных вен.

Рисунок 3. Формирование венозного тромбоза в венозных синусах.



На рисунке 3 показаны стрелкой зоны медленного турбулентного кровотока, которые приводят к стазу крови. Повреждение венозной стенки сопровождается активацией тромбоцитов, которые с помощью активированных рецепторов приклеиваются к эндотелию венозной стенки с последующей активацией коагуляционного каскада. При этом подавление ингибиторов тромбообразования приводит к образованию первичного тромба, состоящего преимущественно из тромбоцитов.

Рисунок 4. Схема стабилизации венозного тромбоза



На рисунке 4 показан процесс стабилизации образовавшегося тромба в результате активации тромбоцитов, что усиливает образование тромбина и фибрина. Это является

ключевым этапом образования тромба, поскольку активный тромбин необходим для укрепления тромботического сгустка с помощью нитей фибрина. Связь образованного тромба с эндотелием стимулирует местную продукцию цитокинов и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, что способствует дальнейшему формированию венозного тромбоза.

На рисунке 5 представлена структура венозного тромба, которая состоит из двух компонентов: внутренний слой, богатый тромбоцитами, т.е. слой белого тромба, называемый линией Цана, который окружен внешним слоем, состоящим из эритроцитов с плотным слоем фибрина [12]. Фибрин и комплекс внеклеточного ДНК с гистоновыми белками образуют внешний каркас, который может иметь важное значение для определения чувствительности тромба к тканевому активатору плазминогена (ТРА) и успешности тромболизиса [10]. В зависимости от относительного баланса между активацией коагуляционного каскада и фибринолитической системой происходит либо дальнейшее прогрессирование образования тромба или его растворение.

Рисунок 5. Процесс присоединения эритроцитарного компонента к первичному тромбоцитарному тромбу

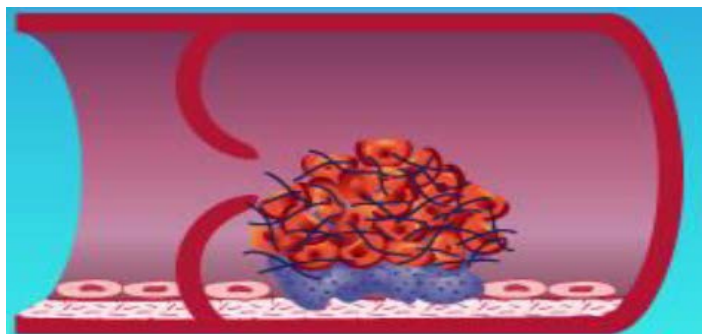
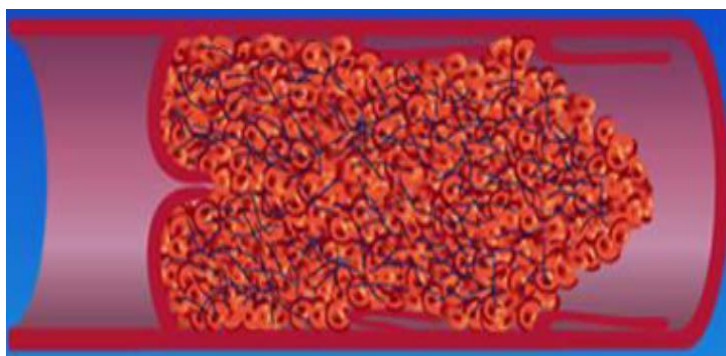
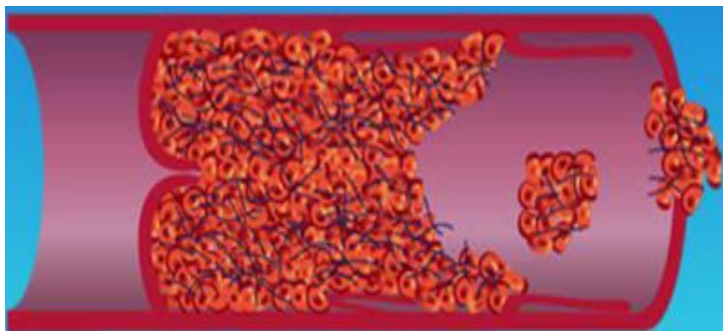


Рисунок 6. Процесс прогрессирования тромботического процесса



На рисунке 6 представлена динамика прогрессирования образовавшегося тромба в результате дополнительного участия тромбоцитов и фибрина, что приводит к прогрессированию тромботического процесса в проксимальном направлении, и, в конечном счете, к полной обтурации просвета вены.

Рисунок 7. Процесс эмболизации венозного тромба с развитием тромбоэмболии легочных артерий



На рисунке 7 представлен процесс эмболизации, особенно, при локализации ТГВ в проксимальном отделе венозной системы. Как видно из рисунка 7, в процессе роста тромботические массы становятся мобильными, и в процессе дальнейшего роста наблюдается его фрагментация и эмболизация фрагментированных участков тромба в систему легочной артерии с окклюзией определенных участков и нередко с развитием инфаркта легкого.

Литература:

1. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6. 358(10):1037-52.
2. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969 Apr. 20(4):219-23.
3. McLachlin J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg*. 1962 Nov. 85:738-44.
4. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res* 2010; 8:168-72.
5. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. *J Appl Physiol* 1959; 14:943-6.
6. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest* 1992; 102:640S-4S.
7. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GR, Coleridge Smith PD. et al. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med* 2006; 355:488-98.
8. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J Vasc Surg* 2003; 38:955-61.
9. Stone J, Hangge P, Albadawi H. et al Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(Suppl 3): S276-S284/
10. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *BR J SURG*. 1957 Nov. 45(191):209-36.
11. Sevtitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J CLIN PATHOL*. 1974 Jul. 27(7):517-28. [Medline].
12. Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis: effect of coagulants, procoagulants and vessel contusion. *THROMB HAEMOST*. 1985 Dec 17. 54(4):866-70.
13. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. *J APPL PHYSIOL*. 1959 Nov. 14:943-6.
14. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J VASC SURG*. 2000 Feb. 31(2):309-24.

15. Wakefield TW, Proctor MC. Current status of pulmonary embolism and venous thrombosis prophylaxis. SEMIN VASC SURG. 2000 Sep. 13(3):171-81.
16. Sevitt S. The mechanisms of canalisation in deep vein thrombosis. J PATHOL. 1973 Jun. 110(2):153-65.
17. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. J VASC SURG. 1993 Nov. 18(5):814-20.
18. Rizzi A, Quaglio D, Vasquez G, et al. Effects of vasoactive agents in healthy and diseased human saphenous veins. J VASC SURG. 1998 Nov. 28(5):855-61.
19. Monreal M, Martorell A, Callejas JM, et al. Venographic assessment of deep vein thrombosis and risk of developing post-thrombotic syndrome: a prospective study. J INTERN MED. 1993 Mar. 233(3):233-8.
20. Strandness DE Jr, Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BL. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. JAMA. 1983 Sep 9. 250(10):1289-92.
21. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. ANN INTERN MED. 1996 Jul 1. 125(1):1-7.
22. Useche JN, de Castro AM, Galvis GE, Mantilla RA, Ariza A. Use of US in the evaluation of patients with symptoms of deep venous thrombosis of the lower extremities. RADIOGRAPHICS. 2008 Oct. 28(6):1785-97.

3.2. Патофизиология тромбоэмболии легочных артерий

Развитие острой ТЭЛА приводит к частичному или полному прекращению кровотока в зоне кровоснабжения легочной артерией и газообмена в легких [1]. Развитие острой правожелудочковой недостаточности в результате перегрузки давлением является основной причиной смертности при тяжелой форме ТЭЛА. Повышение давления в легочных артериях происходит в случае развития тромботического стеноза легочной артерии с сужением просвета артерии более 30% или 50% или в результате полной тромботической окклюзии определенного участка легочной артерии [1]. Установлено, что развитие ТЭЛА сопровождается вазоконстрикцией в результате освобождения в кровь тромбосана А2 и серотонина, что, в свою очередь, способствует дальнейшему увеличению сопротивления в легочных сосудах (СЛС). При этом высокий уровень СЛС в результате основного заболевания, т.е. ТЭЛА [2], можно уменьшить только применением вазодилататоров [3,4]. Таким образом, наличие анатомической обструкции в сочетании с гипоксической вазоконстрикцией пораженного участка легочной артерии приводит к дальнейшему увеличению уровня СЛС с пропорциональным снижением податливости стенок артерий [5].

Резкое увеличение СЛС приводит к дилатации правого желудочка (ПЖ), что, в свою очередь, сопровождается изменением сократительной способности ПЖ согласно механизму Франка-Старлинга. Увеличение давления и объема ПЖ приводит к повышению напряженности стенок и растяжимости миокарда. Это, в свою очередь, ведет к увеличению времени сокращения ПЖ и нейрогуморальной активации, что сопровождается последующей инотропной и хронотропной стимуляцией. Эти компенсаторные механизмы вместе с системной вазоконстрикцией приводят к увеличению давления в системе легочной артерии для улучшения кровотока через обтурированные легочные сосуды, что, в конечном счете, приводит к временной стабилизации системного артериального давления (АД) [6]. Однако времени для адаптации, чтобы генерировать среднее давление в системе легочной артерии > 40 мм рт.ст., бывает очень мало из-за слабой мощности стенок ПЖ [5,6].

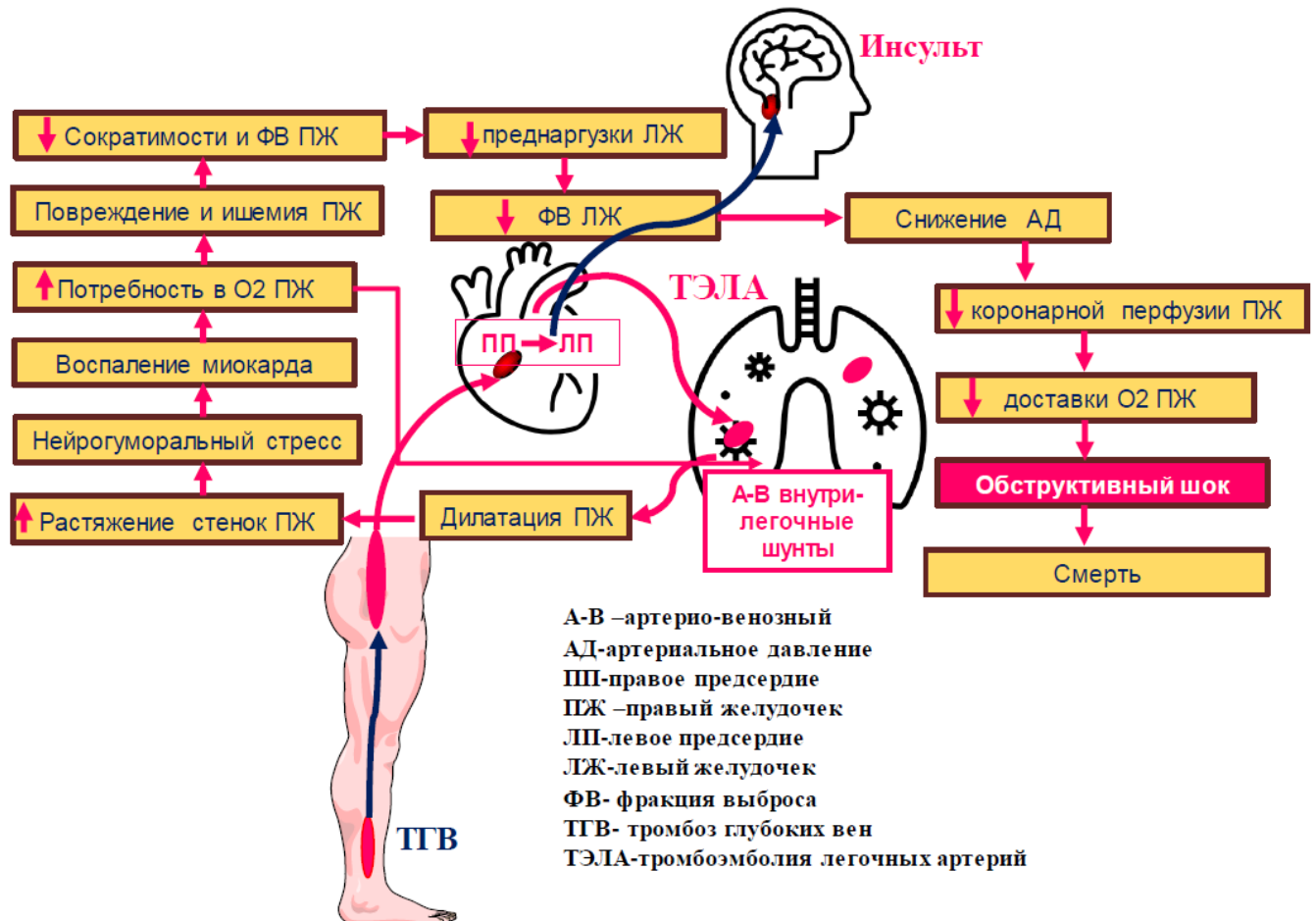
Увеличение времени сокращения ПЖ в начале диастолы левого желудочка (ЛЖ) приводит к смещению межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ и изменению формы левого желудочка [7]. Диссинхронизация работы желудочков может ухудшиться развитием блокады правой ножки пучка Гиса. В результате этого затрудняется наполнение ЛЖ в начале диастолы, что может привести к снижению сердечного выброса ЛЖ и способствовать развитию системной гипотензии и нестабильности гемодинамики, т.е. развитию кардиогенного шока [8].

Выраженная активация нейрогуморальной системы у больных ТЭЛА, обычно возникающая в результате чрезмерного напряжения стенок ПЖ и отсутствия локального легочного кровообращения или развития циркуляторного шока, по видимому, служит причиной массивной инфильтрации воспалительных клеток в миокарде ПЖ у пациентов, умерших в течение 48 часов от ТЭЛА. Подтверждением этому является наличие высокого уровня эпинефрина, что обнаруживается у пациентов с «ТЭЛА-индуцированным» миокардитом [9]. Подобный воспалительный ответ, по-видимому, объясняет развитие вторичной гемодинамической дестабилизации, которая иногда наблюдается в течение 24-48 часов после острого ТЭЛА, хотя развитие раннего рецидива ТЭЛА у большинства больных может быть альтернативной причиной ухудшения гемодинамики [10].

В заключение, необходимо отметить наличие определенной связи между повышенным уровнем циркулирующих биомаркеров, свидетельствующих о повреждении миокарда, и развитием раннего неблагоприятного исхода. Это свидетельствует о важной роли ишемии, которая присутствует у больных в острой фазе ТЭЛА, как основного патофизиологического механизма [11 – 13]. Развитие инфаркта миокарда ПЖ у больных на фоне ТЭЛА наблюдается очень редко, однако нарушение баланса между доставкой и потребностью в кислороде, приводящее к повреждению кардиомиоцитов, по всей видимости, является основной причиной дальнейшего снижения сократительной функции сердца. К тому же наличие системной гипотонии, которая является критическим компонентом данного патологического процесса, приводит к ухудшению коронарного давления в условиях перегруженного ПЖ.

Пагубные последствия острой ТЭЛА в отношении миокарда ПЖ и циркуляции крови в легких показаны на рисунке 8.

Рисунок 8. Основные факторы, участвующие в гемодинамическом коллапсе при острой ТЭЛА



Дыхательная недостаточность при ТЭЛА является результатом нарушения кровотока вследствие тромботической окклюзии легочных артерий[14]. Снижение или отсутствие кровотока и развитие в начале острой правожелудочковой недостаточности, затем бивентрикулярной недостаточности приводит к выраженной десатурации. После эпизода ТЭЛА в легких возникает участок со снижением или с отсутствием кровотока в результате тромботической окклюзии легочных артерий, при этом сохраняются зоны с нормальным кровотоком, куда перераспределяется кровь из зоны тромботической окклюзии. Подобное нарушение кровотока сопровождается переполнением кровью участка легких с нормальным кровотоком, что, в свою очередь, приводит к вентиляционно-перфузионному несоответствию, усугубляя прогрессирование гипоксемии. Переполнение кровью правых отделов сердца приводит к тому, что приблизительно у 30% больных может начать функционировать овальное отверстие, приводя к формированию шунта справа налево. Такое явление выявляется во время эхокардиографического исследования больных с ТЭЛА. Функционирование шунта справа налево обусловлено разницей уровня давления между правым и левым предсердиями и может привести к серьезной гипоксемии и увеличению риска парадоксальной эмболизации тромба из полости правого предсердия через шунт в левое предсердие и головной мозг с развитием

эмболического инсульта [15]. В случае ТЭЛА мелких ветвей ЛА, когда наличие мелкого тромба не сопровождается нарушением легочной гемодинамики, возникающие при этом мелкие дистальные эмболии могут способствовать образованию участков альвеолярного кровоизлияния, что сопровождается развитием кровохарканья, плеврита, нередко, в виде эксудации небольшого количества жидкости чаще с примесью крови при плевральной пункции. Подобная клиническая картина чаще описывается в случае развития инфарктной пневмонии или "инфаркта легкого". Наличие у пациента инфарктной пневмонии или «инфаркта легкого» обычно не влияет или незначительно влияет на уровень сатурации, за исключением пациентов с уже существующей патологией сердечно-сосудистой и респираторной систем.

Таким образом, представленные выше патофизиологические механизмы свидетельствуют о том, что развитие острой правожелудочковой недостаточности с развитием быстро прогрессирующей формы застоя в большом круге кровообращения в результате нарушения наполнения правого желудочка и/или снижения фракции выброса правого желудочка в систему легочной артерии является критическим фактором, определяющим как клиническую тяжесть, так и исход острой ТЭЛА. Соответственно, клинические симптомы и объективные данные тяжелой острой ПЖ недостаточности с нестабильной гемодинамикой являются маркерами высокого риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смертности больных с ТЭЛА [4-5]. К пациентам высокого риска в остром периоде ТЭЛА относятся прежде всего пациенты с гемодинамической нестабильностью, перенесшие остановку сердечной деятельности, с кардиогенным шоком и со стойкой гипотензией. Варианты гемодинамической стабильности представлены в таблице 2 главы 5, посвященной клинической характеристике больных с ТЭЛА. Важно подчеркнуть, что пациенты с гемодинамической нестабильностью с высоким риском смертности требуют экстренного диагностического алгоритма и терапевтических решений, которые могут способствовать благоприятному прогнозу этих пациентов. В то же время отсутствие гемодинамической нестабильности на начальной стадии ТЭЛА не исключает развития ПЖ с дальнейшим его прогрессированием и увеличением риска фатального исхода у данной категории пациентов. Данная группа составляет довольно большую часть пациентов, которым требуется последующая оценка клинического состояния для определения уровня риска и коррекции лечебной тактики в зависимости от степени риска смерти больных.

Литература:

1. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365-376.
2. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951.
3. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241.
4. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147-163.
5. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-1230.

6. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:1251-1261.
7. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G et al. Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15:1040-1043.
8. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-706.
9. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
10. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
11. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186-4195.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524-1531.
13. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-979.
14. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I4-I8.
15. Rodger MA, Carrier M, Jones GN et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2105-2108.

3.3. Коагуляционная система

Известно, что процесс формирования тромбоза происходит при участии системы гемостаза - сложного механизма комбинации клеточных и биохимических процессов и зависящая от тонкого баланса между несколькими компонентами, которые функционируют вместе для сохранения крови в жидком состоянии в сосудах [1].

Гемостаз – это естественный механизм, направленный на остановку кровотечения из кровеносного сосуда в случае повреждения сосудистой стенки. Это сложный последовательный процесс, который условно можно разделить на несколько этапов [1,2]:

1) Развитие сосудистого спазма (вазоконстрикция) — это кратковременное рефлекторное сокращение сосудистой стенки с целью уменьшения потока крови в зоне повреждения кровеносного сосуда [1];

2) Формирование первичного тромбоцитарного тромба, состоящего из стадии активации, агрегации и адгезии тромбоцитов к раневой поверхности в сосудистой стенке, что создает внутрисосудистый барьер для предотвращения кровотечения [3,4];

3) Активация коагуляционного каскада, которая заканчивается образованием фибринового сгустка, т.е. «молекулярного клея» из фибриногена, для укрепления образовавшегося тромбоцитарного тромба [2-4].

Процесс образования первичного тромбоцитарного тромба при повреждении сосуда в результате активации тромбоцитов с последующей их агрегацией и адгезией к эндотелию сосудистой стенки с помощью тромбоцитарных рецепторов (IIb / IIIa и Ib / IX) и фактора фон Виллебранда (vWD), которая секретируется эндотелиальными клетками сосудов, принято

называть первичным гемостазом. В случае дефекта функции тромбоцитов или при болезни Виллебранда наблюдается фатальное кровотечение в результате нарушения процесса образования первичного тромбоза [3,5].

Вторичный гемостаз начинается одновременно с первичным гемостазом с активации коагуляционного каскада и обычно заканчивается позже первичного гемостаза с образованием фибриновой сетки, которая служит укрепляющим компонентом уже образовавшегося тромба [2].

Процесс тромбообразования может быть инициирован несколькими механизмами, обычно состоящими из активации коагуляционного каскада с участием ферментов, которые усиливают эффект начального триггерного события. Одновременно с активацией процесса тромбообразования наблюдается активация фибринолитической системы, которая направлена на растворение тромба с целью восстановления кровотока. Процесс образования тромба (коагуляция) и его растворение (тромболизис) являются непрерывными явлениями, но в случаях увеличения застоя и повреждения эндотелия с повышением активности прокоагулянтных факторов происходит нарушение баланса коагуляции-фибринолиза, что приводит к патологическому образованию обструктивного тромба. При этом клинически значимым является образование тромба в системе глубоких вен, т.е. образование макроскопического тромба в проксимальной части глубоких вен, который в половине случаев эмболизируется с развитием смертоносного осложнения в виде тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) [6,7].

По большей части коагуляционный механизм или механизм образования тромба состоит из серии саморегулирующихся ступеней или этапов, которые заканчиваются образованием на финальном этапе фибринового сгустка. Эти ступени контролируются рядом относительно неактивных кофакторов или зимогенов, которые при активации способствуют или ускоряют процесс свертывания крови. Обычно процесс образования тромба происходит на эндотелиальной поверхности сосудистой системы с участием тромбоцитов, макрофагов и факторов свертывающей системы [1-7].

Классическая активация коагуляционного каскада делится на три механизма (рис 9) :

1. Контактный (также известный как внутренний) механизм,
2. Тканевой механизм (также известный как внешний путь),
3. Общий механизм, который образуется в результате соединения внутреннего и внешнего механизмов.

Внутренний механизм функционирования коагуляционного каскада запускается с активацией фактора FXII фактора (фактор Хагемана) в результате повреждения эндотелия, что, в свою очередь, способствует активации FIX фактора. Кроме того, активация фактора FXII также может инициировать внешний путь активации коагуляционного каскада, а также процесс фибринолиза с другой стороны [1-3,8].

Внешний механизм активации коагуляционного каскада начинает функционировать в результате механического повреждения или травмы с образованием тканевого фактора (ТФ) или FIII фактора. ТФ или FIII представляет собой трансмембранный гликопротеин, который является составной частью фибробластов и гладкомышечных клеток стенок сосудов [9]. Кроме того, ТФ или FIII имеется в тканях мозга, сердца, легких, почек, семенников, плаценты, что свидетельствует о важности этого гликопротеина [10]. Активная бактериальная инфекция (например, бактериальный липополисахарид при сепсисе), молекулы адгезии (например, Р-селектин, экспрессируемый на активированных тромбоцитах, и лиганд CD40, экспрессируемый на активированных лейкоцитах), воспалительные цитокины (например, интерлейкин-6 и фактор

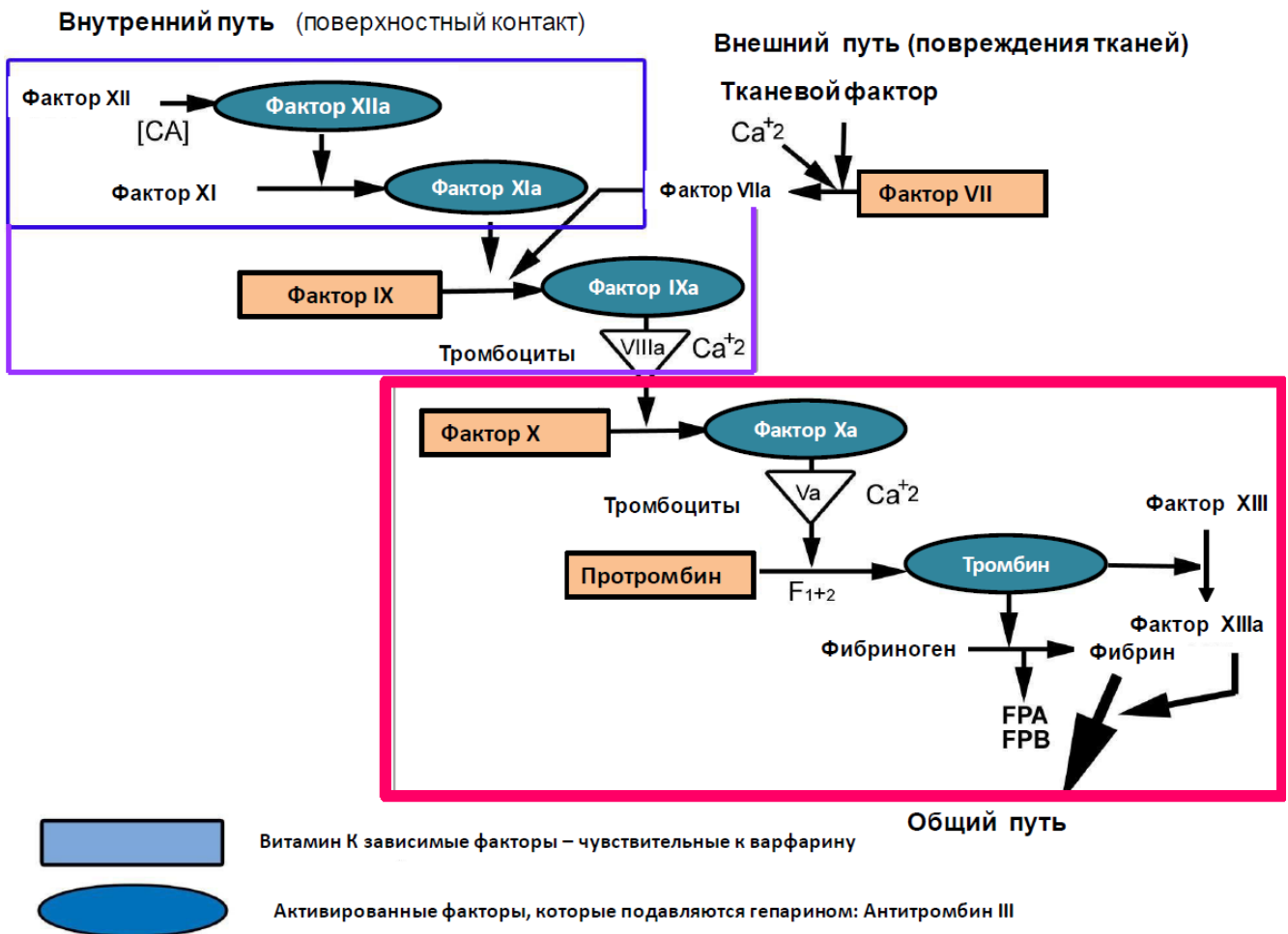
некроза опухоли) и окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) могут индуцировать экспрессию ТФ в моноцитах и эндотелиальных клетках [11]. ТФ не только играет важную роль в свертывании, но также участвует в процессах воспаления, апоптоза, эмбрионального развития и миграции клеток [12].

Известно, что ТФ, который находится в ядре атеросклеротической бляшки артерии, является основным элементом образования артериального тромбоза после разрыва бляшки [13]. В венозной системе при активации эндотелиальных клеток экспрессирующие молекулы адгезии связываются с теми моноцитами или микрочастицами, которые имеют на своей поверхности ТФ. Именно эти привязанные клетки являются стимулом для образования венозного тромбоза. Клетки или микрочастицы, которые имеют на своей поверхности ТФ, обеспечивают ключевую клеточную поверхность для инициации коагуляции. В любом случае клетки или микрочастицы, несущие ТФ, играют важную роль для инициации коагуляционной системы [14].

Коагуляционная система активизируется, когда ТФ связывается с циркулирующим активизированным свертывающим FVIIa фактором (FVIIa), что приводит к образованию каталитического комплекса ТФ – FVIIa, который в присутствии ионов кальция образует **внешний теназный комплекс**. Формирование внешнего теназного комплекса происходит на фосфорилизированной поверхности клеточной мембраны, которая экспрессирует ТФ. Затем внешний теназный комплекс активирует фактор FIX и FX, в результате чего активный FXa превращает небольшое количество протромбина (FII) в тромбин. (рисунок 9). Этого небольшого количества тромбина достаточно для запуска интенсивной фазы активации тромбоцитов и вовлечения в процесс большого количества свертывающих факторов, т.е. превращения FV в FVa, FVIII в FVIIIa и FXI в FXIa [15].

На активированной поверхности тромбоцитов собираются факторы свертывания крови. При этом FXIa генерирует образование дополнительного FIXa, затем активированный фактор FIXa связывается с FVIIIa на поверхности активированных тромбоцитов в присутствии ионов кальция, что приводит к созданию **внутреннего теназного комплекса (FIXa-FVIIIa)**.

Рисунок 9. Внутренние, внешние и общие механизмы активации коагуляционного каскада.



С этого момента начинается общий механизм активации коагуляционного каскада. Внутренний теназный комплекс способствует коагуляции за счет эффективной активации фактора FXa. Активированный фактор FXa, связываясь с активированным фактором FVa на поверхности активированных тромбоцитов в присутствии ионов кальция, образуют протромбиназный комплекс (FXa-FVa), который создает цикл положительной обратной связи, в результате чего возникает быстрое образование тромбина в достаточном количестве [16]. **Это является ключевым этапом образования тромботического сгустка, поскольку активный тромбин необходим для преобразования фибриногена в фибриновый сгусток.**

Избыточное образование тромбина, в свою очередь, приводит к образованию мономеров фибрина из фибриногена. Образовавшиеся растворимые мономерные нити фибрина превращаются в ковалентно-связанную стабильную фибриновую сетку или сгусток с помощью активированного фактора FXIIIa [16]. С формированием фибринового сгустка завершается процесс гемостаза, с этого момента в организме активируются механизмы для растворения образовавшегося фибрина с целью восстановления нормального кровотока. Данную функцию выполняет активированная циркулирующая фибринолитическая система, образовавшийся

плазмин расщепляет фибрин, а также инактивирует факторы V и VIII свертывания крови и фибриноген [17].

После образования фибринового сгустка продолжается процесс дополнительного образования тромбина. Дополнительный тромбин не только способствует укреплению образовавшегося сгустка, но также выполняет другие провоспалительные и пролиферативные функции, которые способствуют заживлению раневой поверхности. Кроме того, образовавшийся тромбин усиливает активность ингибитора тромбин-активированного фибринолиза (ИТАФ) (TAFI), который защищает образовавшиеся сгусток от преждевременного плазмин-опосредованного фибринолиза (ИТАФ). Регулирование пути коагуляции происходит на каждом этапе коагуляционного каскада либо путем ферментативного ингибирования, либо путем модуляции активности кофактора.

Существует несколько систем, ингибирующих активность коагуляционной системы. К ним относится ингибитор путей тканевого фактора (TFPI) (ИПТФ) или ингибитор типа Кунитца, участвующий в регуляции внешнего теназного комплекса. При этом ИПТФ после связи с FXa образует комплекс ИМТФ – FXa, который подавляет активность факторов FXa и FVIIa, связанного с TF. ИПТФ синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками и в меньшей степени мегакариоцитами. В кровеносной системе имеется 4 группы ИМТФ, связанный с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) - плазменная группа составляет 80%, остальная часть существует в свободной форме. Кроме того, имеется группа ИМТФ, связанная с эндотелием, которая высвобождается после введения гепарина; и, наконец, есть небольшая группа, которая существует в тромбоцитах [18]. Кроме того, важным ингибитором системы коагуляции является антитромбин (АТ) или АТIII – эндогенный антикоагулянт, который подавляет более эффективно активность тромбина, FXa и менее эффективно факторы FIXa и FXI коагуляционной системы. Антитромбин (АТ) – активный антикоагулянт, действующий во время терапии гепарином. Установлено, что после связи АТIII с гепарином, процесс подавления коагуляции ускоряется в 1000 раз. Гепариноподобные молекулы синтезируются эндотелиальными клетками и взаимодействуют с АТ III на стенке сосуда, подавляя коагуляционную систему. С другой стороны, в случае недостаточности АТIII терапия гепарином может быть неэффективной. Существуют врожденная или приобретенная недостаточность АТ, такие пациенты имеют высокую предрасположенность к тромбозам.

Наконец, нужно отметить систему тромбомодулина (ТМ) и протеина С. ТМ экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, служит рецептором для тромбина. При этом как только тромбин связывается с тромбомодулином и образуется комплекс ТМ-тромбин, тромбин теряет свою прокоагулянтную активность и становится не в состоянии активировать тромбоциты, преобразовывать фибриноген в фибрин, а также генерировать их образование. Кроме того, комплекс ТМ-тромбин усиливает активность протеина С - витамин К-зависимого белка в 100 раз. Активированный протеин С в присутствии протеина S в качестве кофактора разрушает FVa и FVIIIa, подавляя активацию системы свертывания крови, тем самым ограничивает дальнейшее образование тромбина [19].

Таким образом, можно констатировать о существовании трех естественных антикоагулянтных механизмов, предотвращающих непреднамеренную активацию процесса свертывания крови.

К ним относятся :

Ингибиторы путей тканевого фактора (TFPI) (ИПТФ) или ингибитор типа Кунитца,
Гепарин-антитромбин III (АТIII),
Протеин С,

Тромбомодулин
Протеин S.

В нормальных условиях существует физиологический баланс между факторами, которые способствуют и замедляют коагуляционный процесс. Нарушение этого равновесия может привести к усилению коагуляционного процесса, что может привести к процессу тромбообразования в неподходящее время или в неподходящем месте, или на больном участке кровеносной системы. С другой стороны, нарушение нормальных механизмов коагуляции может привести к развитию кровотечения.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 3. Патогенез венозных тромбозов

Вопрос 1. Основой для формирования тромба в венозной системе является наличие патологии трех ключевых компонентов:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- A) Кровотечение, повреждения венозной стенки и тромбофилия
- B) Наличие венозного застоя, кровотечения, гиперкоагуляция
- C) Замедление тока венозной крови или венозный застой, наличие повреждения стенок сосуда, изменения состава крови или гиперкоагуляция.
- D) Замедление венозного кровотока, наличие атероматозной бляшки, разрыв бляшки
- E) Разрыв нестабильной бляшки, активация тромбоцитов, активация система коагуляции

Вопрос 2. Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- A) Венозные тромбы образуются в местах вен со сниженной скоростью кровотока за створками клапанов в области бедра.
- B) Венозные тромбы образуются в местах вен со сниженной скоростью кровотока за створками клапанов, т. е. в венозных синусах или в местах разветвления венозной системы, чаще в венах голени.
- C) Венозные тромбы образуются в венозных синусах или в местах разветвления венозной системы, чаще в венах н/3 бедра
- D) Венозные тромбы образуются в местах вен со сниженной скоростью кровотока за створками клапанов, чаще в венах голени.
- E) Венозные тромбы образуются в местах с повышенной скоростью в центральной части венозного кровотока голени.

Вопрос 3. Гемостаз — это естественный механизм, направленный на остановку кровотечения из кровеносного сосуда в случае повреждения сосудистой стенки. Это сложный последовательный процесс, который условно можно разделить на несколько этапов:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- A) Этап сосудистого спазма (вазоконстрикция), этап формирования красного эритроцитарного тромба, этап активации коагуляционного каскада с образованием фибринового сгустка, т.е. «молекулярного клея» из фибриногена, для укрепления образовавшегося тромбоцитарного тромба.

В) Этап сосудистого спазма (вазоконстрикция), этап формирования первичного тромбоцитарного тромба, этап активации коагуляционного каскада с образованием фибринового сгустка, т.е. «молекулярного клея» из фибриногена, для укрепления образовавшегося тромбоцитарного тромба.

С) Этап сосудистого спазма (вазоконстрикция), этап формирования первичного тромбоцитарного тромба, этап активации коагуляционного каскада с образованием тромбоцитарного каркаса для укрепления тромбоцитарного тромба.

Вопрос 4. Классическая активация коагуляционного каскада состоит из трех последовательных механизмов:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) Контактный или внутренний механизм, тканевой механизм (или внешний механизм) и затем активация общего механизма коагуляционного каскада

В) Тканевой механизм (или внешний механизм в результате повреждения сосуда), активация контактного или внутреннего механизма и затем активация общего механизма

С) Активация общего механизма, тканевой механизм (или внешний механизм в результате повреждения сосуда), затем активация контактного или внутреннего механизма.

Литература

1. Rodak BF. Hematology, Clinical Principles and Applications. 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders; 2002:609-753
2. Harmening DM. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 3rd ed. Philadelphia: F.D. Davis; 1997:481-508.
3. Ogedegbe HO. An Overview of Hemostasis. Laboratory medicine 2002;12 (33):948-953. DOI: 10.1092/50UQGUPFW6XW1X7B
4. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, et al. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. Blood. 1997;89:2429-2442.
5. Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. Clinical Hematology. Principles, Procedures, Correlations. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1998:599-611.
6. Hoffmeister HM. Overview of the relevant aspects of the blood coagulation system-focus and cardiovascular hemostasis. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr. 2001;118:572-575.
7. Turgeon ML. Clinical Hematology, Theory and Procedures 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999:398-422
8. Lottermoser K, Hertfelder HJ, Wehling M, et al. Effects of the mineralocorticoid fludrocortisone on fibrinolytic function in healthy subjects. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000;1:357-360.
9. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359:938-949.
10. Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. Thromb Hemost. 1997;78:759-764.
11. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. Haematologica. 2000;85:967-972.
12. Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signalling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:47-56.
13. Panes O, Matus V, Sáez CG, Quiroga T, Pereira J, Mezzano D. Human platelets synthesize and express functional tissue factor. Blood. 2007;109:5242-5250.
14. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359:938-949.

15. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;12:17-25.
16. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004;33:375-381.
17. Bronze GJ. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 1995;74:90-93.
18. Pike RN, Buckle AM, le Bonnie BF, et al. Control of the coagulation system by serpins; getting by with a little help from glycosaminoglycans. *FEBS J.* 2005;272:4842-4851.
19. Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:49-60.

ГЛАВА 4.

УСТАНОВКА КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН (ТГВ)

4.1. Клиническая картина и оценка клинической вероятности ТГВ

Клиническая картина ТГВ зависит от степени тромботической обтурации глубокой вены и локализации тромботического процесса. Большинство пациентов с ТГВ обращается к врачам со следующими жалобами [1-3] : на

- Наличие асимметричного отека,
- Боли, усиливающиеся при движении и при тыльном сгибании стопы
- Ощущения тепла или покраснения кожи в области тромбоза чаще на одной конечности у пациентов с факторами риска (ФР), которые описывались в разделе, посвященном факторам риска ВТЭ.
- Клинические проявления тромбоэмболии легочных артерий (будет рассмотрено в разделе, посвященном клиническим проявлениям ТЭЛА).

Тромб, не вызывающий обструкцию систему венозного оттока, часто протекает бессимптомно. Отек – наиболее специфический симптом ТГВ. Боль в ногах возникает у 50% пациентов, чаще при тыльном сгибании стопы (признак Хоманса) [1-3]. При этом боль локализуется в зоне икроножных мышц или по ходу глубоких вен в медиальной части бедра. Боль и/или болезненность вдали от этих областей не соответствуют венозному тромбозу нижних конечностей и обычно указывают на другой диагноз. Боль и болезненность, связанные с ТГВ нижних конечностей (н/к), обычно не коррелируют с размером, расположением или протяженностью тромба. В области тромбоза отмечается участок повышения местной температуры или эритемы кожи. Однако большинство пациентов с ТГВ в области голени не отмечают симптоматику, симптомы чаще проявляются при локализации тромбоза в проксимальных отделах, когда отмечается нарушение оттока крови в подвздошно-бедренном сегменте [1]. Поэтому в связи с большим количеством больных с асимптомными формами ТГВ рекомендуется проводить оценку клинической вероятности ТГВ согласно шкале Wells [4,5].

Шкала вероятности ТГВ по Wells представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 1, согласно новой версии шкалы Wells все пациенты разделяются на три категории вероятности ТГВ н/к : высокую, умеренную или среднюю и низкую вероятность ТГВ, на основании наличия или отсутствия 9 клинических критериев. При использовании первой версии диагностическая ценность составляла 5% и 53% в группах низкой и высокой вероятности или риска ТГВ соответственно. В новую версию оценки вероятности ТГВ по шкале Wells были включены новые критерии, такие, как наличие ранее установленного (задокументированного) диагноза ТГВ и увеличение срока нахождения пациента на постельном режиме после операции с 4 недель до 12 недель. Эти изменения позволили увеличить

чувствительность и специфичность вероятности ТГВ по шкале Wells согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и качества медицинского обслуживания (NICE) до 77–98% и 38–58% соответственно [6-7] .

В шкале Wells выделены три категории больных по вероятности диагноза ТГВ. Если у пациента по шкале после оценки набирается ≤ 0 баллов, то пациент относится к категории низкой вероятности, при уровне 1-2 баллов – к умеренной вероятности, а при уровне >3 баллов пациент относится к группе высокой вероятности ТГВ [4].

Таблица 1 . Шкала Wells клинической вероятности ТГВ

Симптомы	Баллы
Активный рак (продолжающееся или паллиативное лечение в течение последних 6 мес.)	1
Паралич, парезы или недавняя гипсовая иммобилизация н/к	1
Постельный режим >3 дней или обширная операция в теч. 12 недель с помощью региональной и общей анестезии	1
Локальная болезненность по ходу системы глубокой вены	1
Отек всей ноги	1
Асимметричный отек голени > 3 см (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)*	1
Отек с сохранением следа на коже при надавливании на больной ноге	1
Коллатеральные неварикозные поверхностные вены	1
Наличие документированного ТГВ в анамнезе	1
Альтернативный диагноз как минимум также вероятен, как диагноз ТГВ	-2

Интерпретация результатов оценки вероятности ТГВ: ≤ 0 низкая вероятность, 1-2 умеренная вероятность, >3 высокая вероятность

***У пациентов с симптомами на обеих ногах шкала не применима**

Несмотря на высокую чувствительность шкалы Wells полученные данные указывает на определенную недостаточность данной системы в качестве единственного метода диагностики ТГВ. Поэтому требуется определение других маркеров для диагностики ТГВ, таких, как непрямой тест присутствия тромба в организме - определение уровня Д -димера и прямой - компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ) вен нижних и верхних конечностей.

Литература

1. Patel KK, Chun, LJ , Brenner BE Deep venous thrombosis. Practice essentials <https://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview>
2. McClachlin, J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in diagnosis of vein thrombosis. Arch Surg 1962: 85:738-44
3. Gorman WP, Davis KR, Donnelly K Swollen lower limb. General assessment and deep vein thrombosis. BMJ. 2000 May 27; 320(7247): 1453–1456 doi: 10.1136/bmj.320.7247.1453

4. Wells Score: Clinical probability of Deep Vein Thrombosis Adapted from Wells et al, Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-1235

5. Snow V; Qaseem A; Barry P. et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med. 2007; 146(3):204-10

6. Chaplin NICE on the management of venous thromboembolic diseases. Prescriber. 2020 November/December.27-29. prescriber.co.uk

7. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NG158. March 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG158>

4.2. Методы диагностики ТГВ

В настоящее время для диагностики ТГВ используются непрямой метод диагностики тромбоза путем определения уровня Д-димера и прямой метод диагностики ТГВ с помощью ультразвукового (УЗ) исследования вен с компрессией (КУЗИ), значительно реже контрастная венография.

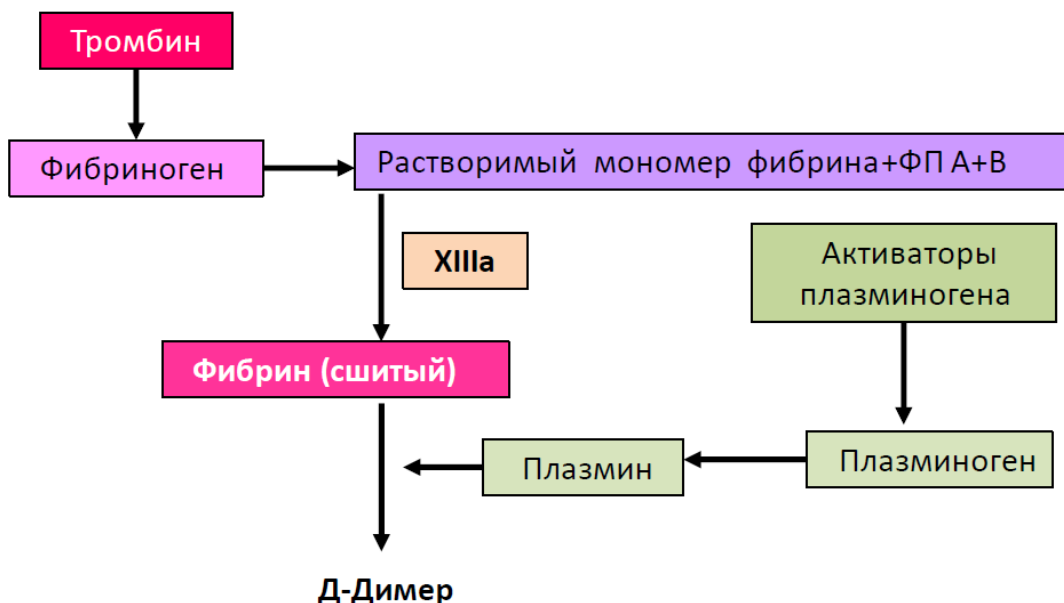
4.2.1. Непрямой метод: Определение уровня Д-димера

Д-димер является продуктом разложения сшитого фибрина (фактором XIIIa), следовательно, повышенный уровень Д-димера в крови отражает продолжающуюся активацию системы гемостаза и наличие тромба в организме любой локализации (в сосудах головного мозга, сердца, конечностей и т.п.). Определение уровня D-димера имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность для диагностики ТГВ, что, согласно рекомендациям NICE, составляет 75–100% и 26–83% соответственно [1-3].

В норме *in vivo* происходит постоянное минимальное физиологическое образование и деградация фибрина, у здоровых людей уровень Д-димера минимален и составляет менее 0,5 мкг / мл, эквивалентных фибриногену единиц (FEU) [4]

В процессе активации коагуляционного каскада образование тромбина приводит формированию фибринопептида А и В из фибриногена, что представлено на рисунке1. В результате этого образуются растворимые мономеры фибрина, которые затем связываются между собой с помощью активированного фактора XIIIa образуя нерастворимый фибриновые полимеры в виде сшитого фибринового сгустка [3,4] .

Рисунок 1. Схема образования Д-димера



Благодаря параллельной активации фибринолитической системы для поддержания надлежащего баланса между коагуляционным каскадом и системой фибринолиза, плазмин, которая является конечный продуктом фибринолитической системы, расщепляет нерастворимые полимеры фибрина, что приводит к образованию продуктов распада фибрина (ПРФ). Если полимеры были сшиты между двумя доменами Д (отсюда и название) фибринопептидов, образуется Д-димер. Повышение уровня Д-димера отражает продолжающуюся активацию коагуляционной и фибринолитической систем не только в процессе тромбоза, но и при различных патологических состояниях. Следовательно, определение уровня Д-димера имеет важное клиническое значение в следующих случаях [4-6]:

- Для оценки риска и диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА)
- Для мониторинга антикоагулянтной терапии (уменьшение значения указывает на эффективное лечение)

- При отравлениях змеиным ядом
- Для оценки степени тяжести воспалительного процесса
- Для определения прогноза

Д-димер является высокочувствительным диагностическим тестом образования тромбоза, однако характеризуется низкой диагностической специфичностью. Повышение уровня Д-димера также наблюдается при следующих состояниях:

- После хирургического вмешательства
- У госпитализированных пациентов
- При беременности
- Воспалениях
- Раковых заболеваниях
- Травме
- Заболеваниях печени и почек (снижение клиренса)
- Заболеваниях сердца

Кроме того, высокий уровень триглицеридов, билирубина, ревматоидного фактора в сыворотке, а также наличие гемолиза могут ошибочно увеличивать уровень Д-Димера [3-6].

С другой стороны, уровень Д-димера у индивидов с дефицитом фактора XIIIa остается низким (равным нулю при дефиците гомозиготного фактора XIIIa) даже при наличии большого размера тромба из-за невозможности образования сшитого фибрина. Следовательно, у таких пациентов с тромбозами отмечаются повышенные продукты распада фибрина, но не определяется повышение уровня Д-димера в плазме [4-6].

Основная диагностическая ценность определения уровня Д-Димера заключается в возможности исключить диагноз ТГВ при его низких уровнях. Клинический диагноз ТГВ определяется путем оценки нескольких факторов, в частности, определения клинической вероятности ТГВ по шкале **Wells** и определения уровня Д-Димера. На основании оценки указанных данных вероятность диагноза ТГВ классифицируется как низкая (маловероятная) или высокая (вероятно развивающаяся). В группе индивидов с низкой или умеренной вероятностью ТГВ по шкале **Wells** диагностическая ценность Д-димера для исключения ТГВ составляет 99% среди пациентов в возрасте до 50 лет, однако его специфичность при подозрении на ТЭЛА неуклонно уменьшается у больных после 50 лет в результате естественного увеличения уровня ДДдимера с возрастом. Поэтому рекомендуется скорректировать пороговый уровень Д-Димера с учетом возраста (возраст x 10 мг/Л старше 50 лет), что позволяет увеличить его диагностическую специфичность на 34-46% при сохранении чувствительности более 97% [6].

Уровень Д-Димера имеет высокую ценность для диагностики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) - ТГВ и ТЭЛА у беременных женщин. Считается, что если беременная женщина имеет низкую клиническую вероятность при предварительной оценке, диагностическая ценность Д-димера для исключения ТГВ составляет почти 100%. Нормальные значения уровня Д-димера у взрослых женщин и у женщин во время беременности представлены в таблице 2 [7-9].

Таблица 2. Показатели уровня Д-димера в плазме у взрослых женщин и у женщин во время беременности

Единицы измерения	Небеременные женщины	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
µg/mL	< 0.5	0.05 - 0.95	0.32 - 1.29	0.13 -1.7
µg/L или ng/mL	< 500	50 - 950	320 - 1290	130 - 1700
nmol/L	< 2.7	0.3 - 5.2	1.8 - 7.1	0.7 - 9.3

Как видно из таблицы 2, в настоящее время имеются интервалы нормальных показателей Д-димера, которые специфичны для каждого периода беременности. В связи с большими размахами в уровне Д-димера во время беременности требуются результаты больших клинических исследований по оценке клинической значимости увеличения уровня Д-димера. Однако подобные данные в настоящее время отсутствуют. В то же время любое повышение уровня Д-димера выше верхнего уровня нормальных показателей во время беременности должно насторожить врача в плане возможности тромбоэмболических осложнений [7-9].

Литература

1. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NG158. March 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG158>
2. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. et al Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):416–420
3. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu283
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. et al Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349:1227–1235. doi: 10.1056/NEJMoA023153
5. Wakai A., Gleeson A., Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine *Emerg Med J* 2003;20:319–325
6. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL. Et al Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f2492.
7. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J., Bauersachs J et al 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy *European Heart Journal* (2018) 00, 1–83 doi:10.1093/eurheartj/ehy340
8. García G., Cañadas P., Uriarte M et al D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 Oct; 78(6):439-442. doi: 10.1080/00365513.2018.1488177. Epub 2018 Jul 5.
9. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1326-31. PMID:19935037

4.2.2. Компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ)

В настоящее время КУЗИ нижних конечностей почти полностью заменил венографию в диагностике проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей и является общепризнанным прямым методом диагностики ТГВ в связи с его доступностью, безопасностью, экономичностью и надежностью при высокой степени его чувствительности и специфичности [1–3]. Во время обследования проводится мягкая компрессия вены с помощью ультразвукового датчика, т.е. проводится компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ). В случае отсутствия тромба в просвете вены стенка вены легко сдавливается во время компрессии и просвете вены ничего не визуализируется. Если в процессе компрессии вены датчиком просвет вены не сдавливается, то это считается надежным и валидированным диагностическим критерием наличия ТГВ. КУЗИ позволяет определить анатомическую локализацию, протяженность тромба, структуру, степень окклюзии вены и оценить эффективность проводимой терапии. Основным ограничением КУЗИ является его низкая способность диагностировать дистальные ТГВ [4-5]. Согласно данным мета-анализа Goodacre et al. [6], объединенная чувствительность УЗИ для установки проксимального и дистального ТГВ составила 94,2% и 63,5% соответственно.

Ультразвуковая диагностика тромбоза по характеристике кровотока считается ненадежным признаком, поэтому не валидирована как диагностический признак ТГВ. В 2018 г. опубликован новый согласованный мультидисциплинарный документ общества радиологов по УЗ-диагностике ТГВ «Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis Multidisciplinary

Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference». Согласно этому руководящему документу, рекомендуется проводить УЗИ вен с компрессией через каждые 2 см и повторить УЗИ в течение 10 дней после начального диагноза для диагностики раннего рецидива. Наличие признаков ТГВ по данным УЗ-исследования достаточно и считается прямым доказательством наличия тромба и служит основанием для начала лечения тромбоза [7,8].

Согласно последнему консенсусному документу по ультразвуковой (УЗ) диагностике рекомендуется полное дуплексное УЗ – исследование путем [7].

- Компрессии вен через каждые 2 см.
- В зоне с симптомами необходимо исключить наличие тромбоза поверхностных вен.
- В случае диагностики тромбоза поверхностных вен (ТПВ) необходимо определить протяженность ≥ 5 см размера тромба, локализацию тромба, а именно на расстоянии 3-5 см от сафено-бедренного соустья для определения лечебной тактики
- Важно отметить нередкое сочетание ТПВ и ТГВ.
- В случае сомнительных данных при УЗДГ необходимо повторить исследование в период от 3-7 до 10 дней для выявления каких-либо острых изменений, которые могут свидетельствовать о раннем рецидиве ТГВ.

Рисунок 2. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

На рисунке 2 подколенная вена не сдавливается при компрессии, УЗ признак наличия тромбоза в просвете подколенной вены.

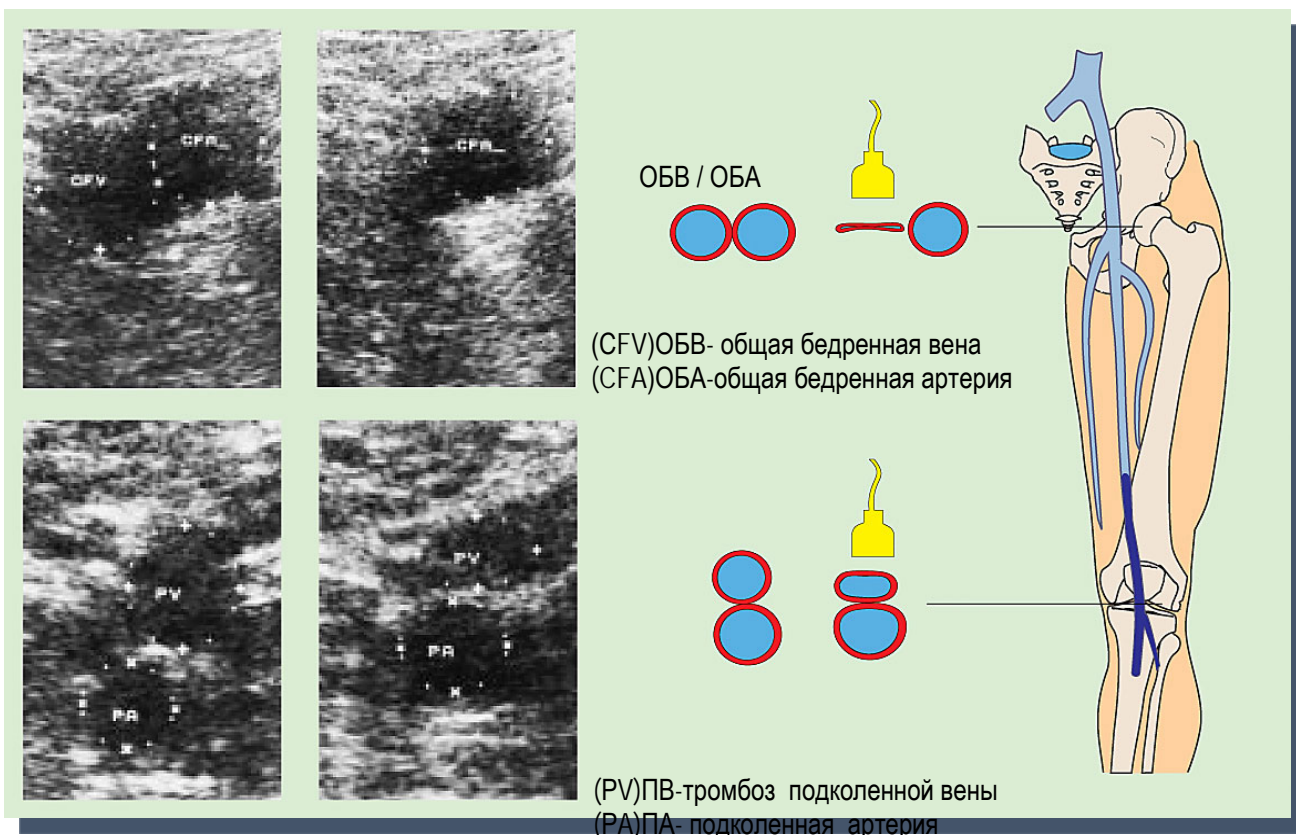
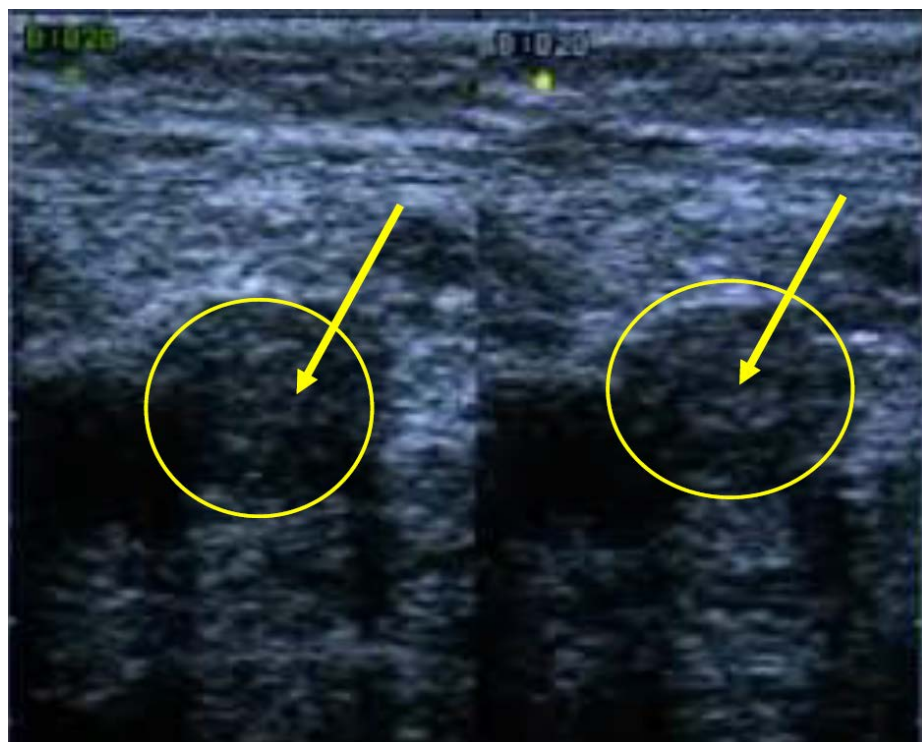


Рисунок 3. КУС-картина пациента с тромбозом общей бедренной вены.

На рисунке 3 стрелками показана общая бедренная вена, в просвете которой визуализируется эхогенное образование, которое не сдавливается при компрессии, что является надежным признаком наличия тромба.



Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal (2020) 41, 543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 128:243-243.
3. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129:1044-1049.
4. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thromb Haemost 2006; 95:963-966.
5. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C/et al Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2016; 14:1765-1772.
6. Goodacre S, Sampson F, Thomas S et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis BMC Medical Imaging 2005, 5:6 doi:10.1186/1471-2342-5-6 <http://www.biomedcentral.com/1471-2342/5/6>
7. Needleman L., Cronan J.J., Lilly M.P. et al Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis Circulation. 2018; 137:1505–1515. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.117.030687

8. Needleman L., Cronan J.J., Lilly M.P. et al Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Thromb Haemost. 2000 Mar;83(3):416-20.

4.2.3. Контрастная венография

Контрастная венография является золотым стандартом диагностики ТГВ нижних конечностей, но она ограничена рядом факторов, включая его доступность, инвазивность метода, неудобства во время проведения процедуры для пациента с наложением жгута на проксимальные отделы бедра, не всегда хорошая визуализация венозной системы, вероятность развития аллергии на контрастное вещество и развитие почечной недостаточности после исследования (1).

Мы практически не проводим в настоящее время контрастную венографию для диагностики ТГВ нижних конечностей.

Рисунок 1. Венография пациента с тромбозом бедренной вены слева.



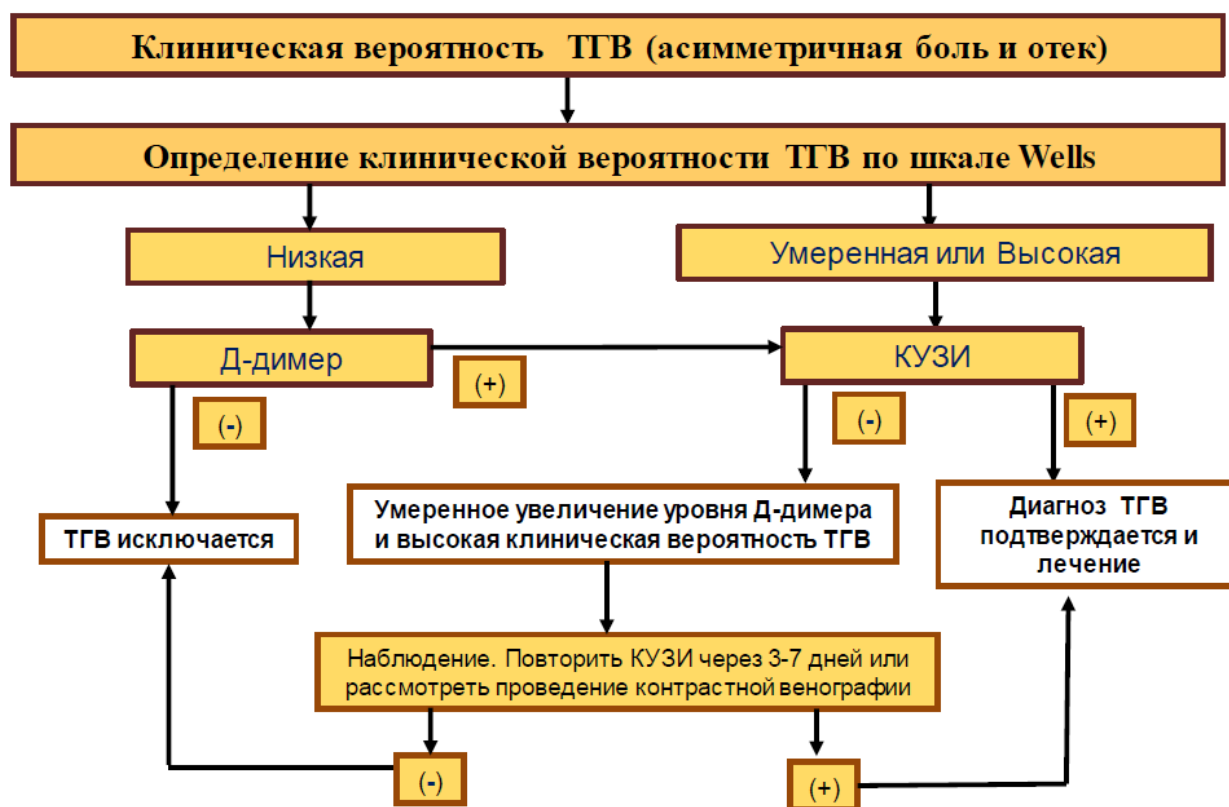
- 1.
- 2.

3. Michael B. Streiff MB, Jean M. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 32–67. doi: [10.1007/s11239-015-1317-0](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1317-0)

4.3. Алгоритм для установки диагноза ТГВ

Схема диагностического обследования при подозрении на ТГВ представлена на рис. 4. Как видно из рис. 4, определение клинической вероятности ТГВ, определение уровня Д-димера и проведение УЗ-исследования с компрессией глубоких вен являются ключевыми диагностическими подходами в диагностике ТГВ [1].

Рисунок 4. Схема диагностики ТГВ



Согласно последнему консенсусному документу по ультразвуковой (УЗ) диагностике рекомендуется полное дуплексное УЗ – исследование путем [2].

- Компрессии вен через каждые 2 см.
- В зоне с симптомами необходимо исключить наличие тромбоза поверхностных вен.
- В случае сомнительных данных на УЗ необходимо повторить исследование в период от 3-7 до 10 дней для выявления каких-либо острых изменений, которые свидетельствуют о раннем рецидиве ТГВ

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 4 «Установка клинического диагноза ТГВ»

Вопрос 1. Клиническая картина ТГВ зависит от степени тромботической обтурации глубокой вены и локализации тромботического процесса. Большинство пациентов с ТГВ обращается к врачам со следующими жалобами:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) Наличие асимметричного отека, боль, усиливающаяся при движении и при тыльном сгибании стопы, ощущение тепла или покраснение кожи на одной конечности у пациентов с факторами риска (ФР), клиническими проявлениями ТЭЛА

В) Наличие симметричного отека, боль, усиливающаяся при движении и при тыльном сгибании стопы, ощущение тепла или покраснение кожи на одной конечности у пациентов с факторами риска (ФР), клиническими проявлениями ТЭЛА

С) Наличие асимметричного отека, боль, усиливающаяся при движении в области икроножной мышцы, покраснение кожи на одной конечности у пациентов

Вопрос 2. Согласно шкале Wells выделяются три категории вероятности диагноза ТГВ по уровню набранных баллов:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) Если пациент набирает по шкале ≤ 0 баллов, то пациент относится к категории низкой вероятности, при уровне 1–2 баллов умеренной вероятности, а при уровне >3 баллов, пациент относится к группе высокой вероятности ТГВ

В) Если пациент набирает по шкале от 0 до 1 балла, то пациент относится к категории низкой вероятности, при уровне 1–3 баллов к умеренной вероятности, а при уровне >3 баллов, пациент относится к группе высокой вероятности ТГВ

С) Если пациент набирает по шкале от <1 балла, то пациент относится к категории низкой вероятности, при уровне 1–3 баллов к умеренной вероятности, а при уровне >4 баллов, пациент относится к группе высокой вероятности ТГВ

Вопрос 3. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Наличие высокого уровня Д-димера позволяет установить диагноз ТГВ

В) Повышение уровня Д-димера встречается во время беременности, при инфекционных заболеваниях, включая COVID-19, онкологических состояниях, у больных с ревматическими заболеваниями

С) Д-димер является высокочувствительным, но характеризуется низкой диагностической специфичностью. При низком уровне Д-димера можно исключить наличие тромбоза, в то же время повышение уровня Д-димера не подтверждает наличие тромбоза, но свидетельствует о плохом прогнозе и выраженной тяжести заболевания

Д) У пациентов с дефицитом XIII не обнаруживается повышение уровня Д-димера, несмотря на наличие больших тромбов в организме

Е) Повышение уровня Д-димера наблюдается после оперативных вмешательств

Вопрос 4. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Отсутствие сдавления во время КУЗИ считается УЗ-признаком наличия тромбоза

В) Увеличение лимфоузла при УЗ-исследовании вен указывает на наличие тромбоза вен

С) Хорошая компрессия при УЗ-исследовании считается прямым доказательством наличия тромбоза вены

Д) Компрессионное УЗ-исследование считается прямым методом диагностики ТГВ

Е) Компрессионное УЗ исследование считается непрямым методом диагностики ТГВ

Литература

1. Kleinjan A; Di Nisio M; Beyer-Westendorf J et al Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. Ann Intern Med. 2014; 160(7):451-7 (ISSN: 1539-3704).
2. Needleman L., Cronan J.J., Lilly M.P. et al Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis Circulation. 2018; 137:1505–1515. DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.117.030687

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ (ТЭЛА)

5.1. Общая характеристика клинических симптомов ТЭЛА

Клинические проявления пациентов с ТЭЛА представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, установить диагноз ТЭЛА на основании клинических проявлений очень сложно в связи с неспецифичностью симптомов заболевания. Большинству больных ТЭЛА характерно наличие респираторного синдрома в виде нарастающей одышки, кровохарканья, кашля, болевого синдрома в грудной клетке, признаков ТГВ нижних конечностей, реже гемодинамические нарушения в виде развития пре- и синкопальных состояний (обмороков) по отдельности или в сочетании. Наиболее частым клиническим проявлением ТЭЛА является наличие одышки разной степени выраженности, которая нередко сочетается с болевым синдромом и гемодинамическими нарушениями [1,2]. В частности, изолированная внезапная тяжелая одышка, как правило, возникает в результате центральной ТЭЛА, которая также вызывает более выраженные гемодинамические нарушения. Иногда одышка может прогрессировать в течение нескольких недель, и диагноз ТЭЛА устанавливается после исключения других классических причин прогрессирующей одышки. Установлено, что внезапно возникающая, нередко необъяснимая одышка - наиболее характерный симптом ТЭЛА. У больных с сердечной недостаточностью или заболеваниями легких прогрессирование одышки может быть единственным симптомом ТЭЛА [1,2].

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с подозрением на ТЭЛА при обращении [1].

Клинические признаки ТЭЛА	ТЭЛА (Подтвержден) n = 1880	ТЭЛА (исключен) n= 528
Одышка, тахипноэ (20/мин)	50%	51%
Боль в груди	39%	28%
Кашель	23%	23%
Повышение температуры тела	10%	10%
Загрудинная боль	15%	17%
Кровохарканье	8%	4%

Синкопе	6%	6%
Боль в одной ноге	6%	5%
Симптомы ТГВ (значительный отек одной ноги)	24%	18%

Боль в груди с одышкой или без нее является одним из наиболее частых проявлений ТЭЛА. Обычно болевой синдром при ТЭЛА возникает в результате раздражения плевры при дистальной эмболизации, вызывающей инфарктные пневмонии с альвеолярными геморрагиями и кровохарканьем. Установлено, что сочетание боли в грудной клетке с наличием плеврального выпота значительно увеличивает риск инфаркта легкого у молодых пациентов. При этом наличие эмфиземы легких у пожилых пациентов при рентгенологическом исследовании снижает риск развития инфаркта легкого. Нередко болевой синдром при ТЭЛА протекает по типу типичной стенокардии в результате ишемии правого желудочка. В таких случаях требуется проведение дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом и расслоением аорты [1].

Гемодинамические нарушения легкой степени у больных ТЭЛА характеризуются развитием обморочного состояния, в более тяжелых случаях проявляются гемодинамической нестабильностью со снижением уровня систолического артериального давления с выраженной гипотензией или развитием шока, что указывает на высокий риск смертности и необходимость гемодинамической поддержки. Наличие гемодинамической нестабильности и гемодинамического шока указывает на выраженность патологического процесса и высокую степень ближайшей и 30-дневной смертности больных [3-8]. Следовательно, все пациенты с гемодинамической нестабильностью и шоком должны быть отнесены к категории пациентов высокого риска. Подробные критерии шока и гемодинамической нестабильности представлены в таблице 2.

Таблица 2. Критерии шока или гемодинамической нестабильности для верификации ТЭЛА высокого риска (имеется один из следующих симптомов по время поступления больного) [1,3-8].

1. Остановка сердечной деятельности	2. Клиника обструктивного шока	3. Стойкая гипотензия
Потребность в сердечно-легочной реанимации	САД <90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах для достижения АД \geq 90 мм рт.ст. и гипоперфузия жизненно важных органов (измененный психический статус; холодная и липкая кожа; олигурия /анурия; повышенный уровень лактата в сыворотке)	Систолическое АД <90 мм рт. ст. или падение САД \geq 40 мм рт.ст., продолжительностью более 15 минут, не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом

Как видно из таблицы 2, пациенты с гемодинамической нестабильностью и шоком прежде всего относятся к группе высокого риска смерти, нуждаются в проведении реперфузионной терапии и госпитализации прежде всего в отделение интенсивной терапии.

Таким образом, собственный клинический анализ больных с установленными диагнозами ТЭЛА позволяет нам выделить три фенотипа больных:

1. Респираторный фенотип, наиболее частый тип, когда у пациента главным клиническим проявлением является нарастающая одышка и требуется дифференциальный диагноз с заболеваниями легких и сердечной недостаточностью. Нередко встречается их сочетание.

2. Ангинозный или инфарктоподобный тип, когда у пациента имеет место болевой синдром, подобный острому коронарному синдрому и расслоению аорты. Такие пациенты поступают с подозрением на ИМ.

3. Гемодинамический тип, когда у пациента на первое место выступает развивающаяся гемодинамическая нестабильность, начинаясь чаще в виде синкопального состояния, реже с развития гемодинамического шока.

Помимо указанных клинических симптомов, необходимо обратить внимание на наличие ФР развития ТЭЛА, например, рецидивирующий ТГВ для определения степени вероятности ТЭЛА. Если у пациента несколько ФР, то, естественно, увеличится степень вероятности ТЭЛА, хотя у 40% больных с установленным диагнозом ТЭЛА не удастся установить наличие предрасполагающих ФР[1]. Среди объективных признаков необходимо обратить внимание на наличие гипоксемии, которая встречается у 60%, путем определения сатурации кислорода и гипоксипнемии [9,10].

При рентгенологическом обследовании выявляются патерны неспецифичного характера, которые позволяют исключить другие причины одышки и болевого синдрома в грудной клетке [11].

Электрокардиографические изменения у большинства пациентов неспецифичны и проявляются в виде синусовой тахикардии. ЭКГ-признаки, указывающие на перегрузку правого желудочка, в виде инверсии зубца Т в отведениях V₁-V₄, QR в V₁ и патерна S₁Q₃T₃, а также признаки неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса обычно обнаруживаются в более тяжелых случаях ТЭЛА. В более легких случаях единственным изменением на ЭКГ может быть синусовая тахикардия, которая встречается приблизительно у 40% пациентов. Нередко у больных в остром периоде ТЭЛА встречаются предсердные аритмии чаще в виде фибрилляции предсердий [12].

Таким образом, собственный анализ клинической картины больных с ТЭЛА в процессе наблюдения показал важность оценки трех основных показателей. Это прежде всего:

1. Уровень АД
2. Показатель ЧСС
3. Уровень сатурации кислорода

При этом снижение уровня АД, сатурации кислорода и увеличения ЧСС указывают на ухудшение течения ТЭЛА и необходимость обсуждения дальнейшей тактики ведения пациента. **Установить диагноз ТЭЛА на основании только клинических данных очень сложно, поэтому всем пациентам с подозрением на ТЭЛА необходимо определить степень клинической вероятности с использованием утвержденных шкал Wells и Genova .**

Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal (2020) 41, 543-603.doi:10.1093/eurheartj/ehz405

2. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ. Et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6):700–706.
3. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241.
4. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147-163.
5. Thiele H, Ohman EM, Desch S et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-1230.
6. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:1251_1261.
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):416–420
8. Le Gal G, Righini M, Roy PM. Et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–171.
9. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2105-2108.
10. Stein PD, Goldhaber SZ, et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78-81.
11. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33-38.
12. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22:1127-1137.

5.2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Несмотря на низкую чувствительность, специфичность и точность клинических симптомов, параметров объективного осмотра и инструментальных исследований, комплексная оценка врачом всех полученных показателей пациента с использованием шкал Wells [1,2] и Genova клинической вероятности [3-5] (Таблица 3 и Таблица 4) позволяет врачу установить правильный диагноз ТЭЛА [6]. Это является ключевым шагом в диагностическом алгоритме ТЭЛА, особенно, у больных без шока и падения АД. В настоящее время имеются новые более упрощенные версии шкал Wells и Genova, которые валидированы экспертами. Согласно основной версии шкалы Wells существовали двух- и трехступенчатые схемы клинической вероятности (низкая, умеренная и высокая степень клинической вероятности) (Таблица 3). В новой, т.е. упрощенной версии шкалы Wells существует только двухуровневая схема вероятности ТЭЛА [6-7].

Таблица 3. Шкала Wells клинической вероятности ТЭЛА

Шкала Wells	Основная версия	Новая версия
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	1,5	1
ЧСС ≥ 100 в мин	1,5	1
Недавняя операция или иммобилизация в течение последних 4 недель	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активный рак	1	1
Клинические симптомы ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз маловероятен	3	1
Клиническая вероятность 3-уровневая оценка		
Низкая	0-1	Н/П
Промежуточная	2-6	Н/П
Высокая	≥ 7	Н/П
2- уровневая оценка		
ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1
ТЭЛА вероятна	>5	>2

Что касается шкалы Genova, то эксперты сохранили как двухуровневую, так и трехуровневую вероятность ТЭЛА в новой упрощенной версии шкалы оценки вероятности ТЭЛА [6-7]. В связи с появлением новой более простой или упрощенной версии по сравнению с оригинальной версией возникает вопрос, какую версию лучше использовать для определения клинической вероятности? Персонально я использую оригинальную версию, при попытке использовать упрощенную версию возникает ощущение, что упускается уровень важности отдельных клинических симптомов. Например, в оригинальной версии все симптомы оцениваются в баллах от 1 до 3 по уровню важности, в то же время в новой упрощенной версии все симптомы оценивается одинаково, поэтому я персонально предпочитаю использовать оригинальную версию. Тем не менее, наш собственный опыт показал, что оценка клинической вероятности по указанным шкалам, в целом, позволяет уменьшить число необоснованного проведения дорогих инструментальных исследований, включая мультidetекторной компьютерно-томографическую пульмональную ангиографию.

Таблица 4. Шкала Genova клинической вероятности ТЭЛА

Пересмотренная шкала Genova	Основная версия	Новая версия
ТГВ и ТЭЛА в анамнезе	3	1
ЧСС 75-94 в мин	3	1
ЧСС ≥ 95 в мин	5	2
Операция или перелом в течение месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Боль в одной ноге	3	1

Боль в глубоких венах н/к при пальпации и асимметричный отек	4	1
Возраст >65лет	1	1
Клиническая вероятность 3-уровневая оценка		
Низкая	0-3	0-1
Промежуточная	4-10	2-4
Высокая	≥ 11	≥ 5
2-уровневая оценка		
ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	>6	>3

В настоящее время определение клинической вероятности с использованием шкал Wells и Genova, определение уровня D-димера, проведение ЭхоКГ, КУЗИ нижних конечностей, мультidetекторной компьютерной легочной ангиографии (мКТЛА) позволяют быстро установить диагноз ТЭЛА. Важно то, что указанные диагностические методы должны быть оценены у всех больных с подозрением на ТЭЛА при обращении пациента в лечебное учреждение и в условиях стационара. Несоблюдение данной стратегии приводит к установлению ошибочного диагноза, ухудшению течения ТЭЛА, увеличению смертности в течение 3-х месяцев [6,7]. Диагностический подход при подозрении на ТЭЛА зависит от диагностических возможностей клиники. Основные диагностические алгоритмы при подозрении на ТЭЛА представлены в следующем разделе «Диагностический подход при подозрении на ТЭЛА».

Литература

1. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ et al Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;99(1):229–234.
2. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE/et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2009; 101:197-200.
3. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M et al . Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008;168(19):2131–2136.
4. Penaloza A, Verschuren F, Meyer G.et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2013;62:117-124 e2.
5. Le Gal G, Righini M, Roy PM.et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144:165-171.
6. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu
7. Roy PM, Meyer G, Vielle B et al EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006; 144: 157-64

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 5 «Клиническая картина ТЭЛА»

Вопрос 1. Основными клиническими проявлениями ТЭЛА являются:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Повышение температура, одышка, потливость, кашель с гнойной мокротой
- В) Нарастающая одышка, кровохарканье, боль в грудной клетке, асимметричный отек ног, пресинкопальные состояния
- С) Одышка при физической нагрузке, увеличение размера шейных вен, симметричные отеки на ногах и выраженная слабость
- Д) Одышка, свистящее дыхание, приступы удушья, сухие хрипы, слышные на расстоянии при беседе с пациентом

Вопрос 2. Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Для кардиогенного шока характерны: остановка сердечной деятельности, снижение уровня САД <100 мм рт.ст. или есть потребность в вазопрессорах для достижения АД ≥ 100 мм рт.ст. и гипоперфузия жизненно важных органов (измененный психический статус; холодная и липкая кожа; олигурия /анурия; стойкое снижение уровня АД <90 мм рт. ст. или падение САД на ≥ 40 мм рт.ст. продолжительностью более 15 минут, не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом
- В) Для кардиогенного шока характерны: остановка сердечной деятельности, снижение уровня САД <90 мм рт. ст. или есть потребность в вазопрессорах для достижения АД ≥ 90 мм рт.ст. и гипоперфузия жизненно важных органов (измененный психический статус; холодная и липкая кожа; олигурия /анурия; стойкое снижение уровня АД <90 мм рт. ст. или падение САД на ≥ 40 мм рт.ст. продолжительностью более 15 минут, не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом
- С) Для кардиогенного шока характерны: остановка сердечной деятельности, снижение уровня САД <80 мм рт. ст. или есть потребность в вазопрессорах для достижения АД ≥ 80 мм рт.ст. и гипоперфузия жизненно важных органов (измененный психический статус; холодная и липкая кожа; олигурия /анурия; стойкое снижение уровня АД <80 мм рт. ст. или падение САД на ≥ 50 мм рт.ст. продолжительностью более 15 минут, не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом

Вопрос 3. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) Для респираторного фенотипа ТЭЛА характерны явления нарастающего отека ног, что требует дифференциального диагноза с заболеваниями легких.
- В) Для респираторного фенотипа ТЭЛА характерны явления нарастающей одышки и требуется дифференциальный диагноз с заболеваниями легких и сердечной недостаточностью.
- С) Для инфарктоподобного фенотипа ТЭЛА характерно наличие болевого синдрома, подобного ОКС и расслоению аорты.
- Д) Больные с инфарктоподобным фенотипом ТЭЛА поступают с жалобами на боль в грудной клетке, усиливающуюся при вдохе, почти постоянного характера.
- Е) Пациенты с гемодинамическим фенотипом ТЭЛА поступают с признаками гемодинамической нестабильности в виде синкопального состояния, реже гемодинамического шока.

Вопрос 4. За какими клиническими показателями требуется контроль у больного с ТЭЛА, находящегося в терапевтических отделениях, включая кардиологическое отделение?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) ЭКГ, ЧДД, АД
- В) АД, ЧСС, ЭхоКГ
- С) АД, ЧСС, SaO_2
- Д) ЭКГ, ЧДД, SaO_2
- Е) ЭхоКГ, ЭКГ, Рентген грудной клетки

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ТЭЛА

6.1. Подозрение на ТЭЛА высокого риска

При подозрении на высокий риск ТЭЛА, когда у пациента имеются клинические проявления в виде гемодинамической нестабильности, особенно, в сочетании с одышкой или болью в грудной клетке, необходимо провести дифференциальный диагноз с кардиогенным шоком, расслоением аорты и острой сердечной недостаточностью на фоне внезапной клапанной патологии или тампонады сердца. Указанные состояния представляют угрозу для жизни пациента, и в таких случаях наиболее приемлемым методом обследования, который позволяет идентифицировать структурные и функциональные изменения со стороны сердца, является проведение трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ). ТТЭхоКГ позволяет визуализировать картину перегрузки ПЖ путем измерения соотношения правых отделов к левым отделам сердца, определить состояние межжелудочковой перегородки, выявить наличие тромба в правых отделах сердца, т.е. выявить косвенные признаки ТЭЛА в виде острой правожелудочковой недостаточности. Кроме того, ТТЭхоКГ позволяет выявить выраженные структурные изменения со стороны клапанов сердца, наличие жидкости в полости перикарда и является надежным методом в диагностике тампонады сердца. Более того, проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) может визуализировать наличие тромба в легочной артерии, особенно, при локализации тромба в проксимальных отделах легочной артерии при ТЭЛА. В таких случаях нет необходимости в проведении мультidetекторной компьютерной легочной ангиографии (мКТЛА) для установления диагноза и определения срочной терапевтической тактики, особенно, когда нет возможности для проведения мКТЛА для подтверждения ТЭЛА, или у пациента проведение мКТЛА сопряжено с высоким риском развития почечной недостаточности. Таким образом, установление диагноза ТЭЛА, особенно, у больных с нестабильным уровнем АД возможно на основе косвенных ЭхоКГ-признаков ТЭЛА. В то же время проведение мКТЛА является обязательным диагностическим шагом для подтверждения диагноза ТЭЛА у остальных пациентов [1]. Не требуется определения уровня Д-димера у пациентов с нестабильной гемодинамикой из-за отсутствия его прогностической ценности у данной категории больных. Более того, уровень Д-димера не меняет лечебную стратегию данной категории больных. Алгоритм диагностических действий при подозрении на ТЭЛА высокого риска представлен на рисунке 1.

6.2. Подозрение на невысокий риск ТЭЛА

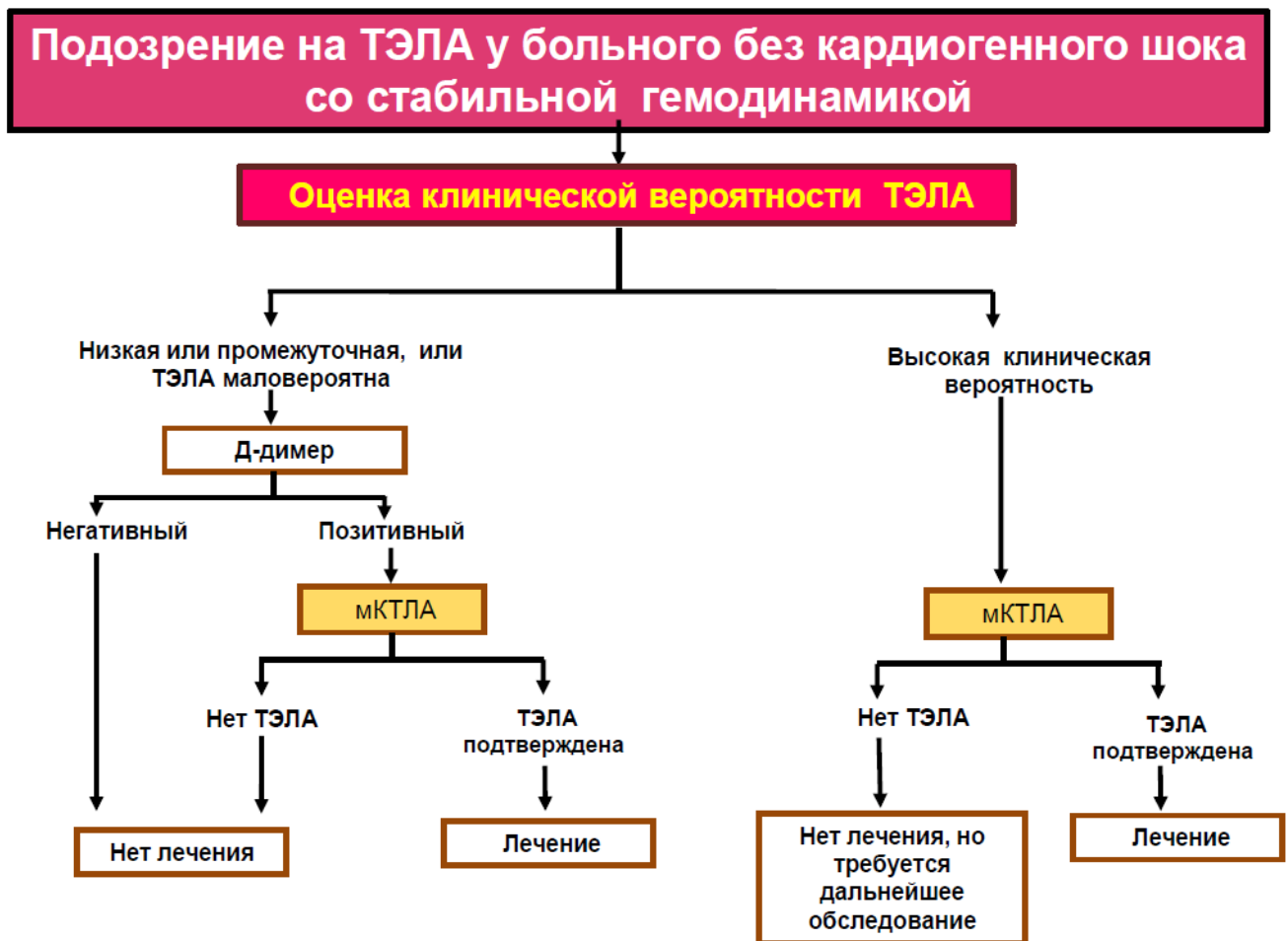
Алгоритм диагностических действий при подозрении на ТЭЛА невысокого риска представлен на рисунке 2. Определение клинической вероятности согласно шкалам Wells и Genova является первым диагностическим шагом у больных со стабильной гемодинамикой и подозрением на ТЭЛА [2-5]. При этом определение клинической вероятности согласно указанным шкалам позволяет идентифицировать пациентов низкого, промежуточного

(умеренного) и высокого риска для проведения следующих этапов обследования для подтверждения диагноза. Определение уровня Д-димера у пациентов с низкой и умеренной вероятностью, а также наличие высокой клинической вероятности по указанным шкалам позволяют идентифицировать пациентов, кому требуется проведение мКТЛА. При этом результаты оценки клинической вероятности в сочетании с определением уровня Д-димера позволяют исключить вероятность ТЭЛА у 30% пациентов. Проведение мКТЛА является методом диагностики третьей линии у пациентов низкой или промежуточной вероятности ТЭЛА с повышенным уровнем Д-димера, тогда как у пациентов с высокой вероятностью – это диагностический тест второго уровня (рисунок 2). Если результаты мКТЛА не выявляют наличие тромбозов в ветвях легочной артерий, то можно диагноз ТЭЛА исключить у подобного пациента [1].

Рисунок 1. Алгоритм диагностических действий при подозрении на ТЭЛА высокого риска



Рисунок 2. Алгоритм диагностических действий при подозрении на ТЭЛА невысокого риска



мКТЛА- мультidetекторная компьютерно-томографическая легочная ангиография

6.3. Как избежать чрезмерного использования диагностических тестов для подтверждения ТЭЛА?

Проведение большого количества диагностических исследований у пациента с одышкой или болью в грудной клетке приводит к большим ненужным финансовым затратам, нередко, осложнениям в результате проведения ненужных инвазивных исследований. В настоящее время разработаны критерии исключения ТЭЛА (КИ ТЭЛА) у пациентов, поступающих в приемное отделение для оказания неотложной помощи. У них необходимо выявлять клинические признаки, отсутствие которых указывает на низкую вероятность ТЭЛА, что позволяют не проводить дальнейшие диагностические обследования [6]. Эти КИ ТЭЛА включают восемь важных клинических показателей, которые позволяют исключить вероятность ТЭЛА:

1. Возраст <50 лет;
2. ЧСС <100 ударов в минуту;
3. Уровень сатурации SaO₂ > 94%;
4. Отсутствие одностороннего отека ноги ;
5. Отсутствие кровохарканья;
6. Отсутствие недавней травмы или операции в анамнезе ;

7. Отсутствие ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА) в анамнезе ;
8. Отсутствие в анамнезе приема пероральных гормональных препаратов.

Результаты проспективного валидационного [7], а также рандомизированного исследования [8] показали, что отсутствие указанных симптомов позволяет безопасно исключить диагноз ТЭЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью, которые действительно соответствует всем причисленным критериям КИ ТЭЛА. В то же время низкая общая распространенность ТЭЛА в исследованиях, на основании которых разрабатывалась КИ ТЭЛА, пока не позволяет провести всеобщий анализ [6-8].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 6 «Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА»

Вопрос 1. В случае подозрения на ТЭЛА высокого риска, т.е. у пациента с нестабильной гемодинамикой, какое диагностическое исследование необходимо сделать для подтверждения ТЭЛА?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Рентгенография грудной клетки, ЭКГ
- В) ЭхоКГ у постели пациента, затем мультidetекторная КТЛА
- С) Оценить вероятность ТЭЛА, затем мКТЛА
- Д) Определить уровень Д-димера, потом мКТЛА
- Е) Определить SaO₂ и КУЗИ вен н/к

Вопрос 2. В случае подозрения на ТЭЛА невысокого риска, т.е. у пациента со стабильной гемодинамикой, за чем необходимо следить для подтверждения ТЭЛА? Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Рентген грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ
- В) ЭхоКГ у постели пациента, затем мультidetекторную КТЛА, КУЗИ
- С) Оценить клиническую вероятность ТЭЛА, затем определить уровень Д-димера, провести мКТЛА пациентам с высокой вероятностью
- Д) Определить уровень Д-димера, потом мКТЛА
- Е) Определить SaO₂, КУЗИ вен н/к и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal (2020) 41, 543-603.doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ et al Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;99(1):229–234.
3. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE/et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2009; 101:197-200.
4. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008;168(19):2131–2136.

5. Penaloza A, Verschuren F, Meyer G. et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013; 62:117-124 e2.

6. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1247-1255.

7. Penaloza A, Soulie C, Moumneh T/et al Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4: e615-e621.

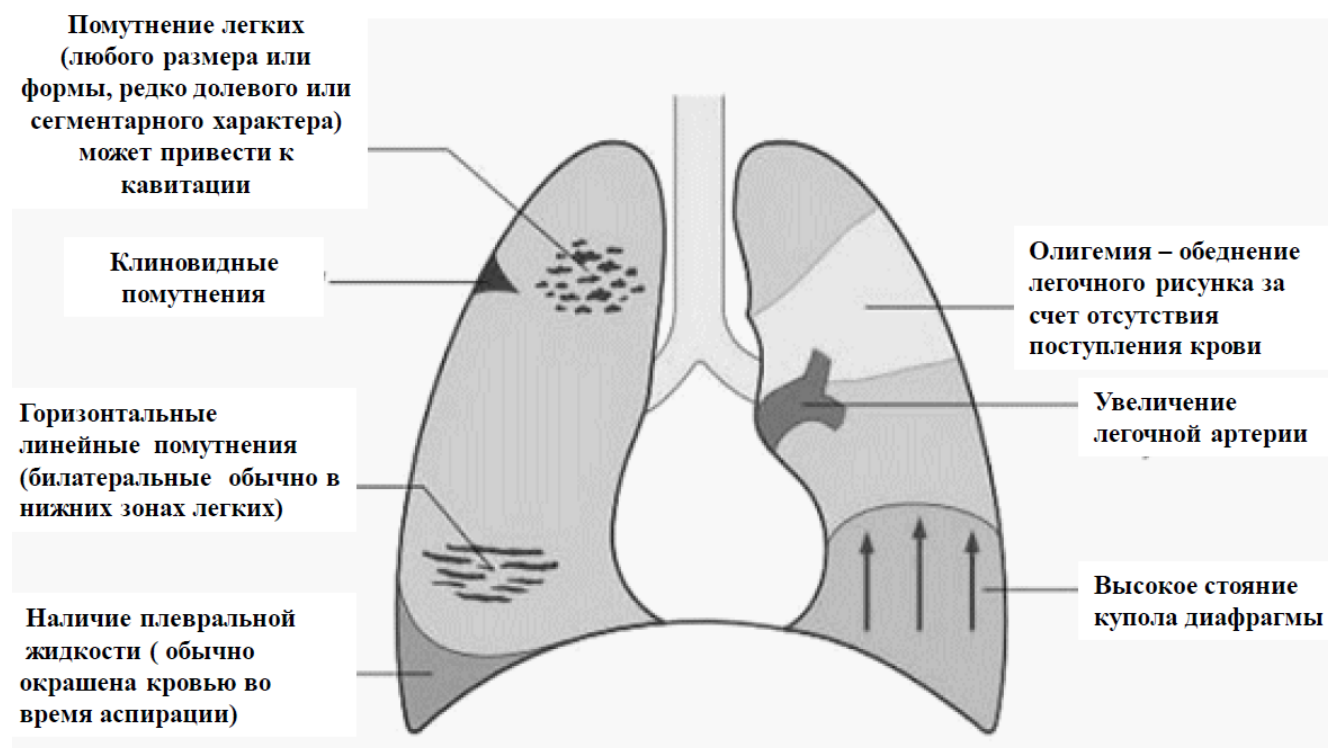
8. Freund Y, Cahanado M, Aubry A/et al Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:559-566.

ГЛАВА 7. ЛАБОРАТОРНО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТЭЛА

7.1. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки является стандартным и обязательным обследованием у пациентов с предполагаемым диагнозом ТЭЛА. Среди больных с установленной ТЭЛА патологические изменения на рентгенографии легких выявляются в 86-88% случаях [1]. Наиболее характерные рентгеновские признаки ТЭЛА в схематическом виде представлены на рисунке 1.

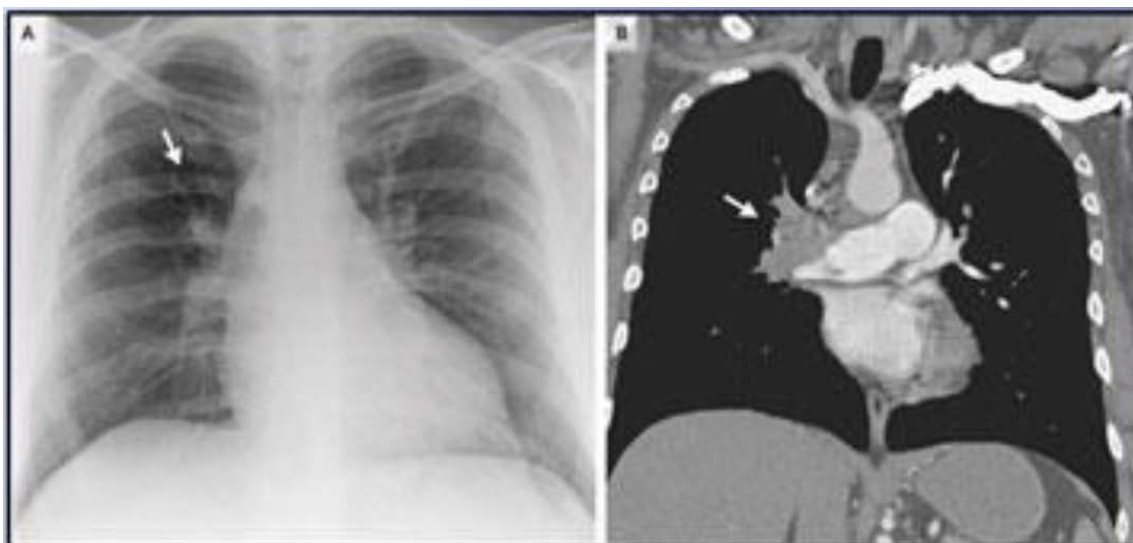
Рисунок 1. Рентгенологические признаки ТЭЛА в виде схемы.



Кроме того, при рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с ТЭЛА нередко наблюдается [1-3]:

1. Увеличение поперечника легочной артерии (ЛА) выше места тромбоза;
2. Уменьшение количества и размера сосудистых теней в зоне ветвей тромбированной артерии, что проявляется «обеднением» легочного рисунка на рентгеновском снимке (симптом Westermark) (Рисунок 2) ;

Рисунок 2. Симптом Westermark у пациента с ТЭЛА. Стрелкой показано **расширение легочных сосудов в проксимальной части эмболии с потерей сосудистого рисунка дистальнее, т.е. локализованная периферическая олигемия.**



3. Симптом Fleischner – это дилатация легочной артерии в проксимальных участках тромботической окклюзии легочной артерии.

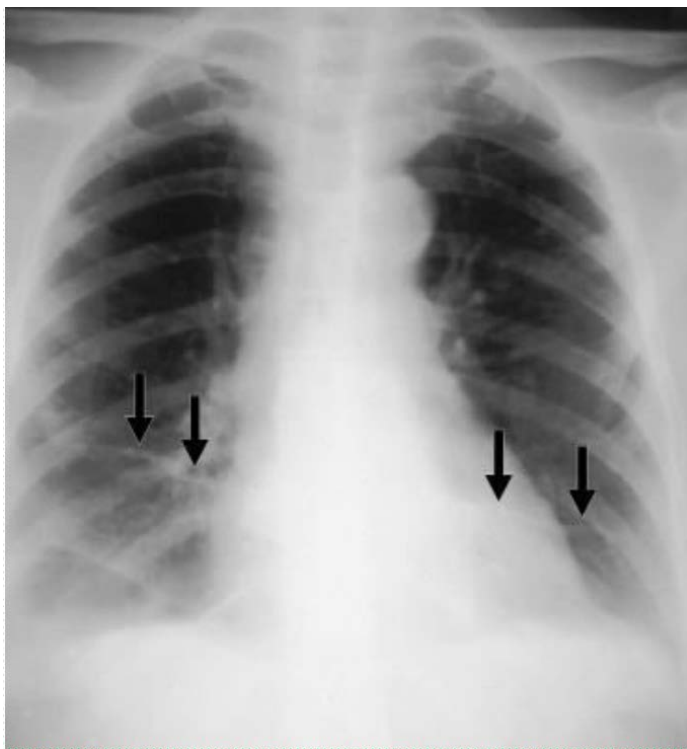


Рисунок 3. Симптом Fleischner. На рисунке стрелками показаны участки дилатации легочной артерии.

Важным признаком ТЭЛА также является наличие инфаркта легкого, который на рентгенограммах отображается в виде треугольника или горба Hampton (уплотнение конусообразной формы с вершиной, обращённой к воротам лёгких). При этом на уровне вершины этого треугольника сохраняется коллатеральный кровоток из бронхиальной артерии [1].



Рисунок 4. Горбик Хэмптона представляет собой клиновидный инфильтрат, обращенный основанием к плевральной поверхности. На данном снимке необходимо обратить внимание на рентгенологическую плотность под правым реберно-диафрагмальным углом.

Указанные симптомы выявляются у 10-12% пациентов с ТЭЛА, однако их диагностическое значение является очень важным, особенно, у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. Кроме того, другими рентгеновскими признаками ТЭЛА могут быть:

гидроторакс часто геморрагического характера на стороне поражения,

высокое стояние купола диафрагмы

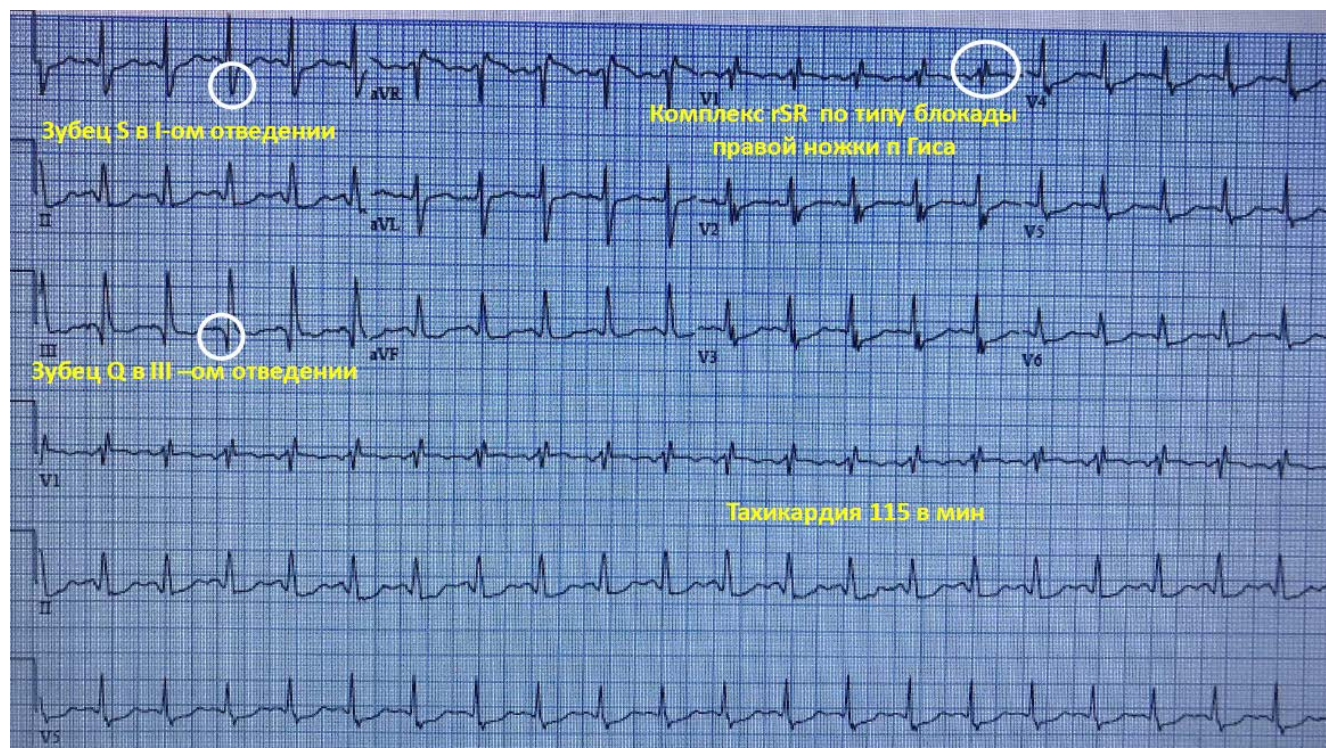
наличие дисковидных ателектазов в виде горизонтально расположенных линейных теней в нижних отделах легких.

Таким образом, анализируя результаты рентгенографических исследований у больных ТЭЛА, можно констатировать, что при рентгенографии грудной клетки у пациентов выявляются неспецифические изменения, в то же время данное исследование позволяет исключить другие причины одышки и болей в грудной клетки [1].

7.2. Электрокардиография

На ЭКГ наблюдаются признаки перегрузки ПЖ в виде инверсии зубца Т в отведениях $V_1 - V_4$, форма желудочкового комплекса в виде QR в V_1 и классическая картина в виде S_1 и Q_3 в сочетании с неполной или полной блокадой правой ножки пучка Гиса, что представлено на рисунке 5 у пациента с установленным диагнозом ТЭЛА.

Рисунок 5. ЭКГ изменения у больных с ТЭЛА.



Таким образом, для ТЭЛА проксимальных отделов наиболее характерным ЭКГ-признаком является наличие паттерна $S_1+Q_3+T_3$, что характеризуется наличием глубокого зубца S_1 в I стандартном отведении и отрицательного зубца Q в III стандартном отведении в сочетании с отрицательным зубцом T в этом же отведении. ЭКГ картина паттерна $S_1+Q_3+T_3$ представлена на рисунке 6.

Рисунок 6. Паттерн $S_1+Q_3+T_3$ на ЭКГ.

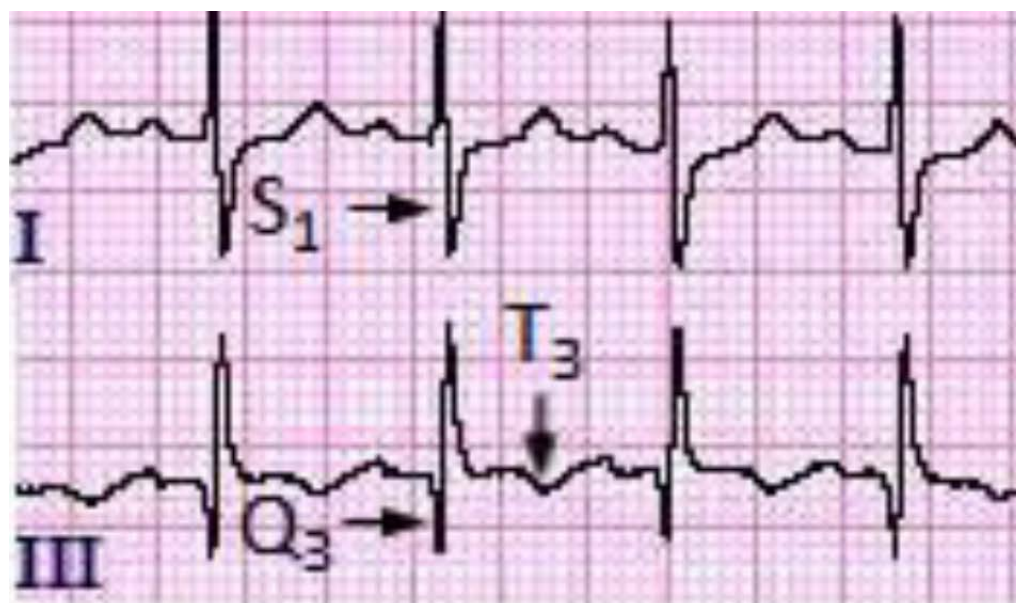
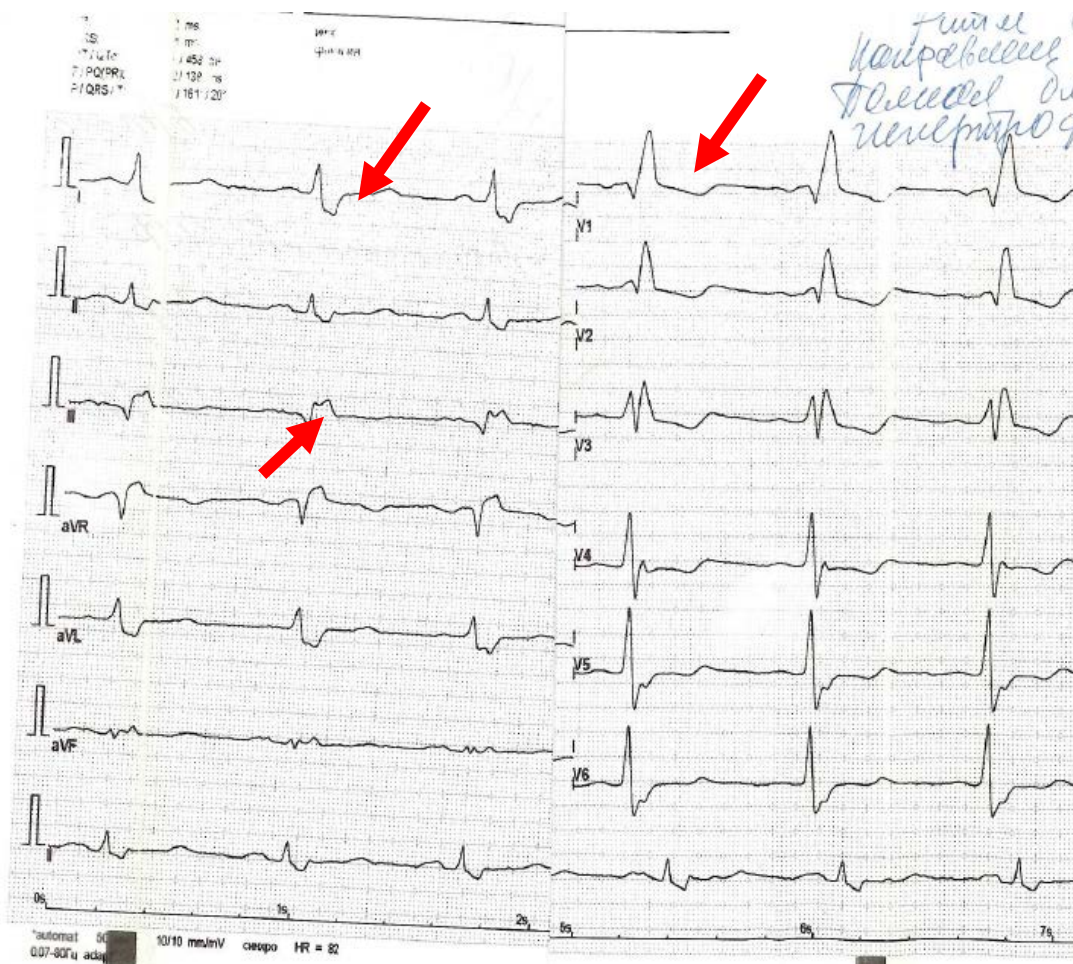


Рисунок 7. ЭКГ пациента 64 лет с пролиферативным заболеванием крови с установленным диагнозом ТЭЛА. Красными стрелками указаны характерные изменения на ЭКГ при ТЭЛА.



Однако такие изменения обычно возникают у больных с более тяжелыми формами ТЭЛА и могут иметь место при перегрузке правого желудочка любой природы. В более легких случаях единственным изменением на ЭКГ может быть синусовая тахикардия, которая встречается приблизительно у 40% пациентов. Нередко у больных в остром периоде ТЭЛА встречаются предсердные аритмии, чаще в виде фибрилляции предсердий [1,4].

7.3 . Д-Димер

Как уже отмечалось в разделе **непрямого метода диагностики тромбоза** повышение уровня плазменного D-димера является косвенным лабораторным маркером наличия острого тромбоза в результате одновременной активации коагуляционного каскада и системы фибринолиза. Установлено, что нормальный уровень D-димера свидетельствует о низкой вероятности наличия у пациента острой ТЭЛА или ТГВ [1]. В то же время положительная прогностическая ценность увеличенного уровня D-димера для установления диагноза ТЭЛА низкая в связи с тем, что повышение уровня D-димера наблюдается у больных раком, [5,6] у госпитализированных пациентов, у пациентов с тяжелой инфекцией или воспалительным

заболеванием и во время беременности [7,8]. Соответственно, количество пациентов, которым необходимо оценить уровень D-димера для исключения одного случая ТЭЛА (количество, необходимое для тестирования), увеличиваются с 3 раз в общей популяции в отделениях неотложной помощи до ≥ 10 раз в конкретных ситуациях, которые были указаны выше.

В настоящее время существует несколько методов определения уровня D-димера, поэтому клиницистам необходимо знать диагностическую ценность метода определения уровня D-димера, который используется в их больнице. При этом диагностическая чувствительность количественного иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA) составляет 95% или выше и, следовательно, ИФА может быть использован для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или умеренной клинической вероятностью на предварительном этапе диагностики. В отделении неотложной помощи отрицательный результат D-димера по данным ИФА в сочетании с оценкой клинической вероятности может исключить наличие ТЭЛА без проведения дальнейших дополнительных исследований примерно у 30% пациентов с подозрением на ТЭЛА [9-11]. Анализ клинических исходов показал, что трехмесячный риск тромбозомболических осложнений составил $<1\%$ у больных с низкой или умеренной клинической вероятностью, которые оставались без лечения на основании отрицательного результата ИФА [7,9-11].

7.3.1. Верхние границы нормы уровня D-димера в зависимости от возраста

Специфичность повышения уровня D-димера при подозрении на ТЭЛА неуклонно уменьшается с возрастом, особенно, в популяции старше 80 лет, в связи с ростом показателя D-димера по мере увеличения возраста человека [9-11]. Установлено, что для улучшения достоверности результата D-димера у пожилых больных нужно использовать другие пороговые уровни верхней границы нормы в зависимости от возраста [12,13]. Международное исследование по менеджменту проводило оценку ранее валидированного порогового уровня D-димера, скорректированного с учетом возраста (возраст $\times 10$ мг/Л для пациентов старше 50 лет) у определенной когорты пациентов. Результаты данного исследования показали, что использование возраст-адаптированной нормы у пациентов старше 50 лет позволяет повысить специфичность повышения уровня D-димера на 34-46% при сохранении чувствительности более 97% [14]. При этом пациенты с нормальной концентрацией D-димера, скорректированного по возрасту, не подвергались проведению мКТЛА, и за больными наблюдали в течение трех месяцев без лечения. Среди 766 больных, кому уже было 75 лет и старше, 673 пациента имели невысокую клиническую вероятность ТЭЛА. Использование скорректированного уровня D-димера с увеличением его показателя с учетом возраста (вместо «стандартного» 500 мг/Л) позволило увеличить количество больных, у которых исключали ТЭЛА, с 43 (6,4%) до 200 (30%) без дополнительных ложно-положительных результатов [15].

7.3.2 Верхняя граница нормы D-димера должна быть адаптирована к уровню шкалы клинической вероятности Wells.

В проспективном международном исследовании по менеджменту использовалось правило клинического решения «YEARS» на основе трехуровневой оценки клинической вероятности согласно шкале Wells. При этом, если у пациента имелись признаки ТГВ, кровохарканья, плюс увеличение концентрации D-димера, диагноз ТЭЛА считался более вероятным. Кроме того, диагноз ТЭЛА можно исключить при отсутствии клинических признаков при уровне D-димера <1000 нг / мл или, если у пациента имеется один или несколько клинических симптомов из шкалы вероятности при уровне D-димера <500 нг/мл. Среди 2946 пациентов (85%), у которых

диагноз ТЭЛА был исключен на исходном уровне с помощью алгоритма клинического решения, следовательно больные находились без лечения. Среди этих 2946 пациентов у 18 случаях были диагностированы симптоматические формы ВТЭ в течение 3 месяцев наблюдения. Таким образом, использование алгоритма клинического решения «YEARS» позволило избежать проведения МДКТ ангиографии у 48% больных по сравнению с 34%, если бы использовалась только шкала Wells с фиксированным пороговым уровнем D-димера 500 нг/мл. Поэтому в определенных клинических ситуациях желательно использовать алгоритм клинического решения с целью отбора пациентов для проведения МДКТ ангиографии [16].

7.3.3. Заключение по определению уровня D – димера у пациентов с подозрением на ТЭЛА

Таким образом, на основании результатов большого количества клинических исследований по определению уровня D -димера у пациентов с ТЭЛА можно сделать следующие выводы:

- **Предпочительно определение уровня D-димера в крови с помощью высокочувствительных анализаторов у пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА в случае обращения пациента в поликлинику или в приемное отделение больницы неотложной помощи с целью уменьшения количества проведения необоснованных методов УЗ исследования и лучевой диагностики.**

- **Измерение уровня D-димера не рекомендуется пациентам с высокой клинической вероятностью, так как нормальные результаты являются ненадежными, чтобы исключить наличие ТЭЛА даже при использовании высокочувствительного метода.**

- **В качестве альтернативы фиксированному пороговому уровню D-димера необходимо рассмотреть верхний уровень нормы D-димера с учетом возраста (возраст \times 10 мг/Л) у пациентов > 50 лет для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или умеренной клинической вероятностью.**

- **В качестве альтернативы фиксированному пороговому уровню D-димера с учетом возраста необходимо адаптировать уровень D-димера с учетом клинической вероятности для исключения ТЭЛА.**

7.4. Компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ)

Смотри раздел 4.2.2.

7.5. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q сцинтиграфия) является надежным и признанным диагностическим методом диагностики ТЭЛА. V/Q сцинтиграфия является безопасным из-за низкой дозы радиационного облучения, за исключением незначительного количества аллергических реакций. Метод основан на проведении перфузионного сканирования с одновременной вентиляцией легких с помощью различных трейсеров, таких, как: газовый ксенон-133, криптоновый газ – 81, меченый технецием -99m аэрозоли или меченые технеций 99m микрочастицы углерода – Технегаз [17].

Целью вентиляционного сканирования является повышение специфичности диагностики ТЭЛА. На V/Q сцинтиграфии при острой ТЭЛА наблюдается картина «несоответствия», т.е. над сегментами легких с нормальной вентиляцией наблюдается картина сниженной перфузии, которая проявляется отсутствием поступления меченого трейсера в участки легких, где отсутствует кровоток. См. рисунок 7.

Будучи процедурой с низкой радиационной и контрастной нагрузкой, V/Q-сканирование может быть активно использовано в амбулаторных условиях, особенно, у больных с низкой клинической вероятностью и нормальной рентгенографией грудной клетки, у молодых, особенно, у беременных женщин, у пациентов с аллергическим анамнезом на контрастные вещества, при тяжелой почечной недостаточности, а также у пациентов с миеломой болезни и парапротеиновой анемией [1,18,19].

Полученные результаты V/Q скинтиграфии легких классифицируются по трехуровневая системе:

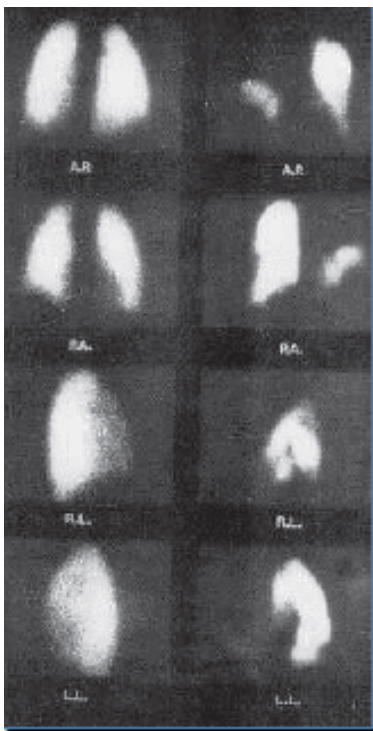
1. **Нормальная скинтиграфия легких, которая позволяет исключает наличие ТЭЛА без дальнейшего исследования пациентов;**

2. **Скинтиграфия легких с высокой вероятностью ТЭЛА , когда результаты исследования позволяют установить диагноз ТЭЛА у большинства пациентов без проведения дальнейшего обследования. В то же время наличие высокой вероятности по данным V/Q-скинтиграфии считается недостаточным для подтверждения ТЭЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью.**

3. **Недиагностическая скинтиграфия, когда результаты исследования не позволяют установить какой-либо диагноз, в то же время исключают наличие ТЭЛА в случае отрицательных результатов КУЗИ у больных с низкой клинической вероятностью. В таких случаях требуется проведение других исследований для уточнения диагноза. [20-22].**

Рис 8. Вентиляционно-перфузионная скинтиграфия

Изображение слева - вентиляция в норме, изображение справа – в перфузии видны множественные дефекты



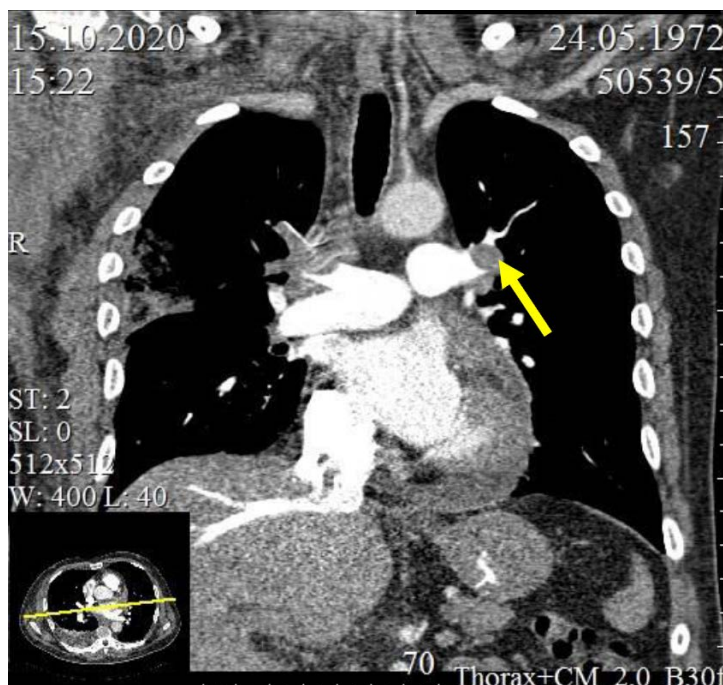
Важно еще отметить то, что выполнение перфузионно-вентиляционного сканирования легких необходимо при нормальных показателях рентгенографии грудной клетки, так как

наличие любого дефекта перфузии в этой ситуации будет считаться недиагностической сцинтиграфией. Необходимо ограничить высокую частоту недиагностической сцинтиграфии, так как подобные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших диагностических обследований для уточнения диагноза.

7.6 Мультidetекторная компьютерно-томографическая легочная ангиография

Высокая точность, специфичность визуализации артериальной системы легких с помощью мультidetекторной компьютерно-томографической легочной ангиографии (мКТЛА) сделали данное исследование методом выбора для диагностики при подозрении на ТЭЛА в клинической практике. Метод позволяет адекватно визуализировать систему легочных артерий до субсегментарного уровня. Известно, что показатели предварительной клинической вероятности влияют на прогностическую ценность результатов мультidetекторной КТЛА [23,24]. Установлено, что отрицательные результаты мультidetекторной КТЛА позволяют с высокой вероятностью исключить наличие ТЭЛА у пациентов с низкой и умеренной клинической вероятностью. Положительные результаты КТЛА у больных с высокой и умеренной клинической вероятностью позволяют подтвердить диагноз, в то же время положительные показатели КТЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью требуют проведения дополнительных исследований, таких, как КУЗИ, V/Q сцинтиграфия или легочная ангиография для постановки диагноза. Мультidetекторная КТЛА может визуализировать наличие тромба до уровня субсегментарных артерий и рассматривается как надежный метод в диагностике ТЭЛА [25-26]. При этом у пациентов с низкой клинической вероятностью отрицательные результаты МДКТА в сочетании с отрицательными данными КУЗИ позволяют безопасно исключить диагноз ТЭЛА [23-26].

На рис 9. Данные мКТЛА пациента с ТЭЛА. На мКТЛА визуализируется наличие крупного тромба в полости левой легочной артерии (на снимке показано стрелкой)



Таким образом, резюмируя результаты мультidetекторной КТЛА можно сделать следующие выводы:

- Мультidetекторная КТЛА позволяет исключить диагноз ТЭЛА без проведения дополнительных исследований в случае нормальных результатов исследования у пациентов с низкой и умеренной клинической вероятностью ТЭЛА.
- Наличие сегментарного или более проксимального дефекта наполнения на мультidetекторной КТЛА у пациента с умеренной или высокой клинической вероятностью считается доказательством для подтверждения диагноза ТЭЛА.
- Возможно исключить диагноз ТЭЛА (без проведения дальнейших методов обследования), если данные мультidetекторной КТЛА в пределах нормы у пациента с высокой клинической вероятностью.

7.7. Легочная ангиография (ЛА)

В течение нескольких десятилетий легочная ангиография была «золотым стандартом» для диагностики или исключения острой ТЭЛА, однако в данное время ЛА выполняется очень редко поскольку менее инвазивная мультidetекторная КТЛА обеспечивает аналогичную диагностическую точность. Диагноз острой ТЭЛА на легочной ангиографии основывается на прямых доказательствах наличия тромба в двух проекциях в виде дефекта наполнения или как «ампутация» ветви легочной артерий. Тромбы размером 1-2 мм в субсегментарных легочных артериях можно также визуализировать с помощью дигитальной субтракционной ангиографии, однако на уровне субсегментарных артерий возможны некоторые неточности [27,28]. Легочная ангиография небезопасна. Установлено, что во время легочной ангиографии возможны смертельные осложнения до 0,5%, серьезные несмертельные осложнения до 1%, другие незначительные осложнения среди обследованных до 5% пациентов. Большинство смертельных осложнений отмечается у пациентов с гемодинамической нестабильностью или дыхательной недостаточностью. Во избежание осложнений во время проведения легочной ангиографии необходимо ограничить количество вводимого контрастного вещества, а также проведение ненужных инъекций пациентам с гемодинамической нестабильностью [27-28].

Основные преимущества и слабости визуализационных лучевых методов диагностики ТЭЛА представлены в таблице 1.

Таблица 1. Преимущества и слабости визуализационных методов диагностики ТЭЛА[29].

	Преимущества	Слабость	Радияция
мКТЛА	Простота метода позволяет использование в любое время. Высокая точность. Валидирована в проспективных Исследованиях. Низкий процент неуверительных результатов (3-5%). Может предложить альтернативный Диагноз при исключении ТЭЛА.	Радияционное облучение. Воздействие контрастного йода: - ограниченное использование при аллергии на йод -противопоказан при тяжелой ХПН. Склонность к чрезмерному использованию из-за доступности. Клиническая значимость мКТЛА при диагностике субсегментарной ТЭЛА остается неизвестной.	Эффективная доза излучения 3–10 mSv. Высокое радиационное облучение на молочную железу для молодых женщин.

V/Q scan	Почти нет противопоказаний. Относительно недорогой метод. Валидирован в проспективных Исследованиях.	Доступно не во всех центрах. Межобозрательная изменчивость в интерпретация. Неубедительные данные в 50% случаев. Не может установить альтернативный диагноз при исключении ТЭЛА.	Уровень радиации меньше, чем при мКТЛА, эффективная доза 2 mSv.
V/Q СPECT	Почти нет противопоказаний. Самый низкий уровень недиагностических тестов (<3%). Высокая точность согласно данным бинарной интерпретации (« есть ТЭЛА» против «нет ТЭЛА»).	Разнообразие методов. Вариабельность диагностических критериев. Не может предоставить альтернативный диагноз при исключении ТЭЛА. Не валидирован результатами проспективных исследований.	Эффективная доза излучения 2 mSv.
ЛА	Исторический золотой стандарт.	Инвазивная процедура.	Высокое излучение, доза 10–20 mSv.

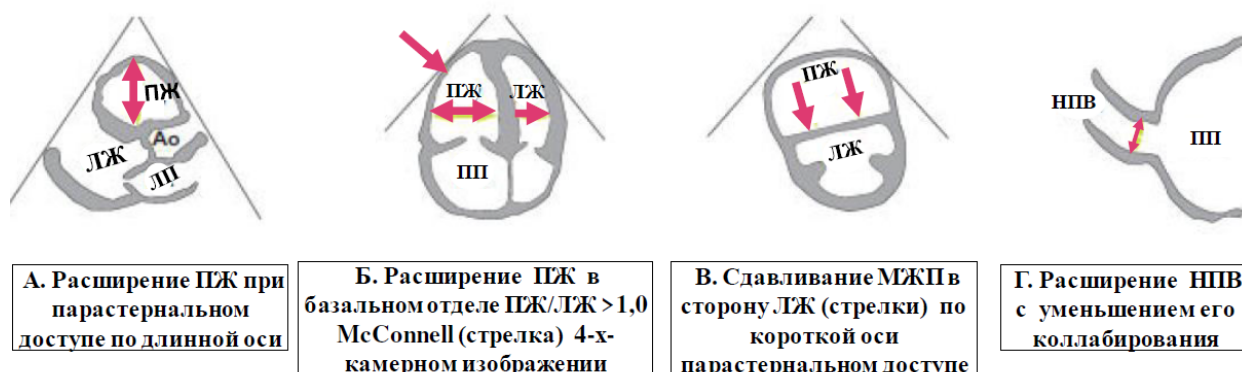
Таким образом, анализируя диагностическую ценность и риски проведения ЛА больным с ТЭЛА, можно сделать следующее заключение.

- Рассмотреть возможность проведения легочной ангиографии больным с подозрением на ОКС с нестабильной гемодинамикой, но с высокой вероятностью ТЭЛА, у которых в процессе проведения коронарной ангиографии (КАГ) в лаборатории катетеризации исключается ОКС. В таких случаях проведение легочной ангиографии предпочтительно как альтернативная диагностическая, а также целенаправленная реперфузионная терапия.

7.8. Эхокардиография (ЭхоКГ)

Эхокардиографическая характеристика больных с ТЭЛА представлена на рисунке 10 А, Б. Как видно из рисунка 10 и панели А, при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследований у больных с ТЭЛА чаще наблюдается увеличение размера правого желудочка (ПЖ) (рис 10А) с увеличением соотношения размера ПЖ к левому желудочку (ЛЖ) (рис 9 Б), что, в свою очередь, приводит к смещению межжелудочковой перегородки справа налево (Рис 10 В). Известно, что нормальное соотношение ПЖ/ЛЖ составляет 0,8. Увеличение соотношения размера ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ у больных с ТЭЛА указывает на высокий риск неблагоприятного исхода. Кроме того, при ТЭЛА отмечается увеличение размера нижней полой вены (НПВ) в результате увеличения объема крови в большом круге кровообращения как следствие тромботической окклюзии легочной артерий.

Рисунок 10. Панель А.

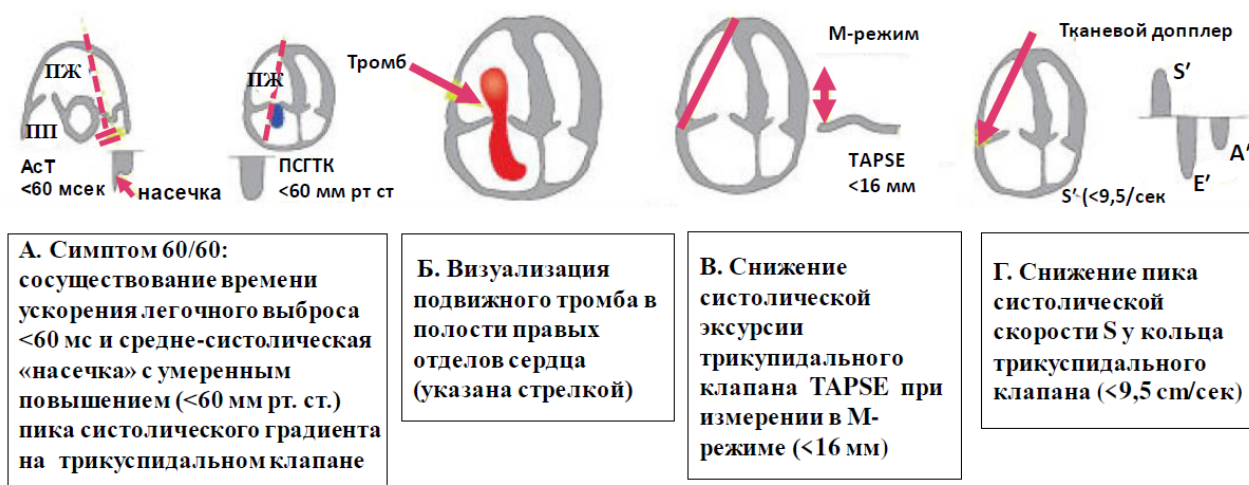


Наиболее характерным ЭхоКГ признаком ТЭЛА является наличие синдрома 60/60, когда у пациента одновременно наблюдается укорочение времени легочного выброса, измеренного на выходном тракте ПЖ, < 60 сек, и уровня пика систолического градиента на трикуспидальном клапане < 60 мм рт. ст (Рисунок 10 А, панель Б) , что нередко сочетается с синдромом Макконнелла (рисунок 10 Б, панель А) (снижение сократимости свободной стенки правого желудочка), однако эти признаки наблюдаются у 12% и 20% больных соответственно.

Еще одним важным признаком неблагоприятного прогноза ТЭЛА является уменьшение уровня систолической экскурсии у кольца 3-створчатого клапана **TAPSE <16 мм, также наличия** тромба в правых отделах сердца (**рис 9 Б, В панель Б**). В дополнение к дисфункции ПЖ к эхокардиографическим признакам ранней смертности относится наличие функционирующего шунта справа налево через открытое овальное отверстие. Кроме того наличие открытого овального отверстия увеличивает риск развития ишемического инсульта в результате парадоксальной эмболии у пациентов с острой дисфункцией ПЖ при ТЭЛА [29-32].

У больных с выраженными нарушениями гемодинамики и подозрением на билатеральную проксимальную ТЭЛА считается оправданным проведение чреспищеводной эхокардиографии, которая позволяет выявить наличие тромба в полости легочной артерии. У гемодинамически скомпрометированного пациента с подозрением на ТЭЛА с признаками перегрузки ПЖ, особенно, в сочетании со специфическими симптомами ТЭЛА, такими, как «симптом 60-60», «симптом McConnell» или наличие тромба в полости правых отделов сердца, трансторакальная ЭхоКГ позволяет подтвердить диагноз ТЭЛА и позволяет в некоторых случаях проводить экстренную реперфузионную терапию, если срочное проведение мКТЛА невозможно [29,31-34].

Рисунок 10. Панель Б.



Кроме того, трансторакальная ЭхоКГ может помочь в проведении дифференциальной диагностики с другими причинами шока путем выявления признаков тампонады перикарда, острой клапанной дисфункции, наличия тяжелой глобальной или региональной дисфункции ЛЖ, расслоения аорты.

Таким образом, анализируя ЭхоКГ-данные больных с ТЭЛА, можно сделать следующие выводы:

- У пациента с высокой клинической вероятностью ТЭЛА высокого риска, т.е. с нестабильностью гемодинамики и шоком, требуется срочное проведение у постели пациента трансторакальной ЭхоКГ, при необходимости трансэзофагиальной ЭхоКГ для определения косвенных признаков ТЭЛА.
- У больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА высокого риска с признаками дисфункции ЛЖ и нестабильностью гемодинамики требуется проведение трансэзофагиальной ЭхоКГ для диагностики тромбоза в проксимальных сегментах легочной артерии в случае доступности указанных методов в клинике.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 7 «Лабораторно-инструментальные методы диагностики ТЭЛА»

Вопрос 1. Для ТЭЛА проксимальных отделов наиболее характерным ЭКГ-признаком является наличие следующего паттерна:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) $S_1+Q_3+T_3$ - наличие глубокого зубца S в I стандартном отведении и патологического зубца Q в III стандартном отведении в сочетании с положительным зубцом T в этом же отведении.

В) $S_1+Q_3+T_3$ - наличие глубокого зубца S в I стандартном отведении и патологического зубца Q в III стандартном отведении в сочетании с двухфазного зубца T в этом же отведении.

С) $S_1+Q_3+T_3$ - наличие обычного зубца S в I стандартном отведении и отсутствие зубца Q в III стандартном отведении в сочетании с отрицательным зубцом T в этом же отведении.

Д) $S_1+Q_3+T_3$ - наличие глубокого зубца S в I стандартном отведении и нормального зубца Q в III стандартном отведении в сочетании с отрицательным зубцом T в этом же отведении.

Е) $S_1+Q_3+T_3$ - наличие глубокого зубца S в I стандартном отведении и патологического зубца Q в III стандартном отведении в сочетании с отрицательным зубцом T в этом же отведении.

Вопрос 2. К косвенным признакам ТЭЛА по рентгенограмме относятся следующие изменения:

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Высокое стояние купола диафрагмы, увеличение размера легочной артерии, наличие клиновидного помутнения, а также горизонтальных линейных помутнений (билатеральные обычно в нижних зонах легких)

В) Наличие плевральной жидкости на рентгенограмме (обычно окрашенной кровью во время аспирации)

С) Положительный симптом Westermarck на рентгенограмме в виде расширения легочных сосудов в проксимальной части с потерей сосудистого рисунка дистальной части легочной артерии.

Д) Положительный симптом Fleischner – это дилатация легочной артерии в проксимальных участках.

Е) Горбик Хэмптона, наличие клиновидного инфильтрата, обращенного основанием к плевральной поверхности считается характерным признаком ТЭЛА

Вопрос 3. К косвенным ЭхоКГ признакам ТЭЛА относятся следующие изменения: Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Снижение сократимости ЛЖ ниже 35%, наличие зон гипокинезии, признаки легочной гипертензии

В) Наличие гипертрофии ЛЖ, увеличение размеров левого предсердия, расширение полости правого желудочка и уплотнения створок митрального клапана

С) Увеличение размера ПЖ, увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$, увеличение размера НПВ больше 2 см, снижение сократимости свободной стенки ПЖ

Д) Увеличение полостей обеих желудочков, гипокинез всех стенок ЛЖ, снижение TAPSE $< 1,7$ см

Е) наличие симптома 60/60, обнаружения тромба в полости ПП, снижение TAPSE

Вопрос 4. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Наличие высокого уровня Д-димера позволяет установить диагноз ТЭЛА

В) Повышение уровня Д-димера встречается во время беременности, при инфекционных заболеваниях включая COVID-19, онкологических состояниях, у больных с ревматическими заболеваниями

С) Д-димер является высокочувствительным, но характеризуется низкой диагностической специфичностью. При низком уровне Д-димера можно исключить диагноз ТЭЛА, в то же время повышение уровня Д-димера не подтверждает наличие тромбоза, но свидетельствует о плохом прогнозе и тяжести заболевания

Д) Повышение уровня Д-димера наблюдается после оперативных вмешательств

Вопрос 5. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Мультidetекторная компьютерно-томографическая легочная ангиография (мКТЛА) позволяет адекватно визуализировать систему легочных артерий до субсегментарного уровня.

В) Отрицательные результаты мультidetекторной КТЛА позволяют с высокой вероятностью исключить наличие ТЭЛА у пациентов с низкой и умеренной клинической вероятностью.

С) Положительные результаты КТЛА у больных с высокой и умеренной клинической вероятностью позволяют подтвердить диагноз.

Д) Положительные показатели КТЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью требуют проведения дополнительных исследований, таких, как КУЗИ, V/Q скintiграфия или легочная ангиография для постановки диагноза.

Е) Мультidetекторная КТЛА может визуализировать наличие тромба до уровня субсегментарных артерий и рассматривается как надежный метод в диагностике ТЭЛА.

Литература

1. Krishnan AS and Barrett T. Westermark Sign in Pulmonary Embolism NEJMed 2012;366: e16 DOI: 10.1056/NEJMicm1107936
2. Shawn TSH ,Yan LX, Lateef F. The chest X ray in pulmonary embolism: Westermark sign, Hampton's Hump and Palla's sign. What is the difference? J of Acute Diseases 2018: 7(3): 99-100
3. Тюрин И. Е. Тромбоэмболия легочной артерий: Возможности лучевой диагностики. Атмосфера: Пульмонология и аллергология.2005;4; 20-24.
4. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med 2015;22:1127-1137.
5. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 2006;95:715-719.
6. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2005;3:1239-1242.
7. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. Br J Haematol 2001;115:150-152.
8. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. Thromb Res 1995;78:399-405.
9. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2005;352:1760-1768.
10. Perrier A, Roy PM, Aujesky Det al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. Am J Med 2004;116:291-299.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001;135:98-107.
12. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000;109:357-361.
13. Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al . Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study.JAMA 2014;311:1117-1124.

14. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA et al Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-2753.
15. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A et al Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008;246:941-946.
16. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S et al Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicenter, cohort study. *Lancet* 2017; 390:289-297.
17. Reid JH, Coche EE, Inoue T et al International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:505-521.
18. Waxman AD, Bajc M, Brown M et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017;58:13N-15N.
19. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193:103-107.
20. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;52:1508-1512.
21. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008; 264:379-387.
22. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-2753.
23. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455-460.
24. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629-636.
25. Carrier M, Righini M, Wells PS et al Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-1722.
26. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327.
27. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-691.
28. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP. et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1085-1089.
29. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603.doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
30. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P. et al Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-2822.
31. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M et al Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13:616-621.

32. Bova C, Greco F, Misuraca G et al Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21:180-183.

33. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S. et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiography* 2016;29:907-913. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P et al Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-511.

34. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:11-4.

ГЛАВА 8. ОЦЕНКА РИСКА РАННЕЙ СМЕРТИ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЭЛА

Оценка уровня риска смертности и степени тяжести пациентов с острой ТЭЛА является важным этапом сортировки пациентов для определения соответствующей лечебно-диагностической стратегии пациентов, особенно, на этапе оказания первичной медицинской помощи. В разделе данной монографии, посвященной клинической картине ТЭЛА, описывался фенотип пациентов с гемодинамической нестабильностью и шоком, которые относятся к категории высокого риска ранней смертности, следовательно, эти пациенты должны находиться в отделениях реанимации и интенсивной терапии для интенсивного наблюдения, поддержки показателей гемодинамики и проведения реперфузионной терапии. Многие коллеги думают, что только пациенты с нестабильностью гемодинамики относятся к категории высокого риска. На самом деле это правильно, однако нужно искать пациентов высокого риска среди пациентов ТЭЛА с относительно стабильной гемодинамикой. Дело в том, что критерии гемодинамической нестабильности очень жесткие, они справедливые и указанные критерии не учитывают другие показатели риска ранней смертности, такие, как уровень АД ниже 100 мм рт.ст, но выше 90 мм рт.ст., уровень сатурации, ЧСС, повышение уровня биомаркеров крови, которые могут быть получены несколько позже в ходе динамического наблюдения за пациентами. Таким образом, в процессе динамического наблюдения можно выделить определенную когорту пациентов с ТЭЛА с относительно стабильной гемодинамикой, которым требуется оценка уровня риска с использованием других клинических маркеров, методов визуализации и лабораторных показателей, с одной стороны, и, с другой стороны, необходимо учитывать динамику сопутствующих заболеваний, которые при ухудшении течения могут определить прогноз. Кроме того, клинические, инструментальные и лабораторные показатели меняются в зависимости от динамики сопутствующего заболевания, следовательно, оценку риска смертности и степени тяжести ТЭЛА необходимо продолжать в процессе наблюдения за пациентами в больнице [1].

Таким образом, оценку риска ранней смертности следует проводить с учетом следующего:

1. Оценки клинических показателей по уровню гемодинамической стабильности.
2. Оценки результатов визуализационных методов исследования.
3. Оценки показателей лабораторных анализов.
4. Оценки роли сопутствующих заболеваний.
5. Общей оценки.

8.1. Клинические показатели степени тяжести ТЭЛА.

Степень тяжести ТЭЛА определяется наличием и выраженностью острой правожелудочковой недостаточности (ПЖ), являющейся причиной развития

быстро прогрессирующего застоя в большом круге кровообращения в результате нарушения наполнения и снижения выброса ПЖ, что определяет критический исход при острой ТЭЛА. Следовательно, выраженная недостаточность ПЖ и кардиогенный шок определяют высокий риск ранней смерти при ТЭЛА. Для установления диагноза кардиогенного шока требуются следующие критерии [1]:

1) Снижение систолического артериального давления (САД) < 90 мм рт.ст. или необходимость применения вазоконстрикторов для поддержания уровня АД ≥ 90 мм рт.ст. несмотря на адекватное наполнение желудочков сердца [5-6],

2) Гипоперфузия жизненно важных органов с наличием одного из следующих признаков: 1) нарушение сознания; 2) холодный липкий пот, 3) олигурия, 4) увеличение лактата крови [1-4].

Помимо кардиогенного шока, к группе высокого риска смерти относятся пациенты с нестабильностью гемодинамики после остановки сердца, а также больные с сохраняющейся гипотонией с уровнем САД < 90 мм рт.ст. или снижение АД на ≥ 40 мм рт.ст. в течение 15 мин, не связанное с нарушением ритма сердца, гиповолемией или сепсисом. Как состояние, непосредственно угрожающее жизни, ТЭЛА с высоким риском требует экстренной диагностики (при подозрении) и соответствующего терапевтического подхода после подтверждения диагноза. С другой стороны, отсутствие шока или гемодинамической нестабильности не исключает наличия (и, возможно, прогрессирования) дисфункции ПЖ, и, следовательно, прогрессирования тяжести ТЭЛА. В таких случаях нарастание тахикардии, снижение уровня систолического АД, нарастание признаков дыхательной недостаточности (тахипноэ и/или низкая сатурация кислорода), обморочные состояния по отдельности или в сочетании указывают на неблагоприятный исход в краткосрочном периоде при острой ТЭЛА [1-4].

8.2. Инструментальные методы в оценке ранней смертности больных с ТЭЛА

8.2.1. Эхокардиографические данные

Эхокардиографические признаки неблагоприятного прогноза ТЭЛА были уже представлены на рисунке 9 А и Б. Это вышеуказанные ЭхоКГ косвенные признаки, такие, как дисфункция ПЖ, увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $> 1,0$, уменьшение уровня TAPSE ≤ 16 мм, наличие симптома 60/60 и наличие тромба в правых отделах сердца. При этом увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ и уменьшение уровня TAPSE ≤ 16 мм [1,5,6] являются более значимыми индикаторами плохого прогноза пациентов с ТЭЛА. Важно отметить, что, в целом, дисфункция ПЖ выявляется у $\geq 25\%$ больных и сопровождается увеличением риска ранней смертности, особенно, у больных с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой. В дополнение к дисфункции ПЖ к эхокардиографическим признакам ранней смертности относятся функционирующий шунт справа налево через открытое овальное отверстие и наличие тромба в правых отделах сердца. Кроме того, наличие открытого овального отверстия у пациентов с ТЭЛА с острой дисфункцией ПЖ также увеличивает риск развития ишемического инсульта в результате парадоксальной эмболизации транзиторных тромбов с полости правых отделов сердца через овальное окно в головной мозг [1,5,6].

8.2.2. Компьютерная томография

На четырехкамерном изображении сердца во время контрастной мультidetекторной КТЛА четко можно визуализировать увеличение полости ПЖ. Как известно, увеличение конечного систолического диаметра, соотношение размеров ПЖ/ЛЖ расцениваются как индикаторы развития дисфункции ПЖ. При этом увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$ по данным

мультидетекторной КТЛА считается независимым предиктором раннего фатального внутрибольничного исхода как у гемодинамически стабильных, так и в общей популяции пациентов с ТЭЛА. Кроме того, установлено, что увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ сопровождается увеличением в 2,5 раза общей смертности и 5 -кратным увеличением смертности от ТЭЛА. Незначительное увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ чуть выше 0,9 часто выявляется при мультидетекторной КТЛА, но это, по-видимому, не имеет существенного влияния на прогноз пациентов с ТЭЛА. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ по данным КТЛА имеет существенное значение в определении прогноза. Кроме оценки дисфункции правого желудочка по данным мультидетекторной КТЛА, прогностическую информацию можно получить при объемным анализе камер сердца, а также при оценке наличия рефлюкса контраста в нижней полой вене [1,7].

8.3. Лабораторные маркеры

8.3.1 Биологические маркеры повреждения миокарда

Повышение уровня тропонина в плазме выше верхней границы нормы в острый период ТЭЛА сопровождается плохим прогнозом независимо от уровня стабильности гемодинамики. Установлено, что приблизительно от 30% до 60% больных с ТЭЛА имеют повышенные уровни тропонинов Т или I. При этом скорректированные по возрасту пороговые значения высокочувствительного тропонина Т (≥ 14 пг/мл для пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 45 пг/мл для больных ≥ 75 лет) могут дополнительно улучшить прогностическую ценность этого биомаркера для оценки неблагоприятного исхода [8, 9].

Кроме того, определение уровня белка, связывающего жирные кислоты сердечного типа (Н-FAВР), является также ранним и чувствительным прогностическим маркером повреждения миокарда у пациентов с острой ТЭЛА с нормальным уровнем АД [1,10,11]. При этом повышение уровня Н-FAВР выше 6 нг/мл сопровождается плохим прогнозом в результате увеличения всех случаев смертности.

У пациентов со стабильной гемодинамикой оценка отдельных исходных показателей не достаточна для определения классификации степени тяжести ТЭЛА, раннего риска в результате ТЭЛА. В результате различных комбинаций клинических, визуализационных и лабораторных параметров, описанных выше, были созданы комбинированные прогностические шкалы, которые позволяют проводить количественную оценку риска ранней смертности в результате ТЭЛА. В таблице 2 указаны две шкалы BOVA и FAST, которые учитывают такие клинические параметры, как наличие синкопе, уровни АД, ЧСС, результаты визуализационных методов обследования, такие, как наличие дисфункции ПЖ, и уровень уже указанных биомаркеров повреждения миокарда - тропонинов и протеина, связывающего жирные кислоты (Н-FAВР) [10,11]. Комбинированные шкалы позволяют идентифицировать пациентов низкого, промежуточно-низкого и промежуточно-высокого рисков. Что касается значимости комбинированной шкалы для определения лечебной тактики, в настоящее время такие данные отсутствуют [12-15].

Таблица 2. Комбинированные шкалы для оценки степени риска пациентов с острой ТЭЛА[1, 12-15]

	Шкала Bova	Баллы	Шкала FAST	Баллы
	Параметры		Показатели	
	Повышение уровня тропонина	2	Повышение уровня тропонина или Н-FABP ≥ 6 пг/мл	1,5
	Дисфункция ПЖ (по КТЛА или ЭхоКГ)	2	Синкопа	1,5
	ЧСС ≥ 110 в мин	1	ЧСС ≥ 110 в мин	2
	САД 90-100 мм рт ст	2		
Уровни риска				
Низкий риск	0-2	≤ 4	< 3	
Промежуточно-низкий риск	3-4			
Промежуточно-высокий риск	> 4	≥ 4	≥ 3	

В таблице: Н-FABP - белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа.

8.3.2 Биологические маркеры дисфункции правого желудочка (ПЖ).

Перегрузка ПЖ давлением при ТЭЛА сопровождается растяжением миокарда, что приводит к высвобождению мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого (NT) мозгового натрийуретического пептида – proBNP [16]. Таким образом, показатели мозговых натрийуретических пептидов отражают степень тяжести дисфункции ПЖ и наличие гемодинамической нестабильности у пациентов с острой ТЭЛА.

Увеличение уровня BNP или NT-proBNP, подобно изменению концентрации сердечных тропонинов, имеют низкую специфичность для оценки ранней смертности у больных ТЭЛА с нормальными уровнями АД. В связи с этим уровни BNP или NT-proBNP < 500 пг/мл позволяют отобрать пациентов с низкой степенью риска для лечения в домашних условиях. В то же время повышение уровня BNP или NT-proBNP ≥ 600 пг/мл увеличивает прогностическую значимость мозговых натрийуретических пептидов в определении больных с ранним неблагоприятным клиническим прогнозом [1, 17-18].

8.3.3. Другие лабораторные биомаркеры

Лактат является маркером дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода в тканях и его повышение в результате выраженного нарушения гемодинамики свидетельствует о степени тяжести ТЭЛА. Повышение уровня лактата в плазме артериальной крови ≥ 2 ммоль/л

указывает на высокую вероятность осложнений, связанных с ТЭЛА, независимо от уровня гемодинамической стабильности [19,20].

Увеличение уровня креатинина в сыворотке и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) также указывают на высокую 30-дневную смертность от всех причин при ТЭЛА. Повышение уровня нейтрофил-желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С указывает на острое повреждение почек и также имеет прогностическую ценность при острой ТЭЛА [1,21,22]. Кроме того, гипонатриемия также сопровождается увеличением стационарной смертности. Определение уровня копептина может быть полезной для оценки степени риска у пациентов с острой ТЭЛА. Установлено, что увеличение уровня копептина ≥ 24 пмоль/л сопровождается увеличением нежелательных исходов у пациентов с ТЭЛА в 5,4 раза даже у пациентов с нормальным уровнем АД [1,23].

8.4. Общая оценка и шкала степени тяжести ТЭЛА

Известно, что клинические показатели, данные визуализационных методов исследования и лабораторные анализы позволяют определить степень тяжести ТЭЛА и риск ранней смертности. В то же время в дополнение к указанным показателям очень важно оценивать наличие сопутствующей патологии, которая может усугублять течение ТЭЛА или наоборот. Комплексная оценка степени тяжести и прогноза является очень важной для определения терапевтической тактики ведения пациентов с ТЭЛА [24, 25]. Среди множества существующих клинических показателей с учетом наличия сопутствующей патологии, результатов визуализирующих методов в настоящее время самым валидированным методом оценки степени тяжести является шкала оценки индекса тяжести тромбоэмболии легочной артерии (ИТ ТЭЛА) (таблица 3). Как видно из таблицы 3, шкала ИТ ТЭЛА состоит из двух версий: исходной более полной, с моей точки зрения, и упрощенной формы. В параметры исходной версии включены 11 различных признаков, тогда, как упрощенная версия учитывает всего 6 составляющих, но эти показатели в упрощенной версии также валидированы. Сильной стороной ИТ ТЭЛА является то, что шкала позволяет достоверно выявлять пациентов с низким риском 30-дневной смертности, что соответствует I и II классу ИТ ТЭЛА по данной системе. Эти пациенты могут быть выписаны из больницы на амбулаторное лечение [26,27]. Для определения ИТ ТЭЛА по данной шкале необходимо знать **демографические данные пациента, наличие таких сопутствующих заболеваний, как сердечная недостаточность, заболевания легких, рак и нарушения сознания, и клинические параметры, такие, как уровень АД, ЧСС, сатурация кислорода.** Каждому параметру присваивается количественная оценка, и по сумме полученных баллов система определяется ИТ ТЭЛА. В настоящее время данная система, как и другие шкалы, существует в электронном виде в мобильных приложениях [1, 24-25].

Таблица 3. Исходная и упрощенная версии индекса степени тяжести ТЭЛА

Параметры	Исходная версия	Упрощенная версия
Возраст, в годах	Возраст, в годах	1 балл (если возраст >80 л)
Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	

Пульс ≥ 110 в мин	+20 баллов	1 балл
Систолическое артериальное давление < 100 мм рт ст	+30 баллов	1 балл
Частота дыхания ≥ 30 /мин	+20 баллов	-
Температура < 36 °C	+20 баллов	-
Изменение психического состояния *	+60 баллов	-
Насыщение артериальной крови кислородом $< 90\%$	+20 баллов	1 балл
Статификация риска (а)		
	Класс I: ≤ 65 баллов Очень низкий 30-дневный риск смертности (0-1,6%); Класс II: $\leq 66-85$ баллов низкий риск смертности (1,7-3,5%) Класс III: 86-105 баллов умеренный риск смертности (3,2-7,1%) Класс IV, 106-125 баллов высокий риск смертности (4-11,4%) Класс – V > 125 баллов очень высокий риск смертности (10-24,5%)	0 баллов = 30 дневный риск смертности 1% (95% ДИ 0,0%-2,1%) > 1 балла (ов) = 30 дневный риск смертности 10,9% (95% ДИ 8,5%-13,2%)

* Определяется как дезориентация, летаргия, ступор или кома.

• Основное преимущество шкалы ИТ ТЭЛА заключается в достоверной идентификации пациентов с низким риском 30-дневной смертности (ИТ ТЭЛА I и II классов).

8.5 Стратегия оценки прогноза

Оценка степени риска у больных с острой ТЭЛА должна начинаться с момента подозрения заболевания у пациента. Это очень важно на ранней стадии заболевания для выявления пациентов с подозрением на высокий риск смертности. Известно, что пациенты с высоким риском требуют экстренного диагностического алгоритма при подозрении на ТЭЛА высокого риска, как обсуждалось ранее, и требуют проведения срочного реперфузионного лечения. Таким пациентам с ТЭЛА высокого риска не требуется проведение лабораторных анализов, таких, как определение уровня сердечных тропонинов или натрийуретических пептидов, для принятия немедленных терапевтических решений. В то же время пациентам со стабильной гемодинамикой при поступлении рекомендуется дальнейшая оценка степени риска ТЭЛА с целью отбора пациентов для ранней выписки из стационара и пациентов, которым требуется дальнейшее наблюдение. В таблице 4 суммированы клинические показатели, параметры визуализирующих методов и лабораторные данные, которые используются для дифференциальной диагностики пациентов ТЭЛА умеренного и низкого рисков и для классификации степени тяжести ТЭЛА и определения риска ранней госпитальной смертности и смертности в течение 30 дней. **Определение степени тяжести ТЭЛА и риска ранней смертности (госпитальной или смертности в течение 30 дней), показанная в таблице 4 в первоначальной или упрощенной формах, является хорошо проверенной и валидированной клинической шкалой на сегодняшний день, поскольку она объединяет исходные показатели ИТ ТЭЛА с учетом наличия сопутствующей патологии и состояний, которые могут ухудшить**

течения заболевания. Если у пациента ИТ ТЭЛА соответствует I - II классу тяжести или по упрощенной системе ИТ ТЭЛА (упИТ ТЭЛА) составляет 0, то такие показатели являются надежными предиктором ИТ ТЭЛА низкого риска. В дополнение к клиническим параметрам, если у пациента из группы промежуточного риска выявляются такие признаки, как дисфункция ПЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ или мультidetекторной КТЛА, а также увеличение уровня сердечных биомаркеров в крови, особенно, повышение уровня сердечного тропонина, то такие пациенты относятся к категории промежуточно-высокого риска. В таких случаях требуется более тщательный мониторинг важных клинических показателей, в частности, уровня АД, ЧСС и сатурации кислорода с целью раннего выявления признаков гемодинамической нестабильности или развития коллапса для своевременного начала спасательной реперфузионной терапии. Если у пациента по данным ЭхоКГ и мультidetекторной КТЛА функция ПЖ в нормальных пределах и показатели сердечных биомаркеров тоже в референтных уровнях, то такие пациенты относятся к категории промежуточно-низкого риска. Наконец, существует группа пациентов с признаками изолированной дисфункции ПЖ или повышением уровня сердечных биомаркеров I- II класса по оригинальной версии и 0 класса ИТ ТЭЛА по упрощенной форме, которые должны быть отнесены к группе промежуточно-низкого уровня риска [28,29].

Таблица 4. Классификация степени тяжести ТЭЛА и риска ранней смертности (госпитальной или смертности в течение 30 дней)

		Индикаторы риска			
Ранний риск смертности		Нестабильность гемодинамики ^а	Клинические параметры ИТ ТЭЛА ИТ ТЭЛА класс III-V или ИТ ТЭЛА уп ≥ 1	Дисфункция ПЖ по ЭхоКГ и мКТЛА	Повышение уровня сердечного тропонина ^б
Высокий		+	(+) ^в	(+)*	(+)*
Промежуточный	Промежуточно-высокий	-	+	+	+
	Промежуточно-низкий	-	+	Один (или более) положительный	
Низкий		-	-	-	-

^аК клиническим параметрам нестабильности гемодинамики относятся остановка сердечной деятельности, развитие обструктивного шока, который определяется как снижение АД < 90 мм рт.ст. или требуется применение вазоконстрикторов для достижения АД ≥ 90 мм рт.ст. несмотря на адекватный статус наполнения в комбинации с гипоперфузией жизненно важных органов с наличием одного из следующих признаков: 1) нарушение сознания; 2) холодный липкий пот, 3) олигурия, 4) увеличение лактата крови. Кроме того, как гемодинамическая нестабильность определяется и продолжающаяся гипотензия (< 90 мм рт ст) или снижение АД на ≥ 40 мм рт ст >15 мин, не связанные с появлением повторного нарушения ритма, гиповолемией или сепсисом.

⁶Повышение уровня лабораторных биомаркеров, таких, как NT-proBNP ≥ 600 нг/л, Н-FABP ≥ 6 нг/мл или копептина ≥ 24 пмоль/л, может предоставить дополнительную прогностическую информацию.

^вНаличие нестабильности гемодинамики у пациента с ТЭЛА, подтвержденной данными КТЛА, или с доказательством дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ достаточно, чтобы отнести пациента к категории ТЭЛА высокого риска.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 8 «Оценка риска ранней смерти и степени тяжести ТЭЛА»

Вопрос 1. Повышение каких биологических маркеров указывает на высокий риск ранней смертности, кроме кардиогенного шока, низкой сатурации и выраженной тахикардии?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т, наличие дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, снижение АД ниже 100 мм рт ст и увеличение ЧСС выше 110 в мин.

В) Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т (≥ 28 пг/мл для пациентов в возрасте < 80 лет и ≥ 45 пг/мл для больных ≥ 80 лет), повышение уровня Н-FABP выше 6 нг/мл, наличие дисфункции по данным ЭхоКГ, нестабильность гемодинамики, или снижение АД ниже 90-100 мм рт ст и увеличение ЧСС выше 110 в мин

С) Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т (≥ 14 пг/мл для пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 45 пг/мл для больных ≥ 75 лет), увеличение концентрации Н-FABP выше 6 нг/мл, наличие дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, снижение АД ниже 90-100 мм рт ст и увеличение ЧСС выше 110 в мин,

Д) Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т (≥ 14 пг/мл для пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 45 пг/мл для больных ≥ 75 лет), увеличение концентрации Н-FABP выше 6 нг/мл, наличие дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, снижение АД ниже 90-100 мм рт ст и увеличение ЧСС выше 110 в мин, а также увеличение уровня BNP и NT – proBNP

Вопрос 2. Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) Для определения ИТ ТЭЛА требуются демографические данные пациента, отсутствие сердечной недостаточности, заболевания легких, рака и нарушения сознания и клинические параметры, такие как уровень АД, сатурация кислорода

В) Для определения ИТ ТЭЛА требуются демографические данные пациента, наличие сердечной недостаточности, заболевания легких, рака и нарушения сознания и показатели уровня АД, ЧСС, сатурация кислорода

С) Для определения ИТ ТЭЛА требуются пол, возраст пациента, наличие сердечной недостаточности, заболеваний легких, рака и нарушения сознания и клинические параметры, такие как уровень АД ниже 110 мм рт ст, ЧСС > 110 в мин, сатурация кислорода $< 90\%$, ЧДД > 20 в мин.

Д) Для определения ИТ ТЭЛА требуются демографические данные пациента, наличие сердечной недостаточности, заболеваний легких, рака и нарушения сознания и клинические параметры, такие как уровень АД, ЧСС, сатурация кислорода

Е)) Для определения ИТ ТЭЛА требуются пол, возраст пациента, наличие сердечной недостаточности, заболеваний легких, рака и нарушения сознания и клинические параметры,

такие как уровень АД ниже 90 мм рт ст , ЧСС > 90 в мин , сатурация кислорода <90%, ЧДД > 20 в мин.

ГЛАВА 9. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Снижение сократительной функции сердца с симптомами задержки жидкости и воды в организме, учащенное или нерегулярное сердцебиение в результате застойной сердечной недостаточности являются независимыми факторами риска ВТЭ [30-31]. Кроме этого, декомпенсация СН с госпитализацией также усиливает риск развития ВТЭ у пациентов с СН. Известные клинические проявления острой сердечной недостаточности в виде усиления одышки, гемодинамической нестабильности, развития кардиогенного шока и повышения уровня яремного венозного давления маскируют симптомы ТЭЛА в связи с аналогичностью клинических проявлений и препятствует своевременной диагностике ТЭЛА у пациента с СН [33]. С другой стороны, повышение уровня сосудистого сопротивления в легочных сосудах и повышение постнагрузки правого желудочка в результате тромботической окклюзии легочных артерий и гипоксии дополнительно ухудшают работу сердца, и без того сниженную в результате СН. Кроме того, у пациентов с сердечной недостаточностью часто наблюдается большое количество сопутствующих заболеваний, таких, как нарушение функции почек или печени, что, с одной стороны, усиливает риск развития ВТЭ, с другой стороны, повышает риск кровотечения при применении антикоагулянтной и тромболитической терапии [31-35]. Установлено, что наличие ТЭЛА у пациента с ХСН является независимым предиктором смерти, поэтому развитие ТЭЛА у пациента с СН можно назвать смертельным сочетанием. Доказательством является то, что уровень общей смертности у пациентов с ТЭЛА и ХСН значительно выше по сравнению с пациентами с ТЭЛА без ХСН и составляет приблизительно 17% и 10% соответственно [1,30-35].

9.1. Факторы риска и частота ВТЭ у больных с ХСН

Частота клинически диагностированных случаев ВТЭ у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью колеблется от 4 до 26% в западных странах [36], в то же время частота ТЭЛА у пациентов с застойной сердечной недостаточностью по данным патоморфологического исследования гораздо выше и колеблется от 28 до 48% [37, 38]. Наличие дополнительного хронического заболевания легких и ревматических расстройств увеличивает частоту встречаемости ВТЭ у пациентов с СН. В Японии средняя распространенность ВТЭ у больных с ХСН составляет 11,2%, однако частота его встречаемости увеличивается по мере прогрессирования СН. Так частота встречаемости ВТЭ у больных с ХСН по классификации NYHA II составила 4,4% пациентов, NYHA III - 4,8% в то время, как у пациентов с NYHA IV она достигает 25,5%, что указывает на важность роли снижения фракции выброса или степени тяжести ХСН, как одного из определяющих факторов развития ВТЭ при сердечной недостаточности [30]. Доказательством связи между степенью тяжести СН и развитием ВТЭ являются результаты клинических исследований в различных географических регионах, которые идентифицировали уровень N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида NT-проBNP как фактора риска развития ВТЭ у пациентов с ХСН. Результаты исследований показали, что уровень NT-проBNP может быть надежным маркером для идентификации больных в краткосрочном периоде времени (на 10 суток), тогда, как повышение уровня Д-димера может быть надежным маркером для выявления пациентов в

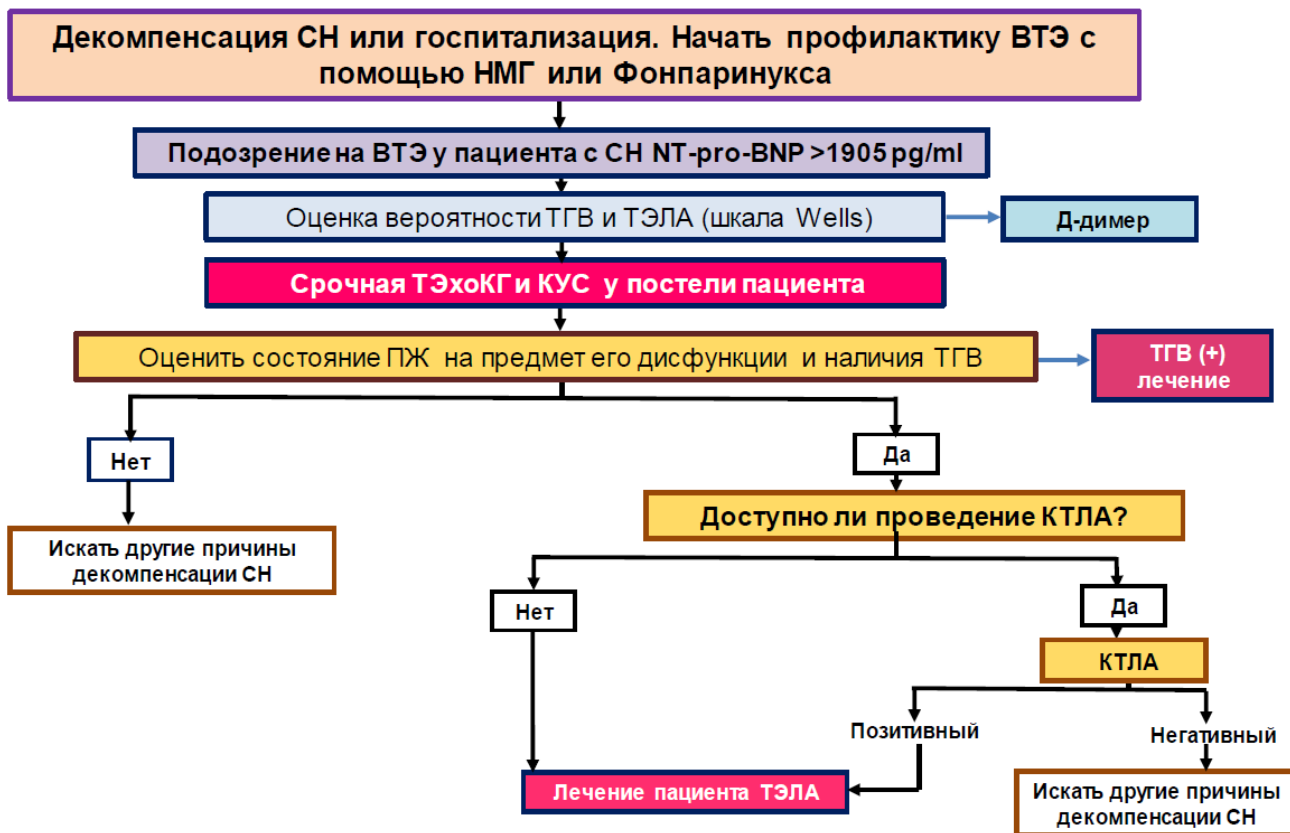
среднесрочном периоде - в течение 35 дней. С другой стороны, результаты Национального регистра по острой декомпенсации СН, включившие пациентов ≥ 65 лет, не показали увеличения риска ВТЭ у пациентов с повышением уровня NT-proBNP [39]. Последний анализ результата исследования MAGELLAN (Multicenter, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enoxaparin) показал, что риск ВТЭ в группе пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью с уровнем NT-proBNP ≥ 1906 пг/мл выше по сравнению с пациентами с тяжелыми терапевтическими заболеваниями без СН. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень NT-proBNP может использоваться как простой лабораторный маркер для выявления пациентов с СН с высоким риском ВТЭ [40].

9.2 Диагностика ТЭЛА у пациентов с сердечной недостаточностью

Установить своевременно диагноз ТЭЛА у пациентов с СН со сниженной ФВ очень сложно в связи с общностью клинических симптомов, и очень часто диагноз пропускается. В большинстве случаев выставляется диагноз декомпенсации СН в связи с общими жалобами пациентов в виде одышки, а также данных осмотра и отсутствия специфичности лабораторных маркеров, как повышение уровня Д-Димера у пациентов ТЭЛА и ХСН. Хорошо известно, что одышка возникает как при сердечной недостаточности, так и у пациентов с ТЭЛА. Уровень Д-Димера, используемого для диагностики тромбоза, в частности, ТЭЛА, также повышается у пациентов с СН. Общепринятые методы визуализации, такие, как рентгенография легких, ЭКГ и ЭхоКГ, позволяют определить степень клинической вероятности ТЭЛА у пациента с СН. Поэтому мультidetекторная контрастная КТЛА является методом выбора в диагностике ТЭЛА у пациента с СН.

Наши собственные наблюдения показали, что определение клинической вероятности ТЭЛА согласно шкалам Wells и Geneva, определение уровня NT-proBNP и Д-димера, а также проведение трансторакальной ЭхоКГ и компрессионного УЗИ вен нижних конечностей позволяют своевременно установить диагноз ТЭЛА у пациента с ХСН. Более подробно алгоритм диагностики ТЭЛА у пациента с ХСН, разработанный нами, представлен на рисунке 10 [35].

Рисунок 10. Диагностический и терапевтический алгоритм для больных с СН с подозрением ТЭЛА (Sugraliyev A.B et al 2020) [35]



Мы считаем, что все пациенты с ТЭЛА на фоне ХСН должны относиться к категории высокого риска. В то же время для идентификации пациентов, кому требуется проведение немедленной реперфузионной терапии, необходимо обратить внимание на степень гемодинамической нестабильности, проксимальную локализацию тромба в легочной артерии при контрастной мультidetекторной КТЛА, а также на признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, особенно, на соотношение размера ПЖ/ЛЖ >1 . Что касается выявления тромба в полости правых отделов сердца, как показания для проведения тромболитической терапии (ТЛТ), то на сегодняшний день не существует единого мнения. Наши данные поддерживают использование гепарина как приемлемого антиоагулянта, так как проведение ТЛТ приводит к фрагментации тромба и сопряжено с высоким риском повторной эмболии. Более подробно обсудим это в главе, посвященной внутрисердечным тромбозам.

В последние годы развитие молекулярно-биологических методов предлагает новые подходы в диагностике ТЭЛА. Определение уровня в плазме микроРНК-134 считается потенциальным биомаркером для диагностики острой ТЭЛА [43], однако его диагностическая ценность в дифференциальной диагностике ТЭЛА и декомпенсации СН требует изучения.

В заключение к данному разделу, посвященному проблеме ВТЭ, т.е. тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, и сердечной недостаточности приводится клинический пример случая пролонгированного венозного тромбоза глубоких вен с уровня подколенной ямки до места впадения нижней полой вены в правое предсердие, осложненного тромбоэмболией мелких

ветвей, у больного с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса меньше 35 %. На фоне активной антикоагулянтной терапии у пациента произошло полное излечение пролонгированного тромбоза, улучшение функции обоих желудочков, снижение давления в системе легочной артерии и снижение уровня мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP с 26000 ниже 1000 пг/мл, значительное улучшение самочувствия и качества жизни [35]. В настоящее время пациент продолжает активную жизнь и регулярно посещает лечащего врача.

Пациент С-в В.Н., 69 лет, поступил в клинику с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, горизонтализации положения тела, кашель со слизисто-гнойной мокротой, отеки на ногах больше слева, быструю утомляемость и плохой аппетит.

Из анамнеза: У больного, злостного курильщика с 14-летнего возраста, который выкуривал до 20-30 сигарет в сутки, с хроническим бронхитом более 20 лет, после перенесенной простуды появляются кашель и одышка. Вначале пациент лечился амбулаторно, затем в различных больницах города Алматы с диагнозами: «Внебольничная пневмония», «Двухсторонний экссудативный плеврит», «Застойная сердечная недостаточность», «ИБС. ПИКС. Желудочковая экстрасистолия». За период с декабря 2015 года по июнь 2016 года больной находился на стационарном лечении 6 раз.

Во время описываемой госпитализации (июль 2016 года) состояние больного было тяжелое, тяжесть была обусловлена наличием клинических признаков сердечной и дыхательной недостаточности: увеличение давление в яремной вене до 55 мм в.ст., бледность кожных покровов, цианоз губ и субиктеричность склер глаз, одышка в покое при разговоре, сухие рассеянные хрипы над легкими, в нижних отделах влажные хрипы с обеих сторон, приглушенность тонов сердца, неправильный ритм за счет частых экстрасистол, АД 110/65 мм рт ст., сатурация кислорода 97%, асимметричные отеки на ногах до уровня коленного сустава, больше слева, и наличие на этом фоне варикозно- расширенных вен н/к с обеих сторон.

Кардиолог ОРИТ, помимо установленного диагноза декомпенсации сердечной недостаточности, на основании асимметричности отеков и высокой вероятности ТЭЛА согласно шкале Wells & Genova [41,42], которая составила у пациента 7% (высокая), заподозрил ВТЭ и проводит УЗ исследование вен нижних конечностей.

На рисунке 11 представлена УЗ-картина подвздошно-бедренного сегмента левой нижней конечности.



Как видно из рисунка 11, у пациента выявляются признаки тромбоза бедренной вены с переходом в подвздошный сегмент. Кроме того, у пациента также отмечались УЗ-признаки тромбоза левой подколенной вены. Таким образом у больного имеются признаки пролонгированного тромбоза от подколенной вены до подвздошно-бедренного сегмента.

УЗ- картина нижней полой вены представлена на рис 12.

Как видно из рис 12, при УЗ-исследовании органов брюшной полости в просвете нижней полой вены определялась гиперэхогенная линейная структура шириной 1.2 см и длиной приблизительно 11,4 см (на всем протяжении визуализации), движущаяся с током крови. Специалист дает заключение, что у пациента флотирующий тромбоз нижней полой вены (рисунок 12).



Наличие тромба на месте впадения нижней полой вены в правое предсердие также было выявлено во время эхокардиографического исследования. Специалист по эхокардиографии, который проводил исследование при поступлении пациента еще до проведения УЗДГ вен нижних конечностей пишет, что в полости правого предсердия вблизи проекции НПВ лоцируется неоднородное небольшое образование, с меняющимися контурами, возможно, это евстахиев клапан, нельзя исключить тромб в полости правого предсердия. Кроме того, при ЭхоКГ у пациента выявлены выраженная дилатация всех полостей сердца: КДР ЛЖ-6,6 см,

КСР-5,9 см, Размер ПЖ в диастолу-4,5 см, ПП-5,5 см, диффузный гипокинез ЛЖ, фракция выброса по Симпсону 20-24%, TAPSE- 1.3 см, легочная гипертензия 51-55 мм рт.ст..

После полученного повышенного результата Д-Димера пациенту проводится мультidetекторное компьютерно-томографическое ангиографическое исследование, который подтверждает диагноз ТЭЛА мелких ветвей.

На основании клиники сердечной и дыхательной недостаточности и полученных результатов УЗ-исследования вен нижних конечностей и нижней полой вены и трансторакальной эхокардиографии пациенту устанавливается клинический диагноз: ВТЭ. Пролонгированный тромбоз (с уровня подколенной ямки до уровня правого предсердия), осложненный ТЭЛА мелких ветвей, промежуточная степень риска по шкале оценки степени тяжести (99 баллов). Хроническая левожелудочковая и острая правожелудочковая недостаточность.

Больному сразу же начинается антикоагулянтная терапия с помощью НФГ под контролем АЧТВ 75 сек..

В связи с близостью расположения тромба к сердцу, наличия уже существующей ТЭЛА мелких ветвей и с учетом последних рекомендаций АССР [43] по ведению пролонгированных тромбозов стоял вопрос о возможности применения тромболитической терапии. По этому поводу мы обращались в экспертный Совет Международного Союза ангиологов и рабочей группы Европейского общества кардиологов. Однако мнения ученых разделились почти 50% на 50%. После длительного обсуждения мы решили вести пациента только на антикоагулянтной терапии.

При обследовании больного были получены следующие результаты: В общем анализе крови НВ - 132 г/л, гематокрит - 41.1% , Эритроциты - 4,4 млн, лейкоциты – 6 940, тромбоциты - 240 000. СОЭ -38 мм в час по Вестергрену.

В биохимическом анализе крови - повышение креатинина до 167 мкмоль/л с уровнем рСКВ -35 мл в мин, мочевины – 8,9 мкмоль/л., повышение общего билирубина до 36 мкмоль/л., прямого билирубина до 14,9 мкмоль/л., Калий 5,5 ммоль/л., Натрий -137 ммоль/л., снижение сывороточного железа – 11.8 мкмоль/л., незначительное увеличение С-реактивного белка - 16,1 мг/л, значительное увеличение уровня BNP- 24478 pg/ml, повышение уровня гомоцистеина – 28,1 мкмоль/л и Д-Димера – 2,40 мкг/мл

В общем анализе мокроты от 22.07.2016 - лейкоциты до 10-12-16 в п/з., альвеолярные макрофаги 2-3 в п/з., бактерии+++. При бактериологическом исследовании выделена флора – *Coccidia rosea* 10³к/мл, чувствительная ко многим антибиотикам, таким, как амоксициллин, цефуроксим, цефипем, дорипенем, азитромицин и другие антибиотики, но резистентная к доксациклину, тетрациклину, ампициллину, пенициллину, Ко-тримоксазолу.

При рентгенографии ОГК от 21.07.2016 легочные поля прозрачны. Легочной рисунок прослеживается по всем полям, усилен, деформирован.

При УЗИ плевральных полостей от 21.07.2016 определялось наличие свободной жидкости 250-280 мл только справа и специалист делает заключение: Экссудативный плеврит справа.

При Холтер-мониторинге ЭКГ от 26.07.2016 – основной ритм синусовый со средней ЧСС - 71 в минуту. Зарегистрированы наджелудочковые экстрасистолы – 5761, парные – 112, групповые-9, бигеминии – 94, тригеминии – 172, 1 эпизод НЖТ, желудочковые экстрасистолы в количестве-460, парные 1, групповые- 2 (по Лауну 5 класс).

Пациенту начата антикоагулянтная терапия, и лечение болезнью-модифицирующими препаратами согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016 (ЕОК) сердечной недостаточности, на фоне которой отмечалось улучшение общего самочувствия,

что проявилось в виде уменьшения одышки и слабости, однако сохранялась одышка при незначительной физической нагрузке [44].

При контрольной трансторакальной эхокардиографии через неделю отмечалась положительная динамика в виде полного исчезновения эхогенного образования в полости правого предсердия, улучшения систолической функции правого желудочка (TAPSE – 1,5 см по сравнению с 1,3 см), снижения давления в системе легочной артерий с 55 до 34 мм рт.ст. Незначительное улучшение систолической функции ЛЖ с повышением ФВ от 24% до 28% по Симпсону.

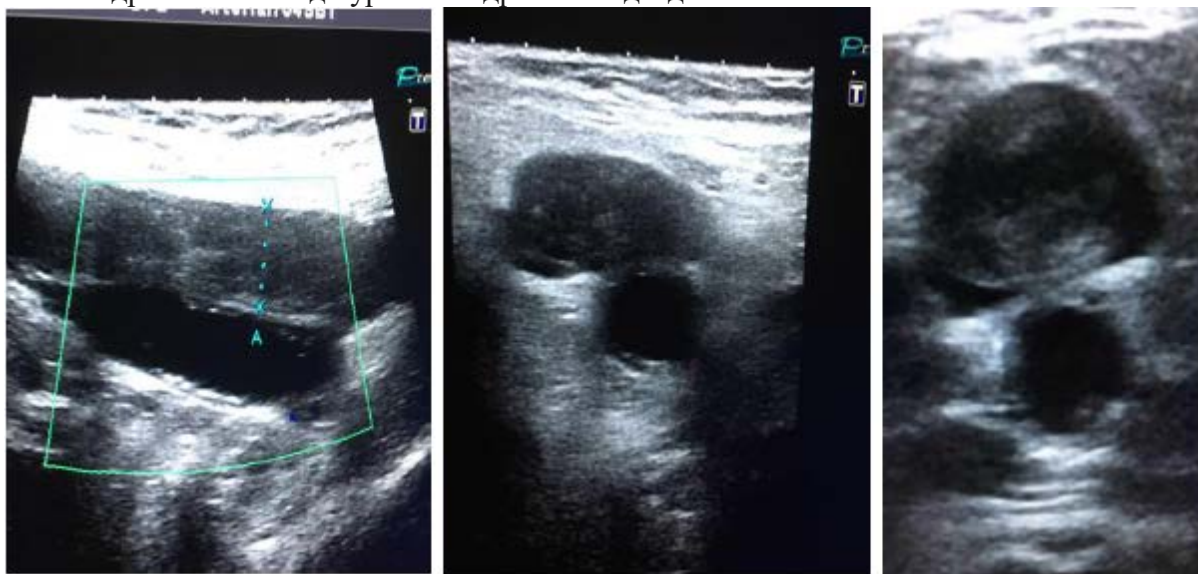
На 7 сутки лечения было проведено контрольное УЗ-исследование, при котором мы отметили значительную положительную динамику тромба нижней полой вены, а именно его полное излечение.

Результаты УЗ- исследования нижней полой вена представлены на рисунке 13. Как видно из рисунка 13, у пациента отмечается полное исчезновение тромба в просвете нижней полой вены.



Результаты УЗ-исследования левой нижней конечности представлены на рисунке 14 .

Как видно из рисунка 14, у пациента сохраняются УЗ-признаки тромбоза подколенной и глубокой бедренной вены до уровня бедренно-подвздошного сегмента слева



На фоне полного исчезновения отеков на нижних конечностях у пациента явно визуализировались варикозно-расширенные вены нижних конечностей (см. рисунок 15 и рисунок 16).

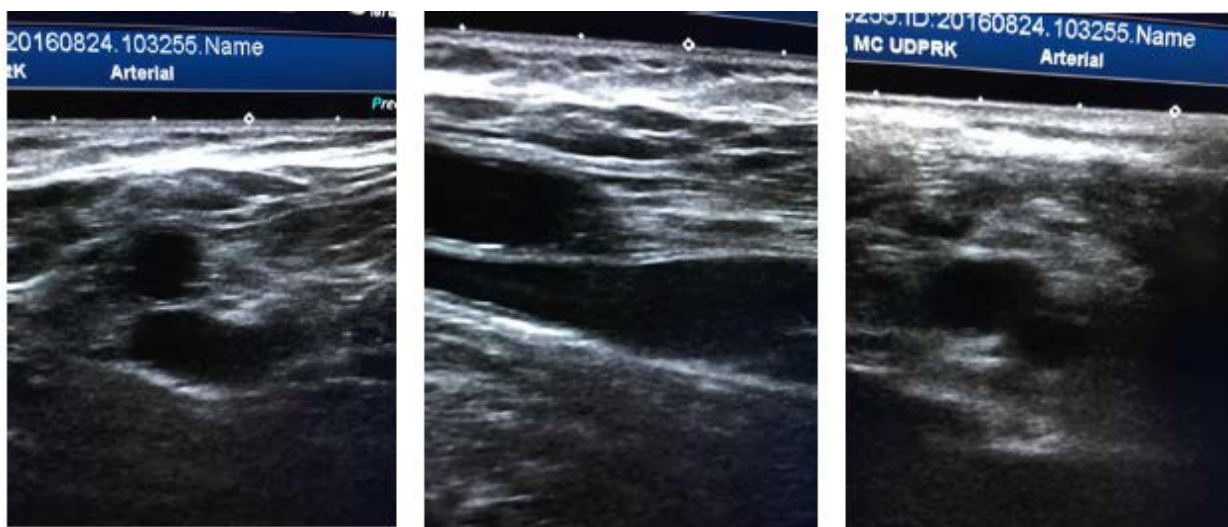


Рисунок 15 и 16. На рисунке видны варикозно-расширенные вены обеих нижних конечностей.



Больной в стабильном состоянии через 12 дней выписан домой на амбулаторное наблюдение с признаками дистального тромбоза левой нижней конечности на пероральной антикоагулянтной терапии. Кроме того, больному было рекомендовано лечение ХСН со сниженной фракцией выброса согласно рекомендациям 2016 года.

Через месяц пациенту проводится контрольное УЗ-исследование вен нижних конечностей. Результаты контрольного УЗ-исследования представлены на рисунке 17. Как видно из рисунка 17, в просвете бедренной вены до уровня подвздошно-бедренного сегмента не визуализируются внутрипросветные массы, что указывает на отсутствие УЗ-признаков тромбоза, т.е. полное исчезновение тромботических масс.



Пациент в течение 3-х месяцев получал антикоагулянтную терапию. К концу второго месяца тромбы на левой нижней конечности полностью рассосались. Затем был определен Д-Димер через месяц после прекращения антикоагулянтной терапии, который составил 0,50 мкг/мл, что является нормальным показателем с поправкой на возраст пациента 69 лет. Больному было прекращено антикоагулянтное лечение, он был переведен на длительный прием аспирина.

В настоящее время самочувствие пациента значительно улучшилось, больной самостоятельно обслуживает себя, набрал потерянный вес. ФВ левого желудочка повысилась выше 40%, и пациент наслаждается жизнью и благодарит АО «Центральная клиническая больница».

9.3. Тромбозы правых отделов сердца

Тромбозы правых отделов сердца (ПОС) – это редкий клинический синдром ВТЭ с высокой смертностью из-за высокого риска массивной ТЭЛА и противоречивостью терапевтического подхода. Тромбозы ПОС описываются у 7 – 18 % пациентов с ТЭЛА, однако реальная цифра гораздо выше в связи с большим количеством недиагностированных случаев транзиторного тромбоза ПОС. При этом, в основном, тромбы ПОС визуализируются в полости правого предсердия (ПП), реже в полости правого желудочка (ПЖ) [45-47]. На рисунке 18 А, Б представлены различные формы тромба в полости ПП.

Рисунок 18 А



Рисунок 18 Б



На рисунке 18 А визуализируется тромб в области евстасиева клапана правого предсердия. На рисунке 18 Б визуализируется достаточно большой мобильный тромб по ходу внутрисердечного электрода ИКД. У данного пациента мобильный тромб свободно двигался по току крови с ПП через трикуспидальный клапан в сторону полости ПЖ, однако из-за большого размера дистальной части тромб ПП не попадал в полость ПЖ и двигался обратно в полость ПП.

Морфологическая классификация **тромбов в правых отделах сердца** представлена на рисунке 19.

Как видно из рисунка 19, по морфологической характеристике тромбы ПОС можно условно разделить на три типа [48].

1. Тип А - в виде червя или змеи, чрезвычайно подвижный с постоянно меняющейся формой. Этот своеобразный тип тромба практически не описан в левой половине сердца и по форме напоминает морфологию тромба в венозной системе, напоминая форму трубы или сосуда. Обычно эти тромбы образуются в венах нижних конечностей в процессе эмболизации в легочную артерию и по пути задерживаются в полости правых отделов сердца в силу размера тромботической массы и анатомической особенности сердца. При этом застрявшие тромбы в полости сердца могут в любой момент эмболизироваться, следовательно, в таких случаях требуется принятие срочных мер для предотвращения фатального исхода.

2. Тип В или «обычный» тип по форме напоминает форму тромба левых отделов сердца. Данный тип В тромба формируется в полости ПОС чаще у пациентов с большими полостями сердца, аневризмой ПЖ или у пациентов с возможными инородными телами в полости ПЖ, например, у пациентов с сердечной недостаточностью с имплантированными стимуляторами или кардиоверторами-дефибрилляторами по ходу проводов, которые находятся в полости ПОС.

3. Тип С или «миксоматозный» или промежуточный тип, тромбы в виде миксомы, очень подвижные и занимает промежуточное положение между тромбозами типа А и В. Полагают, что миксоматозную форму тромб приобретает в процессе более длительного существования тромба типа А с началом фиксации тромба в полости ПОС, т.е. трансформированный тромб тип А в тип С с высокой вероятностью их формирования в периферических венах, хотя не исключается их образование в полости ПЖ.

Рисунок 18. Характеристика тромбозов в правых отделах сердца по механизму формирования.



При этом развитие ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью и методы выбранной терапевтической стратегии определяют прогноз пациентов с ПОС. Терапевтических подходы лечения тромбоза ПОС имеют особенности и они до конца еще не валидированы в связи с отсутствием результатов больших клинических исследований и будут рассмотрены в разделе лечения.

Вероятность риска развития ТЭЛА очень высокий при тромбозе ПОС типа А и составляет 98%, при типе В - 40%. Морфологический тип тромба типа С занимает промежуточное положение. Частота подтвержденных случаев ТЭЛА при типах тромбов ПОС А, В и С составляет 79%, 38% и 62% соответственно. Средняя частота тяжелых форм ТЭЛА при тромбозе ПОС составляет примерно 67% больных. При этом частота тяжелых форм согласно ИТ ТЭЛА в зависимости от типа тромбов ПОС А, В и С составляет 98%, 40% и 62% соответственно.

Необходимо отметить важность описания морфологической характеристики тромбов ПОС, которая не только позволяет выяснить источник образования тромба, а также определить ближайший прогноз пациентов с тромбами ПОС.

Смертность при тромбозе ПОС очень высокая, особенно, на ранней стадии обнаружения тромбоза и в зависимости от типа тромбов А и В составляет 44% и 9% соответственно. Пациенты с морфологией тромбов типа А имеют более плохой краткосрочный прогноз с высокой частотой тяжелых форм ТЭЛА с высокой смертностью. Ближайшая смертность от осложнений ВТЭ в сроке < 8 дней, включая периоперационную смертность, превышает 40%. Пациентов с морфологией тромба типа В, можно отнести к категории относительно низкого риска смертности по сравнению с тромбом ПОС типа А. В то же время у данной группы пациентов ближайшая смертность достаточно высокая и составляет до 9%, однако подобная смертность в этой группе, в основном, обусловлена другими состояниями, не связанными с

тромботическими осложнениями. Что касается смертности у пациентов с тромбом ПОС типа С, то она и здесь занимает промежуточное положение [48,50-53].

Плохой прогноз у пациентов с тромбами типа А можно объяснить сочетанием нескольких факторов. Во-первых, это очень подвижные, плохо фиксированные тромбы, следовательно, с высоким риском эмболизации или фрагментации. Во-вторых, высокая частота наличия периферического тромбоза является причиной повторяющихся эпизодов ТЭЛА. В-третьих, у многих пациентов с диагностированными тромбами типа А уже имеется установленная ТЭЛА во время обнаружения тромба, и многие из пациентов уже находятся в критическом состоянии. В таких случаях окончательный прогноз пациентов будет зависеть от количества эпизодов и степени тяжести ТЭЛА и дисфункции ПЖ, в меньшей степени от наличия тромба в полости ПОС. Доказательством важности роли рецидивов ТЭЛА и дисфункции ПЖ у больных с тромбозом ПОС является то, что у одних пациентов изменение положения тромба в полости сердца иногда приводит к фатальному исходу, у других пациентов хорошо переносится, у третьих пациентов сопровождается развитием быстро прогрессирующей ПЖ недостаточности, хотя внутрисердечный тромб находится на месте по данным аутопсийного исследования [48-56].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 9 «ТЭЛА у пациента с сердечной недостаточностью»

Вопрос 1. Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

А) Снижение сократительной функции сердца с симптомами задержки жидкости и воды в организме, учащенное или нерегулярное сердцебиение, частая декомпенсация СН с госпитализацией являются факторами риска для развития ТЭЛА при ХСН.

В) Частота встречаемости ТЭЛА увеличивается по мере прогрессирования стадии СН и повышения уровня NT-proBNP

С) Наличие ХСН не влияет на риск развития ТЭЛА

Вопрос 2. При каком уровне NT-proBNP необходимо подозревать вероятность ТЭЛА у пациента с ХСН?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) 2905 пг/мл и выше

В) 905 пг/мл и выше

С) 450 пг/мл и выше

Д) 3905 пг/мл и выше

Е) 1905 пг/мл и выше

Вопрос 3. У пациента с ХСН повышен уровень NT-proBNP, что указывает на высокий риск ТЭЛА. Какие следующие диагностические шаги необходимо провести для верификации диагноза ТЭЛА у пациента с ХСН?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) Повторить анализ на NT-proBNP и тропонин и провести ЭхоКГ

В) Оценить вероятность ТЭЛА, определить уровень Д-димера, провести срочное ЭхоКГ на предмет дисфункции ПЖ или КУС (наличие ТГВ) и подтвердить с помощью мКТЛА

С) Оценить вероятность ТЭЛА, провести срочное ЭхоКГ на предмет дисфункции ПЖ или КУС (наличие ТГВ)

Д) Оценить вероятность ТЭЛА, провести срочное ЭхоКГ на предмет дисфункции ПЖ или КУС (наличие ТГВ) и начать гепаринотерапию.

Е) Оценить вероятность ТЭЛА, определить уровень Д-димера и тропонина, провести срочное ЭхоКГ на предмет дисфункции ПЖ или КУС (наличие ТГВ) и подтвердить с помощью МКТЛА

Вопрос 4. Какой вид морфологического тромбоза правых отделов сердца характеризуется высокой подвижностью и плохим прогнозом из-за высокого риска эмболизации?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Тип А
- В) Тип В
- С) Тип С

Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal (2020) 41, 543-603.doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

2. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18:226-241.

3. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. Intensive Care Med 2016;42:147-163.

4. Thiele H, Ohman EM, Desch S et al . Management of cardiogenic shock. Eur Heart J 2015;36:1223-1230.

5. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S. et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. J Am Soc Echocardiography 2016;29:907-913. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszyk P et al Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2002;90:507-511.

6. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. Eur J Echocardiogr 2005;6:11-4

7. Stein PD, Fowler SE, Goodman L et al PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006;354:2317-2327.

8. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. Heart Lung 2015;44:327-334.

9. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation 2007;116:427-433.

10. Dellas C, Lobo JL, Rivas A et al Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. Int J Cardiol 2018;265:223-228.

11. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. J Crit Care 2015; 30:1151.e1-7.

12. Bova C, Sanchez O, Prandoni P. et al Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Eur Respir J 2014;44:694-703

13. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G et al Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;47:1170-1178.
14. Dellas C, Tschepe M, Seeber V et al A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111:996-1003.
15. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013;102:73-80.
16. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-430.
17. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-2194.
18. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ et al Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-1241.
19. Vanni S, Viviani G, Baioni M et al Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013; 61:330-338.
20. Vanni S, Nazerian P, Bova C et al Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017; 12:657-665.
21. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jime'nez D et al The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism: a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019; 119:140-148.
22. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012; 98:1221-1228.
23. Wyzgal A, Koc M, Pachon S et al Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563-568.
24. Donze J, Le Gal G, Fine MJ et al Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-948.
25. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-1046.
26. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M et al Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324.
27. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW et al.. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015;147:1043-1062.
28. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902-910.
29. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016;48:780-786.
30. Ota S, Yamada N, Tsuji A, et al. Incidence and clinical predictors of deep vein thrombosis in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 2009;73:1513-17.
31. Mebazaa A, Spiro TE, Büller H, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2014;130:410-8.
32. Bolorunduro O, Olatunde S, Singh A, et al. Lower extremity deep vein thrombosis is associated with mortality among patients hospitalized with congestive heart failure: Results

33. from the Agency for Healthcare Research and Quality's Nationwide Inpatient Sample (1998-2007). *J Vasc Med Surg* 2013;1:4.
34. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, et al. Acute pulmonary embolism is an independent predictor of adverse events in severe decompensated heart failure patients. *Chest* 2007;131:1838-43-
35. Sugraliyev AB, Aktayeva Sh.S, Tanbayeva G et al A rare case of deep vein and right atrial thrombosis in a patient with chronic heart failure and pulmonary embolism *Monaldi Archives for Chest Disease* 2020; volume 90:1142
36. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med.* 2008;121(11):935–42.
37. Goldhaber SZ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham study. *Am J Med.* 1983;74(6):1023–8.
38. Greenstein J. Thrombosis and pulmonary embolism. *S Afr Med J.* 1945;19:377–80.
39. Kociol RD, et al. B-type natriuretic peptide level and postdischarge thrombotic events in older patients hospitalized with heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2012;163(6):994–1001.
40. Cohen AT, Theodore E, Büller HR et al Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients for the MAGELLAN Investigators *N Engl J Med* 2013;368:513-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096
41. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. et al Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):416–420
42. Le Gal G, Righini M, Roy PM. Et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–171.
43. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, David Bergqvist, Michael R Lassen, Clifford W Colwell, Joel G Ray. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:338S–400S https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338s
44. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128
45. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski at al. Outcome of patients with right heart thrombi: The Right Heart Thrombi European Registry *Eur Respir J* 2016; 47: 869–875 | DOI: 10.1183/13993003.00819-2015
46. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245–2251
47. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost* 2014; 111: 53–57.
48. European Working Group on Echocardiography. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J.* 1989; 10:1046 –1059.
49. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989; 118: 569–573.
50. Farfel Z, Shechter M, Vered Z, Rath S, Goor D, Gafni J. Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J.* 1987; 113:171–178.

51. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi. *Int J Cardiol.* 2005; 99:381-388.
52. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002; 121:806-814
53. Barrios D, Chavant J, Jiminez D, et al. Treatment of right heart thrombi associated with acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2017;130(5):588-595.
54. Cameron J, Peter F, Stafford E.G at al Right Heart Thrombus: Recognition, Diagnosis and Management *J Am Coll Cardio* 1985;5:1239-43
55. Beregi JP, Aumegeat V, Loubeyre C, et al. Right atrial thrombi: percutaneous mechanical thrombectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1997; 20:142-145.
56. Davies RP, Harding J, Hassam R. Percutaneous retrieval of a right atrioventricular embolus. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1998; 21:433-435.

ГЛАВА 10. ЛЕЧЕНИЕ

10.1. Лечение в острый период

10.1.1. Оксигенотерапия и вентиляция легких

Гипоксия является одним из важных клинических признаков ТЭЛА. Она возникает в результате несоответствия между вентиляцией и перфузией легких и определяет тяжесть ТЭЛА. Оксигенотерапия показана при уровне сатурации кислорода <90%. У некоторых пациентов развивается тяжелая форма гипоксии или дыхательной недостаточности, резистентной к проведению обычной кислородотерапии, она наблюдается у пациентов при открытом овальном отверстии или дефекте межпредсердной перегородки [1]. У таких пациентов следует рассмотреть применение дополнительных методов оксигенации, в частности, использование оксигенации через носовые канюли с высоким потоком кислорода, неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). Механическая (инвазивная) вентиляция легких должна быть применена только в случаях крайней нестабильности, возможной остановке сердца. При этом надо помнить о том, что коррекция гипоксемии невозможна без одновременной нормализации перфузии в легких.

У пациентов с ПЖ недостаточностью часто имеет место артериальная гипотония. Эти пациенты очень плохо реагируют на дальнейшее снижение уровня АД, в частности, на развитие тяжелой гипотонии во время индукции анестезии, интубации и вентиляции легких с положительным давлением. Следовательно, интубацию следует проводить только в случае непереносимости или неэффективности проводимой НВЛ. Таким образом, для компенсации гипоксемии применение НВЛ или оксигенация через носовую канюлю должны быть предпочтительной стратегией лечения гипоксии у больных с ТЭЛА. В случае применения механической вентиляции легких необходимо учитывать возможные его неблагоприятные гемодинамические эффекты. Дело в том, что положительное внутригрудное давление, создаваемое механической вентиляцией легких, может уменьшить венозный возврат и снизить уровень сердечного выброса в результате ПЖ недостаточности у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Следовательно, создавать положительное давление в конце выдоха следует с осторожностью у данной группы пациентов. При этом целесообразно использовать дыхательные объемы около 6 мл/кг массы тела без учета жира для поддержания давления в конце вдоха < 30 см вод.ст.. Следует избегать использования анестетиков для проведения интубации из-за высокого риска гипотензии [2,3].

10.1.2. Лекарственная терапия острой правожелудочковой недостаточности

Острая ПЖ недостаточность с развитием кардиогенного шока является основной причиной смертности у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Основные принципы лечения острой правожелудочковой недостаточности были пересмотрены Ассоциацией по сердечной недостаточности совместно с Рабочей группой по легочному кровообращению и Рабочей группой функции правого желудочка ЕОК [4]. Общая характеристика вариантов лечения острой правожелудочковой недостаточности (ПЖН) представлена в **таблице 1**.

Если у пациента с ТЭЛА в остром периоде наблюдается низкое центральное венозное давление, введение умеренного (до 500 мл) количества жидкости приводит к увеличению сердечного индекса у больных с низким сердечным индексом при нормальном уровне АД. При этом необходимо учитывать, что объемная нагрузка может привести к чрезмерному растяжению ПЖ, что, в свою очередь, может привести к повышению напряжения стенки ПЖ, снижению его сократимости, развитию трикуспидальной регургитации и нарушению наполнения ЛЖ, что, в конечном итоге, приводит к развитию бивентрикулярной недостаточности [5,6].

Осторожная объемная нагрузка может быть целесообразной, если низкое артериальное давление сопровождается отсутствием повышенного давления наполнения. Оценка центрального венозного давления с помощью ультразвукового исследования путем определения размера нижней полой вены (НПВ) или, альтернативно, с помощью мониторинга центрального венозного давления может помочь определить объемную нагрузку. В случае повышения центрального венозного давления дальнейшая объемная нагрузка должна быть приостановлена.

Таблица 1. Лечение острой правожелудочковой недостаточности у пациентов ТЭЛА высокого риска

Стратегия	Свойства и использование	Предостережения
Оптимизация объема		
Объемная загрузка: физиологический раствор или р-р Рингера 200–500 мл в течение 15–30 мин	Рассмотреть у пациентов с ПЖ недостаточностью, с нормальным и низким уровнем центрального венозного давления с сопутствующей гиповолиемией	Объемная загрузка может привести к перегрузке ПЖ, ухудшить взаимозависимость желудочков и сердечный выброс
Вазопрессоры и инотропы		
Норэпинефрин 0.2–1.0 $\mu\text{g}/\text{кг}/\text{мин}^*$	Увеличивает сократимость ПЖ, повышает системное АД; способствует положительной работе желудочков; восстанавливает градиент коронарной перфузии	Чрезмерная вазоконстрикция ухудшает тканевую перфузию
Добутамин 2–20 $\mu\text{g}/\text{кг}/\text{мин}$	Повышает инотропную функцию ПЖ, снижает давление наполнения	Возможно усиление артериальной гипотонии, если используется в качестве монотерапии без вазопрессоров. Может вызвать или усилить нарушения ритма сердца

Механическая поддержка кровообращения		
Артерио-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) / экстракорпоральная поддержка жизни	Быстрая краткосрочная поддержка в сочетании с оксигенатором	Осложнения при длительном применении (> 5–10 дней), включая кровотечение и инфекционные осложнения. Нет клинической пользы в случае комбинации с хирургической эмбоэктомией. Требуется работа команды с опытом.

*Необходимо использовать эпинефрин при остановке сердца.

Наличие нестабильной гемодинамики у пациентов с ТЭЛА высокого риска часто требует применения вазопрессоров одновременно с проведением фармакологической или хирургической, или интервенционной реперфузионной терапии. Из всех вазопрессоров норэпинефрин является предпочтительным в связи с тем, что он улучшает системную гемодинамику за счет улучшения кровотока в желудочках и коронарных сосудах во время систолы желудочков и отсутствия отрицательного влияния на сопротивление в легочных сосудах. Однако следует ограничить применение норэпинефрина у пациентов с кардиогенным шоком. Возможно также применение добутамина у пациентов с ТЭЛА с низким сердечным индексом при нормальном уровне АД. При этом необходимо отметить, что увеличение сердечного индекса может усугубить несоответствие между вентилицией и перфузией в результате перераспределения крови из частично обтурированных легочных сосудов в сосуды с нормальными просветами. У подобных пациентов возможно применение левосимендана, который может восстановить кровоток в легочной системе благодаря повышению сократимости ПЖ и расширению легочных сосудов. Однако доказательств указанной гипотезы пока нет [1].

Существует мнение о возможности использования вазодилататоров для снижения уровня давления в системе легочной артерии и сопротивления в системе легочных сосудов, однако эти препараты могут снизить АД и привести к системной гипоперфузии из-за отсутствия их селективного воздействия на систему легочных сосудов при системном внутривенном применении. Имеются результаты небольшого клинического исследования, которые показали, что ингаляция оксида азота может улучшить гемодинамический статус и газообмен у больных с ТЭЛА [5,6], однако на данный момент нет достаточных доказательств его клинической эффективности или безопасности.

Таким образом, в случае развития острой ПЖ недостаточности у пациентов с ТЭЛА:

- Необходимо рассмотреть осторожное умеренное (до 500 мл) введение жидкости у больных высокого риска при отсутствии признаков перегрузки объемом на момент осмотра (нормальное или низкое центральное венозное давление) с признаками гиповолиемии
- Необходимо рассмотреть предпочтительное использование норэпинефрина и других вазопрессоров у пациентов высокого риска

10.1.3 Механическая поддержка кровообращения и оксигенация

Временная механическая сердечно-легочная поддержка с использованием артерио-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенаций (ЭКМО) является эффективным

способом жизнеобеспечения у пациентов с ТЭЛА высокого риска с остановкой сердечной деятельности. Единичные наблюдения свидетельствуют об эффективности данного метода для лечения указанных пациентов [8-10], в то же время пока отсутствуют результаты РКИ по оценке эффективности и безопасности данного метода лечения у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Кроме того, использование ЭКМО сопровождается высокой частотой осложнений даже при кратковременном его использовании, а также его эффективность зависит от профиля пациента и опыта центра, где проводится ЭКМО. Кроме того, необходимо учитывать повышенный риск кровотечения и необходимость сосудистого доступа, особенно, у пациентов, кому потребуются проведение тромболитической терапии. В настоящее время применение ЭКМО как самостоятельного метода лечения с антикоагулянтной терапией вызывает большие споры [11,12], так как, возможно, некоторым пациентам потребуются использование дополнительных методов лечения, таких, как хирургическая эмболектomia. Единичные публикации свидетельствуют о хорошей эффективности использования катетера ImpellaVR у пациентов с шоком в результате ТЭЛА [15,16]. Что касается собственного опыта оценки эффективности ЭКМО у пациентов с ТЭЛА высокого риска, то в настоящее время мы не располагаем такими данными.

В заключение можно сделать следующий вывод по применению механической сердечно-легочной поддержки.

- **Возможно применение ЭКМО у больных ТЭЛА с остановкой сердечной деятельности при условии технической возможности и наличии опытной команды.**

10.2. Антикоагулянтная терапия (АКТ) венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Применение антикоагулянтной терапии для лечения венозных тромбозов впервые упоминается в работах Murray et al. (1937) и Crafoord (1937), которые сообщали, что использование гепарина является эффективным средством лечения ТЭЛА и снижает смертность и частоту эмболизации [17]. Несмотря на существующие данные об эффективности гепарина, единственным методом лечения ТЭЛА до 1960 года считалось проведение операции Тренделенбурга, т.е. хирургическое удаление тромботических масс из легочных артерий, до тех пор, пока Berriett и Jordan из объединенной клиники Бристола не опубликовали результаты эпохального клинического исследования с участием 73 больных с ТЭЛА (см. рисунок 1) [18]. В данном исследовании все пациенты с установленным диагнозом ТЭЛА в сроке от нескольких минут до 12 дней в клинике были кандидатами для лечения с помощью АКТ. Пациенты с недавней операцией, с обострениями язвенной болезни, а также другие пациенты с высоким риском кровотечения были исключены из данного исследования. Все пациенты соблюдали постельный режим в течение 10 дней. При этом больным разрешалось ходить, увеличивая расстояния. Пациенты были рандомизированы в две группы: в группу АКТ и контрольную группу пациентов, кому из-за противопоказаний было невозможно использование АКТ. Больные из группы АКТ получали гепарин в дозе 10 000 ЕД внутривенно каждые шесть часов до шести доз без лабораторного контроля и с одновременным использованием никумалона под контролем протромбинового времени на 3-ий день. Никумалон -антагонист витамина К (АВК) с более коротким полупериодом жизни по сравнению с варфарином.

Рисунок 1. Эпохальная статья Barritt и Jordan, опубликованная в журнале 1960 года.

ARTICLES

THE LANCET 1309

**ANTICOAGULANT DRUGS IN THE
TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM
A CONTROLLED TRIAL**

D. W. BARRITT
M.D. Lond., M.R.C.P.

S. C. JORDAN
M.B. Brist.

*From the Departments of Medicine and Cardiology,
United Bristol Hospitals*

С марта 1957 года по апрель 1958 года было включено 35 пациентов с ТЭЛА, на этом этапе возникла необходимость предварительной оценки эффективности и безопасности НФГ для лечения пациентов ТЭЛА в рамках данного исследования. Из общего количества 35 больных 16 пациентам использовали НФГ, остальную группу из 19 пациентов составляли пациенты, кому применение АКТ было противопоказано. При этом в группе пациентов, кому было противопоказано применение АКТ, у 5(26%) развивается нефатальная ТЭЛА и еще 5(26%) умирают от фатальной ТЭЛА. В то же время в группе пациентов из 16 человек, которые получали терапию НФГ, авторы не скрывали свои эмоции и были очень удивлены, отмечалась высокая эффективность гепариновой терапии с высокой выживаемостью. Такое удивление авторов данного исследования было связано с тем, что единственным эффективным методом лечения ТЭЛА на тот момент считалось хирургическое удаление тромба из системы легочной артерии. В группе гепарина не было ни одной смертности от ТЭЛА, только 1 пациент умер от гнойной пневмонии с кровотечением из язвы двенадцатиперстной кишки. Авторы в статье констатировали, что каждый пациент, кому вводили гепарин, остался жив, и доктора были очень рады тому, что им не придется проводить больше операцию Тренделенбурга, т.е. тромбэктомию из легочных артерий (рис 2). С этого момента начинается эра применения антикоагулянтной терапии как основного метода лечения ВТЭ, т.е. ТГВ и ТЭЛА [18].

На сегодняшний день установлено, что АКТ является краеугольным камнем лечения ВТЭ. АКТ достоверно уменьшает частоту смерти и рецидивы ВТЭ при приемлемой частоте кровотечений. Принимая во внимание высокую частоту смертности у леченных больных, АКТ должна быть начата даже при подозрении на ТЭЛА до подтверждения диагноза. **Рекомендуемые дозы нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и пентасакарида (фондапаринукса) для лечения ВТЭ представлены в таблице 2.** Как видно из таблицы 2, быстрого антикоагулянтного эффекта можно добиться использованием парентеральных антикоагулянтов НФГ, НМГ или фондапаринукса.

Рисунок 2. Неожиданные результаты Barritt и Jordan в статье по исследованию гепарина.

ARTICLES

THE LANCET

embolism. We have, however, been impressed by the fact that every patient in this series who received the first injection of heparin survived. This suggests that there is no longer any place for considering Trendelenburg's operation of pulmonary embolectomy. One of our patients

Таблица 2. Рекомендуемые дозы парентеральных антикоагулянтов: НФГ, НМГ и фондапаринукса для лечения ВТЭ [19,20].

	Доза	Интервал
Надропарин	86 МЕ/кг 171 МЕ/кг	Через 12 часов Один раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг (b) или 200 МЕ/кг(b)	Через 12 часов Один раз в сутки
Тинзапарин	175 ЕД/кг	Один раз в сутки
Эноксапарин	1.0 мг/кг или 1.5 мг/кг (a)	Через 12 часов Один раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела <50 кг); 7.5 mg (при массе тела 50–100 кг); 10 mg (при массе тела >100 кг)	Один раз в сутки
Гепарин 1 мл 5000 МЕ 5 мл	Начальная доза из расчета 80 ЕД/кг в виде болюсной инъекции с последующей скоростью введения НФГ 18 ед / кг / ч . Далее по уровню АЧТВ в пределах 1,5 - 2,5 раза от контрольного уровня (60-70 сек) .	Необходимо определять АЧТВ через 4-6 ч после начальной болюсной инъекции, а затем через 3 часа после применения отрегулированной дозы, или один раз в день, когда была достигнута целевая терапевтическая доза

При применении НФГ необходимо адаптировать начальную дозу из расчета 80 ЕД/кг веса пациента в виде болюсной инъекции с последующей скоростью введения НФГ 18 ЕД/кг/ч.

Режимы дальнейшей дозировки НФГ на вес пациента с учетом уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) представлены в таблице 3. Как видно из таблицы 3 последующие дозы НФГ должны быть подобраны с помощью активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на основе номограммы для быстрого

достижения и поддержания уровня АЧТВ, повышенного в 1,5 - 2,5 раза от контрольного уровня, что соответствует терапевтическому уровню гепарина. Необходимо определять АЧТВ через 4-6 ч после начальной болюсной инъекции, затем через 3 ч после применения отрегулированной дозы, а затем один раз в день, когда уже достигнута целевая терапевтическая доза [19].

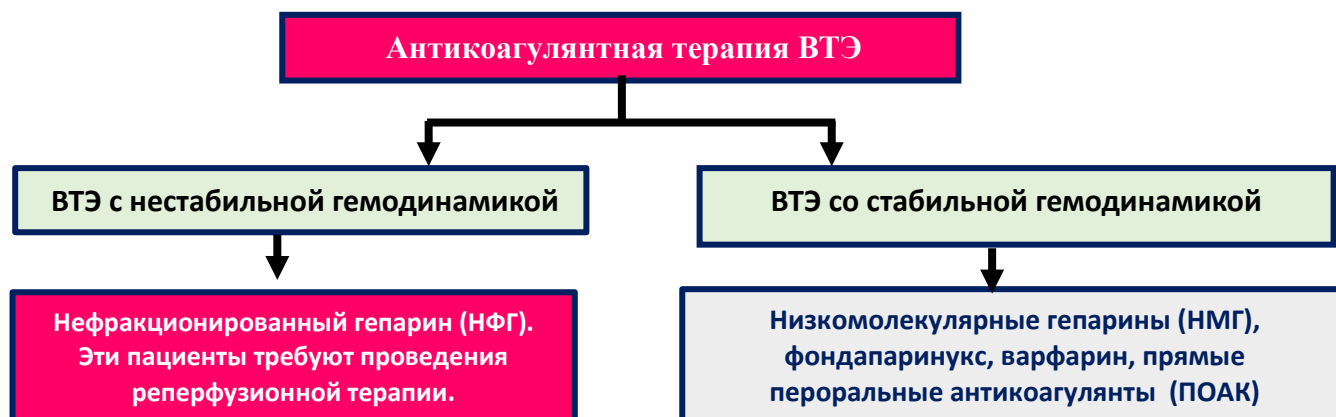
Таблица 3. Режим дозирования гепарина [20]

АЧТВ	Дозирование
<35с (<1,2 х контроль)	80 МЕ/кг болюсно, увеличение в инфузии на 4 МЕ/кг/ч
35-45с (1,2-1,5х контроль)	40 МЕ/кг болюсно, увеличение в инфузии на 2 МЕ/кг/ч
46-70с (1,5-2,3 х контроль)	Не меняется
71-90с (2,3-3,0 х контроль)	Уменьшение в инфузии на 2 МЕ/кг/ч
>90с (>3,0 х контроль)	Остановить инфузию на 1 час, затем снизить в инфузии на 3 МЕ/кг/ч

Особенности фармакокинетики прямых пероральных витамин-К-независимых антикоагулянтов или прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) наряду с парентеральными антикоагулянтами также позволяют добиться быстрого антикоагулянтного эффекта у пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой. В настоящее время ПОАК надежно используются у пациентов ВТЭ - ТГВ и ТЭЛА со стабильной гемодинамикой в рамках стратегии начальной монотерапии.

Как уже подчеркивалось выше, АКТ составляет основу лечения ВТЭ, т.е. тромбоза глубоких вен, внутрисердечных тромбозов и ТЭЛА. В связи с этим возникает вопрос: когда, каким пациентам необходимо принимать НФГ, НМГ или фондапаринукс и витамин-К-независимые пероральные антикоагулянты или пероральные антикоагулянты (ПОАК)? Что касается принципа начальной АКТ, то после установления диагноза ВТЭ выбор АКТ определяется стабильностью гемодинамики, степенью риска смерти. На рисунке 3 представлена АКТ в зависимости от стабильности гемодинамики и риска смерти. Как видно из рисунка 3, в настоящее время использование НФГ, в основном, ограничено пациентами с явной гемодинамической нестабильностью или с высоким риском гемодинамической декомпенсации, при котором будет проводиться первичная реперфузионная терапия. Кроме того, НФГ рекомендуется использовать пациентам с серьезной почечной недостаточностью с клиренсом креатинина (CrCl) ≤ 30 мл / мин и также у пациентов с ожирением тяжелой степени.

Рисунок 3. Антикоагулянтная терапия ВТЭ в зависимости от уровня риска смерти.



Применение НМГ и фондапаринукса предпочтительнее НФГ для начальной АКТ у относительно стабильных пациентов из-за меньшего риска развития кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [20-24]. Согласно последним данным, применение НМГ и фондапаринукса не требует рутинного мониторингования активности уровня анти-Ха. Если НМГ назначают пациентам с CrCl 15-30 мл / мин, то необходимо использовать адаптированную схему дозирования.

10.2.1. Антагонисты витамина К

Таблица 4. Таблица в формате Excel для контроля уровня МНО и дозы варфарина.

			Имя	
			Фамилия	
Дата: 21/01/2021			результат МНО	2,2
1° week	Варфарин 2.5 мг		3° week	Варфарин 2.5 мг
понедельник, 4 январь 2021 г.	2		понедельник, 18 январь 2021 г.	2
вторник, 5 январь 2021 г.	1		вторник, 19 январь 2021 г.	1
среда, 6 январь 2021 г.	2		среда, 20 январь 2021 г.	2
четверг, 7 январь 2021 г.	1		четверг, 21 январь 2021 г.	1
пятница, 8 январь 2021 г.	2		пятница, 22 январь 2021 г.	2
суббота, 9 январь 2021 г.	1		суббота, 23 январь 2021 г.	1
воскресенье, 10 январь 2021 г.	2		воскресенье, 24 январь 2021 г.	2
2° week	Варфарин		4° week	
понедельник, 11 январь 2021 г.	2		понедельник, 25 январь 2021 г.	2
вторник, 12 январь 2021 г.	1		вторник, 26 январь 2021 г.	1
среда, 13 январь 2021 г.	2		среда, 27 январь 2021 г.	2
четверг, 14 январь 2021 г.	1	2, 2	четверг, 28 январь 2021 г.	1
пятница, 15 январь 2021 г.	2		пятница, 29 январь 2021 г.	2

суббота, 16 январь 2021 г.	1		суббота, 30 январь 2021 г.	1
воскресенье, 17 январь 2021 г.	2		воскресенье, 31 январь 2021 г.	2
5° week	Варфарин			
понедельник, 1 февраль 2021 г.	2			
вторник, 2 февраль 2021 г.	1			
среда, 3 февраль 2021 г.	2			
четверг, 4 февраль 2021 г.	1			
пятница, 5 февраль 2021 г.	2			
суббота, 6 февраль 2021 г.	1			
воскресенье, 7 февраль 2021 г.	2			

Доза варфарина на следующий месяц будет определена с учетом уровня МНО
МНО : **17 марта 2021 (норма для него от 2 до 3 (2,5))**

Дата сдачи

Антагонисты витамина К (АВК) были золотым стандартом пероральной АКТ более 50 лет. В настоящее время АВК уступают место ПОАК в связи с большей их безопасностью, в частности, снижением больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний, удобством применения в результате минимального лекарственного и пищевого взаимодействия и отсутствием необходимости мониторингирования активности. В то же время АВК сохраняют свое лидерство в лечении ВТЭ с антифосфолипидным синдромом, в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий с клапанными пороками сердца и механическими клапанами и, возможно, у пациентов с хроническими патологиями почек. Обычно терапия АВК назначается параллельно с парентеральной АКТ с помощью НФГ, НМГ или фондапаринукса в течение ≥ 5 дней до достижения терапевтического уровня нормализованного международного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0 в течение 2 дней подряд. У молодых относительно здоровых пациентов (например, в возрасте <60 лет) можно начинать прием варфарина в дозе 10 мг, у пожилых пациентов в дозе ≤ 5 мг [25,26]. Суточную дозу необходимо корректировать в соответствии с уровнем МНО в течение следующих 5-7 дней, чтобы поддерживать уровень МНО от 2,0 до 3,0. Проведение фармакогенетического тестирования позволяет увеличить аккуратность подбора дозировок варфарина, обеспечить адекватный контроль антикоагулянтной терапии и снизить риски кровотечения, но не снижает риски повторных тромбоэмболических событий и не уменьшает смертность [27]. Создание кабинета антикоагулянтной терапии (большинство таких кабинетов обычно находится в клинике по антикоагулянтам) позволяет добиваться у большинства пациентов терапевтического диапазона МНО, а также улучшить клинические результаты, чем при ведении пациентов в условиях обычной терапевтической службы [28,29]. Наконец, необходимо отметить важность обучения пациентов самостоятельному контролю МНО и дозированию АВК, что позволяет уменьшить количество тромбоэмболических осложнений и увеличить время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне по сравнению с пациентами, которые находятся под традиционным наблюдением.

В настоящее время существует международная таблица в формате excel в электронной версии для контроля уровня МНО и дозы АВК (таблица 4). При этом пациент и врач могут в режиме он-лайн обсуждать дату следующего определения уровня МНО и изменения дозы АВК.

Использование врачом и пациентами специальной таблицы 4 для определения дозы в зависимости от уровня МНО позволяет легко рассчитать время нахождения пациента в рамках терапевтического окна.

10.2.2. Новые витамин К-независимые пероральные антикоагулянты

Новые витамин К-независимые пероральные антикоагулянты или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) представляют собой небольшие молекулы, которые ингибируют непосредственно один активированный фактор свертывания крови, например, апиксабан, эдоксабан и ривароксабан подавляет активность Ха-фактора, в то время, как дабигатран - активность тромбина. Бетриксабан - другой пероральный прямой ингибитор фактора Ха был одобрен для первичной профилактики ВТЭ в США, но не изучен для лечения ВТЭ. Общая характеристика ПОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА представлена в таблице 5 [19].

Вследствие предсказуемой биодоступности и фармакокинетики ПОАКи могут применяться в фиксированных дозах без рутинного лабораторного контроля.

В международных исследованиях у пациентов с ВТЭ дозировки дабигатрана, ривароксабана и апиксабана не снижались у пациентов с легкой и умеренной дисфункцией почек (КК между 30-60 мл/мин), тогда, как дозировка эдоксабана была снижена с 60 мг до 30 мг. Пациенты с КК <25 мл/мин были исключены из исследования с апиксабаном. Пациенты с КК <30 мл/мин были исключены из исследования с ривароксабаном, эдоксабаном и дабигатраном

Таблица 5. Общая характеристика ПОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА [19].

Характеристика	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Цель	Фактор Ха	Фактор Па	Фактор Ха	Фактор Ха
Время до достижения макс. эффекта	1-2	1-3	1-2	2-4
Период полужизни	8-14ч	14-17ч	5-11ч	7-11ч
Почечное выведение	27%	80%	50%	33%
Предостережения из-за взаимодействий с сопутствующими препаратами	Не рекомендуется пациентам, получающим ингибиторы СYP3A4 и P-гр (азоловые противомикозные препараты, ингибиторы протеазы ВИЧ). Одновременное использование с индукторами СYP3A4 и P-гр (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, или зверобой) может привести к снижению активности на 50% апиксабана.	Системное применение ингибиторов P-гр (кетоконазола, циклоспорина, итраконазола, и дронедарона) и такролимуса не рекомендуется. Совместное применение индукторов P-гр (рифампицина, зверобоя, карбамазепина, и фенитоина) снижает уровень дабигатрана в плазме и следует избегать.	У пациентов, одновременно принимающих эдоксабан и P-гр ингибиторы циклоспорин, дронедазон, эритромицин, или кетоконазол, рекомендуемая доза эдоксабана составляет 30 мг 1 раз в день.	Не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующие системное лечение сильными ингибиторами СYP3A4 и P-гр (азоловыми антимикотиками, ингибиторами протеазы ВИЧ)

Состояния когда ПОАК противопоказаны или не рекомендуется	КК <15 мл / мин. Тяжелая печеночная недостаточность (Чайлд-Пью С) или патология печени с коагулопатией	КК <30 мл / мин. Сопутствующее лечение ингибиторами P-гр у пациентов с КК <50 мл / мин.	КК <15 мл / мин. Умеренная или тяжелая патология печени (Чайлд-Пью В и С) или коагулопатия в результате патологии печени	КК <30 мл / мин (FDA); КК <15 мл/мин (ЕМА). Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (Чайлд-Пью В и С) или коагулопатия в результате патологии печени
Антидот	Андексанет	Идарусизумаб	Андексанет	Андексанет

Результаты мега-исследований с участием ПОАК представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты 3-й фазы клинических исследований сравнения ПОАК с НМГ и АВК у 1212 больных с ВТЭ

Препарат	Исследование	Дизайн	Лечение и доза	Длительность	Больные	Эффективность (результаты)	Безопасность (результаты)
Дабигатран	RE-COVER [30]	Двойное слепое с двойной имитацией	Эноксапарин/Дабигатран (150 мг 2 раза в сутки) ^(а) против Эноксапарин /Варфарин	6 мес	2539 больных с острой ВТЭ	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,4% в группе Дабигатрана и 2,1% в группе Варфарина	Большие кровотечения 1,6% в группе Дабигатрана против 1,9% в группе Варфарина
	RE-COVER II [31]	Двойное слепое с двойной имитацией	Эноксапарин/Дабигатран ^(а) (150 мг 2 раза в сутки) против Эноксапарин /Варфарин	6 мес	2589 больных с острой ВТЭ	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3% в группе Дабигатрана и 2,2% в группе Варфарина	Большие кровотечения: у 15 больных в группе Дабигатрана против 22 больных в группе Варфарина
Ривароксабан	EINSTEIN DVT[32]	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 раза в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в день против Эноксапарин /Варфарин	3, 6, или 12 мес	3449 больных с острым ТГВ	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1% в группе Ривароксабана против 3% в группе Варфарина	Большие или БКЗН кровотечения 8,1% в группе ривароксабана против 8,1% в группе Варфарина
	EINSTEIN-PE [33]	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 раза в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в день против Эноксапарин /Варфарин	3, 6, или 12 мес	4832 больных с острой ТЭЛА	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1% в группе Ривароксабана против 1,8% в группе Варфарина	Большие или БКЗН кровотечения 10,3% в группе ривароксабана против 11,4% в группе Варфарина

Апиксабан	AMPLIFY [34]	Двойное слепое с двойной имитацией	Апиксабан 10 мг 2 раза в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза против Эноксапарин /Варфарин	6 мес	5395 больн ых с острой ТГВ и/или ТЭЛА	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3% в группе Апиксабана против 2,7% в группе Варфарина	Большие кровотечения 0,6% в группе Апиксабана и 1,8% в группе Варфарина
Эдоксабан	Hokusai-VTE [35]	Двойное слепое с двойной имитацией	НМГ/Эдоксабан (60 мг 1 раз; 30мг 1 раз при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин или при масе тела <60 кг) против НФГ или Эноксапарин /Варфарин	Колеб лась от 3 до 12 мес	8240 больн ых с острой ТГВ и/или ТЭЛА	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 3,2% в группе Эдоксабана против 3,5% в группе Варфарина	Большие или БКЗН кровотечения: 8,5% в группе эдоксабана против 10,3% в группе Варфарина

БКЗН - большие или клинически значимые небольшие кровотечения, ТГВ - тромбоз глубоких вен; ТЭЛА - тромбоэмболия легочных артерий ; НФГ - нефракционированный гепарин; ВТЭ - венозная тромбоэмболия

^a - одобренными дозами Дабигатрана являются 150 и 110 в два раза в сутки.

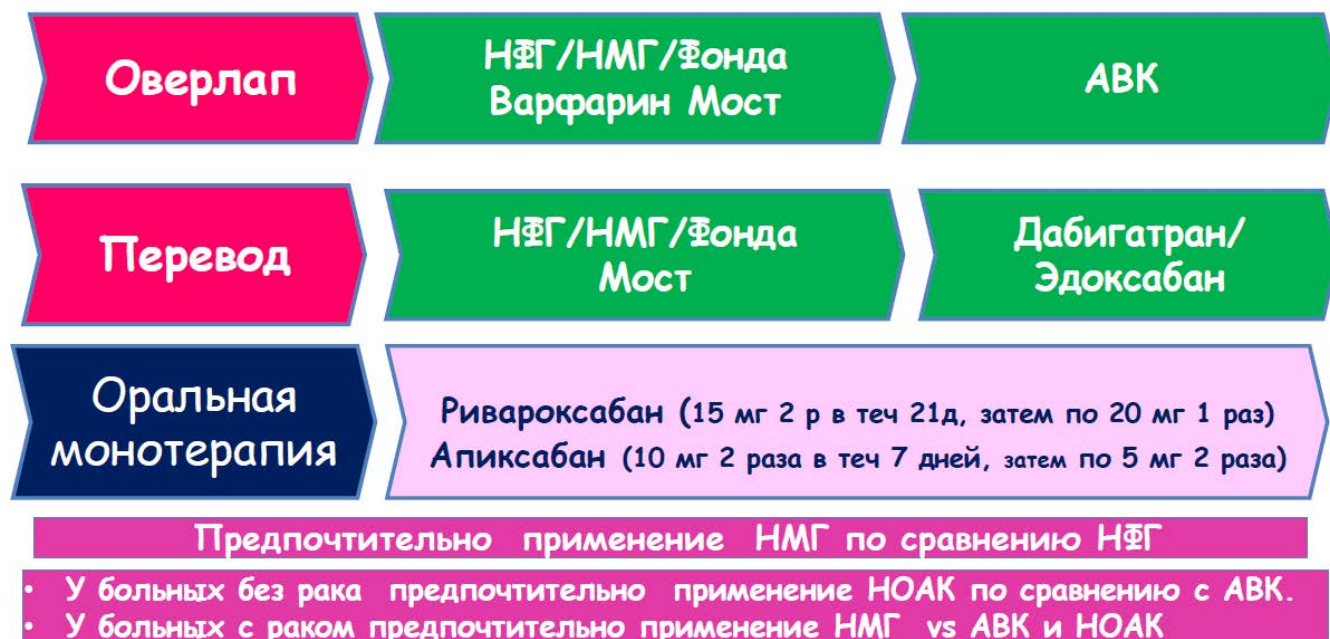
Результаты клинических исследований по лечению больных ВТЭ в остром периоде (Таблица 6), а также по длительному применению ПОАК в течение первых 6 месяцев показали такую же клиническую эффективность ПОАК в плане уменьшения рецидивирующей симптоматической и фатальной ВТЭ по сравнению с общепринятой схемой лечения комбинации НМГ с АВК. При этом в группах пациентов, которые получали ПОАК и АВК, частота достижения первичной точки эффективности практически не отличались и соответственно составили 2% и 2,2%. Кроме того, применение ПОАК значительно снизило частоту развития опасных кровотечений, чем при использовании АВК. В частности, частота больших крвотечений в группе ПОАК сставила 1,1%, а в группе АВК 1,7%. Более того, большие кровотечения в зоне опасных очагов в группе ПОАК были значительно меньше, в частности, частота внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений была достоверно меньше в группе ПОАК по сравнению с группой АВК.

Как видно из таблицы 6, во время исследования ПОАК были использованы различные режимы АКТ ПОАК. Например, дабигатран применяли 2 раза в сутки, а эдоксабан 1 раз в сутки в постоянной дозе после минимального 5-дневного периода лечения с помощью НМГ в терапевтической дозе, т.е. в рамках схемы «перевод». **В то же время** апиксабан и ривароксабан использовали в схемах «монотерапии» с одним лекарственным средством (без использования в начальном периоде парентеральной АКТ с помощью НМГ). При этом апиксабан применяли в более высокой начальной дозе по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в течение 21 дня, затем по истечении указанного срока доза апиксабана была снижена до 5 мг два раза в день ривароксабана до 20 мг 1 раз в сутки (Таблица 6). Более подробно схемы АКТ мы обсудим ниже. Необходимо отметить, что имеются определенные особенности применения конкретного препарата в зависимости от профиля пациента, что указано в инструкции по применению конкретного препарата.

10.2.3. Схемы антикоагулянтной терапии

В настоящее время используются 3 схемы АКТ для лечения больных с ВТЭ. Схемы АКТ при ВТЭ представлены на рисунке 4.

Рисунок 4. Схемы лечения с помощью АКТ при ВТЭ.



1. **Схема оверлап.** Одновременное применение НФГ, НМГ или Фондапаринукса с антагонистом витамина К (АВК). При этом классическая АКТ с помощью НФГ, НМГ или Фондапаринукса в течение 5-7 дней прекращается после достижения уровня МНО от 2 до 3, и больные переходят на длительный прием АВК под регулярным контролем МНО. При приеме АВК важно, чтобы больной соблюдал определенную диету, а также информировал врачей других специальностей о приеме АВК при назначении новых лекарственных препаратов, так как имеется большой список продуктов и лекарственных препаратов, комбинация которых с АВК нежелательна в связи с возможностью усиления или подавления его активности. Кроме того, необходим регулярный контроль показателя МНО, более частый в начале лечения с применением таблиц, которые позволяют рассчитать время нахождения больного в терапевтической зоне [36].

2. **Схема-перевод.** Когда классическая АК терапия может быть полностью заменена на 5-7-е сутки приемом перорального антикоагулянта (ПОАК) дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки или эдоксана 60 мг 1 раз в сутки. Подобная тактика не уступает по эффективности классической схеме оверлап [36].

3. **Схема монотерапии** ривароксабаном в дозе 15 мг 2 раза в течение 3 недель, затем по 20 мг 1 раз длительно или апиксабаном 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки длительно [36].

10.2.4. Фазы лечения ВТЭ

Лечение антикоагулянтами играет ключевую роль в лечении ВТЭ - ТГВ и ТЭЛА. При этом минимальный срок лечения антикоагулянтами составляет не менее 3 месяцев. По истечении 3 месяцев лечения необходимо у каждого пациента оценить риски рецидива ВТЭ с помощью валидированных шкал. В случае отсутствия риска рецидива ВТЭ, особенно, у пациентов со спровоцированными тромбозами можно прекратить АКТ. В случае высокого риска рецидива, особенно, у пациентов с неспровоцированными тромбозами необходимо обеспечить

продленную АКТ для профилактики повторных эпизодов ВТЭ. В настоящее время различают три фазы лечения ВТЭ: начальную, поддерживающую и продленную, т. е. с неопределенным сроком лечения АКТ, что представлено на рисунке 5. [36,37].

Рисунок 5. Фазы лечения ВТЭ



*** - у больных с высоким риском кровотечения**

Использование НМГ и фондапаринукса предпочтительнее НФГ для начальной антикоагулянтной терапии ВТЭ - ТГВ и ТЭЛА со стабильной гемодинамикой в связи с минимальным риском возникновения большого кровотечения и гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). В настоящее время нет необходимости контроля активности анти-Ха при применении НМГ и фондапаринукса.

Минимальная длительность классической АК терапии с помощью НФГ, НМГ или фондапаринукса, в среднем, составляет 5 дней. Переход на поддерживающую (не менее 3 месяцев) пероральную АК терапию является важным моментом для лечения и предупреждения рецидивов.

Использование НФГ в настоящее время в значительной степени ограничивается только пациентами ТЭЛА с явной гемодинамической нестабильностью, которым требуется первичная реперфузионная терапия. Кроме того, НФГ рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина или рСКФ ≤ 30 мл/мин) и пациентам с тяжелой степенью ожирения [36-38].

В настоящее время для поддерживающей терапии используются АВК и ПОАК. Что касается продленной терапии, она предназначена прежде всего пациентам с высоким риском повторных рецидивов ВТЭ.

Таким образом, можно сделать следующие выводы по АКТ у больных с ВТЭ :

• **Рекомендуется начать антикоагулянтную терапию (АКТ) без замедления у больных с установленным диагнозом ТГВ и в процессе постановки диагноза у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью ТЭЛА.**

• **У большинства больных с ТЭЛА предпочтительно применение НМГ или фондапаринукса по сравнению с НФГ в качестве парентеральной антикоагулянтной терапии в острой фазе**

• В случае показания к приему ПОАК у соответствующих пациентов ТГВ и ТЭЛА возможна монотерапия ПОАК (апиксабаном, дабигатраном, эдоксабаном и ривароксабаном) с использованием следующих схем лечения:

- Апиксабан (10 мг 2 раза в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день
- Ривароксабан 15 мг 2 раза в течение 3 недель, затем по 20 мг 1 раз в день
- Дабигатран 150 мг или 110 мг 2 раза у больных > 80 лет или при сопутствующем лечении верапамилом после 5-дневной парентеральной антикоагулянтной терапии с помощью НМГ или фондапаринуксом.

- Эдоксабан 60 мг 1 раз или 30 мг 1 раз при рСКФ 30-50 мл/мин или при массе тела < 60 кг после 5-дневной парентеральной антикоагулянтной терапии с помощью НМГ или фондапаринуксом.

- Применение ПОАК не желательно у больных с тяжелыми заболеваниями почек, во время беременности, кормления грудью, а также у больных с антифосфолипидным синдромом.

- Как альтернатива к ПОАК, рекомендуется лечение АВК с достижением МНО (2-3) в рамках схемы «оверлап» в комбинации с парентеральными антикоагулянтами.

10.3. Реперфузионная терапия

10.3.1. Применение тромболитической терапии (ТЛТ) у больных высокого риска

Тромболитическая терапия (ТЛТ) у больных высокого риска приводит к быстрому улучшению проходимости обтурированных легочных артерий, снижению давления в системе легочных артерий, уменьшению сопротивления в системе легочных артерий у пациентов с ТЭЛА, что, в свою очередь, достаточно быстро приводит к улучшению клинического самочувствия, что подтверждается улучшением функции ПЖ по данным ЭхоКГ исследования. Применение полной дозы тромболитической терапии у большинства пациентов высокого риска вызывает клиническое и эхокардиографическое улучшение в течение 36 часов. При этом лучшие результаты наблюдаются, когда ТЛТ проводится в течение 48 часов от начала первых клинических симптомов заболевания, однако хорошие результаты ТЛТ наблюдаются даже у пациентов, у которых клинические симптомы сохранялись в течение 6-14 дней [38-42].

Утвержденные схемы и дозы тромболитических препаратов для лечения ТЭЛА представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, существуют две схемы: обычная и ускоренная схемы ТЛТ. Применение ускоренной внутривенной схемы рекомбинантного активатора плазминогена (rtPA) в дозе 100 мг в течение 2 часов является предпочтительным выбором по сравнению с применением длительных инфузий тромболитиков первого поколения (стрептокиназы и урокиназы). Другие тромболитические препараты, такие, как ретеплаза, десмотеплаза, или тенектеплаза, изучены у пациентов с ТЭЛА, однако они не одобрены для лечения ТЭЛА [38-42].

Таблица 7. Утвержденные режимы тромболитической терапии при ТЭЛА

Тромболитик	Ускоренная схема полной дозы	Обычная схема
Стрептокиназа	1,5 миллиона МЕ в течение 2 ч	250 000 МЕ как нагрузочная доза в течение 30 мин, затем 100 000 в течение 12-24 ч

Урокиназа	3 миллиона МЕ в течение 2 ч	4 400 МЕ как нагрузочная доза в течение 10 мин, затем 4 400 МЕ в течение 12-24 час
Альтеплаза (рТАП) с НФГ	0,6 мг/кг в теч 15 мин (максимальная доза 50 мг)	100 мг в течение 2 ч

10.3.2. Применение ТЛТ у больных ТЭЛА промежуточного риска.

У пациентов ТЭЛА промежуточного риска с нормальным уровнем АД, но с наличием дисфункции ПЖ и повышенным уровнем тропонина, согласно данным исследования РЕИТНО, применение однократной внутривенной болюсной инъекции тенектеплазы в дозе от 30 мг до 50 мг в зависимости от массы тела (в течение 5–10 секунд) показало значимое снижение риска гемодинамической декомпенсации или развития коллапса при одинаковой частоте смертности к 30-му дню лечения. В то же время применение тенектеплазы сопровождалось увеличением риска больших экстракраниальных и внутричерепных кровотечений [43].

Результаты другого исследования MORETT [44] с применением «безопасной дозы» тканевого активатора плазминогена – альтеплазы показало снижение частоты развития легочной гипертензии и рецидива ТЭЛА к 28 месяцу от начала лечения, а также уменьшение общей смертности, продолжительности пребывания больных в стационаре при отсутствии увеличения частоты кровотечения. При этом безопасной дозой для пациентов с весом ≥ 50 кг считалось применение 50 мг Альтеплазы с болюсным введением 10 мг в течение 1 минуты последующей инфузией 40 мг в течение 2 часов. Для больных с массой тела < 50 кг общая доза рассчитывалась как 0,5 мг/кг и вводилась также в виде начального болюса 10 мг с последующим введением остаточной дозы в течение 2 часов. Таким образом, по результатам данного исследования, тромболизис «безопасной дозой» является безопасным и эффективным методом лечения больных с ТЭЛА промежуточного риска и уменьшает риск развития легочной гипертензии.

Кроме того, мета-анализ исследований по эффективности применения ТЛТ у пациентов промежуточного риска показал снижение общей смертности и смертности в результате ТЭЛА на 50 - 60% после проведения ТЛТ у пациентов категории промежуточного риска.

В то же время, несмотря на положительные результаты сниженной дозы ТЛТ у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, международные эксперты считают недостаточным пока рекомендовать применение промежуточной дозы ТЛТ в практике и требуют проведения дальнейших крупных исследований. Поэтому пока в существующих рекомендациях отсутствует использование промежуточной дозы ТЛТ у пациентов ТЭЛА с промежуточным риском. В то же время мы рассматриваем применение **промежуточной дозы ТЛТ** у определенных пациентов в конкретных клинических ситуациях [1,43,44].

Большинство пациентов, поступающих в стационары, это больные с ТЭЛА промежуточного риска. При этом в процессе течения заболевания у части пациентов наблюдается ухудшение течения заболевания, т.е. переход пациента с промежуточного в промежуточно-высокий риск. Для своевременного выявления пациентов, которые переходят с промежуточного в промежуточно-высокий риск, необходимо следить за тремя важными клиническими параметрами. Это прежде всего снижение уровня АД, десатурация O₂ и увеличение ЧСС. В

случае перехода пациента с промежуточного в промежуточно-высокий риск необходимо проводить спасательную ТЛТ.

Ниже краткий клинический пример пациента, который поступил в клинику с промежуточным ИТ ТЭЛА, однако в процессе течения заболевания в течение 2 суток пациент перешел с промежуточного в промежуточно-высокий риск, что потребовало проведения ТЛТ, которое привело к полному выздоровлению пациента.

Больной К, 56 лет, поступил 13.09.2016 с направительным диагнозом «Неревматический миокардит» из медицинского центра страховой медицины с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, учащенное сердцебиение, кашель с отделением мокроты слизистого характера, выраженную слабость.

Из анамнеза: Повышение АД до 150/90 мм рт.ст. в течение 2 лет. Признаки ХВН в виде варикозного расширения вен н/к в течение последних 10 лет. За 2 недели до госпитализации пациент ежедневно в течение 4 часов находился в вынужденном положении сидя во время путешествия в машине. Пациент с вышеуказанными симптомами, которые постепенно прогрессировали в течение последних 4 дней, обратился в страховую компанию и был госпитализирован в клинику.

При осмотре: Рост 180 см., вес 86 кг, ИМТ -26,5 кг/м². Обращало на себя внимание наличие клинических признаков ХВН в виде варикозного расширения вен нижних конечностей, преимущественно, справа, что соответствовало степени тяжести ХВН 3 стадии по СЕАР. Снижение сатурации О₂ до 96%. ЧСС -78 в мин. в мин. ЧДД -20 в мин. АД 120/80 мм. рт. ст. без гипотензивных препаратов т. е снижение АД примерно на 20 мм. рт. ст. от исходного. Над легкими дыхание ослаблено преимущественно справа. Вероятность ТЭЛА – согласно шкалам Wells и Genova - высокая.

ОАК от 13.09.2016 НВ-151г/л., НТ-44,4%, Эритроциты-5,3 млн., Лейкоциты 11700, Тромбоциты- 304 000. СОЭ- 28 мм в час.

Биохимические анализы: Креатинин-122 мкмоль/л., рСКФ – 73 мл/мин/1,73 м²., Мочевина -6,7 ммоль/л., Общий холестерин – 4,3 ммоль/л., ХС-ЛПНП – 25 ммоль/л., ХС-ЛПВП – 0,9 ммоль/л., триглицериды – 0,9 ммоль/л., Сахар – 6,7 ммоль/л., АЛТ – 14 ЕД/л., АСТ – 15 ЕД/л., К—4,7 ммоль/л., Натрий 143 ммоль/л.

Коагулограмма: Фибриноген А-5,4 г/л., Протромбиновый индекс 64%, Тромбиновое время 20 сек., МНО -1,15 АЧТВ- 31 сек.,

Д-димер – 3,70 мкг/мл

Pro-BNP от 16.09.2016 - 629 pg/ml (через 2 суток)

Тропонин I- от 16.09.2016 - 0,91 нг/мл (через 2 суток)

На ЭКГ: Ритм синусовый с ЧСС 69 в мин. Нормальное положение эл оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография ОГК от 15.09.2016 Сегментарная пневмония верхней доли левого легкого. Хронический бронхит. Застойные явления в малом круге кровообращения.

На ЭхоКГ от 13.09.2016 : Аорта у основания расширена. Уплотнена. ИММ ЛЖ -108 г/м. Размер ПЖ в диастолу -3,6 см, ПП-4,6 см, TAPSE- 2,2 см. Регургитация на ТК 2 ст. Расширение правых отделов сердца. Систолическое давление в легочной артерии – 44 мм.рт.ст.

На УЗДГ вен н/к от 14.09.2016 - УЗ-признаки пролонгированного ТГВ вен н/к справа с уровня подколенной ямки до уровня подвздошно-бедренного сегмента.

Устанавливается предварительный диагноз: ТГВ правой н/к, осложненный ТЭЛА, индекс тяжести ТЭЛА по шкале составил 98 баллов, что соответствовало промежуточной степени тяжести.

На срочной мультidetекторной КТЛА от 13.09.2016 в просвете обеих легочных артерий на уровне ее разветвления определялись определенные дефекты наполнения, типичные для тромботических масс, неравномерно распространяющиеся в просвет верхних и средних сегментарных артерий (рисунок 6,7, 8). Пройодимостъ сосудов была частично сохранена в виде узких полосок контрастирования. Таким образом, у пациента на мультidetекторной КТЛА были выявлены тромботические массы в правой и левой легочных артериях и их верхних и нижних ветвях, осложненные инфарктной пневмонией верхней доли левого легкого.

Рисунок 6. Мультidetекторная контрастная компьютерная томография легочных артерий. На рисунке 6 стрелками показаны тромботические массы в просвете легочных артерий в виде отсутствия заполнения контрастом просвета сосуда.

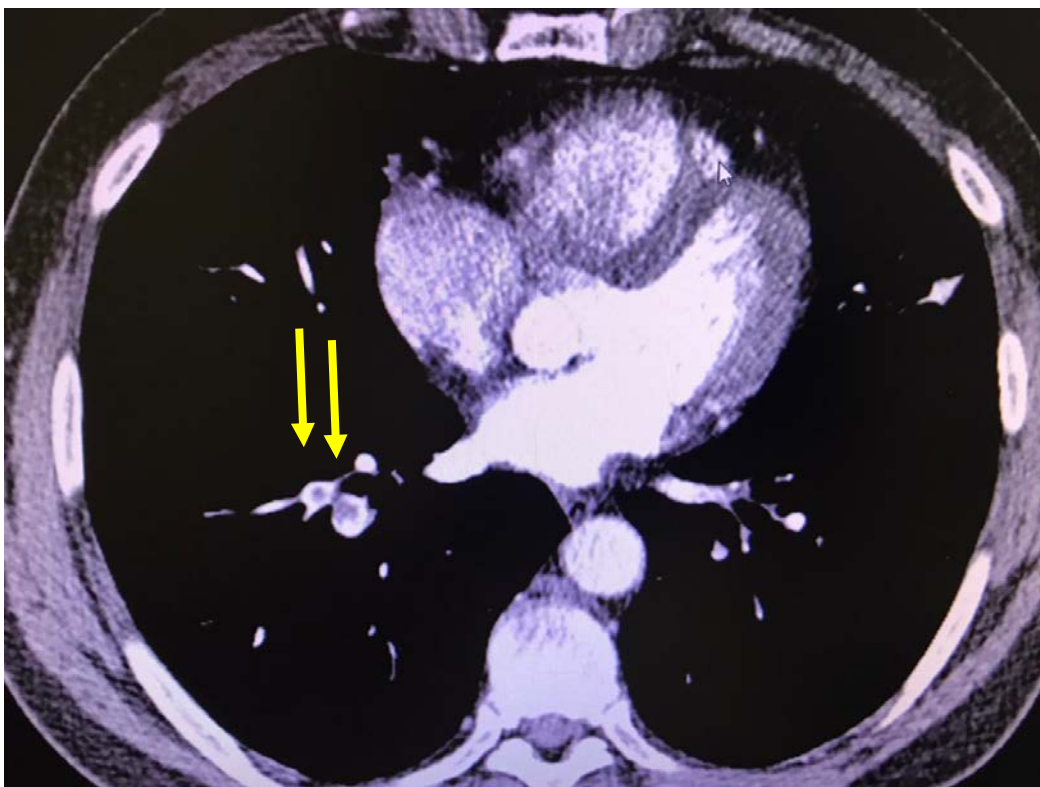


Рисунок 7. Мультидетекторная контрастная компьютерная томография легочных артерий пациента К. Стрелкой показано место локализации тромба в посвете легочной артерии.

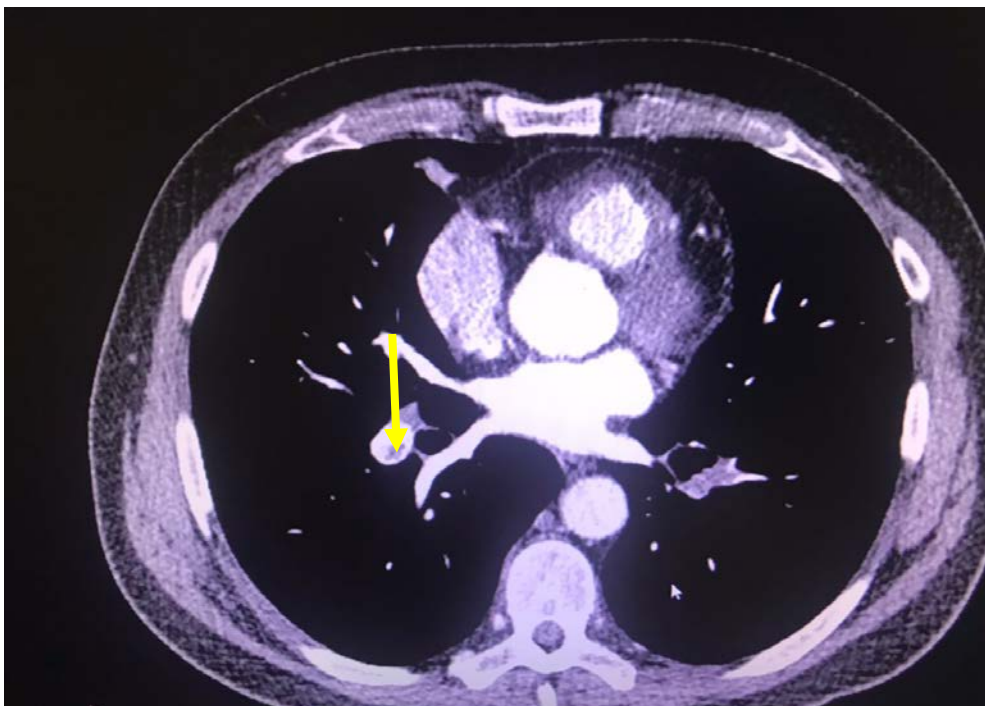
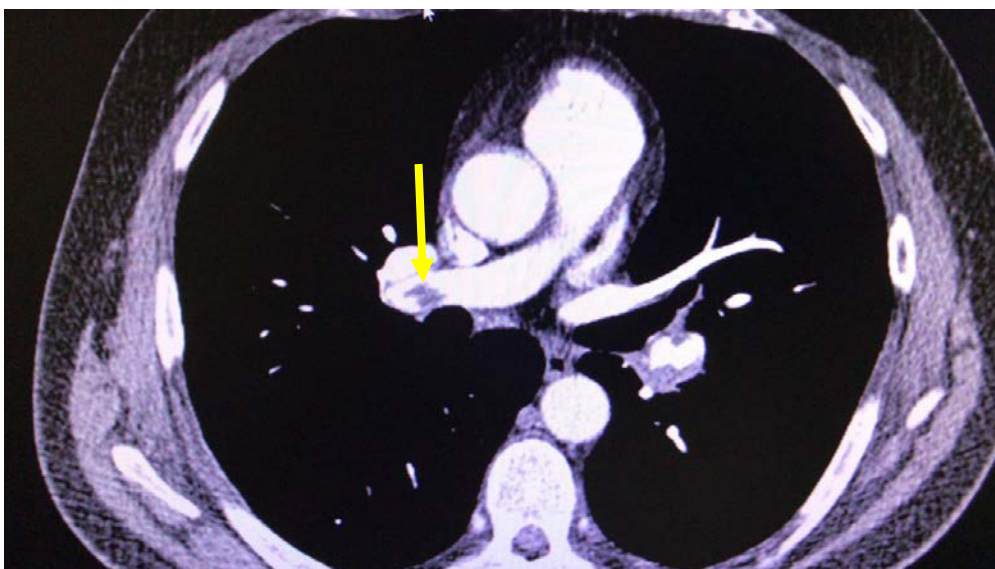


Рисунок 6. Мультидетекторная контрастная компьютерная томография легочных артерий пациента К. Стрелкой показано локализация тромба в проксимальной части легочной артерии.



Через сутки состояние больного ухудшилось в виде усиления одышки, нарастания тахикардии >110 ударов в минуту, снижения уровня АД до 100/60 мм рт. ст. и сатурации $O_2 < 94\%$. На повторной ЭхоКГ от 21.09.2016 было отмечено прогрессирование увеличения правых отделов сердца с увеличением правых отделов сердца, в частности, увеличением размера ПЖ

в диастолу до 4,2 см, ПП – до 4,8 см, снижения TAPSE - 2,2 см с появлением регургитации на трикуспидальном клапане – 2 ст. и повышения уровня давления в легочной артерии до 52 мм рт.ст..

Была проведена повторная оценка ИТ-ТЭЛА, который составил 126 баллов по сравнению с 99 баллами при поступлении. Устанавливается диагноз: ВТЭ: ТГВ правой нижней конечности, осложненный ТЭЛА, степень тяжести V класса (126 баллов). Очень высокий риск.

Больной срочно был переведен в ОРИТ для проведения ТЛТ с помощью альтеплазы в полной дозе 100 мг на фоне стартового приема нефракционированного гепарина.

После ТЛТ на следующий одышка купировалась. ЧСС 70-72 в минуту. АД 120-130/80 мм. рт.ст. Увеличилась сатурация O₂ с 94% до 96% - 98%.

При повторной ЭхоКГ от 21.09.2016 отмечилось уменьшение размера ПЖ с 4,2 см до 3,3 см, ПП с 4,8 см до 4,4 см, незначительно увеличилось TAPSE с 2,2 см до 2,4 см, уменьшилась регургитация на ТК 2 ст до 1 ст. и значительно уменьшилось систолическое давление в ЛА - с 52 мм рт.ст до 29 мм. рт.ст.

При повторной оценке после проведенной ТЛТ ИТ ТЭЛА составил 76 баллов, соответствующий II степени тяжести, по сравнению с уровнем V класса с 126 баллами до проведения ТЛТ, что свидетельствует об эффективности проведенной ТЛТ. Пациент после стабилизации состояния был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии через 5 дней. В настоящее время пациент работает и периодически обращается за медицинским советом.

Таким образом, в данном клиническом примере необходимо обратить внимание на следующие факты:

Во-первых, важность определения индекса тяжести ТЭЛА всем пациентам во время поступления и в процессе клинического наблюдения.

Во-вторых, важность наблюдения за тремя важными клиническими параметрами: за уровнем АД, ЧСС и сатурацией O₂, могут указать на возможное ухудшение клинического течения для своевременного применения медицинского решения.

В третьих, необходимо проводить спасательную ТЛТ в случае перехода пациента из промежуточного риска в высокий риск ТЭЛА.

Важно подчеркнуть, что основную часть пациентов с ТЭЛА, которые будут поступать в больницы, обычно составляют больные с промежуточным уровнем риска ТЭЛА. Поэтому в процессе наблюдения за пациентами необходимо обратить внимание на время перехода пациентов с промежуточного в промежуточно-высокий риск для проведения спасательной ТЛТ.

Таким образом, тромболитическая терапия полной дозой является первой линией терапии у пациентов с ТЭЛА высокого риска с кардиогенным шоком и стойкой артериальной гипотензией. Кроме того необходимо проводить спасательную ТЛТ в случае перехода пациента с промежуточного в промежуточно-высокий риск. Рутинное применение ТЛТ у больных невысокого риска не рекомендуется, однако использование «безопасной дозы» ТЛТ может рассматриваться у отдельных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска после обсуждения пациента в рамках консилиума в случае ухудшения состояния больного, когда применение полной дозы сопряжено с риском развития кровотечения. Установлено, что «безопасная доза» ТЛТ достоверно уменьшает легочную гипертензию, длительность стационарного лечения и дает тенденцию к снижению госпитальной смертности [1,43,44].

Тромболитическая терапия не должна быть использована у больных низкого риска [1,43,44].

10.3.3. Антикоагулянтная терапия во время ТЛТ

Согласно данным на фоне проведения ТЛТ возможно применение сопутствующей антикоагулянтной терапии с помощью только НФГ, доза которой составляет при болюсном режиме 70 ЕД/кг, но не больше 5000 ЕД, в поддерживающей дозе 10 ЕД/кг/час во время инфузии Альтеплазы (не выше 1000 ЕД/час). Через 1 час после окончания инфузии Альтеплазы дозу НФГ можно увеличить до 18 ЕД/кг/час под контролем АЧТВ (повышение до 1.5-2 норм). В случае инфузии стрептокиназы или урокиназы терапию НФГ следует отменить [1,43,44].

10.3.4. Осложнения и противопоказания к проведению ТЛТ

Проведение ТЛТ у пациентов высокого риска ТЭЛА, в основном, у пациентов с кардиогенным шоком достоверно снижает комбинированные показатели смертности и рецидива ТЭЛА. В то же время у небольшого числа пациентов ТЭЛА высокого риска (до 8%) наблюдается отсутствие клинического эффекта от проводимой ТЛТ в виде сохраняющейся клинической нестабильности, отсутствия положительной динамики в виде уменьшения размеров и улучшения функции ПЖ по данным ЭхоКГ в течение 36 часов [45]. Кроме того, применение ТЛТ увеличивает риск развития кровотечения, особенно, у пациентов с факторами риска или сопутствующими заболеваниями. Подробный анализ побочных эффектов ТЛТ свидетельствует об увеличении до 10% частоты развития больших кровотечений и на 1,7% количества внутричерепных кровоизлияний, включая фатальные кровотечения. Следовательно, необходимо учитывать абсолютные и относительные противопоказания к проведению ТЛТ, которые более подробно представлены в следующей таблице 8. Хотелось особо отметить, что несмотря на то, что ХБП не включен в список противопоказаний для проведения ТЛТ, данная патология относится к группе высокого риска кровотечений [1,19,38,43-45].

Таблица 8. Противопоказания к проведению ТЛТ [1,19, 38, 43–45].

Абсолютные	Относительные
Перенесенный геморрагический инсульт (И) или инсульт неизвестной природы в любое время	Рефрактерная АГ(САД \geq 180 мм рт.ст. и/или ДАД \geq 110 мм рт.ст.)
Ишемический И, перенесенный в течение последних 6-ти месяцев	Транзиторные ишемические атаки последние 6 месяца.
Опухоль головного мозга	Беременность или период 1 недели после родов.
Большая травма/хирургия/ повреждение головы (< 3 недель)	Пункции в местах, не поддающихся сдавлению 24ч (например, биопсия печени, поясничная пункция).
ЖК кровотечение в течение прошлого месяца	Травматичная или длительная (> 10 мин) сердечно-легочная реанимация
Кровоточащий диатез	Прием пероральных антикоагулянтов
Активное кровотечение	Заболевание печени в тяжелой стадии.
	Инфекционный эндокардит.

10.4. Чрескожное катетеронаправленное лечение

Чрескожное катетеронаправленное лечение с целью проведения фармакомеханической реперфузии основано на введении лекарственных препаратов с помощью катетерных технологий в систему легочных артерий. Для этого используются различные типы катетеров, для проведения фармакологической, фармакомеханической фрагментации или аспирации тромба. В последние годы стали применять ультразвуковую фрагментацию тромба, что позволяет лучше проникнуть незначительной дозе фибрин-специфического тромболитического препарата *in situ* в глубину тромботической массы с увеличением эффективности ТЛТ [46,47]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности метода у 87% леченных пациентов, позволяющего быстро стабилизировать показатели гемодинамики, уровень гипоксии и увеличить выживаемость на стационарном этапе лечения. При этом гемодинамическое улучшение пациентов с ТЭЛА промежуточного риска после применения катетер-направленной ультразвук-усиленной ТЛТ наступает быстро в течение 24 часов в виде значительного уменьшения соотношения ПЖ/ЛЖ при низком количестве внутричерепных геморрагических осложнений [48-50]. В то же время при проведении чрескожных процедур возможны осложнения в виде локальной гематомы на месте прокола бедренной вены, катетерная перфорация сердечных структур, тампонады сердца, а также развития реакции на введения контраста, включая повреждение почек. В заключение можно констатировать, что чрескожное катетер-направленное лечение ТЭЛА при локализации тромба в проксимальных легочных артериях может рассматриваться в качестве альтернативы хирургическому лечению у больных с ТЭЛА высокого риска, когда проведение ТЛТ абсолютно противопоказано или ТЛТ оказалась неэффективной [46-50].

10.5. Хирургическая эмболектomia

Хирургическая эмболектomia при острой ТЭЛА проводится в условиях искусственного кровообращения без перекрестного пережатия аорты и остановки сердца с последующим разрезом двух основных легочных артерий для удаления тромботических масс из системы легочных артерий. Результаты недавних обсервационных исследований показали положительные результаты хирургического лечения у пациентов с ТЭЛА высокого риска с остановкой сердечной деятельности, а также в особых случаях у пациентов промежуточного риска. Сравнительные результаты между двумя видами реперфузионного лечения фармакологического и хирургического по результатам 30-дневной смертности не отличаются и составили 15% и 13% соответственно, однако проведение тромболитической реперфузии сопровождалось более высоким риском развития инсульта и необходимости повторного вмешательства в течение 30 дней. Кроме того, не было обнаружено различий в плане 5-летней выживаемости, но тромболитическая терапия была связана с более высокой частотой рецидивирующей ТЭЛА, требующей повторной госпитализации по сравнению с хирургической реперфузией (7,8% против 2,8%) [50].

Результаты последних наблюдений свидетельствуют об эффективности сочетанного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с хирургической эмболектомией, особенно, у пациентов с ТЭЛА высокого риска, которые перенесли сердечно-легочную реанимацию или без нее. Авторы на основании этих результатов предполагают, что при условии совершенствования хирургического метода, а также ЭКМО, хирургический подход

для пациентов с ТЭЛА высокого риска, возможно, станет в будущем предпочтительным вариантом лечения ТЭЛА [51]. Однако в данном наблюдательном ретроспективном исследовании пациенты не были распределены в группы фармакологической реперфузии и хирургического лечения случайным образом, следовательно, в группу хирургического лечения могли попасть уже хорошо отобранные пациенты. В то же время, результаты другого мультицентрового анализа базы данных Общества торакальной хирургии свидетельствуют о том, что проведение хирургической эмболэктомии у пациентов с ТЭЛА высокого ($n = 38$) или промежуточного риска ($n = 176$) сопровождается 12% стационарной смертностью и плохим прогнозом у 32% в группе пациентов, которые перенесли дооперационную остановку сердца.

Таким образом, результаты последних наблюдений свидетельствуют об эффективности экстракорпоральной мембранной оксигенации (поддержка кровообращения/дыхания) (ЭКМО) с хирургической эмболэктомией, особенно, у пациентов с ТЭЛА высокого риска, которые перенесли сердечно-легочную реанимацию или без нее. При условии совершенствования хирургического метода, а также ЭКМО, хирургический подход для пациентов с ТЭЛА высокого риска, возможно, станет в будущем предпочтительным вариантом лечения ТЭЛА [51].

Заключение по реперфузионной терапии у пациентов с ТЭЛА:

- **Проведение тромболитической терапии у больных ТЭЛА высокого риска является оправданной стратегией в связи с высокой клинической эффективностью и снижением смертности.**
- **Необходимо рассмотреть проведение хирургической эмболэктомии больным, кому противопоказана тромболитическая терапия, или в случае неудачи или отсутствия эффекта ТЛТ.**
- **Необходимо обсудить возможность проведения чрезкожной катететер-направленной терапии у пациентов, кому противопоказано применение тромболитической терапии или в случае неудачной системной фармакореperфузионной терапии**

10.6. Установка кава-фильтра

Целью имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену (НПВ) является создание механического препятствия или задержки для тромба, который направляется в систему легочной артерии. В настоящее время устанавливаются удаляемые кава-фильтры, имплантируемые чрезкожным методом и удаляющиеся через несколько недель или месяцев. В некоторых случаях при необходимости можно оставить кава-фильтры на долгий срок. Показанием для имплантации кава-фильтра в настоящее время являются абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии, рецидивы ТЭЛА несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, в редких случаях для первичной профилактики ВТЭ у пациентов с высоким риском ВТЭ. Другие возможные показания для имплантации кава-фильтра, такие, как наличие флотирующего тромба, не утверждены или не валидированы для пациентов, не имеющих противопоказания для применения лечебной дозы АКТ. В настоящее время имеются результаты нескольких сравнительных рандомизированных исследований антикоагулянтной терапии, с одной стороны, и имплантацией кава-фильтров у пациентов с проксимальным ТГВ, осложненным ТЭЛА или без нее, с другой стороны [52-54]. Результаты исследования PREPIC показали, что имплантация кава-фильтра в систему НПВ достоверно уменьшает риск развития рецидивирующей ТЭЛА, но в то же время сопровождается значительным увеличением риска ТГВ без достоверной разницы в отношении риска развития рецидива ВТЭ или смертности

[53,54]. В рандомизированное исследование PREPIC-2, посвященное сравнительной оценке эффективности антикоагулянтной терапии и имплантации удаляемого или постоянного кава-фильтра, было включено 399 пациентов с ТЭЛА и ТГВ. Результаты исследования PREPIC-2 показали, что частота рецидивов ВТЭ была низкой в обеих группах и не различалась между группами [52].

Результаты другого сравнительного мультицентрового французского исследования показаны в таблице 9.

Сравнительное влияние кава-фильтра + АКТ и монотерапии АКТ на частоту рецидива после ТЭЛА с участием 17 центров Франции представлено в таблице 9 [52].

Таблица 9. Сравнительная оценка эффективности имплантации кава-фильтра в сочетании с АКТ и монотерапии АКТ.

	Число событий и %	
	Фильтр + АКТ	АКТ
Через 3 месяцев		
Рецидивы ТЭЛА	6 (3,0)	3 (1,5%)
Фатальная	6 (3,0)	2 (1,0%)
Нефатальная	0 (0,0)	1 (0,5%)
Рецидивы ТГВ	1 (0,5)	1 (0,5%)
Рецидивы ВТЭ	7 (3,5)	4 (2,0%)
Большое кровотечение	8 (4,0)	10 (5,0%)
Смерть	15 (7,5)	12(6,0%)
Через 6 месяцев		
Рецидивы ТЭЛА	7 (3,5)	4 (2,0%)
Фатальная	6 (3,0)	3 (1,5%)
Нефатальная	1 (0,5)	1 (0,5%)
Рецидивы ТГВ	1 (0,5)	2 (1,0%)
Рецидивы ВТЭ	8 (4,0)	6 (3,0%)
Большое кровотечение	13 (6,5)	15 (7,5%)
Смерть	21 (10,6)	15 (7,5%)

Результаты данного мультицентрового сравнительного исследования подтверждают отсутствие дополнительной клинической пользы имплантации кава-фильтров и также

свидетельствуют о высокой частоте осложнений в группе пациентов, кому была проведена имплантация кава-фильтра.

И, наконец, имеются результаты систематического обзора и мета-анализа опубликованных 11 исследований по оценке эффективности и безопасности имплантации кава-фильтров, в которые было включено 2055 пациентов, кому были имплантированы кава-фильтры, и 2149 больных контрольной группой, получавшие на традиционную АКТ [55]. Установка кава-фильтра сопровождалась снижением на 50% частоты развития ТЭЛА, однако сравниваемые группы не отличались по частоте общей смертности и смертности от ТЭЛА. В то же время установка кава-фильтра сопровождалась развитием серьезных осложнений в виде увеличения риска развития ТГВ на 70%, рецидивирующих ТГВ до 20%, пролонгированных тромбозов на фильтре до 10%, развития посттромботического синдрома у 40%, окклюзии кава-фильтра у 22% в течение 5-летнего наблюдения и до 33% при 9-летнем наблюдении, несмотря на прием АКТ. Кроме того, описаны случаи проникновения острых дистальных частей устройства кава-фильтра через стенку нижней полой вены с разрывом НПВ и развитием смертельного кровотечения. Более того у 19% отмечено повреждение металлическими частями кава-фильтра соседних органов с различными клиническими проявлениями и развитием летальных исходов до 8% больных, а также описаны случаи отрыва частей кава-фильтра с места имплантации с миграцией частей фильтра в полость сердца [1, 52-61]. На рисунке 7 и 8 представлена операция удаления кава-фильтра из полости сердца. Рисунки представлены профессором Franco Piovela из Павийского медицинского университета, Италия. В таких случаях пациентам потребовалось проведение экстренных оперативных вмешательств, в частности, хирургического удаления имплантированного кава-фильтра, эндоваскулярной имплантации стента или эмболизации, эндоваскулярного удаления постоянного кава-фильтра, чрескожной нефростомии или установки мочеточникового стента.

Рисунок 7. Миграция имплантированного кава-фильтра в полость правых отделов сердца. Операция удаления кава-фильтра из полости сердца с помощью открытой операции на сердце.

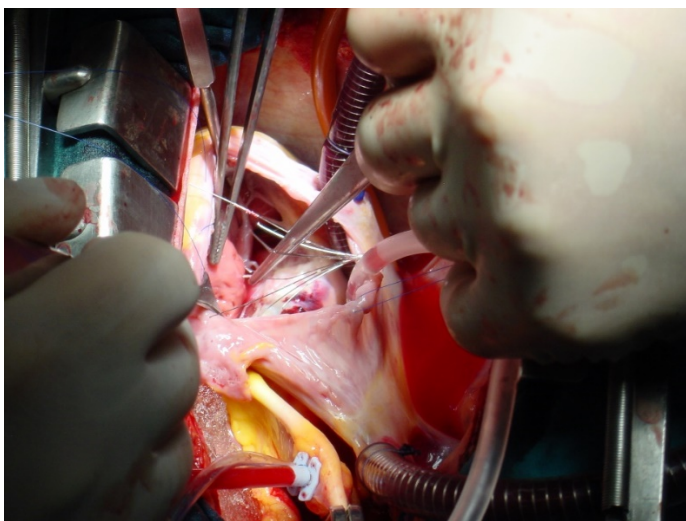


Рис 8. Удаленный из полости правых отделов сердца кава-фильтр.



Ниже приводим клинический пример молодого пациента, 1977 г.р., с осложнением установленного кава-фильтра

Больной И.А., 1977 г.р., находился на стационарном лечении с 03.09.2014 по 13.09.2014.

37-летний курящий мужчина поступил в клинику с жалобами на наличие язвенного дефекта на н/3 левой голени, на темное окрашивание кожного покрова левой ноги до н/3 голени, отечность стоп и голеней левой ноги, тяжесть и дискомфорт при ходьбе, наличие варикозного расширения вен голеней, вен передней брюшной стенки, одышку и утомляемость при физической нагрузке.

Из анамнеза: В 2000 году пациент перенес острый тромбоз глубоких вен левой нижней конечности, осложненный ТЭЛА, лечился в одной из клиник г. Алматы, был назначен варфарин. Через пять лет пациент переносит повторную ТЭЛА в 2005 году, в связи с чем был установлен постоянный кава-фильтр. Через 2 месяца после имплантации кава-фильтра пациент отмечает ухудшение состояния в виде появления отеков обеих нижних конечностей, потемнение кожного покрова голеней и бедер, появление варикозно-расширенных вен н/к, передней брюшной стенки и развитие тромбоза нижней полой вены на уровне кава-фильтра (синдром нижней полой вены). На фоне регулярного приема варфарина в дозировке 5–7,5 мг у пациента отмечается уменьшение отеков на нижних конечностях, улучшение общего самочувствия. В течение последних 2 лет пациент не обращается за медицинской помощью в связи со стабильным состоянием на фоне постоянной терапии варфарином. В то же время с 2005 года у пациента на внутренней поверхности н/3 левой голени периодически стала появляться язва с периодами обострения и ремиссии. Ухудшение состояния пациента за 2-3 месяца до поступления было связано с рецидивом трофической язвы, которая не поддавалась традиционной консервативной терапии.

При осмотре: ожирение с ИМТ 34. Признаки ХВН с варикозными расширениями вен на передней брюшной стенке (рисунок 9а) и нижней конечности с выраженной гиперпигментацией кожи ног (9 б), наличие язвенного дефекта округлой формы размером

2,0x2,0 см с умеренным серозно-гнойным отделяемым на н/3 левой голени с внутренней стороны. На рисунке 9в состояние язвы на фоне лечения.

Рисунок 9. Варикозно-расширенные вены передней брюшной стенки (9а), голени с гиперпигментацией голени (9б) и язвенный дефект на н/3 голени (9в) после лечения.

Рисунок 9а.



Рисунок 9б.



Рисунок 9в.



Со стороны легких и сердца без особенностей. ЧСС 78 в мин. АД 120/75 мм рт.ст.

Функциональные пробы - Троянова- несостоятельность БПВ с обеих сторон, «Маршевая» - глубокие вены проходимы, перфорантные несостоятельны с обеих сторон.

В ОАК: WBC - лейкоциты 9.700, RBC - эритроциты 5.7 млн, HGB - гемоглобин 17.6 г/дл, HCT - гематокрит 51 %, PLT - тромбоциты 222 тыс, СОЭ по Панченкову 22 мм/ч

Биохимия развернутая (венозная кровь) от 03.09.2014: а-амилаза панкреатическая 23 ед/л, а-амилаза общая 43 ед/л, Щелочная фосфатаза 62 ед/л, Тимоловая проба 2.3 ед., ГГТП 57 ед/л, Билирубин общий 17 мкмоль/л, **Триглицериды 2.6 ммоль/л**, Мочевая кислота 0.42 ммоль/л, АЛТ 19 ед/л, АСТ 19 ед/л, Глюкоза 4.8 ммоль/л, Общий белок 73 г/л, Креатинин 79 мкмоль/л, Мочевина 2.9 ммоль/л, Холестерин 3.5 ммоль/л

Маркеры вирусного гепатита, ВИЧ отрицательные.

Коагулограмма от 12.09.2014: №8520 Волчаночный антикоагулянт 1,64, Примечание умеренно присутствует

Коагулограмма от 03.09.2014: №787 АПТВ 38 сек, Протромбиновый индекс 51 %, Фибриноген А 4.2 г/л, Тромбиновое время 16 сек, В-нафтоловый тест положительный + , РФМК- 11, **МНО - 1.68**

PRO BNP 36,80 pg/ml, Гомоцистеин 15,5 мкмоль/л

Калий 4.9 ммоль/л, Натрий 142 ммоль/л

Бак. исследование на условно-патогенную микрофлору из раневого отделяемого от 05.09.2014: №2156 выделен Staphylococcus aureus чувствительный определенным антибиотикам.

Общий анализ мочи (моча) от 04.09.2014: №48 Слизь + , Количество 250 мл, Относительная плотность 1021 , Лейкоциты 2-3-3 в поле зрения, ПРО-Белок нет г/л, Прозрачность ПРОЗРАЧНАЯ , Цвет ЖЕЛТЫЙ , Бактерии + , Переходный эпителий 0-1-2 в п/з, Эритроциты - измененные 0-1-1 в п/з.

Протромбиновый индекс (венозная кровь) от 08.09.2014: №7277 Протромбиновый индекс 62 %, **МНО 1.73**

Репродуктивные (венозная кровь) от 12.09.2014: №8413 Прогестерон 0,354 ng/ml, Эстрадиол 39,94 pg/ml, Тестостерон 5,81 ng/ml, Секстероид связывающий глобулин 34,36 nmol/L, Индекс свободного тестостерона 58,67 %

Инструментальные исследования:

УЗДГ н/к от 5.09.2014 - Артерии проходимы, стенки артерий не изменены, Комплекс интима-медиа в ОБА 0,9 мм. Вены глубокие и поверхностные на бедре и голени справа и слева проходимы, расширены БПВ, МПВ с обеих сторон, слева в н/3 на протяжении 4,0-5,0см, МПВ компрессии полной нет, нечетко определяются неоднородные внутрисосудистые образования, при ЦДК окрашивается частично, стенки вен утолщены, клапанный аппарат не состоятелен. Отмечается отек лимфостаз обеих голеней и голеностопных суставов. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Флеботромбоз левой голени с признаками реканализации.

ЭКГ от 3.09.2014 – ритм синусовый, частота сокращений желудочков 85 уд. в мин., горизонтальное положение эл. оси сердца. Изменения в миокарде - умеренные, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

На ЭхоКГ: Данных за увеличение правых отделов и увеличение уровня давления в легочной артерии не получены.

Клинический диагноз: Посттромбофлебитическая болезнь глубоких и поверхностных обеих нижних конечностей в стадии неполной реканализации. Оклюзия подвздошной вены слева. Несостоятельность перфорантных вен с обеих сторон. Флеботромбоз малой подкожной вены слева. ХВН по СЕАР 6 степени. Активная язва нижней трети левой голени с трофическими нарушениями. Имплантация кава-фильтра (2005 г.). Перенесенные ТЭЛА (2000,2005 год).

Проведенное лечение: местная озонотерапия + перевязки с растворами антисептиков, дополнительная антикоагулянтная терапия с помощью НМГ в связи с низкими уровнями МНО

Операции: флебография - признаки окклюзии левой подвздошной вены (рис 10).

Рисунок 10. Контрастная флебография вен левой нижней конечности. На флебографии - окклюзия левой подвздошной вены.



Данный клинический пример указывает на необходимость командной работы хирургов и специалистов терапевтического профиля с компетенцией управлять терапией варфаринаом.

Дело в том, что даже в условиях стационарного лечения врачам хирургического профиля не удается добиться целевого уровня МНО от 2 до 3. В данном случае определенную роль в развитии посттромботического синдрома сыграла имплантация кава-фильтра с окклюзией проксимальных отделов вен левой н/к. При этом проксимальная окклюзия привела к развития коллатерального венозного кровотока по венам передней брюшной стенки. Данный пример еще раз свидетельствует о необходимости командной работы по лечению больных с венозными тромбозами. Кроме того, прежде чем имплантировать кава-фильтры, надо еще раз обсудить с коллегами терапевтического профиля вероятность подобного осложнения, как у данного молодого человека -инвалида. Ведь адекватная АКТ с самого начала могла бы предотвратить развитие посттромботического синдрома.

- **Нельзя имплантировать кава-фильтры в нижнюю полую вену пациентам с ТГВ, у кого нет противопоказаний к применению АКТ.**
- **Согласно международным рекомендациям, временные кава-фильтры в нижнюю полую вену могут быть имплантированы только в случае абсолютного противопоказания к применению АКТ у пациентов высокого риска развития рецидива ТЭЛА.**
- **Рутинное применение кава-фильтра в НПВ при ТЭЛА не рекомендуется**
- **Наличие флотирующегося тромба при отсутствии противопоказания к проведению АКТ не является показанием для имплантации кава-фильтра**
- **Показания для установки кава-фильтров при беременности такие же, как у небеременных пациенток. Однако риски, связанные с процедурой, во время беременности увеличиваются в несколько раз.**

10. 7. Терапевтические стратегии ведения больных с ТЭЛА в зависимости от степени риска

10.7.1. Неотложная терапия при высоком риске ТЭЛА

Алгоритм оказания медицинской помощи в зависимости от степени риска ТЭЛА обсуждали в главе 6 под названием «Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА», он схематически изображен на рисунках 1 и 2 в той же главе. В таблице 1 настоящей главы представлена лечебная стратегия острой правожелудочковой недостаточности у пациентов ТЭЛА высокого риска. Как отмечалось ранее, больные ТЭЛА с остановкой сердца, кардиогенным шоком и нестабильной гемодинамикой относятся к группе высокого риска госпитальной смертности, особенно, в течение первого часа после поступления. В этих случаях у большинства пациентов высокого риска ТЭЛА первичная системная фармакореперфузионная терапия является методом выбора лечения. Хирургическая легочная эмболэктомия или чрескожное катетеронаправленное лечение являются альтернативной реперфузионной терапией больным, кому противопоказана фармакологическая реперфузионная терапия или при отсутствии эффекта от ТЛТ и при наличии доступности соответствующих ресурсов и опыта использования в больнице [1,19,38]. После проведения реперфузионной терапии и стабилизации гемодинамики и по мере улучшения состояния пациентов ТЭЛА высокого риска необходимо перевести с парентеральных антикоагулянтов на пероральные антикоагулянты (ПОАК). Важно подчеркнуть, что оптимальное время перевода пациентов с ТЭЛА высокого риска с инъекционных антикоагулянтов на ПОАК должно основываться на клиническом опыте врача в связи с отсутствием доказательной базы, так как подобные пациенты были исключены из III фазы клинических исследований. При этом в случае перевода пациентов на ПОАК необходимо соблюдать особые правила применения более высокой начальной дозы апиксабана

или ривароксабана (в течение 1 и 3 недель после диагностики ТЭЛА соответственно) или минимального начального периода (5 дней) использования инъекционных антикоагулянтов перед переходом на дабигатран или эдоксабан (см. рисунок 4: Схемы лечения с помощью АКТ при ВТЭ). Для удобства ниже на рисунке 11 представлен алгоритм неотложного лечения больных с подозрением на высокий риск.

Рисунок 11. Алгоритм неотложного лечения больных с подозрением на высокий риск.



10.7.2 Особенности лечения тромбозов правых отделов сердца

Все пациенты с тромбозами правых отделов сердца относятся к группе высокого риска. В настоящее время применяется четыре варианта лечения тромбоза правых отделов сердца в зависимости от профиля пациента, технической возможности больницы и опыта клиники :

1. Хирургическая тромбэмболектomia;
2. Системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA);
3. Антикоагулянтная терапия с применением гепарина с дозой, подобранной на вес пациента
4. Эндоваскулярная тромбэктомия из полости правого предсердия

Вопрос лечения больных с тромбозом правых отделов сердца очень сложный в связи с отсутствием рекомендаций, согласованного мнения или консенсуса по ведению пациентов данной группы. Результаты Международного регистра ТЭЛА ICOPER -The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry с проспективным наблюдением 2454 пациентов из 52 больниц свидетельствуют о плохом прогнозе пациентов с тромбозом правых отделов сердца в течение 14 дней, а также в период 3-месячного наблюдения. При этом смертность очень высокая несмотря на короткий промежуток времени от начала симптомов до установления

клинического диагноза. Полученные данные указывают на необходимость срочных терапевтических мер после установления диагноза. Результаты регистра ICOPER не обнаружили различия в выживаемости в группах, кому проводили ТЛТ, хирургическое и консервативное лечение гепарином, в то же время установили важность степени выраженности ИТ ТЭЛА в развитии летального исхода. В частности у пациентов с высокой степенью индекса тяжести смертность за 14 дней составила 23,5% по сравнению с 8% у пациентов с низкой степенью ИТ ТЭЛА. Кроме того, применение ТЛТ сопровождалось высокой смертностью, которая может быть объяснена высокой распространенностью гемодинамической нестабильности и дисфункцией ПЖ в группе пациентов, возможной фрагментацией тромба после проведения ТЛТ [62].

Другой международный мультицентровой регистр Right Heart Thrombi European Registry (RiNTER) проводил целенаправленную оценку влияния существующей терапии на прогноз больных с тромбозом правых отделов сердца с учетом морфологической характеристики тромба, стабильности гемодинамики, наличия дисфункции ПЖ, ИТ ТЭЛА. Результаты регистра RiNTER установили, что большинство смертей (до 62%) развивается в течение 24 часов с момента диагностики тромбоза правых отделов. При этом высокая частота смертности отмечалась у пациентов с нестабильной гемодинамикой с уровнем АД < 90 мм рт. ст., а также с высокими баллами ИТ ТЭЛА, что позволило выделить указанные параметры как важные индикаторы смертности у данной группы пациентов. В то же время морфология тромба в полости правых отделов не влияла на прогноз больных с тромбозами правых отделов. Результаты данного регистра также свидетельствуют о высокой частоте агрессивного лечения т.е. ТЛТ и хирургического лечения в данной группе больных, которые не показали их преимущества по эффективности при сравнении со стандартной терапией гепарином [63].

Мета-анализ исследований, посвященных проблеме тромбоза правых отделов сердца, свидетельствует о важности влияния двух факторов, в частности, типа проводимой терапии и наличия ТЭЛА на прогноз пациентов с тромбозом правых отделов сердца. Результаты мета-анализа по влиянию методов лечения показали неожиданные результаты относительно одинаковой эффективности ТЛТ или хирургической тромбэмболизомии, в то же время терапия гепарином сопровождалась более благоприятными шансами выживаемости по сравнению с ТЛТ и хирургическим методом лечения. При этом авторы подчеркивают, что эти данные получены в результате многомерного статистического анализа с логистической регрессией, которая учитывала различные исходные показатели пациентов. При оценке эффективности лечения по количеству отдельно опубликованных клинических случаев [64-68] оказалось, что имеются некоторые преимущества хирургического лечения. Однако всеобщий анализ оценки эффективности проводимой терапии показал, что эффективность хирургического лечения не превосходит эффективность других методов, включая гепаринотерапию. При этом можно предполагать, что эффективность НФГ может быть обусловлена отбором пациентов со стабильной гемодинамикой, однако сравниваемые пациенты по уровню АД не отличались. Необходимо отметить, что результаты данного мета-анализа опубликованных клинических случаев могут быть менее надежными по сравнению с данными мета-анализа РКИ, посвященных проблеме тромбоза правых отделов сердца [69-71]. Однако на данный момент не существует результатов РКИ по данной проблеме. Следовательно, требуется проведение РКИ в данной области для получения надежных оснований для разработки рекомендаций по ведению подобных пациентов. Тем не менее ввиду отсутствия результатов РКИ пока необходимо придерживаться тактики, которая существует на данный момент. Таким образом, на основании

существующих на данный момент доказательств использования различных методов лечения можно сделать следующие выводы:

1. Хирургическая тромбэмбоlectомия из полости правых отделов сердца и легочных артерий при полном искусственном кровообращении считалась классической терапией пациентов с данной патологией, особенно, у пациентов с мобильными тромбами в полости правых отделов сердца с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой. В то же время очень высокая смертность (больше 25%), необходимость кардиохирургической команды ограничивают проведение данного вида лечения в большинстве лечебных учреждений. В случае хирургической возможности оперативное извлечение тромба из полости сердца с одновременным удалением тромботических масс из легочных артерий можно обсудить у пациентов с мобильными тромбами с гемодинамической нестабильностью, а также у пациентов с абсолютными противопоказаниями к проведению ТЛТ при условии низкого хирургического риска.

2. Тромболитическая терапия с использованием 100 мг рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в течение 2 часов является стратегией, достаточно часто используемой при тромбозе правых отделов с летальностью выше 20%, в то же время необходимо учитывать высокую частоту эмболизации в результате фрагментации тромба на фоне ТЛТ, особенно, у пациентов с мобильными тромбами, поэтому использование ТЛТ у данной группы пациентов вызывает большие споры. Следовательно, можно обсудить использование ТЛТ как терапию первой линии у пациентов с неподвижными тромбами правых отделов сердца с нестабильной гемодинамикой.

3. Эндоваскулярная тромбэктомия из полости правого предсердия с использованием катетерных технологий может быть альтернативной к ТЛТ у пациентов с нестабильной гемодинамикой с противопоказаниями к проведению или неэффективностью проведенной ТЛТ в случае наличия технических возможностей в клинике и опытных специалистов. Важно отметить тот факт, что с помощью катетерной технологии легко удаляются мягкие свежие тромбы и на сегодняшний день данный вид лечения является стратегией второй линии, когда пациенту противопоказаны хирургическое лечение и ТЛТ.

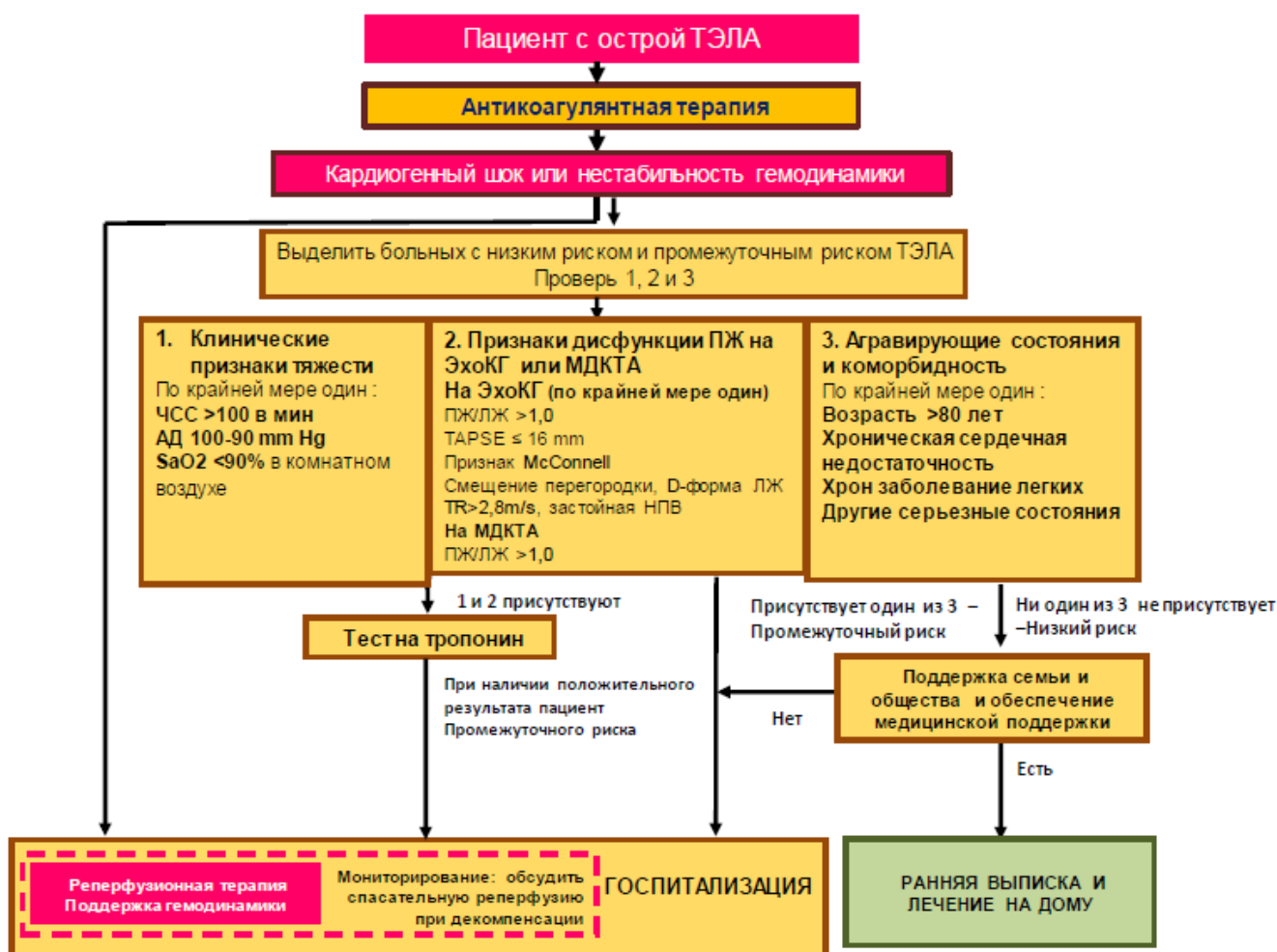
4. Антикоагулянтная терапия с помощью нефракционированного гепарина. Результаты сравнительного нерандомизированного исследования эффективности АКТ и ТЛТ у пациентов с ТЭЛА с тромбозом правой половины сердца у 325 пациентов, из которых 70 больных получали ТЛТ и 255 получали АКТ, показали отсутствие разницы в развитии летальных исходов в сравниваемых группах. В то же время в группе АКТ отмечалось некоторое численное увеличение частоты смертности, однако статистической разницы между сравниваемыми группами не отмечалось. На основании результатов авторы сделали заключение об отсутствии разницы в терапевтических стратегиях между ТЛТ и АКТ гепарином. Более того, авторы утверждают, что антикоагулянтная терапия является более приемлемым видом лечения у пациентов с тромбозом правых отделов сердца с ТЭЛА. Подобные данные были получены другими авторами и результатом мета-анализа, котором говорилось выше.

Таким образом, в связи с отсутствием результатов крупных РКИ необходимо обсудить возможность применения вышеуказанных четырех подходов лечения с учетом конкретного фенотипа пациента с тромбозом правой половины сердца с ТЭЛА.

10.7.3. Терапия острой ТЭЛА промежуточного риска

Для большинства пациентов с острой ТЭЛА промежуточного риска со стабильной гемодинамикой применение парентеральной АКТ или ПОАК без использования реперфузионной терапии считается достаточным для достижения эффективности лечения. В то же время пациенты с ТЭЛА с нормальным уровнем АД с определенными признаками повышенного риска или с отягчающими состояниями, а также сопутствующими заболеваниями, должны быть расценены как потенциальные пациенты для промежуточно-высокого риска, которым, возможно, потребуется проведение спасательной реперфузионной терапии. К этой группе относятся пациенты с тахикардией > 100 в мин, с уровнем АД > 90 мм рт.ст., но ≤ 100 мм рт.ст. и низкой сатурацией $O_2 < 90\%$ при дыхании комнатным воздухом, больные с признаками дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или КТЛА (графически представлено на рисунке 3), а также пациенты с увеличением уровня тропонина. Следовательно, подобные пациенты должны быть госпитализированы и нуждаются в особом наблюдении в течение первых часов или дней из-за возможного риска развития ранней гемодинамической нестабильности и остановки сердца [1,43]. Применение первичной рутинной реперфузионной терапии, особенно, системного тромболизиса с полной дозой ТЛТ, не рекомендуется из-за высокого риска потенциальных кровотечений, которые могут быть более опасными в сравнении с ожидаемой пользой данного вида лечения [43]. В то же время оправдано проведение спасательной тромболитической терапии или в качестве альтернативы хирургической эмболектomie или чрескожного катетероуправленного лечения у пациентов, у кого развиваются признаки гемодинамической нестабильности. Подобные пациенты, т.е. пациенты с промежуточным риском, должны получать парентеральную АКТ НМГ в течение первых 2-3 дней до стабилизации общего состояния и после достижения стабильного состояния можно этих пациентов переводить на ПОАК. Откуда были взяты указанные сроки парентеральных антикоагулянтов в течение 2-3 дней до перевода пациентов на ПОАК? Дело в том, что в рамках исследования REITHO, посвященного применению ТЛТ у пациентов промежуточного риска среднее время между рандомизацией пациентов и возможной смертью или гемодинамической нестабильностью составляло $1,79 \pm 1,60$ дня в группе плацебо, т.е. в группе, которые получали только гепарин, следовательно, считается разумным оставить пациентов с ТЭЛА промежуточного риска на АКТ НМГ перед переводом пациентов на ПОАК [43]. Как упоминалось в предыдущем разделе, необходимо использовать более высокие начальные дозы апиксабана или ривароксабана, а также соблюдать минимальный период АКТ с помощью парентеральных антикоагулянтов до перевода пациентов на дабигатран или эдоксабан. **Предложения по АКТ и общему ведению острой ТЭЛА промежуточного риска представлены на рисунке 12.**

Рисунок 12. Алгоритм ведения пациентов с острой ТЭЛА промежуточного риска



10. 7.4. Терапевтический подход при низком или невысоком риске ТЭЛА

Антикоагулянтная терапия без проведения реперфузионной терапии является основной терапией лечения больных с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой. При этом пациенты с нормальным уровнем АД при наличии одного фактора риска или с другими сопутствующими состояниями и заболеваниями, в первую очередь, с признаками дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ и мультidetекторной КТЛА должны быть госпитализированы. Первичная реперфузионная терапия не показана данной группе больных, но возможно ее проведение в качестве спасательной терапии в случае развития гемодинамической нестабильности [1,19,38].

10.8. Тriage и выписка больных на амбулаторное лечение

Ведение ТЭЛА с низким риском: сортировка для ранней выписки и лечения на дому.

Необходимо рассмотреть пациентов с острой ТЭЛА со стабильной гемодинамикой для выписки из больницы на амбулаторное лечение с помощью АКТ при условии следующих трех важных критериев:

1. При низком уровне риска ранней смерти и развития серьезных осложнений в результате ТЭЛА ;

2. При отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний или отягчающих состояний, которые потребовали бы повторную госпитализацию пациента в стационар;

3. При условии соблюдения надлежащей антикоагулянтной терапии и необходимой амбулаторной медицинской службы, которая обеспечивала бы соблюдение пациентом режима АКТ.

При выписке пациентов из больницы на амбулаторное лечение необходимо придерживаться указанных трех принципов, соблюдение которых позволяет обеспечить успешное лечение пациентов с ТЭЛА, которые были получены в рамках клинических исследования [1,19,38].

В настоящее время используются две шкалы для сортировки больных и при выписке на амбулаторное лечение. Это шкала Hestia и шкала ИТ ТЭЛА [72].

Таблица 10. Шкала **Hestia** [72]

Данные осмотра	Да/нет	Заключение врача	Да/нет
У пациента гемодинамика нестабильная?	Да/нет	Требуется госпитализация в связи с медицинской проблемой	Да/нет
Требуется ли тромболизис или эмболэктомия?	Да/нет	Требуется дополнительное мониторирование (ЭКГ, кислород, парентеральная аналгезия)	Да/нет
Имеются ли у пациента признаки кровотечения или у пациента высокий риск?	Да/нет	Вероятность плохой приверженности и трудности в наблюдении	Да/нет
Требуется подача кислорода более 24 ч для удержания сатурации O ₂ >90%?	Да/нет	ТЭЛА в анамнезе или рецидивирующая ТЭЛА	Да/нет
Диагноз ТЭЛА был установлен во время лечения АКТ?	Да/нет	Сопутствующий пролонгированный ТГВ	Да/нет
Имеется ли у пациента сильная боль, которая требует в/в применения препаратов в течение 24 ч?	Да/нет	Кровотечения	Да/нет
Имеются ли медицинские и социальные причины для стационарного лечения >24 ч (инфекция, рак и нет условия для лечения)?	Да/нет	Беременность	Да/нет
У пациента рСКФ < 30 мл/мин?	Да/нет	Пациент предпочитает госпитальное лечение	Да/нет
Имеется ли у пациента тяжелое поражение печени?	Да/нет		
Пациентка беременная?	Да/нет		
Имеется ли у пациента документированная гепарин-индуцированная тромбоцитопения?	Да/нет		

Как видно из таблицы 10, шкала **Hestia** состоит из определенных контрольных параметров и вопросов, которые могут быть получены при осмотре у постели больного. В данной шкале фиксируются клинические показатели степени тяжести ТЭЛА, а также сопутствующие

заболевания, на основании которых определяется возможность ранней выписки и лечения на дому. В случае положительного ответа «да» на один или несколько вопросов, то пациент не может быть выписан раньше срока. Результаты клинических исследований свидетельствуют об определенной надежности шкалы Hestia для отбора пациентов к выписке из стационара без дополнительных тестов, в частности, определения уровня NT-proBNP [72]. Кроме шкалы **Hestia** для ранней выписки из стационара, можно использовать шкалу ИТ ТЭЛА в универсальной или упрощенной формах, которая учитывает также интегрированные клинические параметры ИТ ТЭЛА с учетом сопутствующей патологии для оценки общей 30-дневной смертности. При этом шкала оценки ИТ-ТЭЛА является более стандартизированной по сравнению со шкалой Hestia, однако компоненты ИТ-ТЭЛА содержат не полный списокотягчающих состояний. Несмотря на то, что изначально ИТ ТЭЛА не разрабатывался как шкала для отбора пациентов на лечение в домашних условиях, параметры шкалы ИТ ТЭЛА были оценены в рамках клинических исследований для выбора пациентов на амбулаторное лечение, что показало достаточную надежность данной системы для отбора пациентов к выписке из больницы [1,19,38].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время доказательства указывают на то, что шкала Hestia наряду со шкалой ИТ ТЭЛА способны надежно идентифицировать пациентов низкого риска при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний. Следовательно, обе шкалы могут быть использованы для клинической сортировки больных в зависимости от опыта работы и предпочтения. Однако для сортировки больных, в частности, определения степени тяжести лучше использовать шкалу ИТ ТЭЛА в то время, как для выбора пациентов для ранней выписки и домашнего лечения необходимо оценить состояние пациента с помощью шкалы Hestia.

Сложной задачей является вопрос идентификации пациентов промежуточного риска ТЭЛА на основании клинических признаков, так как для решения такого очень сложного вопроса требуется лабораторно-инструментальная оценка наличия дисфункции ПЖ или повреждения миокарда. При этом необходимость проведения дополнительных обследований пациентов требуется для обеспечения максимальной безопасности в этот «уязвимый» ранний период больных ТЭЛА. Кроме того, результаты систематических обзоров и мета-анализа свидетельствуют о важности и необходимости объединённой оценки клинических параметров ИТ ТЭЛА с результатами визуализационных методов и показателями лабораторных биомаркеров для получения более ценной информации по прогнозу больных [1,19,38]. Иными словами, объединенный анализ позволяет выявить больше пациентов с плохим прогнозом. Более того, данная гипотеза была изучена специально в рамках многоцентрового проспективного исследования с целью оценки эффективности и безопасности ранней выписки и амбулаторного лечения у пациентов с клиническими критериями при отсутствии дисфункции правого желудочка.

Принимая во внимание все имеющиеся доказательства в настоящее время можно сделать следующее заключение

1. Существует реальная возможность развития катастрофического сценария в виде ранней смерти, когда пациент с острой ТЭЛА со стабильной гемодинамикой ошибочно оценивается как пациент, относящийся к группе низкого риска только по клиническим показаниям, и выписывается слишком рано из больницы без проведения дальнейшего обследования на предмет дисфункции ПЖ [73].

2. Всем пациентам с острой ТЭЛА со стабильной гемодинамикой необходимо проводить дополнительные обследования по оценке размера и функции правого желудочка с помощью ЭхоКГ или КТЛА во время индексного события ТЭЛА [74] .

3. В случае ранней выписки пациента из больницы (в течение первых 24–48 часов) необходимо исключить дисфункцию ПЖ и наличие тромба в полости правых отделов сердца [73,74].

10.9. Длительная терапия и профилактика рецидива венозной тромбоэмболии

Целью АКТ после развития ТЭЛА является успешное завершение лечения острого эпизода и предотвращение повторного рецидива ВТЭ в течение длительного периода времени. Существующие препараты и схемы для начальной фазы лечения с помощью различных антикоагулянтных препаратов были описаны в предыдущих разделах. В большинстве рандомизированных исследований, посвященных проблеме длительной АКТ при ВТЭ, в основном, включали пациентов с ТГВ, осложненным ТЭЛА, или ТГВ без развития ТЭЛА. Результаты этих исследований показывают, что если у пациента основным клиническим проявлением ВТЭ было развитие ТЭЛА, то в последующих наблюдениях ВТЭ чаще рецидивирует в виде ТЭЛА в то время, как у пациентов с ТГВ без ТЭЛА имела тенденция частого рецидива в виде просто ТГВ. При этом летальность от рецидивов ВТЭ у пациентов, ранее перенесших ТЭЛА, была вдвое выше, чем летальность от рецидива ВТЭ после перенесенного ТГВ без ТЭЛА [1, 19, 75].

В хорошо известных клинических исследованиях оценивалась эффективность и безопасность различной продолжительности АКТ с помощью ПОАК в сравнении с АВК у пациентов с ВТЭ [76,77-80]. Результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы.

Во-первых, все пациенты с ТЭЛА должны получать АКТ в течение ≥ 3 месяцев.

Во-вторых, после отмены АКТ сохраняется ожидаемый риск рецидива, если прием АКТ будет прекращен после 3-6 месяцев лечения, в сравнении с более длительными периодами лечения, например, в течение 12 - 24 месяцев.

В-третьих, продленное лечение с помощью ПОАК снижает риск рецидива ВТЭ на $\leq 90\%$, однако данная клиническая польза сопровождается увеличением риска развития кровотечения.

Пероральные антикоагулянты очень эффективны в предотвращении рецидивирующей ВТЭ во время активного лечения, но они не устраняют риск последующего рецидива после отмены терапии. Основываясь на факте высокого риска рецидива ВТЭ, с одной стороны, и, с другой стороны, увеличения риска кровотечения на фоне АКТ, возникает важный вопрос в выборе кандидатов для длительной с неопределенным сроком АКТ. Установлено, что частота рецидивов у пациентов с неспровоцированной ВТЭ после завершения АКТ неуклонно растет с течением времени. При этом вовлечение пациентов в процесс дальнейшего лечения является очень важным для оптимизации лечения, а также увеличения приверженности пациентов к лечению.

10.9.1. Оценка риска развития рецидива ВТЭ.

Риск рецидива ВТЭ после прекращения лечения зависит от особенности индексного события ВТЭ. Результаты исследования с участием пациентов после первого эпизода острой ТЭЛА показали, что частота рецидивов после прекращения лечения составляла приблизительно 2,5% в год после ТЭЛА на фоне преходящих факторов риска в сравнении с 4,5% в год, когда

ТЭЛА возникала на фоне наличия известных ФР, таких, как: рак, тромбофилия или любой временный фактор риска [77]. Аналогичные наблюдения были получены в других проспективных исследованиях у пациентов с ТГВ [80]. Поэтому по мере получения новых знаний из результатов рандомизированных исследований по применению АКТ по вторичной профилактике ВТЭ за последние 15 лет появилась концепция категоризации пациентов на отдельные группы в зависимости от риска рецидива ВТЭ после прекращения АКТ. Согласно данной концепции существует несколько категорий больных, перенесших эпизоды ВТЭ, у которых имеется определенная вероятность риска рецидива. Следовательно, необходимо выделить следующие группы пациентов в зависимости риска рецидива:

1. Пациенты с опасными (основными) преходящими или обратимыми ФР, это чаще всего серьезная операция или травма, которые ответственны за развитие острого (индексного) события, т.е. острой ВТЭ;

2. Пациенты, у которых развитие индексного события может быть частично объяснено наличием слабого (незначительного) временного или обратимого фактора риска, или пациенты, у кого имеются другие факторы риска, не связанные с наличием злокачественного заболевания;

3. Пациенты, у которых индексное событие произошло при отсутствии какого-либо идентифицируемого фактора риска, т.е. «неспровоцированная» или «идиопатическая» ВТЭ;

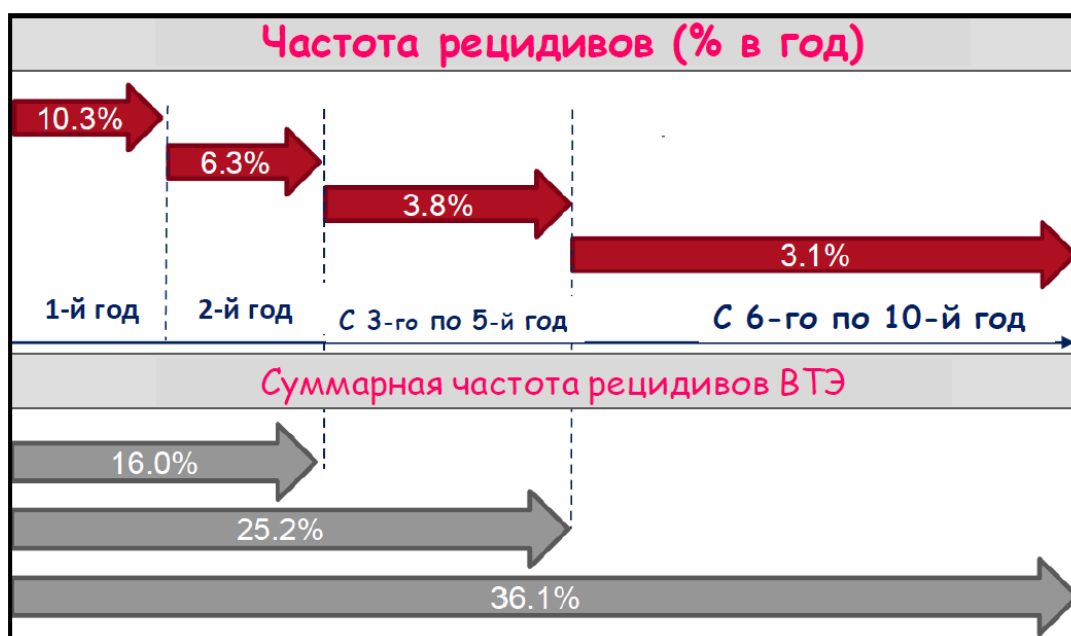
4. Пациенты с одним или несколькими предыдущими эпизодами ВТЭ, т.е. пациенты с опасными протромботическими состояниями, такими, как антифосфолипидный синдром;

5. Пациенты с активным раком

Среди указанных категорий пациенты без определенного ФР, т.е. больные с неспровоцированной ВТЭ, тромбофилией и антифосфолипидным синдромом (АФС), а также с активным раком относятся к группе высокого риска рецидива ВТЭ.

Ожидаемая частота рецидивов у пациентов с неспровоцированной ВТЭ после завершения АКТ по данным мета-анализа 18 клинических исследований представлена на рисунке 13 [81].

Рисунок 13. Ожидаемая частота рецидивов у пациентов с неспровоцированной ВТЭ после завершения АКТ.



Результаты мета-анализа 18 клинических исследований с участием 7515 пациентов с неспровоцированными тромбозами показали (рисунок 13), что после отмены АКТ в течение первых 3 лет риск рецидива венозного тромбоза составляет до 16% и увеличивается со временем, достигая 35% в течение 10 лет. При этом частота рецидива ВТЭ выше у больных с проксимальными венозными тромбозами и у мужчин после отмены АКТ. Следовательно, мужчины с неспровоцированными венозными тромбозами являются важными кандидатами для продленной АКТ [81].

Установлено, что пациенты с обратимыми, но очень опасными факторами после исчезновения обратимого фактора относятся к категории пациентов низкого риска рецидива при длительном наблюдении. В то же время пациенты с наличием идентифицированных ФР относятся к группе высокого риска развития рецидива ВТЭ.

В таблице 11 представлены обратимые и необратимые ФР для развития рецидива ВТЭ в процессе длительного наблюдения [80,82].

Как видно из таблицы 11, пациенты с высоким риском развития ВТЭ в течение короткого периода времени, т.е. больные с обратимыми ФР, такими, как, например, ортопедические операции, травмы, относятся к категории популяции с низким риском ВТЭ в длительном периоде наблюдения с частотой ожидаемого риска < 3% в год. В то же время пациенты с неидентифицированными ФР, а также больные с АФС, активным раком относятся к категории популяции с высоким риском с частотой развития ВТЭ более 8% в год. Эти пациенты должны получать длительную профилактику с помощью пероральных антикоагулянтов. Кроме того, имеется категория пациентов с промежуточным риском от 3-8% в год, которые, возможно, также нуждаются в длительной АКТ для предотвращения рецидива ВТЭ.

Таблица 11. Категоризация факторов риска для развития рецидивирующей ВТЭ

Ожидаемый риск рецидива	Категории факторов риска	Примеры
Низкий (<3% в год)	«Опасные» обратимые ФР, связанные с > 10-кратным увеличением риска для индексного события ВТЭ (vs пациентами без ФР)	<ul style="list-style-type: none"> • Хирургическая операция с общей анестезии > 30 мин • Постельный режим в больнице ≥3 дней • Травма с переломами
Промежуточный (3-8% в год)	Преходящие или обратимые факторы, связанные с увеличением риска до первого индексного события ВТЭ ≤ 10- раз	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция (<30 мин) • Госпитализация в больницу до 3 дней • Эстрогенная терапия/контрацепция • Беременность или послеродовой период • Постельные больные ≥3 дней до госпитализации в результате тяжести состояния • Травма н/к (без перелома) с ограниченной подвижностью пациента ≥3 дней

	Отсутствуют постоянные факторы риска с злокачественными заболеваниями	<ul style="list-style-type: none"> • Травма н/к (без перелома) с ограниченной подвижностью пациента ≥ 3 дней • Длительный перелет • Воспалительное заболевание кишечника • Обострение аутоиммунного заболевания
	Нет идентифицированных ФР	
Высокий ($> 8\%$ в год)		<ul style="list-style-type: none"> • Активный рак • ≥ 1 эпизодов ВТЭ при отсутствии опасного обратимого ФР • Антифосфолипидный синдром

В целом, оценка риска рецидива ВТЭ после перенесенной ТЭЛА при отсутствии основного обратимого фактора риска является сложной проблемой. Помимо указанных в таблице 11 ФР, если пациенты являются носителями некоторых форм наследственной тромбофилии, в частности, наличия дефицита антитромбина III, белка C или белка S, гомозиготной мутации фактора Лейдена или гомозиготной мутации протромбина G20210A, то они являются кандидатами на получение длительной антикоагулянтной терапии после первого эпизода ВТЭ при отсутствии большого обратимого фактора риска. В связи с этим рекомендуется тестирование пациентов на генетическую тромбофилию, а также на АФС, включая определение уровня антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, антител к β – глобулину у пациентов, у которых развитие ВТЭ наблюдается в молодом возрасте (например, <50 лет) и при отсутствии общеизвестных ФР, особенно, когда ВТЭ развивается у пациента сотягощенным семейным анамнезом. В таких случаях определение маркеров антифосфолипидного синдрома может помочь провести определенную коррекцию в выборе режима и дозировки АКТ в течение длительного времени. В то же время в настоящее время не имеется никаких доказательств клинической пользы длительного лечения антикоагулянтами у пациентов с носителями гетерозиготной мутацией фактора V Лейдена или протромбин 20210.

Существуют различные модели прогнозирования рисков развития рецидива ВТЭ у определенных пациентов. Для женщин существует шкала **HERDOO2** (таблица 12) [64], для мужчин - **Vienna** (рисунок 14) [65]. Кроме того имеются другие шкалы, как **DASH** (таблица 13) [85], **DAMOVES** [86], которые учитывают наличие варикозного расширения вен н/к и тромбофилия, шкала Ottawa (таблица 14) [87], учитывающая локализацию рака. Указанные шкалы валидированы экспертами и очень удобны для выделения больных, кому требуется длительная профилактическая терапия.

Шкала HERDOO2 для определения вероятности рецидива ВТЭ валидирована только для женщин. При использовании данной шкалы HERDOO2 риск рецидива ВТЭ считается низким при отсутствии или наличии 1 балла по шкале HERDOO2 (можно прекратить АКТ). Пациентки при наличии ≥ 2 баллов относятся к группе пациентов, которые нуждаются в длительной профилактике. Результаты исследования показали 3%-ную частоту рецидива ВТЭ

в год в группе низкого риска, 8,1% в группе больных, которые прекратили АКТ, 1,6% в группе больных, которые продолжали АКТ.

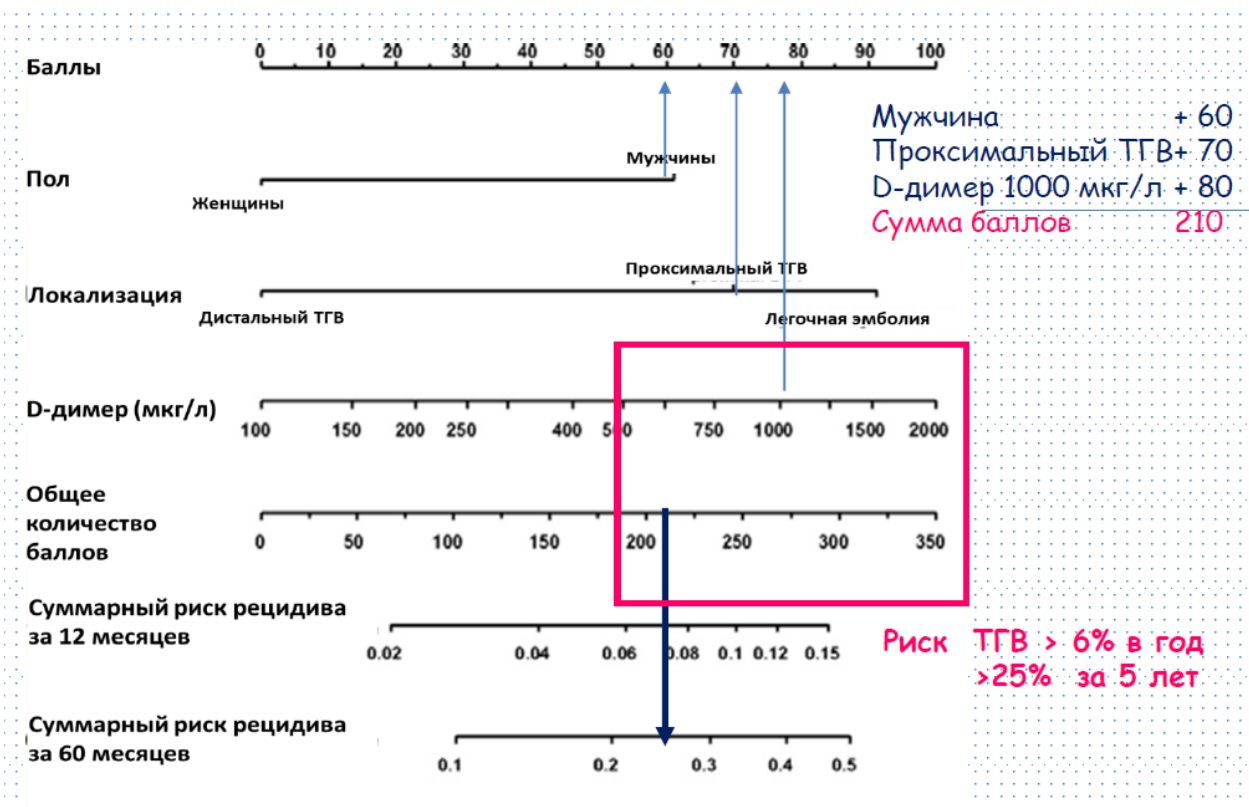
Таблица 12. Шкала HERDOO2 для определения вероятности рецидива ВТЭ у женщин [64].

	Признак	Балла
Н	Гиперпигментация	Всего 1 балл в случае наличия любых указанных критериев
Е	Отек	
Р	Краснота	
Д	Уровень Д-димера ≥ 250 $\mu\text{g/L}$ несмотря на прием антикоагулянтной терапии	1 балл
О	Ожирение с ИМТ (ИМТ >30)	1 балл
О	Пожилой возраст (>65 лет)	1 балл

Согласно шкале **Vienna** (Вена) (см. рисунок 14), каждому признаку, в частности, мужскому полу, локализации процесса, уровню Д-димера, присваивается балл. При этом пациенты с высоким уровнем Д-димера, перенесенной ТЭЛА набирают больше баллов. Полученные баллы при оценке каждого признака суммируются, и получается общий балл. Для оценки суммарного риска рецидива в течение 12 месяцев и 60 месяцев необходимо посмотреть соответствующие линии в цифрах. Например, мужчина с проксимальным ТГВ с уровнем Д-димера 1000 мкг/л набирает 210 баллов. Согласно данной шкале, у пациента риск рецидива ВТЭ в течение 1 года $> 7\%$, в течение 5 лет $>25\%$. При этом допустимым пределом считается риск развития ВТЭ до 2%. Если у пациента риск превышает этот уровень, то данный пациент является кандидатом для длительной АКТ.

Как видно из рисунка, наш пациент относится к категории высокого риска и является кандидатом для длительной АКТ.

Рисунок 14. Шкала Vienna (Вена) для определения вероятности рецидива ВТЭ для мужчин [84]



Шкала DASH (D-dimer Age Sex Hormones) (таблица 13) разработана для оценки вероятности рецидива впервые возникшей ВТЭ и позволяет определить риск рецидива ТГВ или ТЭЛА. Риск развития ВТЭ определяется как низкий (ежегодная частота до 3%), если сумма баллов у пациента составляет от 0 до 1 баллов, или высокий (ежегодная частота около 9%), если сумма баллов более 1 балла. Больным низкого риска не требуется применение АКТ. Важным моментом является определение уровня D-димера через 30 дней после прекращения АКТ.

Таблица 13. Шкала DASH оценки риска рецидива тромбоза глубоких вен или ТЭЛА [85].

Акроним	Фактор риска	Баллы
D	Повышенный уровень D-димера (определяемый через 1 месяц после прекращения применения антикоагулянтов)	+ 2
A	Возраст ≤ 50 лет	+1
S	Мужской пол	+1
H	Прием препаратов половых гормонов во время развития ТГВ (у женщин)	+1
Вероятность рецидива ТГВ и ТЭЛА		
Низкая		≤ 1
Высокая		> 1

Шкала Ottawa (таблица 25) [87] является полезным инструментом для стратификации шестимесячного риска рецидива ВТЭ во время КТ у пациентов с онкологическими заболеваниями у женщин. Шкала Ottawa может точно идентифицировать пациентов с высоким и низким риском рецидивов ВТЭ на фоне онкологического заболевания. Если пациент набирает выше 1 балла, то пациент относится к категории высокого риска развития рецидива ВТЭ, такие пациенты нуждаются в продленной АКТ. Если пациент набирает ниже 1 балла, то подобные пациенты относятся к категории низкого риска [87,88].

Таблица 14. Шкала Ottawa для оценки риска ВТЭ у женщин с онкологическими заболеваниями [87].

Фактор риска	Баллы
Женский пол	+ 1
Локализация рака	
Рак легкого	+1
Рак молочной железы	-1
Стадия рака по TNM, стадия 1	-2
ВТЭ в анамнезе	+1
Вероятность рецидива ТГВ и ТЭЛА	
Низкий	≤ 1
Высокий	> 1

10.9.2. Риск кровотечения, связанного с применением антикоагулянтной терапии

В реальной клинической практике применение антикоагулянтов прекращают, когда врачи видят высокий риск кровотечений, связанных с применением АКТ, который перевешивает риск развития рецидивирующей ВТЭ [89].

В настоящее время установлено, что все пациенты с ВТЭ (ТЭЛА и ТГВ) должны получать антикоагулянтную терапию не менее 3 месяцев. При этом установлено, что если отменить АКТ в течение 3-6 месяцев, то риск развития ВТЭ сопоставим с отменой АКТ с более длительными периодами лечения (например, 12–24 месяцев). Кроме того, известно, что более длительное пероральное лечение антикоагулянтами снижает риск рецидивирующего ВТЭ до 90%, но с увеличением риска кровотечения [89,90].

Данные длительных исследований с продолжительностью 15 лет показали, что ежегодный риск развития больших кровотечений при применении АВК составляет 3%. Мета-анализ больших клинических исследований с использованием ПОАК с продолжительностью АКТ в течение 3-12 месяцев показал снижение на 40% риска больших кровотечений на фоне применения ПОАК в сравнении с использованием АВК. При этом риск кровотечения остается очень высоким в течение первого месяца, затем постепенно снижается со временем и остается стабильным [91].

Основываясь на имеющихся в настоящее время доказательствах, можно выделить факторы риска, способствующие развитию кровотечения. К ним относятся:

1. Пожилой возраст (особенно > 75 лет);
2. Предшествующее кровотечение (особенно, если оно не связано с обратимой или излечимой причиной);

3. Активный рак;
4. Перенесенные инсульты (геморрагический или ишемический);
5. Хроническое заболевание почек или печени;
6. Сопутствующая антитромбоцитарная терапия (которую следует избегать, если это возможно);
7. Другие серьезные острые или хронические заболевания;
8. Плохой контроль за антикоагулянтной терапией.

В настоящее время существуют шкалы оценки риска кровотечений на фоне применения АКТ, которые позволяют идентифицировать пациентов высокого риска кровотечения и принять соответствующие меры профилактики. Шкалы для оценки риска кровотечений представлены в таблице 15.

Таблица 15. Шкалы оценки риска кровотечения у пациентов ВТЭ

Шкалы	Параметры	Балл	Риски кровотечения	Валидация
ORBI [92]	Возраст ≥ 65 л	1	0- низкий 1-2 умеренный 3-4 высокий	Умеренная точность для АВК Для ПОАК нет
	Инсульт в анамнезе	1		
	Кровотечение в анамнезе	1		
	Перенесенный недавно ИМ, ХБП, СД или анемия	1		
RIETE [93]	Возраст ≥ 65 л	1	0- низкий 1-4 умеренный > 4 высокий	
	Недавнее кровотечение	1		
	Рак	1		
	Креатинин 1,2 мг/дл	1,5		
	Анемия	1,5		
	Индексное событие ТГВ и ТЭЛА	1		
VTE- BLEED [94,95]	Активный рак	1,5	0-1: низкий ≥ 2 : высокий	Валидирован для ПОАК в рамках РКИ после начального лечения НМГ
	Мужчины с плохо контролируемой АГ	2		
	Анемия	1		
	Кровотечение в анамнезе	1,5		
	Возраст ≥ 60 л	1,5		
	ХБП (рСКФ 30-60 мл/мин)	1,5		

Риск развития кровотечения у пациентов следует оценивать либо путем тщательного анализа индивидуальных факторов риска или с помощью шкал риска кровотечений в начале лечения антикоагулянтами. Очень важно периодически проводить переоценку риска

кровотечения (например, один раз в год у пациентов с низким риском, и каждые 3 или 6 месяцев у пациентов с умеренным и высоким риском кровотечения). Оценку риска кровотечения должны использовать для выявления факторов риска, которыми можно управлять для снижения риска кровотечения. Оценка риска кровотечения может повлиять на принятие решений по продолжительности, режиму и дозировке АКТ после перенесенной ВТЭ.

10.9.3. Режимы и длительность терапии витамин К-независимыми пероральными антикоагулянтами и другими антитромботическими средствами

Все пациенты с ТГВ и ТЭЛА должны получать АКТ с продолжительностью ≥ 3 месяцев [88,89]. По истечении этого периода времени необходимо учитывать баланс между риском рецидива ВТЭ и кровотечением для выбора кандидатов, кому требуется проведение длительной или продленной антикоагулянтной терапии после перенесенного первого эпизода ВТЭ. Существуют различные валидированные шкалы для оценки риска кровотечения у пациентов, которые получают АВК, однако эти шкалы не изучены у больных, которые получают ПОАКи. Несмотря на большую безопасность ПОАК в сравнении с АВК, длительную терапию с помощью ПОАК нельзя считать безопасной. Результаты III-ей фазы клинических исследований по длительной терапии ВТЭ показали, что частота больших кровотечений может составлять приблизительно 1%, тогда как частота клинически значимых небольших кровотечений может достигать 6%. Следовательно, можно предположить, что частота реальных кровотечений в повседневной клинической практике, возможно, будет значительно выше, чем в условиях клинических исследований [96,97].

Результаты длительной терапии с помощью ПОАК и другими антитромботическими средствами представлены в таблице 16.

Таблица 16. Длительная терапия ПОАК и другими антитромботическими средствами

Препарат	Исследование	Дизайн	Лечение и доза	Эффективность	Большие и клин. знач. кровотечения в активной группе
Дабигатран	RE-SONATE N=1343, из них 33% с ТЭЛА [98]	Превосходство в теч. 6 месяцев	Дабигатран (150 мг 2 раза в сутки) vs плацебо	Снижение риска на 92%	5,3%
	RE-MEDY, N=2856 больных, из них 35% с ТЭЛА [98]	Эффективность не хуже варфарина в теч. 18-36 месяцев	Дабигатран (150 мг 2 раза в сутки) vs Варфарин (МНО 2-3)	Разница в риске 0,38% против АВК	5,6%
Ривароксабан	EINSTEIN Extension N=1196 38% с ТЭЛА	Превосходство в теч. 6-12 месяцев	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки против плацебо	Снижение риска на 82%	6%
	EINSTEIN-Choice n=3365, из них 49% после ТЭЛА [99]	Превосходство в теч. 6-12 месяцев	Ривароксабан 20 мг 1 раз vs Рива 10 мг 1 раз vs плацебо	Снижение риска на 66% в гр 20 мг и на 74% в гр 10 мг	3,3% в группе 20 мг и 2,4% в группе 10 мг
Апиксабан	AMPLIFY Extension n= 2486, из них 35% после ТЭЛА[100]	Превосходство в теч. 6-12 месяцев	Апиксабан 5 мг 2 раза vs Апиксабан 2,5 мг 2 раза vs плацебо	Снижение риска на 80% в гр 5 мг и на 81% в гр 10 мг	4,3% и 3,2%
АСК	WASFASA n= 402,	Превосходство	АСК 100 мг vs	Снижение риска на	1%

	из них 40% после ТЭЛА [121]	> 24 месяцев	плацебо	40%	
АСК	ASPIRE n= 822, из них 30% после ТЭЛА [103]	Превосходство 4 г (27 месяцев)	АСК 100 мг vs плацебо	Снижение риска на 26%	1,7%
Сулодексид	SURVET n= 617, 8% были с ТЭЛА [104]	Превосходство > 24 месяцев	Сулодексид 500 ЛЕД 2 раза vs плацебо	Снижение риска ВТЭ на 51%	0,6%

Как видно из таблицы 16, почти во всех исследованиях, за исключением исследования с Сулодексидом, пациенты с ТЭЛА составили одну треть от всей исследуемой популяции, в то время как оставшиеся две трети составляли больные с проксимальным ТГВ без клинических признаков ТЭЛА. Для включения в продленную АКТ пациенты должны были закончить минимальную терапию антикоагулянтами в течение 3 месяцев.

Результаты двух разных сравнительных исследований дабигатрана с варфарином или плацебо (RE-SONATE и RE-MEDY) в рамках продленной АКТ показали, что эффективность дабигатрана не хуже эффективности варфарина по профилактике подтвержденных рецидивирующих форм ВТЭ с клиническими проявлениями или возможного смертельного исхода в результате ВТЭ. В то же время терапия дабигатраном оказалась более эффективной по сравнению с плацебо для предотвращения клинических рецидивов ВТЭ или смертельных исходов. При этом частота серьезных кровотечений составила 0,9% на фоне приема дабигатрана в сравнении с 1,8% в группе варфарина. С другой стороны, увеличение частоты развития инфаркта миокарда в группе пациентов, получавших дабигатран в сравнении с варфарином в рамках исследований по профилактике инсульта у больных с ФП, несколько останавливает использование дабигатрана, особенно, у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда [98].

Эффективность ривароксабана для продленной АКТ была оценена в двух различных сравнительных с плацебо или аспирином исследованиях EINSTEIN Extension и EINSTEIN-Choice с участием пациентов, которые завершили 6-12 месячную АКТ по поводу уже перенесенного первого эпизода ВТЭ. По данным исследования EINSTEIN Extension, терапия ривароксабаном 20 мг один раз в день позволила снизить частоту рецидивов ВТЭ приблизительно на 80%, но с увеличением частоты больших или клинически значимых и небольших кровотечений на 6 % в сравнении с частотой кровотечения 1,2% в группе плацебо. В то же время результаты другого исследования EINSTEIN-Choice, сравнивавшего две дозировки ривароксабана 20мг и 10 мг 1 раз в день с аспирином 100 мг 1 раз в сутки у 3365 пациентов, показали, что обе дозировки ривароксабана снижают частоту рецидивирующих фатальных или нефатальных ВТЭ на 70% в сравнении с аспирином. При этом не было никакой существенной разницы в частоте больших и клинически значимых кровотечений при применении обеих доз ривароксабана и аспирина [99].

Рандомизированное клиническое исследование AMPLIFY Extension оценивало эффективность двух дозировок апиксабана 2,5 или 5 мг два раза в день в сравнении с плацебо через 6-12 месяцев начальной АКТ. Результаты исследования показали, что обе дозы апиксабана снижают частоту клинических рецидивов ВТЭ или смертность от любой причины в сравнении с плацебо без каких-либо опасений по поводу увеличения частоты кровотечений. Отсутствие увеличения частоты кровотечения, по мнению основного исследователя, связано с исключением на основании анализа истории болезни и результатов лабораторных анализов пациентов высокого риска кровотечения. При этом исключение пациентов с высоким риском кровотечения должно быть правилом для продленной АКТ с помощью ПОАК, а также АВК. Таким образом,

исключение пациентов с высоким риском кровотечения для продленной АКТ следует принимать во внимание во время отбора пациентов для длительной АКТ в одном из вышеуказанных режимов АКТ [100].

Результаты рандомизированного открытого исследования у пациентов с тройным положительным антифосфолипидным синдромом (с положительными результатами на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к b 2-гликопротеинуI), которые относятся к группе высокого риска развития ВТЭ, показали, что использование ПОАК (ривароксабана) сопровождается увеличением частоты ВТЭ осложнений и развитием серьезных кровотечений в сравнении с варфарином [101].

Таким образом, в настоящее время ПОАК не должны использоваться для лечения ВТЭ у пациентов с АФС. У больных с АФС препаратами выбора для лечения ВТЭ являются АВК.

В двух исследованиях WASFASA и ASPIRE с участием 1224 пациентов была использована терапия аспирином для профилактики эпизодов ВТЭ после прекращения стандартной АКТ пероральными антикоагулянтами. Результаты указанных исследований показали снижение риска рецидива ВТЭ на 30-35% по сравнению с плацебо. [102,103] В то же время результаты EINSTEIN-Choice продемонстрировали превосходство АКТ над терапией аспирином для вторичной профилактики рецидива ВТЭ. Следовательно, для продленной терапии АКТ является препаратом выбора, в то же время в случае отказа пациентов от применения АКТ терапия аспирином может быть альтернативой для профилактики ВТЭ в группе с риском тромбозов.

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SURVET оценивалась эффективность сулодексида в дозе 500 ЛЕД 2 раза в сутки для профилактики рецидива у 615 пациентов с первым эпизодом ВТЭ без идентифицируемых факторов риска, которые завершили предварительное 3-12 месячное лечение пероральными антикоагулянтами. Результаты исследования показали, что Сулодексид снижает риск рецидива приблизительно на 50% без явного увеличения количества кровотечений. При этом в данном исследовании доля пациентов с перенесенным ТЭЛА, как первого проявления ВТЭ, составляла около 8% [104].

Таким образом, анализируя полученные данные по АКТ после перенесенного первого эпизода ВТЭ: ТГВ и ТЭЛА, можно сделать следующие выводы:

- **Какие пациенты с ВТЭ: ТГВ и ТЭЛА должны получить АКТ в течение 3 месяцев?**
 - Пациенты с ВТЭ: ТГВ и ТЭЛА с большими транзиторными и обратимыми факторами риска могут прекратить АКТ по истечении 3-месячного курса лечения в случае полного выздоровления (клиническое и по данным КУЗИ)
- **Каким пациентам с ВТЭ требуется продленная АКТ после минимального 3-месячного курса лечения?**
 - Пероральная АКТ с неопределенной длительностью требуется пациентам с рецидивирующей ВТЭ (пациенты, по крайней мере, с одним эпизодом ТЭЛА или ТГВ, не связанным с большими транзиторными или обратимыми факторами риска)
 - Пероральная АКТ с АВК на неопределенный срок требуется пациентам с антифосфолипидным синдромом
- **Каким пациентам необходимо рассмотреть продленную АКТ после 3-месячного лечения?**
 - Продленную пероральную АКТ с неопределенной длительностью необходимо рассмотреть у больных с первым эпизодом ТЭЛА с низкими транзиторными или обратимыми факторами риска

- Длительную пероральную АКТ с неопределенной длительностью необходимо рассмотреть у больных с первым эпизодом ТЭЛА на фоне необратимого фактора риска

- Длительную пероральную АКТ с неопределенной длительностью необходимо рассмотреть у больных с первым эпизодом ТЭЛА на фоне постоянного фактора риска, другого, чем антифосфолипидный синдром

- **Какие дозы ПОАК необходимо использовать для продленной АКТ ?**

- В случае применения продленной АКТ после перенесенного ТГВ или ТЭЛА не на фоне рака необходимо рассмотреть использование сниженной дозы ПОАК - апиксабан 2,5 мг 2 раза или ривароксабан 10 мг 1 раз после 6-месячного применения терапевтической дозы АКТ

- **Возможна ли продленная терапия с помощью альтернативных антитромботических средств?**

- Если пациент отказывается принимать или не может переносить любые формы ПОАК, возможно рассмотреть применение Сулодексиды для длительной профилактики ВТЭ

- **Какие требуются наблюдения на фоне приема АКТ?**

- У больных, которые получают длительную АКТ, необходимо регулярно оценивать переносимость, приверженность, функции печени и почек и риск кровотечения

10.9.4. Ведение больных с ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА) на фоне онкологических заболеваний

В настоящее время известны результаты пяти РКИ, которые проводили сравнительную оценку эффективности НМГ с терапией НМГ + АВК в рамках традиционной терапевтической стратегии «**оверлап**» (когда АКТ начинается с совместного назначения гепарина или НМГ и АВК, и по мере достижения целевого уровня МНО пациент продолжает лечение только с помощью пероральных АВК) у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами [105-109]. Результаты этих исследований показали значительное снижение частоты рецидивов ВТЭ без увеличения риска кровотечений на фоне применения НМГ в сравнении с традиционной терапией НМГ + АВК [107]. В то же время результаты недавнего исследования по длительному применению тинзапарина не показали статистическую разницу в снижении рецидивов ВТЭ в сравнении с традиционной терапией АВК. При этом оказалось, что общая частота рецидивов ВТЭ в контрольной группе была ниже в сравнении с подобными пациентами, которые наблюдались ранее. Подобный результат авторы исследования объясняют включением пациентов с более низким канцер-специфическим риском развития ВТЭ [105]. В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что НМГ снижают риск рецидива ВТЭ на 40% с развитием риска серьезных кровотечений, по крайней мере, сопоставимым с риском развития кровотечения на фоне использования АВК [110]. Следовательно, НМГ являются золотым стандартом лечения ВТЭ у онкологических пациентов. В то же время лечение НМГ требует больших финансовых затрат и несет определенные неудобства для пациентов, связанные с ежедневными инъекциями. Кроме того, абсолютная частота рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов на фоне применения НМГ остается высокой и составляет 7-9% в сравнении с пациентами без онкологических заболеваний, у которых на фоне традиционной терапии частота рецидивов составляет 1,5-3%.

В связи с вышеуказанными неудобствами НМГ полагают, что ПОАКи могут сделать лечение ВТЭ более легким и удобным для пациентов с онкологическими заболеваниями благодаря их удобному пероральному применению в стационарных условиях, оптимальному режиму дозирования и их меньшей стоимости по сравнению с НМГ. В то же время в рамках III-фазы РКИ с использованием ПОАК для лечения ВТЭ доля больных с ВТЭ на фоне онкологических заболеваний составила всего лишь 3-9%. В связи с этим очень сложно делать

какие-либо выводы об эффективности ПОАК для длительной профилактики ВТЭ у онкологических больных [34,35,98]. Имеются результаты рандомизированного открытого исследования по сравнительной оценке эффективности эдоксабана и НМГ (дальтепарина) для вторичной профилактики ВТЭ у 1050 пациентов с онкологическим тромбозом, в основном, у больных с клиническими появлениями и бессимптомной формой ТЭЛА. При этом эдоксабан в дозе 60 мг один раз в день, а также в сниженной дозе 30 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, низкой массой тела или у пациентов, которые нуждались в использовании сильных ингибиторов гликопротеина-Р, использовали после 5-дневного начального применения НМГ. Продолжительность терапии составила ≥ 6 месяцев. Результаты данного исследования показали, что применение эдоксабана не уступает по эффективности далтепарину в предотвращении рецидивов ВТЭ, а также в развитии больших кровотечений в течение 12 месяцев после рандомизации. Тем не менее частота больших кровотечений в группе пациентов на эдоксабане составила 6,9% в сравнении с 4% кровотечения в группе дальтепарина, преимущественно, за счет увеличения частоты кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с онкологической патологией, которые случайным образом оказались в группе эдоксабана [111]. Сходные результаты были получены в рандомизированном открытом пилотном сравнительном исследовании ривароксабана с дальтепаринном у 406 пациентов с ВТЭ на фоне онкологической патологии, среди которых у 58% больных имела место метастатическая форма заболевания [112]. Результаты исследования показали достоверное снижение риска рецидива ВТЭ в группе пациентов на фоне применения ривароксабана по сравнению с группой НМГ. Кумулятивная частота развития серьезных кровотечений в течение 6 месяцев, главным образом, желудочно-кишечной локализации составила 6% в группе ривароксабана и 4% в группе дальтепарина. При этом клинически значимые кровотечения в группе ривароксабана составили 13% в сравнении с 4% в группе дальтепарина. [112].

Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных, которые описывались выше, можно сделать следующее заключение по применению АКТ у пациентов с ВТЭ на фоне онкологических заболеваний.

- **Всем пациентам с ВТЭ: ТГВ и ТЭЛА на фоне рака, особенно, рака желудочно-кишечного тракта следует использовать НМГ в течение ≥ 3 -6 месяцев.**

- **Как альтернативу применению НМГ по весу необходимо рассмотреть применение эдоксабана или ривароксабана в случае низкого риска желудочно-кишечного кровотечения**

Данное заявление также относится к пациентам, у которых применение пероральных препаратов невозможно из-за проблем с приемом или абсорбцией лекарственных препаратов, а также к пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Во всех остальных случаях, особенно, у пациентов с низким риском кровотечения, а также без онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта выбор между НМГ и эдоксабаном или ривароксабаном остается на усмотрение врача и предпочтения пациента. В связи с высоким риском рецидива ВТЭ у онкологических пациентов данная категория больных должна получать продленную АКТ, т.е. на неопределенно длительный срок после первого эпизода ВТЭ. Хотя имеющиеся данные на настоящий момент весьма ограничены, можно предполагать, что после излечения рака возможно снижение риска рецидива ВТЭ, и в таких случаях можно прекратить АКТ. Однако определение случая вылеченного рака остается не совсем понятной. В таких случаях важным является вопрос оценки риска рецидива тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями. В настоящее время предложена шкала (таблица 17) для прогнозирования риска

рецидива ВТЭ, которая уже применялась более, чем у 1000 пациентов. Данная шкала очень похожа на шкалу Ottawa для оценки риска ВТЭ у женщин с онкологическими заболеваниями, но с некоторыми изменениями [87].

Таблица 17. Шкала для прогнозирования риска рецидива ВТЭ у онкологических пациентов [87].

Фактор риска	Баллы
Женский пол	+ 1
Локализация рака	
Рак легкого	+1
Рак молочной железы	-1
Стадия рака по TNM, стадия I или II	-1
ВТЭ в анамнезе	+1
Вероятность рецидива ТГВ и ТЭЛА	
Низкая	≤ 1
Высокая	> 1

Согласно данной шкале, пациенты с оценкой ≤ 0 относятся к группе низкого риска ($\leq 4,5\%$), а пациенты с баллами ≥ 1 относятся к категории высокого риска ($\geq 19\%$) развития рецидива ВТЭ в течение первых 6 месяцев. После первых 3-6 месяцев продленная АКТ возможна путем дальнейшего применения НМГ или перехода на прием ПОАК.

В настоящее время имеются результаты двух когортных исследований по оценке безопасности длительного лечения ВТЭ на фоне онкологического заболевания с помощью НМГ (≤ 12 месяцев) [113,114]. В обоих исследованиях частота кровотечений была выше в течение первых месяцев, а затем достигла уровня плато и оставалась неизменной в течение 6-месячного лечения.

При отсутствии убедительных доказательств в настоящее время решение о длительности лечения с помощью НМГ или переходе на АВК или ПОАК должно приниматься в индивидуальном порядке после оценки результата противоопухолевой терапии, риска возможного рецидива ВТЭ, с одной стороны, риска кровотечения, с другой стороны, и предпочтения пациента. При этом важным моментом является периодическая обязательная переоценка соотношения риска и пользы применения длительной терапии с помощью антикоагулянтов. В разделе, посвященном проблеме вторичной профилактики ВТЭ с помощью использования венозного фильтра, уже упоминалось о том, что имплантация кава-фильтра показана только в случае абсолютного противопоказания к применению АКТ, в частности, только в случае активного кровотечения или очень высокого риска кровотечения у пациентов с ВТЭ. Кроме того, в случае имплантации венозного фильтра пациентам с высоким риском кровотечения, АКТ необходимо начинать как можно раньше после достижения безопасного периода в развитии кровотечения в связи с тем, что риск развития рецидива ВТЭ без АКТ очень высокий, особенно, у пациентов с онкологическими заболеваниями. В настоящее время нет никаких доказательств, подтверждающих использование венозных фильтров в качестве дополнительного метода профилактики к проводимой АКТ у больных раком. Некоторые исследования констатируют факт о том, что у части пациентов с ВТЭ в случае отсутствия подтвержденных факторов риска развивается рак в течение первого года после постановки диагноза [115]. Эти предположения указывают на необходимость проведения полного клинического обследования пациентов с целью поиска скрытых форм онкологических

заболеваний, особенно, у больных после первого эпизода ВТЭ путем тщательного сбора анамнеза, физикального обследования, оценки результатов лабораторных и инструментальных обследований, включая рентгенографию грудной клетки, если рентгенологические исследования грудной клетки не проводились в ходе обследования [116-118]. При этом нет необходимости проведения компьютерных обследований органов брюшной полости, так как результаты дорогих визуализационных методов обследования не дают лучшие диагностические результаты при выявлении скрытых форм рака по сравнению с общепринятыми методами обследованиями.

В случае развития ТЭЛА у пациентов ТГВ с онкологическими заболеваниями независимо от калибра пораженных артерий необходимо использовать лечебно-диагностическую тактику, как у пациента с обычной острой формой ТЭЛА.

При этом у больных с ТЭЛА на фоне рака необходимо рассмотреть применение продолжительной АКТ – от 6 месяцев до неопределенного периода времени до полного излечения онкологической патологии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 10 «Лечение»

Вопрос 1. Применение какого антикоагулянта является препаратом выбора у пациента с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) НМГ
- В) Фондапаринукс
- С) ПОАКи
- Д) Варфарин
- Е) НФГ

Вопрос 2. С применения каких антикоагулянтов необходимо начать лечение ТЭЛА со стабильной гемодинамикой?

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) НМГ
- В) Фондапаринукс
- С) ПОАКи
- Д) Варфарин
- Е) НФГ

Вопрос 3. В настоящее время существуют следующие схемы лечения ТГВ и ТЭЛА: Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Оверлап, ПОАКи и Монотерапия варфарином
- В) Монотерапия ПОАК, НМГ и Фондапаринукс и Варфарин
- С) ПОАК, установка кава-фильтра и терапия варфарином
- Д) Оверлап, Схема перевод и монотерапия ПОАК
- Е) Схема перевод, монотерапия варфарином, монотерия ПОАК

Вопрос 4. Какой минимальный срок антикоагулянтной терапии при ТГВ и ТЭЛА? Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) 10 дней
- В) 21 день
- С) 1 месяц
- Д) 2 месяца
- Е) 3 месяца

**Вопрос 5. Какие фазы лечения ТГВ и ТЭЛА существуют в настоящее время?
Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.**

- А) Инициация, Длительная, Комбинированная
- В) Поддерживающая, Продленная, Начальная
- С) Начальная, Продленная
- Д) Поддерживающая и Продленная
- Е) Инициация, Поддерживающая, Продленная

Вопрос 6. Каким пациентам показана ТЛТ при ТЭЛА?

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) Всем пациентам с ТЭЛА независимо от уровня риска
- В) Больным со стабильной гемодинамикой, но с тахикардией
- С) Больным с ТЭЛА старше 75 лет
- Д) Пациентам с нестабильной гемодинамикой
- Е) В случае перехода пациента с промежуточного в промежуточно-высокий риск с нарастанием тахикардии, снижением АД и сатурации кислорода.

Вопрос 7. Какой антикоагулянт является средством выбора для лечения тромбоза у больных с АФС?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Антагонисты витамина К, ПОАК (все)
- В) ПОАК (ингибиторы II -фактора)
- С) ПОАК (ингибиторы Ха -фактора)
- Д) НМГ
- Е) АВК

Вопрос 8. Какой антикоагулянт является средством выбора для лечения тромбоза у больных с онкологическими заболеваниями в течение 6 мес с момента установления клинического диагноза?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный

- А) Антагонисты витамина К, ПОАК
- В) ПОАК (Дабигатран)
- С) ПОАК (Апиксабан, Бетриксабан, Ривароксабан, Эдоксабан)
- Д) НМГ
- Е) АВК

Вопрос 9. Какие пациенты из нижеперечисленных относятся к группе высокого риска рецидива ВТЭ?

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) Больные после эндопротезирования

- В) Больные после большой травмы
- С) Больные с АФС
- Д) Больные с активным раком
- Е) Пациенты с ≥ 1 эпизодом ВТЭ при отсутствии опасного обратимого ФР

Вопрос 10. С помощью какой шкалы оценивается риск рецидива тромбоза у мужчин с неспровоцированным тромбозом?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) шкала HERDOO2
- В) шкала DASH
- С) шкала DAMOVES
- Д) шкала Vienna
- Е) шкала HAS-BLED

Литература

1. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998;97:1946-1951.
2. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. Eur J Emerg Med 2017;24:230-232.
3. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E et al.. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? Am J Emerg Med 2013;31:463.e1-2.
4. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. Blood 09;113:3911-3917.
5. Capellier G, Jacques T, Balvay P et al Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. Intensive Care Med 1997;23:1089-1092.
6. Szold O, Khoury W, Biderman P/et al Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. Lung 2006;184:1-5.
7. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, et al Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. Respir Care 2012;57:444-448.
8. Corsi F, Lebreton G, Brechot N et al . Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care 2017;21:76.
9. Weinberg A, Tapon VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal
10. membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. Semin Respir Crit Care Med 2017;38:66-72.
11. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP et al . Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. Heart Lung 2017;46:106-109.
12. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series. Perfusion 2016;31:54-59.
13. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. Perfusion 2015;30:611-616.
14. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. Eur Heart J 2018;39:4196-4204.

15. Shokr M, Rashed A, Mostafa A, et al Impella RP support and catheter-directed thrombolysis to treat right ventricular failure caused by pulmonary embolism in 2 patients. *Tex Heart Inst J* 2018;45:182-185.
16. Bhatia KN, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V. The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90:516-520.
17. Murray, D., Jacques L., Perret, T., Best, C. (1937) *Surgery*, 2, 163.
18. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism A controlled trail . *Lancet* 1960; 18:1309-1312
19. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): supplementary data *European Heart Journal* (2019) 00, 1-19 doi:10.1093/eurheartj/ehz405
20. Raschke RA, Reilly BM James R. JR et al The Weight-based Heparin Dosing Nomogram Compared with a "Standard Care" Nomogram A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-881.
21. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, T et al Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44: 994-1002.
22. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD001100.
23. Stein PD, Hull RD, Matta F et al Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009; 122:919-930.
24. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106:3049-3054.
25. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187-205.
26. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a linician update. *Circulation* 2011;124:2554-2559.
27. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, et al. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2018;121:879-887.
28. Mearns ES, White CM, Kohn CG et al Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J* 2014;12:14.
29. Garcia DA, Witt DM, Hylek E et al Anticoagulation Forum. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother* 2008;42:979-988.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
31. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ.et al C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
32. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B. et al Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
33. Buller HR, Prins MH, Lensin AW.et al Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297

34. Agnelli G, Buller HR, Cohen A .et al Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
35. Buller HR, Decousus H, Grosso MA et al . Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
36. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J et al, Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352
37. BlondonM., Bounameaux H. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism One Regimen May Not Fit All *Circulation*. 2015;132:1856-1859.DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.115.019310
38. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu
39. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39:4208-4218.
40. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-511.
41. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-526.
42. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM et al Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459-468.
43. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411
44. Sharifi, M Bay, C., Skrocki, L et al Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis (from MOPETT trial). *Amer J Cardiol* 2013;111:273-277
45. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC et al Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-1050
46. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, et al Catheter directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:821-829.
47. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH et al Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:179-189.
48. Bajaj NS, Kalra R, Arora P et al Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016;225:128-139.
49. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, lowdose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1382-1392.
50. Tapson VF, 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;11:1401-1410.

51. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M. et al Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155: 1095-1106 e2.
52. Mismetti, P, Loparte S, O.Pellerin O. et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313 (16): 1627-1635
53. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-422.
54. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-415.
55. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2005;19:179–202
56. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci* 2005;330:82–87.
57. Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients. *Radiology* 1993;188: 851–856.
58. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62:17–24.
59. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR et al Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-1597.
60. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S et al Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:299-308.
61. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1522-1530.e3.
62. Torbicki A, Galie N, Covezzoli, A et al on behalf of the ICOPER Study Group Right Heart Thrombi in Pulmonary Embolism Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245–51.
63. Koć M, Kostrubiec M, Elikowsk W et al for the RiHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry *Eur Respir J* 2016; 47: 869–875 DOI: 10.1183/13993003.00819-2015
64. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989; 118: 569–573.
65. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi. *Int J Cardiol.* 2005; 99:381-388.
66. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002; 121:806-814
67. Barrios D, Chavant J, Jiminez D, et al. Treatment of right heart thrombi associated with acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2017;130(5):588-595.
68. Cameron J, Peter F, Stafford E.G at al Right Heart Thrombus: Recognition, Diagnosis and Management *J Am Coli CardioI* 1985;5:1239-43
69. Beregi JP, Aumegeat V, Loubeyre C, et al. Right atrial thrombi: percutaneous mechanical thrombectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1997; 20:142-145.

70. Davies RP, Harding J, Hassam R. Percutaneous retrieval of a right atrioventricular embolus. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1998; 21:433-435.
71. Sugraliyev A, Aktayeva Sh, Tanbayeva G et al. A rare case of deep vein and right atrial thrombosis in a patient with chronic heart failure and pulmonary embolism. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2020; 90:1142:28-32.
72. den Exter PL, Zondag W, Klok FA et al . Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule With or Without NT proBNP Testing in Patients With Acute Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
73. Otero R, Uresandi F, Jimenez D et al A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e1-e5.
74. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *Eur Heart J* 2019;40:911-913.
75. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C. et al Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
76. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
77. Agnelli G, Prandoni P, Becattini Cet al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
78. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ et al Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.
79. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al . A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907;Erratum *N Engl J Med* 1999;341:298].
80. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
81. Faizan Khan F, Rahman A, Carrier M et al Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2019 Jul 24;366:l4363. doi: 10.1136/bmj.l4363.
82. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC et al Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1480-1483
83. Rodger MA., Le Gal G., Anderson DR et al Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study *BMJ*. 2017 Mar 17;356:j1065. doi: 10.1136/bmj.j1065
84. Marcucci M, Iorio F., Douketis J D. et al Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data, ‡*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 775–781 DOI: 10.1111/jth.12871
85. Tosetto A. et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J.Thrombosis Haemostasis*. 2012; 10(6):1019–1025.

86. Franco Moreno AI, Garcia Navarro MJ, Ortiz Sanchez J, et al A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med* 2016;29:59-64.
87. Astruc N, Ianotto JC, Metges JP et al. External validation of the modified Ottawa score for risk stratification of recurrent cancer-associated thrombosis. *Eur J Intern Med* 2016;36:e11-e12.
88. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126:448-454.
89. Blondon M., Bounameaux H. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism One Regimen May Not Fit All *Circulation*. 2015;132:1856-1859.DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.115.019310
90. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J et al, Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352
91. Ray W A., Chun C P., Murray K.T. et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding *JAMA*. 2018; 320(21):2221-2230. doi:10.1001/jama.2018.17242
92. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-99.
93. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R et al RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
94. Klok FA, Hosel V, Clemens A et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016;48:1369-1376.
95. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:1164-1170.
96. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:565-75.
97. Ray W A., Chun C P., Murray K.T. et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding *JAMA*. 2018; 320(21):2221-2230. doi:10.1001/jama.2018.17242
98. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718
99. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.
100. Agnelli G, Buller HR, Cohen A. et al AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
101. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-1371.
102. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-1987.
103. Becattini C, Agnelli G, Schenone A. et al Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967.

- 104.Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G/ et al SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2015;132:1891-7.
- 105.Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G et al Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-686.
106. Deitcher SR, Kessler CM, Merli et al.. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-396.
- 107.Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
- 108.Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-1735.
- 109.Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072.
- 110.Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C et al Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-589.
- 111.Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
- 112.Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al 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;36:2017-2023.
- 113.Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T et al Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-96.
- 114.Francis CW, Kessler CM, et al/ Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015;13: 1028-1035.
- 115.van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;167:410-417.
- 116.Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S et al Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.
- 117.Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e452-e466.
- 118.Mandal_a M, Falanga A, Roila F; .ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:vi85-vi92.

ГЛАВА 11. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

11.1 Эпидемиология и факторы риска ВТЭ во время беременности

ТЭЛА является ведущей причиной материнской смертности, связанной с беременностью, в развитых странах с высокими доходами [1,2]. Например, в Англии и Ирландии тромбозы глубоких вен и ТЭЛА являлись наиболее частой причиной материнской смертности в течение трех лет (2013–2015 гг.), что составляло 1,13 случая смертности на 100 000 родов (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrace-uk>) [3]. Риск венозных тромбозов выше во время беременности по сравнению с небеременными соответствующего возраста и, увеличиваясь в течение беременности, достигает своего пика в послеродовом периоде [4]. Исходно риск, связанный с беременностью, увеличивается при наличии дополнительных факторов риска ВТЭ, таких как экстракорпоральное оплодотворение, ожирение и коморбидные состояния, как мертворождение, преэклампсия, послеродовое кровотечение и кесарево сечение [5].

11.2. Диагноз ТЭЛА во время беременности

11.2.1. Шкалы оценки клинической вероятности и уровень D-димера

Диагностика ТЭЛА во время беременности может быть сложной, так как симптомы заболевания нередко совпадают с некоторыми ощущениями во время нормальной беременности. Общая распространенность подтвержденных случаев согласно данным эпидемиологических исследований колеблется в пределах от 2 до 7%, в то же время частота даже единичных случаев смертности во время беременности вызывает широкий общественный резонанс [5-8]. Уровень D-димера непрерывно увеличивается во время беременности [9,10]. При этом увеличение D-димера, превышающее верхнюю границу нормы, позволяющее «исключить» ВТЭ, встречается у четверти беременных женщин в третьем триместре беременности. [10]. Шкалы клинической вероятности и диагностические уровни D-димера не были валидированы в рамках клинических исследований по ТЭЛА во время беременности. В то же время результаты многонационального проспективного исследования с участием 441 беременной женщины, которые обращались в отделение неотложной помощи с подозрением на ТЭЛА по клиническим проявлениям, показали надежность диагностической стратегии, основанной на оценке клинической вероятности, измерении уровня D-димера, КУЗИ и мультidetекторной КТЛА. Результаты данного исследования показали, что использование стратегии, основанной на оценке клинической вероятности с помощью уже валидированных диагностических шкал у небеременных пациенток, позволяет надежно исключить диагноз ТЭЛА во время беременности [8,11]. Следовательно, диагностический процесс ТЭЛА во время беременности такой же, как у небеременных, как ранее мы обсуждали в соответствующей главе по диагностике.

11.2.2. Диагностический алгоритм и методы визуализации ТЭЛА во время беременности

Алгоритм обследования при подозрении на ТЭЛА у женщин во время беременности и в течение 6 недель после родов представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Диагностическая и начальная лечебная тактика при подозрении на ТЭЛА во время беременности и в течение 6 недель после родов [12].



НМГ –низкомолекулярные гепарины;ТГВ – тромбоз глубоких вен; КУЗИ-компрессионная ультрасонография; X-ray-рентгенография легких мКТЛА- мультidetекторная компьютерно-томографическая легочная ангиография

Для верификации клинического ТЭЛА вовремя следует использовать современные методы визуализации с низкой лучевой нагрузкой для плода и матери, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. Ожидаемые дозы радиации во время диагностического исследования ТЭЛА согласно различным данным

Методы диагностики	Ожидаемое облучение для плода (mGy)*	Ожидаемое облучение ткани молочной железы матери (mGy)*
Рентгенологическое исследование	<0.01	<0.1
Перфузионное сканирование легких с технецием 99 м, меченым альбумином Низкой дозе : ~40 MBq	0.02–0.20	0.16–0.5
Высокой дозе : ~200 MBq	0.20–0.60	1.2

Вентиляционное сканирование легких	0.10–0.30	<0.01
Мультidetекторная КТЛА	0.05–0.5	3–10

*mGy = мГр; MBq = МБк. В этом разделе доза радиации представлена в мГр, чтобы показать облучение одного органа или плода при использовании различных методов диагностики.

При использовании современных аппаратов вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и мультidetекторной КТЛА дозы облучения для плода значительно ниже порога облучения (т.е. 50–100 mSv), которое привело бы к развитию осложнений как со стороны матери, так и плода. На раннем этапе применения сообщалось, что мультidetекторная КТЛА легких вызывает сильное облучение молочной железы, однако в настоящее время применяются новые приборы мультidetекторной КТЛА, которые используют низкие дозы облучения 3–4 mGy [13-14]. В приборах современного поколения снижен анатомический охват сканирования, уменьшена доза облучения в киловольтах с использованием итеративных реконструктивных методов, а также используются меньшие дозы контраста для визуализации во время мультidetекторной КТЛА [15-16]. Поэтому современные методы мультidetекторной КТЛА подвергают ткани молочной железы матери средним дозам облучения - до 3 - 4 mGy/мГр (Таблица 1). Риск развития онкологических заболеваний у матери при использовании современных приборов КТЛА очень незначителен [13-17].

Нормальные результаты перфузионной сцинтиграфии и отрицательные показатели КТЛА позволяют исключить ТЭЛА во время беременности. Сложности возникают при получении неубедительных данных, что возможно в 4 - 33% случаев, особенно, на поздней стадии беременности. Результаты последних исследований с участием более 15 миллиона пациентов показали аналогическую частоту неадекватных или неопределенных изображений на КТЛА и сцинтиграфии легких. В таких случаях при выборе изначального метода визуализации необходимо опираться на возможности клиники и опыт врачей клиники. Использование вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии оказывает низкое радиационное излучение и является предпочтительным методом визуализационной диагностики ТЭЛА во время беременности. Однако необходимо проводить дополнительные исследования для оценки безопасности перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии до его широкого внедрения у данной популяции пациентов и включения в международные алгоритмы диагностики ТЭЛА во время беременности. Что касается МРТ для диагностики ТЭЛА во время беременности, то в настоящее время отсутствуют данные по влиянию контраста гадолиния на плод. В то же время у небеременных пациентов при МРТ часто получают неадекватные и недиагностические изображения с высоким уровнем неубедительных результатов сканирования [18,19]. Следовательно, применение этого метода для диагностики или исключения ТЭЛА во время беременности не может быть рекомендовано в настоящее время. Проведения легочной ангиографии, которая сопровождается более высоким радиационным воздействием на плод (2,2 -3,7 mSv), следует избегать во время беременности [14-20].

Гипердиагностика ТЭЛА является очень сложной проблемой, которая может иметь серьезные последствия на протяжении последующей жизни женщины и беременности, включая риск кровотечения во время родов, отказ от использования контрацептивных препаратов, необходимость проведения профилактики тромбозов во время будущей беременности. Поэтому важно избегать гипердиагностики, с одной стороны, но, с другой стороны, нельзя пропустить ТЭЛА во время беременности [1, 13-20].

11.3. Лечение ТЭЛА во время беременности

НМГ являются препаратами выбора для лечения ТГВ и ТЭЛА во время беременности [21-25]. НМГ не проникают через плаценту, в отличие от АВК и ПОАК, следовательно, не создают определенного риска кровотечения у плода и не оказывают тератогенного действия на плод. Кроме того, использование НФГ также безопасно во время беременности, однако НМГ обладают более предсказуемыми фармакокинетическими свойствами, а также благоприятным профилем безопасности. Доза НМГ для лечения ВТЭ во время беременности обычно такая же, как доза для лечения ВТЭ у небеременных пациентов с частотой применения 2 раза или 1 раз из расчета веса пациента на ранней стадии беременности [21-25] (см. таблицу 14 в разделе 7.2.1).

Для большинства пациентов, получающих НМГ для лечения ВТЭ во время беременности, остается неясным вопрос определения в плазме активности анти-Ха для изменения дозировки НМГ, что может быть полезным в клинической практике [26, 27]. Однако необходимо помнить следующие важные моменты до определения активности анти-Ха :

1. НМГ имеет предсказуемый фармакокинетический профиль [21,23,26].
2. Отсутствуют данные об оптимальных уровнях активности анти-Ха фактора свертывания крови [27,28].
3. Метод определения активности анти-Ха фактора имеет определенные ограничения [28].
4. В настоящее время нет достоверных данных о клинической пользе и вреде частых корректировок дозы НМГ в зависимости от веса во время беременности [21,23,26].

Таким образом, мониторинг активности анти-Ха фактора свертывания крови, возможно, потребуется в определенных обстоятельствах высокого риска, в частности, при рецидивирующих формах ВТЭ, почечной недостаточности и чрезмерной избыточной массе тела пациента. Данная позиция основана на убедительных данных предсказуемости фармакокинетического профиля НМГ, отсутствии четких данных об оптимальном уровне антиактивированного Ха фактора свертывания и технических ограничениях метода определения уровня Ха фактора [26-28] .

Установлено, что широкое использование НФГ сопровождалось развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и снижением костной массы (Galambosi et al) [29]. В связи с этим возникает вопрос о возможности развития вышеуказанных нежелательных реакций на фоне применения НМГ. Имеются результаты наблюдательного когортного исследования с участием 152 женщин, из которых 92 пациентки получали длительную терапию НМГ во время беременности. Изучение минеральной плотности костной ткани проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника в течение 4–7 лет после последних родов. Результаты исследования после корректировки факторов, которые могли изменить результаты исследования, показали отсутствие отрицательного изменения минеральной плотности костной ткани у женщин, которые принимали НМГ в сравнении с контрольной группой. В группе получавших НМГ не было отмечено развития остеопороза и переломов костей, связанных с применением НМГ [29].

В случае аллергических реакций на фоне применения НМГ необходимо рассмотреть применение фондапаринукса. В настоящее время отсутствуют результаты хорошо контролируемых клинических исследований фондапаринукса для лечения тромбозов у беременных женщин. В то же время имеются положительные результаты нескольких небольших наблюдательных исследований по использованию фондапаринукса во время беременности. В одном исследовании с наибольшим числом беременных (65 пациентов), кому применяли фондапаринукс, были получены положительные результаты. В то же время исследователи отмечают минимальное проникновение фондапаринукса через

трансплацентарный барьер, что требует дальнейшего изучения возможности риска развития врожденных пороков у плода. Фондапаринукс является синтетическим селективным ингибитором активности Ха фактора после его связи с АТШ [30].

АВК проникают через плаценту и вызывают выраженную эмбриопатию при его использовании в течение первого триместра. Применение АВК в третьем триместре может привести к возникновению кровоизлияния у плода и новорожденного, а также к развитию преждевременной отслойки плаценты. Применение варфарина может привести к развитию аномалии со стороны центральной нервной системы плода на протяжении всей беременности. НОАК противопоказаны беременным пациентам [31,32].

Ведение родов требует особого внимания. Частота спинальной гематомы после регионарной анестезии у беременных на фоне проводимой антикоагулянтной терапии остается неизвестной. Поэтому важно определить дату **планового родоразрешения** беременных, которые получают полную терапевтическую дозу антикоагулянтной терапии НМГ с вовлечением мультидисциплинарной команды, чтобы избежать риска развития самопроизвольных родов. В случае применения регионарной анестезии (т.е. введение иглы в эпидуральное пространство) для женщины, получающей терапевтические дозы НМГ, необходимо прекратить введение НМГ за более, чем 24 часа до времени предполагаемой процедуры эпидуральной анестезии (при условиях нормальной функции почек и учета оценки риска в случае избыточной массы тела) [32,33].

В определенных ситуациях высокого риска, например, у пациентов с недавней ТЭЛА, можно перевести этих пациентов с НМГ на НФГ за более, чем за ≥ 36 часов до предполагаемого срока родов. При этом необходимо прекратить введение НФГ за 4-6 часов до предполагаемого срока родоразрешения. Проведение регионарной анестезии необходимо проводить при условии нормального показателя активированного частичного тромбопластинового времени (т. е. АЧТВ должно быть в пределах нормы) [32-34].

Что касается начала антикоагулянтной терапии НМГ в послеродовом периоде, то время начала АКТ зависит от метода родоразрешения, баланса риска развития тромботических осложнений, риска развития кровотечения и коллегиального решения мультидисциплинарной команды. Нельзя использовать НМГ в течение, как минимум, ≥ 4 часов после удаления эпидурального катетера. Решение о сроках и дозе НМГ должно приниматься с учетом травматизации во время проведения эпидуральной анестезии, а также риска развития тромботических состояний [33-35]. Например, можно рассмотреть применение временной профилактической дозы НМГ в послеоперационном периоде (после кесарева сечения) после оценки риска один раз, по крайней мере, минимум через 4 часа с момента удаления эпидурального катетера, затем с интервалом $\geq 8-12$ часов ввести следующую профилактическую дозу с последующим переходом на терапевтическую дозу. Рекомендуется тесное сотрудничество между врачом-акушером, анестезиологом и лечащим врачом. Антикоагулянтное лечение должно проводиться с минимальным сроком лечения ≥ 6 недель после родов с минимальным общим сроком продолжительности антикоагулянтной терапии в течение 3 месяцев. Во время кормления можно использовать НМГ и АВК. Не рекомендуется использование НОАК кормящим матерям [21,32-36].

ТЭЛА очень высокого риска во время беременности – редкое, но потенциально жизнеопасное событие. В настоящее время имеется детальный анализ результатов лечения 127 случаев ТЭЛА высокого риска с тяжелыми формами во время беременности (со сроком до 6 недель после родов, которые были пролечены с помощью тромболитической терапии, тромбэктомии и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В данный анализ были

включены пациенты высокого и промежуточного риска, среди которых 23% были беременные пациенты, которые пережили остановку сердца. Частота выживаемости больных с ТЭЛА во беременности составила 94% и 86% после проведения ТЛТ и хирургической тромбэктомии соответственно с учетом погрешности внесенных данных. При этом после проведения тромболизиса у 18% во время беременности и у 58% больных в послеродовом периоде отмечалось развитие больших кровотечений. Частота гибели плода отмечалась в 12% и 20% случаев после проведения тромболизиса и тромбэктомии соответственно. Полученные данные указывают на нецелесообразность проведения тромболитической терапии в перипартальном периоде, за исключением случаев ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой с высоким риском для жизни матери [21,32-36].

НФГ является антикоагулянтом выбора в острый период ТЭЛА высокого риска. Показания для имплантации кава-фильтров в нижнюю полую вену не отличаются от существующих показаний для использования кава-фильтров в общей популяции пациентов. В настоящее время имеется ограниченный опыт использования кава-фильтров, в то же время отмечается увеличение риска при имплантации фильтра во время беременности [21,32-36].

Лечение ТГВ и ТЭЛА низкого риска практически не отличается. Поэтому ниже приводится клинический пример менеджмента пациентки с установленным диагнозом тромбоз глубоких вен во время беременности на фоне тромбофилии.

Больная **СДН 29 лет** находилась на стационарном лечении с 18.04. по 26.04.2019 г

С диагнозом Тромбофилия: Гомозиготная мутация протромбина. Спровоцированный правосторонний илеофemorальный тромбоз. Беременность 11-12 недель.

Пациентка поступила в клинику с жалобами на отечность и боли в правой нижней конечности.

Из анамнеза: У пациентки сутки назад появились сильные боли распирающего характера по ходу вен правой ноги. Пациентка самостоятельно обратилась к гинекологу, у которой наблюдалась по поводу данной беременности, и был установлен диагноз: Острый флотирующий тромбоз правой наружной подвздошной вены. Пациентка по экстренным показаниям была госпитализирована в отделение сосудистой хирургии по месту жительства 17.04.2019 и начата терапия низкомолекулярным гепарином в терапевтической дозе. 18.04.2019 пациентке было предложено оперативное лечение - **имплантация кава-фильтра и прерывание беременности** в связи с проксимальной локализацией тромбоза, от чего пациентка категорически отказалась, так как она не могла в течение длительного периода времени иметь беременность. Родственники пациентки обратились за консультативной помощью к зав.кафедрой внутренних болезней КазНМУ им.Асфендиярова С.Д., который рекомендовал сохранить беременность, продолжить консервативное лечение и исключил необходимость имплантации кава-фильтра. Зав. кафедрой консультируется с Председателем Рабочей группы по тромбозам Европейского общества по тромбозам, который полностью поддерживает лечебную тактику, предложенную зав.кафедрой ВБ КазНМУ. В то же время родственники пациентки параллельно консультируются с клиникой г.Вены (Австрия), где пациентка наблюдалась с 2012 года с диагнозом «Тромбофилия: гомозиготная мутация протромбина. Посттромботический синдром», Коллеги из Вены также были полностью согласны с мнением зав.кафедрой ВБ КазНМУ. В связи с полярностью мнений специалистов отделения сосудистой хирургии и кафедры ВБ КазНМУ пациентка была переведена в больницу, где располагается кафедра внутренних болезней Казахского медицинского университета им С.Д. Асфендиярова для дальнейшего лечения.

Сопутствующие заболевания: В 2011 году перенесла тромбоз глубоких вен левой нижней конечности после ушиба мягких тканей. В 2012 году пациентка была обследована и установлен

диагноз «Врожденная тромбофилия: гомозиготная мутация **20210G** гена **протромбина**. Нарушение фолатного обмена». Аллергическая реакция на левомецетин в виде отека Квинке.

Гинекологический анамнез: Беременностей 5; роды 1 в 2015 году крупным плодом 5170 грамм; в 2016 году внематочная беременность, в 2018 году замершая беременность в сроке 4-5 недель, в 2018г замершая беременность в сроке 4-5 недель.

Данные объективного осмотра: Рост 174 см. Вес 70 кг. ИМТ 23,1. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, эмоции ровные. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледной окраски. Отмечались отеки на нижних конечностях. Костно-мышечная система развита правильно, видимой деформации нет. Движения в суставах в полном объеме. Молочные железы на момент осмотра без патологии. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны ясные, ритм правильный, ЧСС 70 в мин, границы сердца в пределах нормы. АД 120/80 мм.рт.ст. Пульс 70 в мин. Температура тела 36,0 С. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул не нарушен. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные данные:

Микрореакция от 18.04.2019г: отрицательная

Группа крови и резус фактор из выписного эпикриза от 14.09.2016г A(II) вторая Rh(+) положительный

Анализ крови развернутый (венозная кровь) от 19.04.2019: №30008723 WBC - лейкоциты $10.37 \cdot 10^9$ литр, RBC - эритроциты $4.14 \cdot 10^{12}$ литр, HGB - гемоглобин 12.7 г/дл, HCT - гематокрит 38.2 %, PLT - тромбоциты $230 \cdot 10^9$ литр, NEUT - нейтрофилы - 73.3 %, LYMPH - лимфоциты -18.7 %, MONO - моноциты -5.9 %, EO – эозинофилы- 1.7 %, BASO – базофилы - 0.4 %, СОЭ по Вестергрену 66 мм/ч

Анализ крови от 17.04.2019: Д-димер- 6206 ng/ml

Биохимия от 18.04.2019г: Общий белок 68 г/л, Креатинин 51 мкмоль/л, Билирубин общий 13,6 мкмоль/л, АЛТ 120 ед/л, АСТ 41 ед/л, мочевина 3,3 ммоль/л, Кальций 2,38 ммоль/л, Калий 4,2 ммоль/л, Натрий 140 ммоль/л, глюкоза 5,2ммоль/л, холестерин 4,6ммоль/л, амилаза общая 31ед/л.

Вирусные гепатиты (венозная кровь) от 19.04.2019: №50004029 Anti-HCV 0.065 отр COI, HBsAg 0.321 отр COI

Коагулограмма (Исследование системы Гемостаза) (венозная кровь) от 18.04.2019: №9 АПТВ 26 сек, Протромбиновый индекс 97 %, Фибриноген А 4.8 г/л, Тромбиновое время 14 сек, РФМК 14,0 , МНО 1.03 , Протромбиновое время 16.3 сек

Общий анализ мочи от 19.04.2019: №30007803 Количество 150 мл, Соли - , Лейкоциты 6-7 в поле зрения, Плоский эпителий 3-4 в п/з, GLU-глюкоза отр, PRO-Белок отр, рН-кислотность 5,0.

ЭКГ от 19.04.2019г Заключение: ритм синусовый, тахикардия с ЧСС 100 уд. в мин., вертикальное положение эл. оси сердца.

Генетические маркеры от 21.05.2018: Фолатный цикл - положительный, Тромбофилия Протромбин Фак. - положительно, Тромбофилия Фибриноген Факт - положительно, Тромбофилия Интегрин $\alpha 2$ (DNA)-положительно, Тромбофилия Серпаин-положительно, Фолатный цикл (B12зависимая)-положительно, Фолатный цикл(метионин син.) положительно.

УЗИ Протокол 1 триместр беременности Дата: 19.04.2019: В полости матки визуализируется одно плодное яйцо правильной формы. СВД 81 мм, соответствует 12-13 неделям. КТР 78 мм, Сердцебиение: (+), ритмичное, ЧСС 153уд в мин. Видимых ВПР плода не

выявлено. Преимущественная локализация плаценты по передней стенке. Нижний край хориона на уровне внутреннего зева. Структура хориона- множественные гипоэхогенные включения (лакуны). Особенности строения стенок матки: без особенностей. Шейка матки 4,6 х 3,7 см, цервикальный канал закрыт. Правая внутренняя подвздошная вена на всем протяжении расширена, внутрипросветно определяются структуры смешанной эхоплотности, кровоток определяется местами единичными локусами.

Заключение: Беременность 12-13 недель. Краевое предлежание плаценты. Тромбоз внутренней правой подвздошной вены.

УЗИ органов малого таза от 19.04.2019г.: Вид исследования: трансабдоминально. В полости матки визуализируется одно яйцо правильной формы. КТР 78 мм, соответствует неделям и менструальному сроку беременности. Сердцебиение: (+), ритмичное, ЧСС 153 уд. в мин. **Заключение Беременность 12-13 недель. Краевое предлежание плаценты.**

Ультразвуковое исследование (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки) от 24.04.2019:

Печень правая доля высота 12,8 см, левая доля высота 7,2 см, Контуры печени ровные Эхоструктура однородная Эхоплотность нормальная Внутрипеченочные желчные протоки не расширены Портальная вена 1,0 см

Желчный пузырь: Размеры 7,9х2,2 см Стенка пузыря 0,3 см В полости пузыря конкрементов нет. Общий желчный проток 0,3 см

Поджелудочная железа Размеры головки 19х19 мм (N18 -26 мм), тела 12 мм (N6 - 16 мм), хвост 20 мм (N16 – 20 мм). Контуры железы ровные. Эхоструктура однородная.

Эхоплотность нормальная Вирсунгов проток не расширен. Селезеночная вена 0,6 см.

Селезенка 9,8х4,0 см Площадь селезенки 35,0 кв.см (N не более 40 кв.см.) Контуры селезенки ровные. Эхоструктура однородна. Эхоплотность нормальная.

Почки расположены на обычном уровне, подвижность сохранена. Правая почка размером 11,3х4,0 см. Толщина паренхимы 1,6 см. Чашечно-лоханочная система чашки 0,4-0,5 см. Левая почка размером 11,5х5,4 см. Толщина паренхимы 1,7 см. Чашечно-лоханочная система чашки 0,4-0,5 см. Дополнительные особенности по УЗИ

Заключение: Хронический холецистит.

Цветовое доплеровское картирование и импульсная доплерометрия сосудов нижних конечностей от 19.04.2019:

Артерии проходимы, стенки артерий не утолщены. Комплекс интима-медиа в ОБА 0,8 мм. Внутрипросветные изменения не выявлены.

Вены поверхностные на бедре и голени справа и слева проходимы, не расширены, стенки вен утолщены, клапанный аппарат состоятелен, компрессия полная. Внутрипросветные изменения: справа в илеофemorальном сегменте на протяжении 6,5 см определяются гетерогенные неоднородные массы, слева в средней трети бедра в ГБВ на протяжении 3,5см неравномерно утолщены стенки ГБВ ПТФС. Справа ГБВ 0,7 см на всем протяжении заполнена неоднородными массами, частично компрессируется, при ЦДК не окрашивается, ПКВ компрессируется, при ЦДК окрашивается

Заключение: Острый тромбоз в илеофemorальном сегменте и глубокой бедренной вене справа.

Цветовое доплеровское картирование и импульсная доплерометрия сосудов нижних конечностей от 24.04.2019:

Артерии проходимы, стенки артерий не изменены. Комплекс интима-медиа в ОБА 0,8 мм. Внутрипросветные изменения не выявлены. Вены глубокие и поверхностные на бедре и голени

справа частично проходимы, слева проходимы, глубокие вены справа расширены на голени и подколенной вены (ПКВ) (венозный сладж), стенки вен не изменены, клапанный аппарат справа не оценен, слева состоятелен. Внутрипросветные изменения: справа в глубокой бедренной вене (ГБВ) с переходом в подвздошный сегмент, на всем протяжении расширенной, определяются фиксированные структуры смешанной экзогенности, не компрессируются кровотоком не определяется, притоки большой подкожной вены (БПВ) на протяжении 2,0-2,5 см с внутрипросветными неоднородными структурами, не расширены, внутренняя подвздошная вена проходима. Слева в ГБВ в верхней трети бедра и на уровне сафено-фemorального соустья пристеночно определяются линейные структуры умеренно повышенной экзогенности, компрессия неполная, кровотоком определяется.

Заключение: Илео-фemorальный тромбоз справа. Признаки посттромбофлебитического синдрома (ПТФС) глубокой бедренной вены слева. Нарушений гемодинамики в артериях нижних конечностей не выявлено.

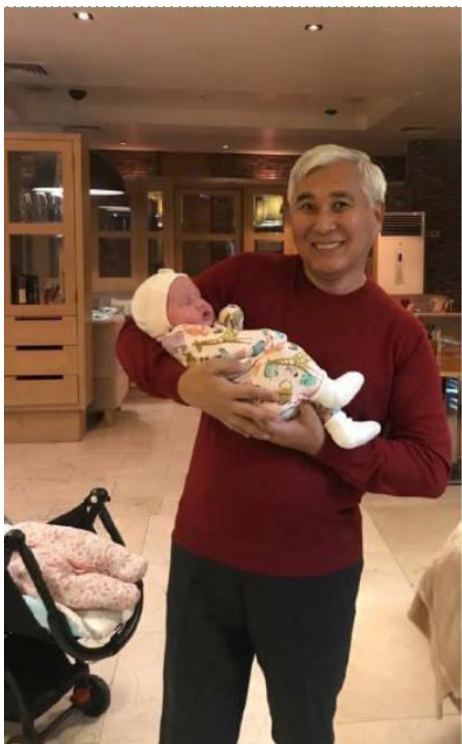
Установлен клинический диагноз: I 82.8 Эмболия и тромбоз других уточненных вен (Илеофemorальный флеботромбоз глубоких вен правой н/к. ПТФС левой н/к в стадии полной реканализации. Тромбофилия. Гомозиготная мутация 20210G гена протромбина. Беременность 12-13 недель

Пациентка в клинике получала следующую терапию:

1. Лечебная доза НМГ надропарина кальция, рассчитанная на вес пациентки в дозе 7600 МЕ анти-Ха/0,8 мл 2 раза в сутки подкожно
2. Компрессионный трикотаж 1 степени сжатия вначале, затем переход на 2 степень компрессии
3. Медицинский персонал предупредили об опасности проведения частых в/в инфузий и других инвазивных вмешательств, которые могли бы привести к усилению тромбоза.
4. УЗ - контроль в течение 10 дней с момента госпитализации пациентки в больницу.

Пациентке было проведено повторное КУЗИ на 4 сутки, при котором не отмечено увеличения размера тромбоза. После уменьшения болевого и отека синдромов нижних конечностей пациентка через 10 дней была выписана домой на амбулаторное лечение с УЗИ контролем через каждые 4-6 недель. На фоне терапии с помощью лечебной дозы надропарина кальция по весу у пациентки отметилась положительная динамика. Пациентка в сроке 34 недель улетела в Вену, где за 10 дней до планируемой даты родов было проведено плановое родоразрешение. Пациентка самостоятельно родила девочку и вернулась в Алматы.

Девочка представлена на рисунке 2.



Таким образом, данный клинический пример показывает необходимость приведения Казахстанского протокола по ведению пациентов с тромбозами во время беременности в соответствие с международными рекомендациями лечения тромбоза во время беременности. При этом важно специалистам хирургического профиля, в частности, сосудистым хирургам внимательно изучить последние международные рекомендации по лечению венозных тромбозов во время беременности. Кроме того, возможно, требуется изменение подхода со стороны МЗ РК, смены контролирующего подхода на профессиональную медицинскую с учетом существующих международных рекомендаций.

Ниже на рисунке 3 (а, б, в, г) представлены фотографии нескольких детей, рожденных от мам, у которых тромбоз глубоких вен диагностировался во время беременности в течение последних лет. Во всех этих случаях лечение терапевтическими дозами низкомолекулярных гепаринов привело к полному излечению тромбоза глубоких вен и рождению здоровых детей. Если бы эти пациентки во время беременности лечились согласно рекомендациям некоторых сосудистых хирургов в нашей стране, которые рекомендуют прерывать беременность, имплантировать кава-фильтры, то рождение этих прекрасных детей было бы невозможно. Кроме того, хотелось бы отметить, что среди представленных ниже женщин одну беременную с перенесенным спровоцированным тромбозом акушер-гинекологи не брали на учет и требовали прерывания беременности. В нашем случае ведение этих женщин согласно существующим международным рекомендациям привело к рождению здоровых детей, радости материнства, счастья семей, которые так ждали этих детей. Несомненно это самая лучшая награда для врачей и больницы, которые занимались ведением этих пациенток во время беременности и, конечно, после родов.

Рисунок 3 а



Рисунок 3 а



Рисунок 3 в



Рисунок 3 г



11.4. Важность создания мультидисциплинарной команды сердца для ведения пациентов с ВТЭ во время беременности

Мультидисциплинарная команда сердца должна сотрудничать в планировании и ведении дородового, пери- и послеродового периода женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе, пациентов с ТЭЛА. Все члены мультидисциплинарной команды должны иметь клинический опыт в диагностике и лечении ТГВ и ТЭЛА во время беременности и в послеродовом периоде. Желательно иметь письменное согласованное мнение всех специалистов по ведению пациентов во время беременности и в послеродовом периоде [37].

На какие важные моменты необходимо обратить в случая подозрения на ТЭЛА во время беременности и в послеродовом периоде ?

При подозрении на ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде необходимо использовать валидированные диагностические методы установления клинического диагноза.

Для исключения диагноза ТЭЛА во время беременности и в послеродовом необходимо оценить уровень D-димера и определить клиническую вероятность с помощью утвержденных шкал клинической вероятности ТЭЛА.

У больных с клиническим подозрением на ТЭЛА, особенно, при наличии симптомов ТГВ необходимо рассмотреть проведение КУС во избежание ненужного радиационного облучения во время рентгенологических методов обследования.

Необходимо провести перфузионную сцинтиграфию и мультidetекторную КТЛА (в низкой радиационной дозе) для исключения ТЭЛА у беременных женщин. При этом мультidetекторная КТЛА должна быть диагностической стратегией первой линии в случае патологических изменений при рентгенографии легких.

В случае патологических изменений при рентгенографии и недоступности сцинтиграфии легких необходимо провести мультidetекторную КТ ангиографию легких.

Для большинства беременных пациентов с ТЭЛА без кардиогенного шока и со стабильной гемодинамикой является эффективным использование лечебной дозировки НМГ согласно инструкции к применению препарата.

Необходимо провести тромболитическую терапию или тромбэктомию у беременных женщин с ТЭЛА высокого риска, т.е. с признаками шока и гемодинамической нестабильностью.

Нежелательно внедрение иглы в спинномозговое или эпидуральное пространство, если не прошло 24 часов с момента введения последней терапевтической дозы НМГ.

Нежелательно введение НМГ в течение 4 часов после удаления эпидурального катетера.

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (апиксабана, дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана) противопоказано во время беременности и в послеродовом периоде.

11.5. Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) очень редкое заболевание, которое возникает во время беременности или сразу после родов. ЭОВ является основной причиной материнской смертности (смерть, которая наступает только в результате беременности, а не в результате

ранее существовавшего хронического заболевания) в странах с высоким уровнем дохода жизни [38]. Диагностика ЭОВ очень сложная, ЭОВ устанавливается методом клинического исключения остальных вероятных диагнозов. Увеличение осведомленности о вероятности ЭОВ позволяет уменьшить время для установления диагноза, и в этих случаях интенсивная поддерживающая терапия играет важную решающую роль. Обычно ЭОВ характеризуется быстрым развитием необъяснимой внезапной сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточности, часто сопровождающейся развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания во время беременности [39] или сразу после родов [40,41]. Согласно опубликованным данным, заболеваемость составляет приблизительно 2–7 на 100 000 беременных, с частотой смертности 0,5–6 случаев смерти на 100 000 родов [41-43]. Число зарегистрированных случаев смерти варьирует, что отражает проблемы, возникающие при установлении правильного диагноза ЭОВ. По данным ретроспективных анализов из США, Канады и Англии, уровень смертности в результате ЭОВ составляет 13%-19%.[38-41].

Последние данные литературы позволяют предполагать, что такие факторы риска, как уже существующие кардиологические, цереброваскулярные болезни и заболевания почек, предлежание плаценты, многоводие, мертворождение, хориоамнионит, артериальная гипертензия, инструментальные роды и кесарево сечение, могут способствовать развитию ЭОВ. Лечение ЭОВ, в основном, поддерживающее, складывающееся из оказания качественной неотложной помощи путем своевременного установления диагноза и идентификации нарушений гемостаза с немедленным лечением кровотечений и коагулопатии. Повышение знаний врачей должно быть неотъемлемой частью обучающего процесса врачей с помощью составленных алгоритмов оказания экстренной помощи в случае подозрения на ЭОВ [38-41].

В случае развития необъяснимой остановки сердца, длительной гипотензии или ухудшения дыхания у беременной или после родов, особенно, если указанные симптомы сопровождаются развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания, следует рассмотреть высокую вероятность эмболии околоплодными водами

11.6. Вопросы профилактики ВТЭ у женщин до и после родов

Риск венозных тромбозов выше во время беременности в сравнении с небеременными соответствующего возраста и, увеличиваясь в течение беременности, достигает своего пика в послеродовом периоде.

Вопросы профилактики ВТЭ - достаточно большая тема и требуют написания отдельных рекомендаций с учетом степени риска и профиля пациента. Принимая во внимание детальное описание вопроса диагностики и лечения ВТЭ во время беременности в предыдущем разделе было решено в краткой форме представить вопросы профилактики ВТЭ во время беременности. Согласно рекомендациям Американской коллегии грудных специалистов 2012 года, все женщины разделены на три категории в зависимости от необходимости проведения профилактики. К первой группе относятся женщины, которые нуждаются в профилактике ВТЭ в течение всей беременности и после родов. К ним относятся беременные женщины, у кого был хотя бы один эпизод ВТЭ или спровоцированный ТГВ на фоне пероральных контрацептивов, женщины с рецидивирующей ВТЭ в анамнезе и с гомозиготной мутацией Лейдена или протромбина с положительным семейным анамнезом ВТЭ. Ко второй группе относятся женщины, которые нуждаются в проведении только профилактики ВТЭ после родов. Это женщины с одним эпизодом ВТЭ в анамнезе, не связанным с применением гормональных препаратов, женщины с наследственной тромбофилией и положительным семейным анамнезом, женщины с гомозиготной мутацией Лейдена или протромбина без

положительного семейного анамнеза ВТЭ. И, наконец, группа женщин, которые не требуют проведения профилактики во время беременности и после родов. К этой группе относятся все женщины, даже с положительным семейным анамнезом, а также женщины с гетерогенной мутацией мутацией Лейдена или протромбина без положительного семейного анамнеза ВТЭ [21,32].

Более подробная информация представлена в таблице 2.

Таблица 2. Профилактика ВТЭ при беременности

Профилактика до и после родов	Профилактика после родов в теч 6 нед *	Нет необходимости в профилактике *
Женщины, у кого был хотя бы один эпизод ВТЭ или спровоцированный ТГВ на фоне пероральных контрацептивов	Женщины с одним эпизодом ВТЭ в анамнезе, не связанным с гормональными транзиторными ФР	Общая популяция
Женщины с рецидивирующей ВТЭ в анамнезе	Женщины с наследственной тромбофилией и положительным семейным анамнезом# ВТЭ	Женщины с положительным семейным анамнезом# ВТЭ
Женщины с гомозиготной мутацией Лейдена или протромбина с положительным семейным анамнезом ВТЭ#	Женщины с гомозиготной мутацией Лейдена или протромбина без положительного семейного анамнеза ВТЭ#	Женщины с гетерозиготной мутацией Лейдена или протромбина без положительного семейного анамнеза ВТЭ #

Положительный семейный анамнез – наличие тромбозов у родственников первой степени, т.е. у отца или матери беременной.

*За исключением женщин, которые могут быть отнесены в группу более агрессивной профилактической стратегии в таблице

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 11 «Тромбоэмболия во время беременности»

Вопрос 1. Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

А) ТЭЛА - основная причина материнской смертности в результате патологии сердечно-сосудистой системы.

В) ТЭЛА - ведущая причина смертности новорожденных.

С) ТЭЛА - ведущая причина смертности у беременных с АГ.

Д) ТЭЛА - основная причина смертности от сердечной недостаточности во время беременность.

Е) ТЭЛА является ведущей причиной материнской смертности, связанной с беременностью, даже в развитых странах с высокими доходами.

Вопрос 2. Какой из нижеперечисленных методов визуализации является методом выбора для диагностики ТЭЛА из-за низкой лучевой нагрузки во время беременности?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Рентгенография легких
- В) Мультидетекторная КТЛА
- С) ЭхоКГ
- Д) УЗИ плевральных полостей
- Е) Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Вопрос 3. Антикоагулянтная терапия выбора для лечения ТГВ и ТЭЛА во время беременности:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Антагонисты витамина К, ПОАК
- В) ПОАК
- С) Ривароксабан
- Д) НМГ
- Е) АВК

Вопрос 4. В случае диагностики ТГВ и ТЭЛА у беременной требуется следующая тактика:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Применение антикоагулянтной терапии с помощью НМГ в терапевтической дозе после оценки рСКФ со сроком на 3 месяца, продолжение беременности
- В) Требуется срочное прерывание беременности и имплантация кава-фильтра
- С) Имплантация кава-фильтра и продолжение беременности
- Д) Прерывание беременности, применение реополиглюкина
- Е) Применение ПОАК или варфарина до родов

Вопрос 5. В случае диагностики ТЭЛА высокого риска какая терапевтическая тактика оправдана при сроке беременности 30 недель?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) Применение начальной антикоагулянтной терапии с помощью НФГ и ТЛТ
- В) Требуется срочное прерывание беременности и имплантация кава-фильтра
- С) Имплантация кава-фильтра и применение НМГ, фондапаринукса
- Д) Прерывание беременности, применение реополиглюкина, допамина
- Е) Срочное родоразрешение и использование НМГ

Вопрос 6. Выберите правильное показание для имплантации кава-фильтра во время беременности:

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) Наличие флотирующего тромбоза глубоких вен
- В) Наличие анемии легкой степени
- С) Абсолютное противопоказание для применения антикоагулянтной терапии
- Д) Наличие пролонгированного тромбоза вен н/к

Е) Показания к имплантации кава-фильтра во время беременности такие же, как у небеременных

Литература

1. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1302-1309.
2. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
3. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H. et al Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
4. Sultan AA, West J, Grainge MJ et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ* 2016;355:i6253.
5. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A et al Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest* 2018;153:152- 160.
6. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG et al Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011053.
7. Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: Five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med* 2016;15
8. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-773.
9. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS et al Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015;122:395-400.
10. Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:983-987.
11. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM et al Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-1149.
12. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951.
13. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA et al Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2017;151:S86-S91.
14. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-196.
15. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E et al. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol* 2017;86:184-189.
16. Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy-validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol* 2015;22:651-656.
17. Siegel Y, Kuker R, Banks J, Danton G. CT pulmonary angiogram quality comparison between early and later pregnancy. *Emerg Radiol* 2017;24:635_640.

18. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A. et al Performance of Low-Dose Perfusion Scintigraphy and CT Pulmonary Angiography for Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Chest* 2018; 153:152-160.
19. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A et al Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med* 2014;55:1273-80.
20. Astani SA, Davis LC, Harkness BA. et al Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2014;35:704-11.
21. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW et al ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
22. Romualdi E, Dentali F, Rancan E. et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;11:270-81.
23. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S. et al VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-e736S.
24. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
25. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N et al . Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:689-692.
26. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133:19-34.
27. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2:547-550.
28. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol* 2005;128:593-601.
29. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, et al Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016;143:122-126.
30. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914-1915.4
31. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, et al Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1673-1676.
32. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
33. Leffert L, Butwick A, Carvalho B et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126:928-944.
34. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM et al Prolonged low-molecular weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016;143:122-6.
35. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H et al European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.

36. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H. et al. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *JThromb Haemost* 2017;15:1942-1950
37. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951.
38. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ et al . Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG* 2016;123:100-9.
39. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Pacheco LD, Saade G, Hankins GD et al Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B16-24.
40. Clark SL, Romero R, Dildy GA et al . Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:408-12.
41. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:793-8.
42. McDonnell N, Knight M, Peek MJ, Ellwood D, Homer CS, McLintock C, Vaughan G, Pollock W,
43. Li Z, Javid N, Sullivan E et al. Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (AMOSS). Amniotic fluid embolism: an Australian-New Zealand population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:352.

ГЛАВА 12. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

12.1 Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий и методы профилактики

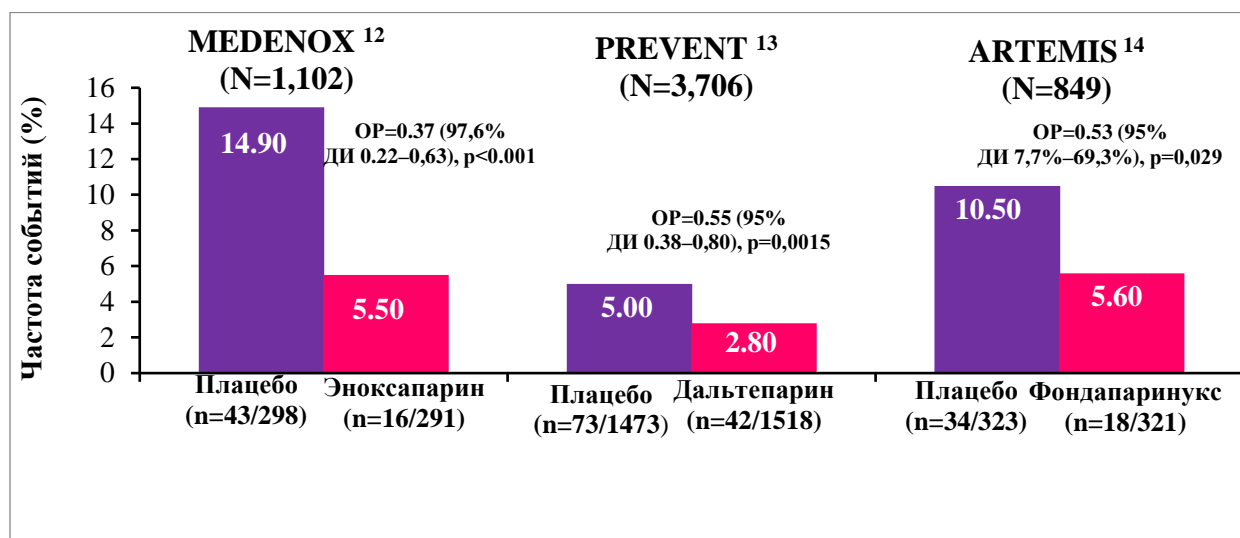
Тромбоэмболию легочной артерии называют основной причиной смертности среди госпитализированных пациентов, которую можно предотвратить, поэтому важной задачей является разработка стратегии, направленной на предупреждение развития венозных тромбозов для обеспечения безопасного пребывания пациентов на стационарном лечении [1]. Дело в том, что различные медицинские вмешательства, такие как хирургические операции, включая ортопедические и онкологические вмешательства, установление периферических и центральных венозных катетеров, а также соблюдение строгого постельного режима из-за тяжести состояния во время пребывания пациентов в стационаре являются основными факторами риска развития ВТЭ не только на госпитальном этапе лечения, а также после выписки из стационара [2-6]. Установлено, что у пациентов с тяжелыми терапевтическими заболеваниями, такими как декомпенсация ХСН, инсульт, обострения ХОБЛ, риск развития венозного тромбоза сохраняется в течение 90 дней, достигая пика развития ВТЭ к 50–60 дню с момента индексного события заболевания. При этом частота развития ВТЭ во время стационарного пребывания составляет 10–26%, в то время, как до 80% венозных тромбозов развивается после выписки из стационара, из них в 40% случаев тромботические осложнения диагностируются после выписки из стационара в течение 40 дней [7-9]. Поэтому требуется во время стационарного лечения оценка риска развития венозных тромбозов, которые связаны с наличием специфических ФР, тяжести заболевания, наличия онкопатологии, перенесенного ранее тромбоза, проведение профилактических мер с использованием фармакологической или механической профилактики и, как минимум, 90-дневное постстационарное активное наблюдение с целью ранней диагностики и при необходимости своевременного лечения венозного тромбоза [10-11].

12.2 Подходы к профилактике венозной тромбоэмболии

Есть два основных способа снизить бремя ВТЭ. Первый — это ранняя диагностика ВТЭ путем обследования пациентов до и после операционного вмешательства, во время стационарного лечения тяжелых терапевтических пациентов с целью профилактики последствий венозного тромбоза в рамках вторичной профилактики ВТЭ осложнений. При этом ранняя диагностика ВТЭ позволяет остановить прогрессирование тромботического процесса, снизить смертность в результате острой ВТЭ. Кроме того, в случае установленного диагноза 5-летнее наблюдение за пациентами с венозными тромбозами позволяет снизить последствия посттромботического синдрома. Вопросы диагностики и алгоритма оказания медицинской помощи у больных с ТГВ и ТЭЛА представлены выше в соответствующих разделах.

Второй подход – принять меры по предотвращению ВТЭ, т.е. вопросы первичной профилактики. С целью первичной профилактики необходимо рекомендовать проведение ранней активации пациентов после оперативных вмешательств. Кроме того, рекомендуется шире использовать активную механическую или фармакологическую профилактику различными антитромботическими средствами, в первую очередь, инъекционными антикоагулянтами, которые достоверно снижают риск развития ВТЭ. Для проведения механической профилактики используются эластические чулки с градуированной компрессией и приборы для проведения прерывистой пневматической компрессии, которые уменьшают венозную застой в нижних конечностях. Важно подчеркнуть, что применение механической профилактики является второй линией профилактики ВТЭ, когда использование фармакологической профилактики сопряжено с очень высоким риском кровотечения. Механическая профилактика не сопровождается риском развития кровотечения, в то же время длительное использование доставляет определенные неудобства и вызывает изменения кожи с развитием осложнений со стороны кожи. Кроме того, доказательства эффективности механической профилактики очень скудные. Следовательно, во всех случаях, когда у пациента нет риска развития кровотечения, рекомендуется использовать фармакологическую профилактику антикоагулянтными препаратами [1-3,7,8]. Установлено, что применение профилактических доз НМГ и фондапаринукса во время стационарного лечения с целью профилактики снижает риск развития ВТЭ на 50-80% с небольшим увеличением риска кровотечения не только на госпитальном этапе, но и после выписки из стационара. На рисунке 1 и в таблице 1 представлены результаты трех известных рандомизированных клинических исследований, которые реально продемонстрировали эффективность НМГ и фондапаринукса в профилактике ВТЭ у больных с тяжелыми терапевтическими заболеваниями [12-14].

Рис 1. Результаты рандомизированных клинических исследований **MEDENOX**, **PREVENT** и **ARTEMIS** по профилактике ВТЭ у больных с тяжелыми терапевтическими заболеваниями.



При этом продолжительность фармакологической профилактики во время стационарного лечения, как представлено в таблице, составила, в среднем, 6-14 дней. Достоверное снижение частоты тромбоэмболических осложнений в некоторых случаях сопровождалось увеличением числа больших кровотечений чаще в группе больных на фоне применения НМ, меньше в группе больных, которым был использован фондапаринукс.

Таблица 1. Результаты рандомизированных клинических исследований **MEDENOX**, **PREVENT** и **ARTEMIS** по профилактике ВТЭ у больных с тяжелыми терапевтическими заболеваниями.

РКИ	N	Исследуемый препарат	Длительность лечения	Частота ВТЭО*	Частота больших кровотечений
MEDENOX ¹²	1102	Эноксапарин 40 мг/20 мг/плацебо	6-14 дней	5,5% vs 14,9%	1,1% vs 1,7%
PREVENT ¹³	3706	Далтепарин 5000 МЕ / плацебо	14 дней	2,77% vs 4,96%	0,49% vs 0,16%
ARTEMIS ¹⁴	849	Фондапаринукс 2,5 мг/ плацебо	6-14 дней	5,6% vs 10,5%	0,2% vs 0,2%

Таким образом, применение фармакологической профилактики действительно уменьшает риск развития ВТЭ. Кроме того, оценка риска ВТЭ с использованием шкалы **Caprini** позволяет идентифицировать пациентов с риском развития ВТЭ, кому требуется соответствующая профилактика во время нахождения пациента в стационаре.

12.3.1. Оценка риска

Проведение надлежащей профилактики венозных тромбозов в условиях стационара – это сложная задача, так как применение антикоагулянтных препаратов даже в профилактической дозе увеличивает риск кровотечений. Американская коллегия грудных специалистов (АССР) по антитромботической и тромболитической терапии регулярно публикует практические рекомендации после получения результатов новых исследований. В каждом издании рекомендаций АССР подчеркивается важность оценки риска развития ВТЭ с использованием валидированных индивидуальных моделей оценки риска (МОР), а именно, шкал Caprini и Rogers [1-3,7,15]

В таблице 2 представлена модель оценки риска венозных тромбозов согласно шкале Caprin, которая является универсальной и признанной во всем мире для пациентов, находящихся на стационарном лечении [16].

Как видно из таблицы 2, модель оценки риска по шкале Caprini позволяет идентифицировать факторы риска ВТЭ независимо от профиля пациента. Иными словами, данная шкала позволяет оценить риски развития венозного тромбоза хирургическому пациенту, кому проводили оперативное вмешательство, и терапевтическому больному, который находится в отделениях терапевтического профиля для лечения по поводу различных заболеваний внутренних органов, например, декомпенсация ХСН, инсульт или обострение ХОБЛ, пневмонии, с высокими риском ВТЭ. Более того, данная шкала или модель оценки риска тромбоза позволяет оценить уровень риска ВТЭ в акушерско-гинекологической практике благодаря специальному разделу, посвященному только женщинам, который нередко пропускается врачами при оценке риска. При этом детальная количественная оценка каждого раздела факторов риска с присвоением соответствующего балла позволяет идентифицировать индивидуальные факторы риска у пациента и по общей сумме набранных баллов позволяет определить персональный уровень риска ВТЭ у каждого пациента (низкий, умеренный, высокий и очень высокий) для выбора соответствующей фармакологической профилактики с рекомендуемыми дозами препаратов [16-19].

Некоторые полагают, что оценка риска ВТЭ с помощью МОР Caprini создает определенные сложности во внедрении профилактики и в оценке степени риска. В определенных случаях факторы риска ВТЭ в МОР по шкале Caprini так многочисленны, что усложняют выбор качественной профилактики [20]. Тем не менее мы считаем, что необходимо очень подробно выявлять все существующие факторы риска ВТЭ у пациента. Профилактику ВТЭ нужно проводить индивидуально только на основании результатов подробного анализа полученных данных. Если при оценке риска ВТЭ не учитывается существующий у пациента конкретный фактор, можно считать, что риск развития тромбоза оценен недолжным образом. Если больной набирает при оценке большое количество баллов, считается, что он находится в зоне очень высокого риска развития ВТЭ. Необходимо отметить, что большинство ФР, которые указаны в модели оценки риска по шкале Caprini, изучены в больших РКИ, и лишь роль некоторых факторов риска не была подтверждена в рамках строгих клинических исследований, тем не менее данная МОР является самым эффективным, валидированным инструментом, который рекомендуется международными рекомендациями для определения степени развития ВТЭ и проведения профилактики [2,3,7].

Таблица 2. Модель оценки риска тромбоза Caprini

[16]

Ф.И.О. _____ Возра _____ По _____ В _____
 пациента: _____ ст: _____ л: _____ ес: _____ г

Отметьте соответствующие пункты

Каждому фактору риска соответствует 1 балл
<input type="checkbox"/> Возраст 41-60 лет <input type="checkbox"/> Запланирована несложная операция <input type="checkbox"/> Сложные операции в анамнезе (< 1мес) <input type="checkbox"/> Варикозное расширение вен н/к <input type="checkbox"/> Перенесенные воспалительные заболевания кишечника <input type="checkbox"/> Отеки ног (в настоящий момент) <input type="checkbox"/> Ожирение (ИМТ > 25 кг/м2) <input type="checkbox"/> Острый инфаркт миокарда <input type="checkbox"/> Застойная НК (< 1 месяца) <input type="checkbox"/> Сепсис ((< 1 месяца) <input type="checkbox"/> Тяжелые заболевания легких, включая пневмонию ((< 1 месяца) <input type="checkbox"/> Нарушение легочных функций (ХОБЛ) <input type="checkbox"/> Постельный режим <input type="checkbox"/> Другие факторы риска _____ _____

Каждому фактору риска соответствует 3 балла
<input type="checkbox"/> Возраст 75 лет и более <input type="checkbox"/> Перенесенный ранее ТГВ или ТЭЛА <input type="checkbox"/> Тромботические осложнения в семейном анамнезе* <input type="checkbox"/> Наличие фактора Лейдена V <input type="checkbox"/> Наличие протромбина 20210A <input type="checkbox"/> Повышенный уровень гомоцистеина плазмы крови <input type="checkbox"/> Наличие волчаночного антикоагулянта <input type="checkbox"/> Повышенный уровень антител к кардиолипину <input type="checkbox"/> Тромбоцитопения на фоне гепаринотерапии <input type="checkbox"/> Другие врожденные или приобретенные гемофилии Если присутствует: Указать тип _____

Каждому фактору риска соответствует 2 балла
<input type="checkbox"/> Возраст 60-74 лет <input type="checkbox"/> Артроскопические вмешательства <input type="checkbox"/> Злокачественные опухоли (в настоящее время или в анамнезе) <input type="checkbox"/> Сложная операция (> 45 минут) <input type="checkbox"/> Лапароскопическая операция (> 45 минут) <input type="checkbox"/> Длительный постельный режим (> 72 ч) <input type="checkbox"/> Гипсовая иммобилизация (< 1 месяца) <input type="checkbox"/> Наличие центральных венозных катетеров

Каждому фактору риска соответствует 5 баллов
<input type="checkbox"/> Сложные операции на суставах нижних конечностей <input type="checkbox"/> Переломы бедренной кости, костей таза или голени (меньше 1 месяца назад) <input type="checkbox"/> Инсульт (меньше 1 месяца назад) <input type="checkbox"/> Политравма (меньше 1 месяца назад) <input type="checkbox"/> Травма спинного мозга (паралич) (меньше 1 месяца назад)

Только для женщин (каждый фактор риска соответствует 1 баллу)
<input type="checkbox"/> Прием пероральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия <input type="checkbox"/> Беременность и послеродовой период (менее 1 месяца после родов)

*Этот фактор риска чаще всего не учитывается, что является ошибкой.

☐ Наличие в анамнезе замершей беременности, спонтанных аборт (3 и более), преждевременных родов на фоне токсикоза, а также рождения недоношенного ребенка

Общий показатель риска

12.3.2. Интерпретация модели оценки риска (МОР)

Согласно рекомендациям АССР, при стратификации риска развития ВТЭ и выборе соответствующей профилактики необходимо использовать валидированные модели оценки риска (МОР), такие как **Caprini** [16]. Обычно для стратификации риска ВТЭ используется гибридный подход, основанный на научно обоснованных и согласованных рекомендациях, где логическая оценка также зависит от опыта врача, который проводит оценку. Подобная оценка выбрана потому, что такой подход используется врачами при работе с пациентами. Как видно из таблицы 2, по шкале МОР на первом этапе оценивается у каждого пациента наличие факторов риска развития ВТЭ, что обсуждалось нами выше. При этом факторы риска ВТЭ в зависимости уровня их тромбогенного потенциала разделены на четыре группы с баллами 1, 2, 3 и 5 баллов и выделены отдельные баллы для женщин. В данной модели также присутствуют ФР, у которых нет доказательств определенного уровня тромбогенности из-за отсутствия результатов исследований, так как такие больные были исключены из рандомизированных исследований в виду определенных причин, однако они нуждаются в профилактике. В таких случаях практическому врачу при оценке риска развития ВТЭ и принятии решения по профилактике необходимо правильно использовать результаты последних исследований, логическое мышление и клинический опыт.

После комплексной оценки всех ФР по общей сумме полученных баллов можно определить общий показатель риска ВТЭ. Общий показатель риска ВТЭ в баллах с соответствующей частотой развития ТГВ в зависимости от уровня риска и необходимый режим надлежащей профилактики согласно шкале Caprini представлена в таблице 3.

Таблица 3. Категории риска и соответствующий режим профилактики ВТЭ

Общий показатель риска	Частота тромбоза глубоких вен	Уровень риска	Режим профилактики	Сокращения
0-1	меньше 10%	Низкий риск	Специальных мер не требуется. Ранняя активизация	КТр -компрессионный трикотаж; ППК -прерывистая пневматическая компрессия;
2	10-20%	Умеренный риск	НФГНД (каждые 12 ч), или НМГ (до 3400 МЕ / сутки) КТ или ППК.	НФГНД -нефракционированный гепарин в низкой дозе;
3-4	20-40%	Высокий риск	НФГНД (каждые 8 ч), НМГ (> 3400 МЕ,/сутки) ППК	НМГ -низкомолекулярный гепарин. При наличии

5 и более	40-80%	Очень высокий риск	НМГ (>3400 МЕ / сутки), фондапаринукс (ортопедия) варфарин МНО 2-3 (ортопедия), или КТ / ППК + НФГНД /НМГ/аспирин	эпидурального катетера доза антикоагулянта должна вводиться не ранее 8 часов после удаления катетера во избежание паралича из-за спинномозговой гематомы
-----------	--------	--------------------	---	--

Как видно из таблицы 3, если пациент в результате количественной оценки набирает 0-1 балл, то данный больной относится к категории низкого риска ВТЭ с частотой ТГВ меньше 10%. В таких случаях пациент по количеству набранных баллов не нуждается в проведении профилактики, за исключением ранней активизации пациента.

Если пациент после оценки по шкале Caprini набирает 2 балла, что соответствует умеренному риску с частотой развития ТГВ 10-20%, то такие пациенты требуют использования механической профилактики с помощью компрессионного трикотажа (КТ) или использования прерывистой пневматической компрессии или подкожное применения низких доз гепарина или низкомолекулярного гепарина, или фондапаринукса.

Если больной набирает 3-4 балла, что соответствует высокому риску с частотой риска ТГВ 20-40%, то подобные пациенты в большинстве случаев требуют комбинированного применения механической компрессии с использованием КТ и профилактической дозы НМГ или фондапаринукса.

И наконец, если пациент после оценки риска ВТЭ набирает 5 и более баллов, то подобные больные относятся к категории очень высокого риска с частотой риска ТГВ 40-80% со смертностью от 1 до 5%. Таким пациентам требуется обязательная фармакологическая профилактика с помощью дозы НМГ, несколько превышающей общепринятую профилактическую дозу, обычно используется промежуточная доза, которая составляет 50% от полной терапевтической дозы НМГ, или комбинированная терапия НМГ с методами механической профилактики [16].

Необходимо также учитывать тот факт, что некоторые пациенты отказываются от общепринятых инъекционных методов профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и прерывистой пневматической компрессии (ППК). Для таких больных, согласно новым рекомендациям АССР, возможно использование пероральных антикоагулянтов (ПОАК), в частности, апиксабана, ривароксабана, дабигатрана, особенно, у пациентов после больших ортопедических вмешательств [1-3,7,15]. В оригинальной таблице указанных ПОАК нет, поэтому каждая многопрофильная больница, где проводятся ортопедические операции, может добавить указанные ПОАК в свой внутрибольничный протокол ведения пациентов.

Дополнительным преимуществом использования модели оценки риска по **Caprini** является возможность оценить также риски и противопоказания, связанные с применением профилактики. В таблице 4 представлены опасности, связанные с применением профилактики как с назначением антикоагулянтной терапии, так и использованием механических способов профилактики ВТЭ.

Таблица 4. Противопоказания к профилактике
Отметьте соответствующие пункты

Антикоагулянты: факторы, повышающие риск кровотечений
<input type="checkbox"/> Есть ли у пациента кровотечение в настоящий момент?
<input type="checkbox"/> Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в момент обследования или в анамнезе
<input type="checkbox"/> Число тромбоцитов ниже 100000/мкл
<input type="checkbox"/> Прием пероральных антикоагулянтов, антитромбоцитарных средств [например, НПВС, ингибиторов P ₂ Y ₁₂ (клопидогреля, тикагрелора, прасугрела) салицилатов]
<input type="checkbox"/> Увеличение креатинина. Указать значение КК или рСКФ: _____
Если отмечен хотя бы один пункт, антикоагулянтную терапию назначать не следует – необходимо выбрать иной режим профилактики.
Перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК)
<input type="checkbox"/> Наличие выраженного атеросклероза артерий нижних конечностей
<input type="checkbox"/> Наличие ХСН
<input type="checkbox"/> Наличие тромбоза поверхностных вен нижних конечностей
Если отмечен хотя бы один пункт, ППК использовать не следует – необходимо выбрать иной режим профилактики.

Как видно из таблицы 4, если у больного имели место в анамнезе гепарин-индуцированная тромбоцитопения или исходная тромбоцитопения (меньше 100000), это является также абсолютным противопоказанием для применения НФГ и НМГ. Применение салицилатов, других нестероидных противовоспалительных препаратов или блокаторов АДФ-рецепторов, таких как клопидогрел, тикагрелор или прасугрел, увеличивает риск кровотечения. В таких случаях необходимо искать другие альтернативные возможности профилактики или отменить указанные препараты во время проведения антикоагулянтной терапии. С другой стороны, наличие тромбоза поверхностных и глубоких вен, ХСН и выраженного стенозирующего атеросклероза нижних конечностей является противопоказанием для применения механической профилактики с помощью ППК (таблица 4) [1-3,7,15] .

Таким образом, правильное использования модели оценки риска венозных тромбозов с помощью шкалы **Caprini** позволяет детально оценить все существующие факторы риска, выбрать оптимальный вид профилактики, необходимую дозировку препарата и избежать определенных рисков, связанных с профилактикой ВТЭ.

Клинический пример

Мужчин, 63 лет, с патологическим ожирением, которому требуется проведение артроскопической операции на правом коленном суставе. В анамнезе ТГВ после операции холецистэктомии 15 лет назад, 4 года назад была проведена успешная хирургическая операция по поводу рака простаты. Общее количество баллов у данного пациента составляет 9 согласно шкале **Caprini**, которая представлена в таблице 2, и включает в себя по 2 балла за предстоящую артроскопическую операцию, наличие рака в анамнезе и возраст старше 60 лет, и 3 балла за ТГВ в анамнезе [19]. Мы решили специально обсудить данный случай, так как для подобных больных не существует конкретных клинических рекомендаций из-за отсутствия результатов рандомизированных клинических исследований. Согласно рекомендациям АССР, не рекомендуется проведение профилактики ВТЭ данной популяции пациентов, несмотря на

дополнительные факторы риска при проведении артроскопической операции, если больной активный и не находится на постельном режиме. Кроме того, в рекомендациях нет конкретной информации в отношении интенсивности и продолжительности профилактики для пациентов, перенесших ТГВ и оперированных по поводу некоторых форм рака. Это связано с тем, что согласованные рекомендации составляются на основании клинических испытаний, из таких исследований, как правило, исключаются больные, подобные нашему конкретному пациенту с венозном тромбозом в анамнезе [1-3,7,15]. В таких случаях возникает вопрос, какой риск у данного пациента и какая профилактика необходима для него? Согласно МОР по **Caprini**, общее количество баллов составляет 9, следовательно, больной, согласно рекомендациям АССР, с 5 ФР находится в группе очень высокого риска и имеет от 40 до 80 % вероятности развития венозного тромбоза с 5 % смертностью и данный пациент должен получать фармакологическую профилактику после полной оценки с помощи шкалы **Caprini** [1-3,7,15]. Таким образом, данный клинический пример показывает практическую целесообразность использования МОР, в частности, **Caprini** для оценки риска развития ВТЭ, так как если бы мы не использовали шкалу **Caprini**, мы могли упустить у больного важные факторы риска ВТЭ из анамнеза, которые не отражены в главе по профилактике в рекомендациях АССР.

12.3.3 Личные или семейные истории ВТЭ

Одним из факторов, которые часто не учитываются в оценке общего риска тромбозов, является наличие перенесенной ВТЭ в персональном или в семейном анамнезе. Установлено, что 56 % больных с тромбозом в анамнезе и 42 % больных с семейным анамнезом имеют генетическую тромбофилию [20]. Следовательно, необходимо учитывать наличие перенесенного тромбоза в персональном и в семейном анамнезе при проведении больших операций. Таких больных необходимо отнести в группу очень высокого риска ВТЭ [21].

12.3.4. Акушерский анамнез

Еще группа важных факторов риска, которая часто упускается при оценке риска ВТЭ. К этим факторам необходимо отнести состояния, связанные с осложнениями при родах, такие как рождение мертвого или ребенка с маленьким весом, выкидыши в любом триместре, преждевременные роды с токсокозом. Эти события могут быть клиническим проявлением серьезной тромбофилии, чаще антифосфолипидного синдрома [22-27]. Необходимо также обратить внимание на пациентов с инсультом или инсультом в семейном анамнезе, а также на больных с повышенным уровнем гомоцистеина [28-30].

12.4. Продолжительность профилактики

Больные, перенесшие ортопедические вмешательства по поводу замены коленных или тазобедренных суставов, относятся к категории пациентов очень высокого риска развития ВТЭ. Результаты последних клинических исследований показали, что применение ПОАК (апиксабана, дабигатрана и ривароксабана) в течение 35 дней не уступает по эффективности парентеральному использованию НМГ в дозе 40 мг 1 раз в сутки, даже имеется тенденция к превосходству, но с некоторым увеличением риска кровотечения при использовании ПОАК [31,32]. В то же время необходимо подчеркнуть предпочтительность использования фондапаринукса в связи с минимальным риском кровотечения, особенно, с места операционной раны [3]. Если использовать МОР по **Caprini** у ортопедических больных, то им необходимо присвоить 5 баллов только за одну ортопедическую операцию, поэтому такие больные относятся к категории очень высокого риска и нуждаются в профилактике ВТЭ с помощью

НМГ или фондапаринукса, или НОАК, или варфарина в течение 35 дней. Если больной отказывается от применения инъекционных антикоагулянтов, необходимо рекомендовать пероральный прием ПОАК (апиксабана, ривароксабана) [3,31,32].

Больные, перенесшие абдоминальную операцию по поводу рака, также относятся к группе очень высокого риска развития ВТЭ. При этом использование НМГ в течение 30 дней достоверно снижает риск развития тромбоза в отличие от больных, которые получали профилактику в течение 7 дней [33]. Если использовать МОР по Caprini, то необходимо сделать следующие расчеты. Больному необходимо присвоить по 2 балла за абдоминальную операцию, рак и возраст старше 60 лет, тогда общий балл у подобного пациента составит 6. Таким образом, необходимо посчитать общее количество баллов у каждого конкретного больного. Если это применить для нашего гипотетического больного, которому необходима артроскопическая хирургия, то пациент бы набрал 9 баллов. В таких случаях мы можем, экстраполируя результаты клинических исследований, рекомендовать больному после вмешательства, как минимум, 30-дневную профилактику с помощью НМГ. Подобный режим значительно снижает частоту ТГВ в абдоминальной хирургии, особенно, у тех пациентов, у которых ожидаемый уровень риска составил бы 6 и выше баллов. При этом установлено, что частота летальности от всех причин, согласно данным исследований, у пациентов, получавших профилактику в течение 30 дней, составила лишь 0,3%, что является большим успехом по сравнению с 5%-смертностью от ТЭЛА в группе больных очень высокого риска, не получавших профилактику согласно рекомендациям. Кроме того, подобному больному в случае отказа от инъекции НМГ можно рекомендовать применение эдоксабана и ривароксабана [3].

12.5. Длительная первичная профилактика венозных тромбозов

Длительная профилактика после оперативных вмешательств, особенно, после проведения ортопедических операций является общепризнанной в связи с высоким уровнем доказательности их эффективности. При этом установлено, что профилактика в течение 4-6 недель с применением различных антикоагулянтов достоверно снижает развитие венозного тромбоза, особенно, у больных после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [34,35]. При принятии решения о долгосрочной профилактике венозных тромбозов необходимо учитывать самостоятельную активность пациента. Имеется огромное количество тяжелых больных, которые выписываются из больницы с фистулами, послеоперационными ранами, внутривенными катетерами для дополнительного питания или лечения антибиотиками. Такие пациенты не в состоянии активно передвигаться самостоятельно и проводят большую часть времени дома в постели, поэтому также нуждаются в длительной профилактике при наличии дополнительных факторов [16-20]. В последние годы в связи с экономическими бременем пребывания пациентов в больницах четко прослеживается сокращение пребывания пациентов в больницах, в среднем, до 5-7 дней. Поэтому традиционная профилактика НМГ и фондапаринуксом до 14 дней становится невозможной. В связи с этим уже появились альтернативные модели профилактики со сроком профилактики до 45 суток с помощью ПОАК благодаря результатам нескольких клинических исследований, что представлено в таблице. [36-39].

Таблица 5. Профиль эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с НМГ и плацебо в профилактике ВТЭО у пациентов с острыми медицинскими заболеваниями в рамках РКИ [36-39].

РКИ	N	Исследуемый препарат	Длительность лечения	Частота ВТЭО*	Частота больших кровотечений
MAGELLAN ³⁶	8,101	Ривароксабан 10 мг 1 р/день – 35 дн Эноксапарин 40 мг 1 р/день – 10 дн	10 или 35 дней	4,4% vs 5,7%	1,1% vs 0,4%
ADOPT ³⁷	6,528	Апиксабан 2,5 мг 2 р/день – 30 дн Эноксапарин 1 р/день 40 мг – 6-14 дн	6-14 или 30 дней	2,71% vs 3,06%	0,47% vs 0,19%
APEX ³⁸	7,513	Бетриксабан 80 мг 1 р/день – 35-42 дня Эноксапарин 40 мг 1 р/день – 10-14 дн	10-14 или 35-42 дней	5,3% vs 7,0%	0,7% vs 0,6%
MARINER ³⁹	12,019	Ривароксабан 10 мг 1 р/день – 45 дн Плацебо – 45 дней	45 дней	0,83% vs 1,10%	0,28% vs 0,15%

Как видно из таблицы 5, применение ПОАК в течение 30 – 45 дней действительно уменьшает риск развития ВТЭ в сравнении с традиционной профилактикой с помощью НМГ с ценой увеличения риска развития больших кровотечений. В то же время в случае исключения пациентов с высоким риском кровотечения, а именно, больных с наличием активного рака, пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию, с кровотечением и язвенной болезнью в течение последних 3 месяцев, а также пациентов с бронхоэктатической болезнью и кавитацией легких, применение ПОАК, в частности, ривароксабана становится более безопасной и является хорошей альтернативой применению НМГ. Более подробно профиль пациентов с высоким риском кровотечения, которых необходимо исключить при проведении длительной профилактики с помощью ривароксабана, представлен в таблице 6.

Таблица 6. Критерии риска кровотечения при длительной профилактике согласно результатам исследования MARINER [39].

Критерии риска кровотечения при длительной профилактике
Активный рак

Прием ДАТТ
Кровотечения в анамнезе <3 мес
Наличие ЖК язвы <3 мес
Наличие бронхоэктазов или кавитации легких

12.6. Как правильно проводить инъекции НМГ, НМГ и фондапаринукса ?

Во время подкожной инъекции НМГ или фондапаринукса необходимо избегать попадания препарата в прямую мышцу живота. На рисунке 2а, б показано место и как необходимо проводить инъекции НМГ и фондапаринукса.

Рисунок 2а, б. Техника введения инъекции НМГ и фондапаринукса.

Рисунок 2а

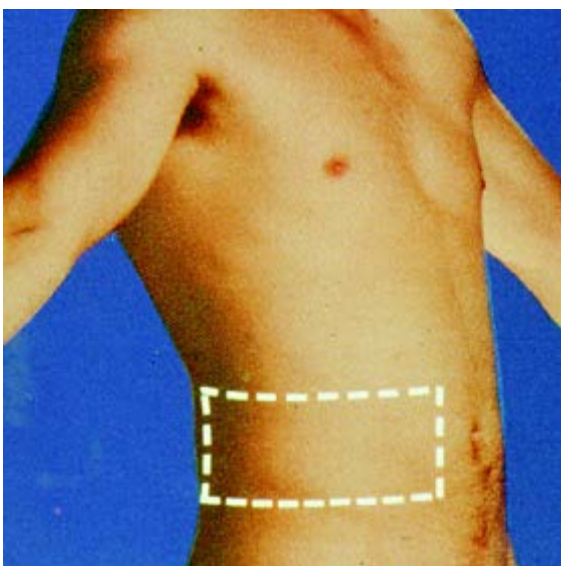
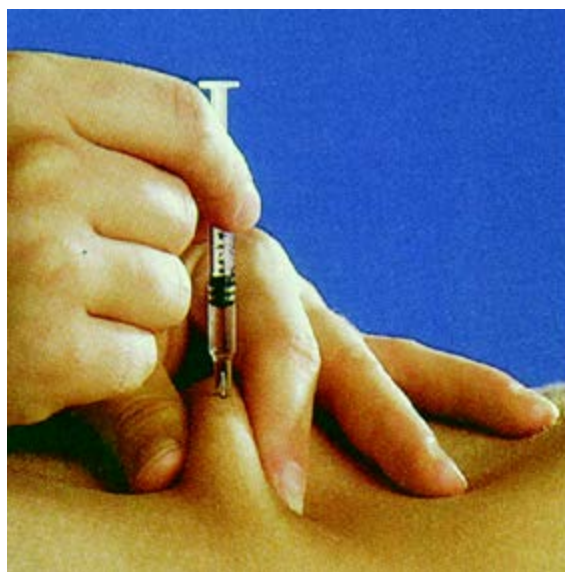


Рисунок 2б.



Как видно из рисунка 2а, б, обычно инъекцию проводят по пупочной линии на участке кожи между задней подмышечной и среднеключичными линиями с обеих сторон, а не на два пальца в сторону от пупка. Вводя гепарины на 2 пальца в сторону от пупка, лекарство можно ввести в прямую мышцу живота, что может привести к развитию межмышечной гематомы или некроза.

Для проведения инъекции кожу на указанном участке необходимо взять в складку, как показано на рисунке 2б, и вводить лекарство шприцом в кожную складку, не выпуская воздуха из иглы. Кроме того, попадание гепарина в кожу может сопровождаться появлением подкожного кровоизлияния.

12.7. Сравнение эффективности и безопасности

Одним из наиболее важных моментов, касающихся выбора метода профилактики ВТЭ, является проблема оптимального баланса эффективности и безопасности. Известно, что многие врачи хирургического профиля используют заведомо неэффективную профилактику из-за

страха кровотечения, не учитывая очень высокий риск развития тромбоза, ошибочно полагая, что кровотечение – это чисто хирургическая проблема, а развитие тромбоза после операции не связано с хирургической активностью. Однако такой подход является очень ошибочным, и нам надо рекомендовать нашим коллегам другой медицинский подход. В зависимости от степени риска развития ВТЭ, в частности, пациентам очень высокого риска целесообразно использовать усиленную профилактику, что реально сопровождается увеличением риска развития кровотечения. В данном случае увеличение риска кровотечения является оправданным, если принять во внимание последствия фатальной ТЭЛА и развитие хронической инвалидизирующей легочной гипертензии. Поэтому необходимо провести предоперационную беседу с пациентами и членами их семей о риске и пользе профилактики венозного тромбоза. При этом необходимо реально оценить риск серьезных венозных тромбоэмболических осложнений. Нужно также помнить, что, если у пациента с очень высокой степенью риска развивается кровотечение, то необходимо отменить антикоагулянты в послеоперационном периоде из-за возможности серьезных последствий [16].

Важно отметить также время начала антикоагулянтной терапии после удаления эпидурального катетера, так как введение антикоагулянтов на фоне установленного катетера может привести к возникновению спинальной гематомы с развитием паралича нижних конечностей. Согласно информации по применению препаратов, рекомендуется начать прием антикоагулянтов не ранее 6-8 часов после удаления спинального катетера и за 12 часов до его установления. В противном случае риск развития спинальной гематомы очень высокий [16].

Поэтому необходимо объяснить всем больным, особенно, пациентам очень высокого риска, которые идут на оперативные вмешательства для улучшения качества жизни, риск и пользу подобных операций.

Наш опыт показывает, что детальная индивидуальная оценка риска тромбоза у пациентов с применением модифицированной МОР по шкале **Caprini** поможет минимизировать бремя ВТЭ и позволит улучшить качество фармакологической профилактики венозных тромбозов.

12.8. Альтернативные шкалы оценки риска венозных тромбозов

Среди существующих шкал наиболее приемлемым, особенно, в амбулаторных условиях, особенно, для терапевтических пациентов является шкала Padua, которая достаточно быстро позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском ВТЭ [40].

Таблица 7. Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных Padua [40]

Фактор риска	Балл
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥3 дней	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤1 месяца назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1

Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
• Примечание: при сумме баллов ≥ 4 риск венозных тромбоэмболических осложнений считается высоким и показана их профилактика антикоагулянтами.	

Хорошей альтернативой в оценке риска ВТЭ является шкала **IMPROVE**, которая, в отличие от шкалы Padua, состоит из меньшего количества факторов риска. Данная шкала также валидизирована в рамках больших клинических исследований и позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском тромбоза [41].

Таблица 8. Шкала **IMPROVE** оценки риска ВТЭ [41]

ФР	Баллы
ВТЭ в анамнезе	3
Тромбофилия	2
Паралич н/к в настоящее время	2
Рак в настоящее время	2
Иммобилизация не менее 7 дней	1
Госпитализация в ОРИТ или кардио-интенсивный блок	1
Возраст > 60 лет	1
Интерпретация 0-1 – низкий риск, нет необходимости в профилактике 2 и больше - высокий риск, требуется профилактика	

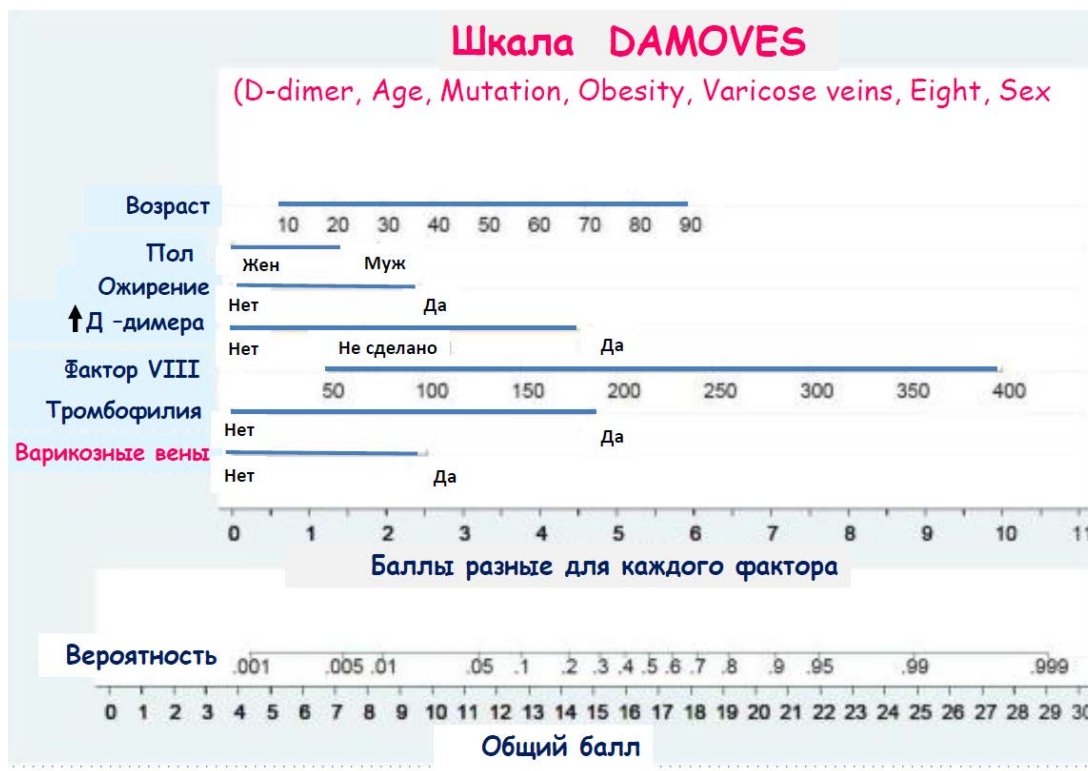
В последние годы предлагают использовать шкалу **IMPROVEDD**, в которой к существующей шкале **IMPROVE** добавлены показатель уровня Д-димера, превышающий 2 нормы от верхней границы, а также уменьшена продолжительность иммобилизации с 7 дней до 1 дня. Однако данная шкала не валидизирована в рамках больших клинических исследований. Тем не менее в данной шкале подчеркивается роль уровня Д-димера в развитии венозных тромбозов.

Таблица 9. Модель оценки риска **IMPROVEDD** [42]

ФР	Баллы
ВТЭ в анамнезе	3
Уровень Д-димера ≥ 2 раза от верхней границы нормы	2
Тромбофилия	2
Паралич н/к в настоящее время	2

Рак в настоящее время	2
Иммобилизация ≥ 1 дня	1
Госпитализация в ОРИТ или кардио-интенсивный блок	1
Возраст ≥ 60 лет	1
Интерпретация 0-1–низкий риск, нет необходимости в профилактике 2 и больше - высокий риск, требуется профилактика	

Шкала DAMOVES (D-dimer, Age, Mutation, Obesity, Varicose veins, Eight, Sex -D-димер, возраст, мутация, ожирение, варикозное расширение вен, восемь, пол) на данный момент единственная шкала, которая учитывает наличие варикозного расширения вен как ФР для развития тромбоза глубоких вен. Шкалу **DAMOVES** можно использовать для расчета риска и ожидаемого кумулятивного рецидива ВТЭ у отдельного пациента. Прямая линия должна подниматься вверх к точкам, чтобы определить, сколько баллов пациент получит по возрасту, полу, ожирению, варикозному расширению вен, по повышенному уровню D-димера, фактора VIII и наличию генетической тромбофилии. Сумма баллов должна располагаться на оси итоговой точки. Согласно результатам оценки по шкале DAMOVES, если пациент набирает 11,5 баллов, то он относится к категории с низким рецидивом с уровнем риска 2,9% [43].



Важным этапом процесса организации профилактики ВТЭ является обеспечение безопасной профилактики путем тщательной оценки риска кровотечения. Одной из наиболее признанных

и валидированных систем считается шкала оценки риска кровотечения IMPROVE, которая позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском кровотечения. В таких случаях использование традиционного режима профилактики не представляется целесообразным и необходимо рассмотреть механическую профилактику.

Таблица 10. Модель оценки риска кровотечения IMPROVE [44,45].

ФР	Баллы
Активная язва желудка и 12-перстной кишки	4,5
Кровотечение <3 мес до госпитализации* (ЖК, ИИ,прим НОАК)	4
Тромбоциты < 50 000** (прим. АСК и P2Y12)	4
Возраст > 85 лет	3,5
Печеночная недостаточность с уровнем ПВ > 1,5 ВГН	2,5
Тяжелая почечная недостаточность с рСКФ < 30 мл/мин	2,5
Госпитализация в ОРИТ	2,5
Наличие центрального катетера	2
Наличие ревматического или аутоиммунного заболевания	2
Рак активный	2
Возраст: 40-84 года	1
Мужчины	1
рСКФ 30-59 мл/мин	1
Интерпретация Высокий риск ≥ 7 баллов, низкий риск <7 баллов	

Все указанные шкалы стали очень востребованными в связи с пандемией COVID-19, когда появилась необходимость оценивать риск развития ВТЭ у каждого пациента. При этом указанные шкалы позволяют надежно выделить пациентов с риском развития ВТЭ и после оценки риска кровотечения позволяют проводить безопасную профилактику ВТЭ.

12.9. Осложнения, связанные с применением гепарина.

12.9.1. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

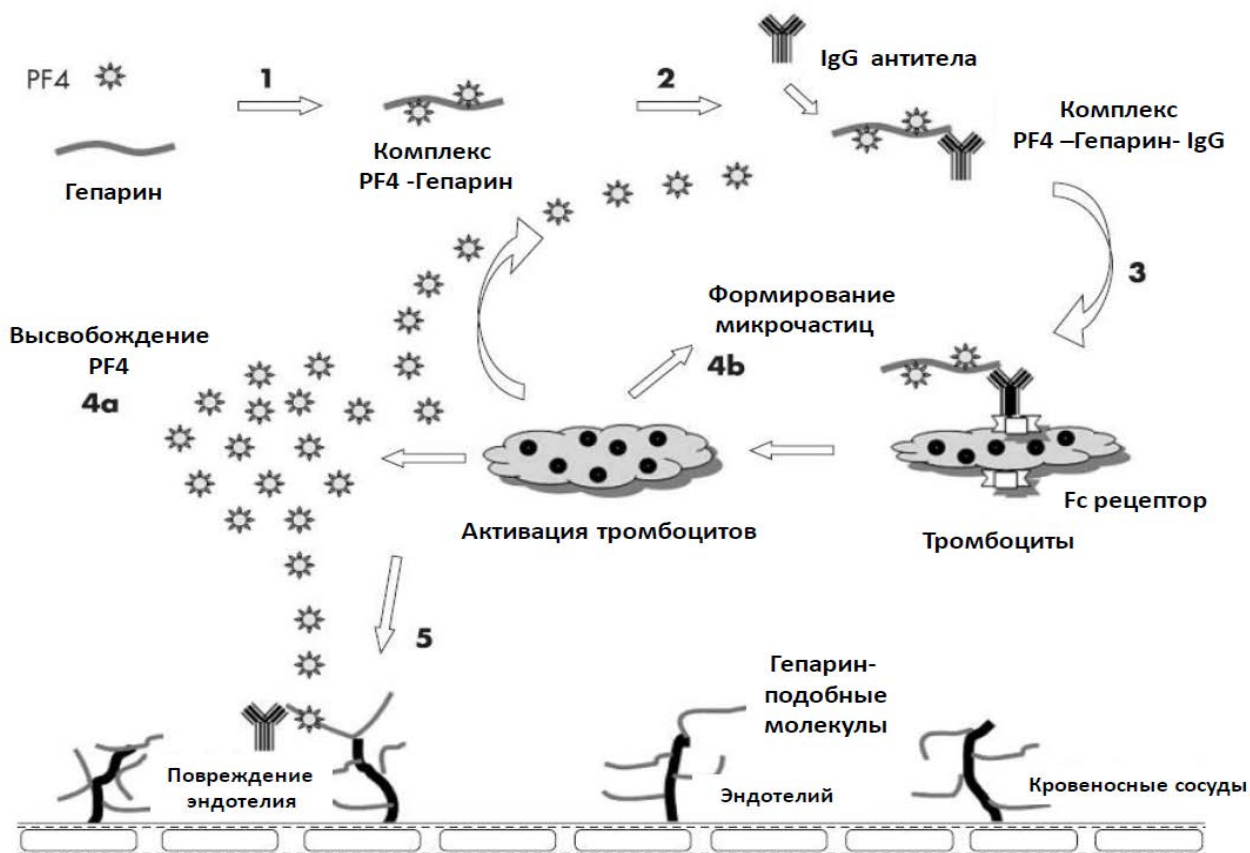
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) представляет собой очень серьезное протромботическое состояние, возникающее в результате нежелательного лекарственного воздействия гепарина, обусловленное наличием антител класса иммуноглобулина G к комплексам гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (PF4), которые способны активировать тромбоциты, моноциты и повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов с последующим образованием тромбозов с серьезными клиническими проявлениями и высокой смертностью. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – наиболее важный и наиболее частый тип лекарственно-индуцированной тромбоцитопении с достаточно высокой заболеваемостью и смертностью в случае правильной диагностики. К сожалению, ГИТ остается нераспознанной и недиагностированной проблемой из-за большого количества факторов риска среди госпитализированных больных [46-48].

12.9.2. Патофизиология ГИТ.

Причиной развития ГИТ является образование антител, которая активируют тромбоциты на фоне применения гепарина. При этом в качестве основного антигена выступает комплекс гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (PF4), это небольшая положительно заряженная молекула с не до конца изученной биологической функцией, которая обнаруживается в агранулах тромбоцитов. Уровень сродства гепарина к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) зависит от молекулярной массы, длины цепи и степени сульфатирования гепарина, что и объясняет различия в частоте развития ГИТ при применении различных типов гепаринов (свиного или бычьего) [49].

Патофизиология развития ГИТ представлена на рисунке 3.

Рисунок 3. Патофизиология ГИТ.



На рисунке 3. (1) Гепарин связывается с тромбоцитарным фактором PF4 и действует как иммунный комплекс.

(2) Антитела IgG – это мультимолекулярный иммунный комплекс, состоящий из гепарина-тромбоцитарного фактора (PF4)- иммуноглобулина класса IgG

(3) Мультимолекулярный иммунный комплекс гепарина-PF4-IgG связывается с Fc-рецептором тромбоцитов и способствует их активации

(4a) Активированные тромбоциты синтезируют дополнительные протромботические PF4 факторы и

(4b) микрочастицы.

(5) Образованный иммунный комплекс взаимодействует с эндотелиальными клетками и вызывает иммунно-опосредованное повреждение эндотелия сосудов.

Как видно из рисунка 3, после связи гепарина с тромбоцитарным фактором 4 (PF4), молекула гепарина подвергается структурным изменениям и становится иммуногенной (рисунок 3), что, в конечном счете, приводит к образованию антител к **комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (PF4) (ГИТ-антитела)**, большинство из которых составляют иммуноглобулины класса **IgG** [50]. В результате этого образуется мультимолекулярный иммунный комплекс, состоящий из **гепарин-PF4-IgG**, который активирует тромбоциты посредством его рецептора FcγIIA, приводя к высвобождению протромботических микрочастиц тромбоцитов, развитию тромбоцитов потребления и тромбоцитопении [50]. Тромботические микрочастицы, в свою очередь, способствуют избыточному образованию тромбина, приводящего к тромбообразованию. Образовавшиеся комплексы антиген-антитело после контакта с моноцитами способствуют продукции тканевого фактора, который вызывает антитело-опосредованное повреждение эндотелия. При этом активация последних двух процессов может способствовать дальнейшей активации коагуляционного каскада и образованию тромбина, приводя к образованию тромбов [50].

12.9.3. Распространенность

У любого пациента независимо от возраста, получающего гепарин любого происхождения, независимо от дозировки, способа применения, имеется риск образования ГИТ - антител, однако не у всех пациентов развиваются клинические проявления ГИТ. Имеется большая разница между частотой обнаружения ГИТ-антител, образованием ГИТ-антител с тромбоцитопенией и обнаружением ГИТ-антител с тромботическими осложнениями. Установлено, что до 8% пациентов, получающих гепарин, подвержены риску образования ГИТ-антител [51], и только у 1–5% больных отмечается дальнейшее прогрессирование образования ГИТ-антител на фоне гепаринотерапии с развитием тромбоцитопении [52]. При этом у одной трети пациентов будут развиваться артериальные и/или венозные тромбозы [53]. В целом, частота ГИТ выше при использовании бычьего гепарина в сравнении с применением свиного гепарина, чаще при использовании нефракционированного гепарина в сравнении с низкомолекулярными гепаринами, хотя следует подчеркнуть, что антитела, возникающие на фоне НФГ, часто перекрестно могут возникать при применении НМГ. Кроме того, риск развития ГИТ у пациентов, получающих гепарин, в зависимости от дозы НФГ располагается в следующем порядке: кардиологические пациенты > ортопедические > сосудистые больные > пациенты из общей хирургии > терапевтические пациенты (0,8%) > пациенты в акушерской практике [54]. В ортопедической практике у пациентов, получавших НФГ подкожно с профилактической целью, частота встречаемости ГИТ составляет примерно 5% при применении НФГ и 0,5% при использовании НМГ. При этом высокая частота развития ГИТ у ортопедических пациентов связана с использованием более высоких профилактических доз гепарина в связи с более высоким риском ВТЭ в ортопедической практике [55].

Риск развития ГИТ зависит от различных факторов, которые описывались выше. При этом отсутствие тромбоцитопении после многократного и продолжительного использования гепарина не исключает риск ГИТ, тем не менее указывает на более низкий риск развития ГИТ.

12.9.4. Клинические проявления ГИТ

Тромбоцитопения при ГИТ обычно средней степени тяжести со средним количеством тромбоцитов в диапазоне 50–80 000 [56]. Тромбоцитопения может быть абсолютной (то есть со

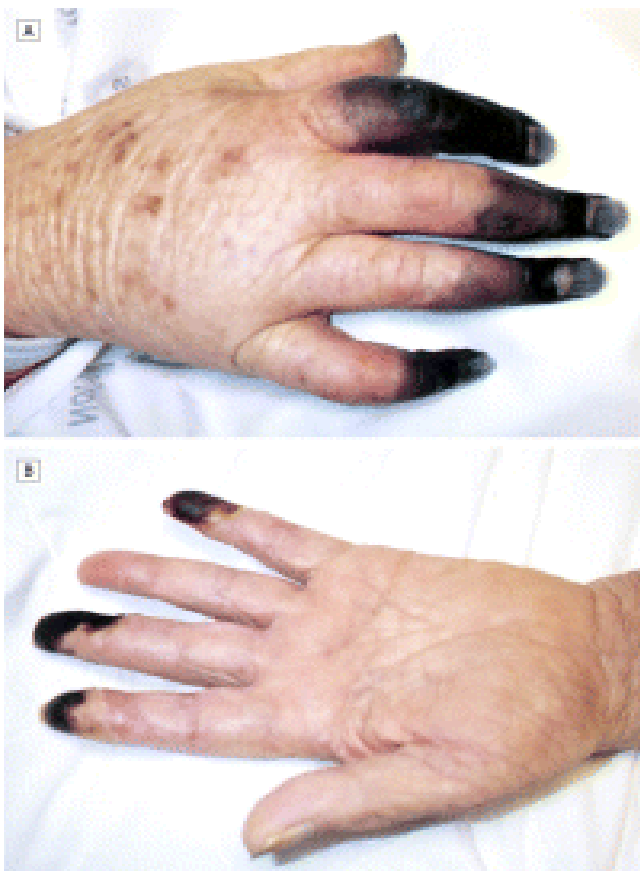
снижением уровня меньше 150 000) или относительной (то есть со снижением количества тромбоцитов на 50% или более) по сравнению с его показателем до применения гепарина, хотя у большинства пациентов уровень тромбоцитов может оставаться >150 000. Тяжелая тромбоцитопения (с числом тромбоцитов <15 000) встречается крайне редко. Обычно при ГИТ снижение количества тромбоцитов начинается через 5–14 дней после начала гепаринотерапии [54], однако у части пациентов тромбоцитопения может наступить очень быстро, у других гораздо позже - через несколько недель. Если у пациента в крови циркулируют антитела к комплексу гепарин + тромбоцитарный фактор 4 (PF4) в результате недавнего использования гепарина, то тромбоцитопения может развиться в течение нескольких минут или часов, что приводит к развитию ГИТ с острыми клиническими проявлениями [57,58]. С другой стороны, встречается другая форма ГИТ с отсроченным началом [59], когда тромбоцитопения развивается гораздо позже - в течение 3 недель, и проявляется в яркой клинической форме даже после прекращения гепаринотерапии.

Восстановление количества тромбоцитов начинается в течение 2-3 дней и обычно нормализуется в течение 4–10 дней после прекращения гепаринотерапии, и требуется еще 2–3 месяца для полного исчезновения антител [52]. У части пациентов со стойкой или рецидивирующей тромбоцитопенией, несмотря на полное прекращение гепаринотерапии, требуется дальнейшее исследование с целью поиска возможных других причин развития тромбоцитопении. В таких случаях необходимо принять решение о возобновлении приема гепарина только после тщательного анализа риска и пользы применения гепарина.

12.9.5 Осложнения

Несмотря на развитие тромбоцитопении, кровотечение у пациентов с ГИТ встречается довольно редко [60], в то же время наиболее часто ГИТ сопровождается развитием различных тромбоэмболических осложнений в кровеносных сосудах, чаще в виде тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, тромбоэмболического инсульта, тромботической окклюзии артерий конечностей, требующей ампутации конечности [57]. Однако тип и место тромбоза зависят от клинического профиля пациента. Установлено, что ТГВ и ТЭЛА чаще встречается у пациентов в послеоперационном периоде, которые получали профилактические дозы НФГ [51]. Наличие установленного центрального венозного катетера также увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен [46]. Характерной особенностью венозного тромбоза у пациентов ГИТ является его быстрое развитие нередко с билатеральными поражением глубоких вен нижних конечностей. Нередко тромбозы развиваются в нетипичных местах, таких как венозные синусы головного мозга и вены надпочечников, а также развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [61]. Интересным является тот факт, что у пациентов, получающих гепарин по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, чаще встречаются артериальные тромбозы на фоне ГИТ с развитием инфаркта миокарда, реже дистальных артерий конечностей с развитием дигитального некроза пальцев (рисунок 4) [62].

Рисунок 4. Дигитальный тромбоз с гангреной пальцев у пациента с ГИТ.



Среди других осложнений ГИТ описано развитие некротизирующего поражения кожи на месте инъекции у 10–20% пациентов, развитие острой системной иммунной реакции, характеризующейся повышением температуры тела, ознобом, гипертензией, тахикардией, болями в груди, одышкой у 25% пациентов с обнаружением циркулирующих ГИТ- антител [60]. Частота тромбоза при ГИТ колеблется от 30–50% при умеренной до 90% при выраженной тромбоцитопении. При этом смертность от тромботических осложнений у пациентов с ГИТ достигает примерно 20–30%, такая же частота в процентах пациентов, ставших инвалидами на всю оставшуюся жизнь в результате ампутация конечности, инсульта или других причин [63].

12.9.6. Факторы риска развития ГИТ

Применение терапевтических или более высоких доз нефракционированного гепарина (НФГ), особенно, у пациентов кардиохирургического профиля в 10 раз увеличивает развитие ГИТ в сравнении с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ) [51, 64]. Женщины относятся к категории высокого риска развития ГИТ, у них риск развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин. Кроме того, к пациентам высокого риска относятся больные, которые получали гепарин в течение 30 дней в анамнезе с целью профилактики и лечения тромботических состояний до настоящего применения гепарина, поскольку у них уже имеются антитела к комплексу гепарин + тромбоцитарный фактор 4 (PF4). Установлено, что у пациентов с выявленными антителами с тромбоцитопенией и тромбозами смертность в течение первых 30

дней после появления вышеописанных симптомов на 30% выше в сравнении с больными с тромбоцитопенией, но без клинических признаков тромбозов [65]. У пациентов с наличием антител к комплексу гепарин + тромбоцитарный фактор 4 (PF4) наличие повышенного индекса массы тела, сердечной недостаточности, применение терапевтической или более повышенных доз гепарина во время экстренных хирургических вмешательств и операций на аорте являются важными дополнительными факторами риска в развития ГИТ II типа [66].

Кроме того, фактором риска, указывающим на неблагоприятные исходы ГИТ, является степень тяжести тромбоцитопении. Чем ниже уровень тромбоцитов, тем хуже прогноз пациентов. Наличие злокачественного новообразования, особенно, у женского пола сопровождается плохим прогнозом у больных с ГИТ. У женщин чаще встречаются тромботические инсульты на фоне ГИТ [67,68].

12.9.7 Типы ГИТ.

По механизмам развития заболевания, скорости снижения количества тромбоцитов и подходам к терапии пациентов различают 2 основных типа ГИТ.

12.9.7.1. Тип I – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения – развивается в результате прямого взаимодействия гепарина с рецепторами P_2Y_{12} и $Pb/IIIa$ на клеточной поверхности тромбоцитов, в результате чего возникает активация и агрегация тромбоцитов. ГИТ I типа характеризуется кратковременным снижением количества тромбоцитов на 10–30% в течение первых 5 дней использования гепарина. При этом общее число тромбоцитов не снижается ниже 100 тысяч, и обычно такое состояние не является клинически значимым событием и не требует специального лечения, кроме отмены гепарина. В некоторые случаи даже дальнейшее продолжение лечения гепарином не способствует дальнейшему снижению общего количества тромбоцитов. Тромботические осложнения при **Типе I** ГИТ встречаются, к счастью, редко [46,66,69].

12.9.7.1 Тромбоцитопения II типа – ГИТ – является редкой иммуноспецифической реакцией, которая обычно развивается на 4–15-е сутки от начала терапии гепарином. Это клинически значимый синдром, и именно этот тип тромбоцитопении наиболее часто приводит к развитию тромботического синдрома. Диагноз ГИТ II типа с тромбозом устанавливается в том случае, когда у пациента с ГИТ наблюдаются клинические признаки артериального или венозного тромбоза [46,66,69].

12.9.8 Диагностика

Диагноз ГИТ устанавливается по клиническим проявлениям, которые требуют подтверждения с помощью лабораторных исследований.

Диагностические критерии ГИТ включают [46]:

- Нормальное количество тромбоцитов до начала приема гепарина
- Тромбоцитопения, определяемая как снижение количества тромбоцитов на 30% или уменьшение числа тромбоцитов до 100 000 и ниже, или падение числа тромбоцитов на 50% и больше по сравнению с исходным уровнем общего количества тромбоцитов
- Развитие тромбоцитопении через 5-10 дней после начала лечения гепарином или его развитие в более ранние сроки в случае предыдущего контакта с гепарином в предыдущие 100 дней
- Развитие острого тромботического осложнения

- Доказательства отсутствия других причин тромбоцитопении
- Нормализация уровня тромбоцитов после прекращения применения гепарина
- Полное отсутствие ГИТ-антител после нормализации уровня тромбоцитов и исчезновение клинических признаков ГИТ

Для установления клинического диагноза «ГИТ» с целью уменьшения количества ненужных лабораторных исследований в настоящее время существует несколько валидизированных систем оценки клинической вероятности ГИТ. Существует множество шкал оценки клинической вероятности ГИТ, таких, как система Caprini [16], шкала оценки вероятности HIT Expert Probability Score [70], система оценки после искусственного кровообращения (post-CPB scoring system) [71] и шкала «4 Т». Среди указанных выше систем оценки клинической вероятности шкала «4 Т», предложенная Warkentin и [72] (таблица 11), была одобрена и рекомендована Британским институтом гемостаза, рабочей группой по тромбозам для верификации клинического диагноза ГИТ в клинической практике. В настоящее время шкала «4 Т» считается самой удобной и позволяет достаточно быстро установить клинический диагноз ГИТ.

Таблица 11. Шкала для определения клинической вероятности ГИТ II типа (4Ts).

Баллы/Признак	2 Балла	1 Балл	0 Баллов
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	Снижение количества тромбоцитов более чем на 50% (но не ниже 20 тыс/мкл)	Снижение количества тромбоцитов на 30–50% или достигло уровня 10-19 тыс/мкл)	Снижение количества тромбоцитов меньше чем на 30% или достигло уровня меньше 10 тыс/мкл)
Время появления симптомов или снижения количества тромбоцитов после воздействия гепарина Timing of platelet count fall	На 5–10 дней после начала лечения гепарином или в течение 24 часов (если гепарин применялся в предыдущие 30 дней до этого)	Через ≥ 10 дней или время неизвестно; или меньше 24 часов (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	В течение первых 4 дней без применения гепарина в анамнезе
Тромбозы или другие осложнения Thrombosis	Новый доказанный тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного болюсного применения нефракционированного гепарина	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Нет симптомов
Другие причины тромбоцитопении Other cause for	Нет иных причин	Предполагается иная причина	Подтверждается другая причина снижения числа

thrombocytopenia			тромбоцитов
Интерпретация результатов 0–3 балла – низкая (<1%), 4–5 баллов – средняя (порядка 10–14%) вероятность ГИТ, ≥ 6 баллов – высокая (>50%) вероятность ГИТ			

Как видно из таблицы 11, шкала «4 Т» предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням. При этом каждой категории присваивается от 0 до 2 баллов, и по сумме баллов оценивается состояние пациента как:

- 1) низкая вероятность развития ГИТ: 0–3 балла;
- 2) промежуточная вероятность – 4–5 баллов
- 3) высокая вероятность ГИТ – 6–8 баллов.

Несмотря на общепризнанность шкалы **4Ts** в установке клинического диагноза ГИТ, положительная прогностическая значимость шкалы **4Ts** считается не совсем надежной. Следовательно, требуется определенный опыт лечащего врача при использовании данной шкалы, и диагноз ГИТ требует подтверждения с помощью лабораторных анализов. Установлено, что у пациентов с низким баллом (<3) по шкале **4Ts** вероятность ГИТ II типа **составляет** <5 %, и в таких случаях проведение анализа крови на антитела к комплексу гепарин/PF4 не требуется. В то же время у пациентов с умеренной (4–5 баллов) и высокой (6–8 баллов) клинической вероятностью по шкале **4Ts** требуется проведение лабораторного анализа на наличие антител к комплексу гепарин/PF4.

Таким образом, ГИТ - это потенциально опасное для жизни клиническое состояние, которую необходимо подозревать как одну из важных причин развития тромбоза у пациента с тромбоцитопенией на фоне применения гепарина, недавно выписанного из больницы по поводу венозной тромбоэмболии.

12.9.9 Диагностические лабораторные анализы

Все существующие на сегодняшний день лабораторные анализы для диагностики ГИТ основаны на идентификации антител к комплексу гепарин/PF4 и делятся на 2 группы:

1. Иммунологические анализы (с использованием комплекса PF4/гепарин в качестве антигена).

4. Функциональные анализы крови с оценкой активности тромбоцитов на фоне гепарина.

В случае отсутствия или невозможности получения результатов лабораторных анализов ГИТ в течение ближайших часов или дней с момента появления клинических симптомов у пациента, нельзя откладывать начало надлежащего лечения пациентов с подозрением на ГИТ для подтверждения клинического диагноза.

Иммунологические исследования обычно являются анализами первой линии («золотой стандарт» для диагностики ГИТ), т. к. обычно проводятся в больничных лабораториях и имеют относительно короткий срок выполнения – около 2 ч. С помощью иммуноферментного (ELISA) и иммунотурбидиметрического анализа можно выявить иммуноглобулины всех классов (суммарные IgG, IgM и IgA) или каждый класс в отдельности. При этом определение уровня антител IgG является единственным клинически значимым показателем,

свидетельствующим о наличии активации тромбоцитов и повышенного протромботического состояния у пациента. В техническом плане иммунологические анализы проще выполнить, чем функциональные анализы, однако наличие антител, которые могут дать ложноположительные результаты, снижает специфичность данного метода у некоторой популяции больных, например, у пациентов после кардиохирургических оперативных вмешательств [48,60].

Иммунологические анализы (ELISA), которые позволяют выявить антитела к комплексам PF4-гепарин, имеют высокую чувствительность 80–100%, но низкую специфичность [46,60]

Функциональные анализы с оценкой определения активности функции тромбоцитов на фоне различных дозировок гепарина. В настоящее время используется:

Анализ высвобождения серотонина (АВС) – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу анти-PF4/гепарин [37]. Для проведения данного теста используются тромбоциты С14-меченым серотонином для количественного определения высвобождения серотонина. Данная методика является высокочувствительной и специфичной (до 95%), особенно, при использовании промытых тромбоцитов, что является более сложным в проведении из-за использования радиоизотопной метки. Для проведения теста АВС имеются особые технические требования, которые ограничивают доступность данного метода в большинстве лабораторий больниц [60].

Оценка агрегации тромбоцитов

В основе метода лежит оценка агрегационной способности тромбоцитов на фоне терапевтических доз гепарина.

Анализ крови на гепарининдуцированную агрегацию тромбоцитов (ГИАТ). Быстрый и чувствительный метод (с чувствительностью 35–85%) определения наличия антител к комплексу анти-PF4/гепарин основан на визуальной оценке гепарининдуцированной агрегации тромбоцитов в лунках микропланшета. Проведение теста ГИАТ считается очень легким и, следовательно, чаще применяется в клинических условиях.

Важно подчеркнуть, что указанные выше лабораторные анализы не имеют 100% чувствительность и специфичность, в то же время эффективность проведенных анализов крови увеличивается при одновременном использовании функциональных и иммунологических анализов из несколько образцов крови. Результаты сравнительных и проспективных исследований указывают, что показатели функциональных анализов считаются более специфичными, чем результаты иммуноферментных анализов (ELISA), которые лучше идентифицируют клинически значимые ГИТ-антитела и более надежны в установлении диагноза ГИТ [46,60].

Таблица 12. Мониторирование количества тромбоцитов у пациентов высокого риска развития ГИТ

Популяция	Примеры	Рекомендации по мониторингованию
Недавний контакт с гепарином	Пациент получал НФГ или НМГ; или принимал НФГ в течение 100 дней до этого лечения; пациенты, у которых применение НФГ неизвестно в анамнезе	Контроль уровня тромбоцитов исходно и в течение 24ч с момента начала терапии с помощью НФГ

Острая, системная реакция после в/в применения НФГ	Пациенты с острыми воспалительными, кардиореспираторными, неврологическими или другими необычными жалобами и объективными данными в течение 30 минут после в/в болюсного применения НФГ	Срочно посчитать число тромбоцитов и сравнить с последним количеством
Риск ГИТ >1%	Пациенты, получающие терапевтические дозы НФГ	Мониторирование количество тромбоцитов каждые 2 дня в течение 14 дней лечения или до прекращения лечения НФГ.
	Постоперационные пациенты, получающие НФГ с целью профилактики	Мониторирование количество тромбоцитов каждые 2 дня в сроке от 4 до 14 дней лечения или до прекращения лечения НФГ.
Риск ГИТ 0,1-1%	Медицинские / акушерские пациенты, получающие НФГ в профилактических дозах или НМГ после первого приема НФГ; послеоперационные пациенты, получающие профилактические дозы НМГ или использующие НФГ с целью промывания катетера	Мониторинг каждые 2 или 3 дня с 4 по 14 день или до прекращения применения НФГ.
Риск ГИТ <0,1%	Медицинские / акушерские пациенты, получающие только НМГ; медицинские пациенты, у которых проводится промывание катетера с помощью НФГ	По клиническим показаниям (нет необходимости рутинного мониторинга)

12.9.10. Мониторирование

Снижение количества тромбоцитов — это основной способ диагностики ГИТ, следовательно, рекомендуется проведение рутинного мониторинга количества тромбоцитов у большинства пациентов, получающих терапевтические дозы гепарина. Американская коллегия грудных специалистов (АССР) совместно с Американской коллегией патологов опубликовала руководство [54] по мониторингованию количества тромбоцитов у пациентов высокого риска развития ГИТ, которые представлены в таблице 12. В Британских руководствах [73] рекомендуется оценивать базовый уровень тромбоцитов у всех пациентов до начала лечения гепарином и отмечать относительные изменения количества тромбоцитов. У пациентов с высоким риском развития ГИТ, например, у больных, получающих терапевтические дозы нефракционированного гепарина, требуется оценка количества тромбоцитов каждые 2 дня, начиная с 4-го дня начала лечения по 14-ый день терапии гепарином включительно (или до прекращения лечения гепарином, в зависимости от того, что наступит раньше). У пациентов низкого риска ГИТ хирургического, терапевтического и акушерского профилей мониторинг количества тромбоцитов должен проводиться, по крайней мере, каждые два или четыре дня между 4 и 14 днями на фоне применения гепарина. Акушерские пациенты, получающие профилактические дозы НМГ, не нуждаются в регулярном рутинном мониторинге тромбоцитов [54,73].

12.9.11 Лечение

Шкалу оценки клинической вероятности «4 T's» можно использовать в качестве руководства для определения пациентов с высоким, средним или низким риском развития ГИТ. В зависимости от степени риска развития ГИТ, следует прекратить прием НФГ у пациентов с высоким и промежуточным риском развития ГИТ и перевести больных на альтернативную антикоагулянтную терапию как средство первой линии лечения в случае развития ГИТ, не дожидаясь получения результата лабораторного анализа на ГИТ-антитела. Пациентам с низким уровнем риска ГИТ требуется только постоянное наблюдение за уровнем тромбоцитов [46,54,73].

12.9.11.1. Общие принципы ведения пациентов с подозрением на ГИТ.

В случае подозрения на ГИТ необходимо принимать следующие меры [46] :

- Немедленное прекращение приема всех форм гепарина, включая промывание катетеров гепарином, использование катетеров покрытых гепарином, гепаринизированные диализаты и любые другие гепаринсодержащие материалы;
- Необходимо отправить образцы крови для лабораторного анализа с целью верификации диагноза ГИТ;
- Начать альтернативную антикоагулянтную терапию. Срок продолжительности лечения не очень хорошо определен в связи с отсутствием результатов клинических исследований при ГИТ; в то же время терапию согласно рекомендациям по лечению тромбозов следует продолжить в течение не менее 2–3 месяцев для профилактики рецидива тромбоза;
- Тщательно контролировать риск развития тромботических осложнений;
- Контролировать количество тромбоцитов до полного выздоровления;
- Не следует использовать варфарин до восстановления общего количества тромбоцитов;
- Необходимо избегать профилактического переливания тромбоцитов, потому что переливание тромбоцитарной массы может усугубить состояние гиперкоагуляции, приведя к образованию дополнительного тромбоза. В то же время в случае развития кровотечения, или если пациенту требуется серьезное хирургическое вмешательство, только в таких случаях возможно рассмотреть терапевтическое переливание тромбоцитарной массы.

12.9.11.2 Обычные стратегии

Прекращение приема только гепарина не прекращает продолжающееся образование тромбина и не предотвращает развития последующих тромботических событий. Риск тромботических осложнений колеблется от 5 до 10% в течение первых нескольких дней [74] и достигает 40–50% в течение последующих нескольких дней или недель [75]. Использование НМГ у пациентов с ГИТ не рекомендуется из-за выраженной перекрестной реактивности ГИТ- антител к комплексу НМГ/ PF4 [76].

Не рекомендуется использование варфарина в начальной стадии ГИТ в связи с развитием парадоксального ухудшения течения тромбоза с развитием венозной гангрены конечностей и некроза кожи [54]. Причиной такого ухудшения на фоне применения варфарина является развития вероятного механизма дисбаланса между естественными антикоагулянтными и прокоагулянтными белками, связанного с развитием ГИТ. Если у пациент, получающего лечение кумарином, развивается ГИТ, то рекомендуется использование витамина К для блокирования эффекта кумарина [54]. Возможно использование простациклинов и его аналогов в качестве естественных вазодилататоров и ингибиторов агрегации тромбоцитов, однако они не защищают от развития тромботических осложнений.

12.9.11.3 Альтернативные антикоагулянты

В настоящее время имеются альтернативные антикоагулянты для лечения тромботических осложнений, связанных с ГИТ, не относящихся к семейству гепарина, не обладающих перекрестной реакцией с антителами к комплексу гепарин/PF4. Это прежде всего данапароиды [77], леписудин [78] и аргатробан [79], однако указанные препараты в Казахстане не зарегистрированы. В связи с этим возникает интерес к другим антикоагулянтам негепаринового происхождения, таким как фондапаринукс, синтетический пентасахарид, который связывается с антитромбином с меньшей вероятностью развития ГИТ. Результаты исследования указывают, что применение фондапаринукса в дозе 2,5 мг в течение не менее 5 дней у пациентов с ГИТ не приводит к прогрессированию или развитию рецидивирующей тромбоцитопении и не сопровождался развитием тромботических осложнений, поэтому он рекомендован для ее лечения. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении ГИТ II типа у онкогематологических больных после проведения циторедуктивной терапии, а также в качестве длительной альтернативной антикоагулянтной терапии при развитии тромбофлебитов и проведении заместительной почечной терапии [46, 80].

ПОАКи – пероральные витамин К-независимые антикоагулянты, которые не нуждаются в присутствии АТ III. Существуют две группы ПОАК, ингибиторы Ха фактора: апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и ингибитор IIa фактора дабигатрана этексилат, которые могут быть использованы для лечения ГИТ [81]. Однако результаты больших клинических исследований по их применению у больных ГИТ пока отсутствуют.

Бивалирудин – селективный прямой ингибитор тромбина, который играет главную роль в процессе превращения фибриногена в фибрин, т.е. образования более устойчивого тромба. Кроме того, антикоагулянтное действие бивалирудина связано с активацией факторов свертывания V и VIII, протеина C. Бивалирудин может быть использован для лечения тромботических состояний при ГИТ, однако очень высокая цена не позволяет его широко использовать [46, 82].

Аспирин полезен *in vitro* и может иметь некоторые клинические выгоды [46].

Ингибиторы гликопротеина тромбоцитов IIb/IIIa снижают уровень тромбина генерации косвенно и подавляют агрегацию тромбоцитов [46,83].

12.9.12. Профилактика

Заболеваемость ГИТ можно снизить за счет:

- За счет уменьшения продолжительности курса гепаринотерапии до 5 дней при возможности.
- Использование НМГ вместо НФГ для профилактики ВТЭ у пациентов после оперативных вмешательств и у пациентов из группы высокого риска.
- Предпочтительное использование свиного НФГ в сравнении с другими НФГ, так как использования свиного НФГ сопровождается более низкой частотой развития ГИТ в отличие от бычьего НФГ.
- Необходимо контролировать количество тромбоцитов хотя бы через день в промежутке между 4 и 14 днями во время гепаринотерапии или до прекращения применения гепарина
- В случае повторного поступления пациента с тромботическим осложнением не желательно рутинное применение гепарина. В таких случаях требуется внимательное изучение медицинской карты во время предыдущей госпитализации пациента на предмет использования гепарина в течение последних 100 дней. К сожалению, в некоторых случаях использование гепарина могут быть не записано в медицинской карте (например, промывание катетера гепарином).

- Указания на использование гепарина с целью промывания катетера или использование гепаринизированного физиологического раствора должно быть записано и подписано врачом в медицинской карте пациента.

Заключение по ГИТ

- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является иммуноопосредованным состоянием с развитием очень серьезных осложнений с угрозой для жизни и здоровья пациента.
- Несмотря на тромбоцитопению, у больных с ГИТ кровотечение встречается очень редко, в то же время развитие тромбоэмболических осложнений встречается чаще с высоким риском смертности и инвалидизации;
- При подозрении на диагноз ГИТ требуется немедленное и обязательное прекращение применения всех форм гепарина: нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ) и даже использование гепарина с целью промывания катетеров.
- Требуется начать терапию тромбоцитарных состояний на основании клинических данных, и ни в коем случае нельзя откладывать лечение в ожидании результатов лабораторного анализа на ГИТ
- Предпочтительным считается использование прямых ингибиторов тромбина, такие как лепирудин, данапароид или аргатробан для лечения ГИТ. В случае их отсутствия возможно использование фондапаринукса
- Не следует использовать варфарин до полного восстановления количества тромбоцитов

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы к главе 12 «Профилактика венозных тромбозов»

Вопрос 1. Какая модель оценки риска считается общепризнанной для терапевтических, хирургических и беременных для оценки риска венозных тромбозов во время стационарного лечения?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- A) шкала Padua
- B) шкала Caprini
- C) шкала Rogers
- D) шкала DASH
- E) шкала DAMOVES

Вопрос 2. Согласно шкале Caprini выделяют несколько групп больных с риском развития венозных тромбозов:

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- A) Очень низкий, низкий, умеренный и высокий
- B) Низкий, умеренный, высокий
- C) Высокий, очень высокий риск, экстремально высокий риск
- D) Пациенты с риском и пациенты без риска
- E) Низкого, умеренного, высокого и очень высокого рисков

Вопрос 3. Какие антикоагулянты хорошо изучены и безопасны для профилактики венозных тромбозов во время стационарного лечения?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) НМГ, ПОАКи, Варфарин
- В) НФГ, ПОАКи, Фондапаринукс
- С) НМГ, Фондапаринукс
- Д) только ПОАКи
- Е) НФГ, аспирин

Вопрос 4. Противопоказанием для назначения профилактической дозы гепарина с целью профилактики является следующее:

Выберите правильные ответы. Несколько ответов правильны.

- А) Наличие активного кровотечения у пациента
- В) Установленный диагноз ГИТ в момент обследования или в анамнезе
- С) Число тромбоцитов ниже 100 000
- Д) Прием пероральных антикоагулянтов, антитромбоцитарных средств
- Е) Наличие язвенной болезни в анамнезе

Вопрос 5. В какой из нижеперечисленных шкал не учитывается уровень Д-димера как фактора риска развития венозного тромбоза?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) шкала Padua
- В) шкала IMPROVE
- С) шкала IMPROVEDD
- Д) шкала DASH
- Е) шкала DAMOVES

Вопрос 6. В какой из нижеперечисленных шкал учитывается наличие варикозно-расширенных вен как фактора риска развития венозного тромбоза?

Выберите правильный ответ. Один ответ правильный.

- А) шкала Padua
- В) шкала IMPROVE
- С) шкала IMPROVEDD
- Д) шкала DASH
- Е) шкала DAMOVES

Вопросы к главе 12, разделу «Осложнения, связанные с применением гепарина. ГИТ»

Необходимо ответить на каждый вопрос П (правильно) и Н (неправильно). Несколько ответов правильны.

Вопрос 1. Частота встречаемости ГИТ:

- (А) Заболеваемость ГИТ наиболее высока у кардиохирургических пациентов.
- (В) ГИТ чаще встречается при применении свинного гепарина в сравнении с использованием бычьего гепарина.
- (С) Заболеваемость ГИТ не зависит от дозы, типа и способа введения гепарина
- (Д) Тяжелая тромбоцитопения, это когда уровень тромбоцитов снижается до 15 000, что встречается очень часто
- (Е) Акушерские пациенты имеют низкий риск ГИТ

Вопрос 2. Клинические особенности ГИТ включают:

- (А) Снижение количества тромбоцитов обычно начинается в течение нескольких часов после начала применения гепарина
- (В) ГИТ обычно тяжелая и часто приводит к кровотечению
- (С) Тромбоз при ГИТ сопровождается смертностью примерно 20–30%
- (D) Акушерские пациенты часто подвержены риску развития тромботических осложнений
- Е) Женщины чаще страдают тромботическим инсультом в результате ГИТ

Вопрос 3. Патопфизиология ГИТ:

- (А) Основной антиген представляет собой комплекс гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (PF4)
- (В) Основное синтезируемое антитело представляет собой антитело класса IgA.
- (С) Антитела к НФГ не вступают в перекрестную реакцию с НМГ.
- (D) У всех пациентов, у которых выявляются антитела к ГИТ, впоследствии развивается клинический синдром ГИТ
- Е) ГИТ-антитела начинают исчезать через 4–10 дней после прекращения лечения гепарином

Вопрос 4. Стратегии лечения ГИТ:

- (А) Следует немедленно заменить НФГ на НМГ с целью профилактики венозных тромбозов.
- (В) Фондапаринукс - препарат выбора в странах, где не зарегистрированы дапанароиды
- (С) Варфарин противопоказан при ГИТ.
- (D) Данапароид преимущественно проявляет свой антикоагулянтный эффект путем ингибирования фактора Ха

Литература

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(suppl 3):338S-400S.
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133:71S–105S
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al, MD ; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S
4. Heit JA, Rooke TW, Silverstein M, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. J Vasc Surg 2001;33(5):1022-7.
5. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108(4):978-81.
6. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. J Clin Pathol 1997;50(7):609-10.
7. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: Suppl 2: e195S-e226S.
8. Mahan CE, Fisher MD, Mills RM, et al. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. Thromb Res 2013; 132: 520-6.

9. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167:1471-5.
10. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167:1471-5.
11. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the revention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
13. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized,placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110:874–879
14. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9.
15. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: Suppl:381S-453S.
16. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51 (2-3):70-78. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003>
17. Caprini JA, Arcelus I, Traverso CI, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(suppl 3):304-12.
18. Motykie GD, Zebala LP, Caprini JA, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2000;19(1):47-51.
19. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001; 38(2 suppl 5):12-9.
20. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, et al. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109(12 suppl 1):I4-8.
21. Baglin T. Thrombophilia testing: what do we think the tests mean and what should we do with the results? [see comment]. *J Clin Pathol* 2000;53(3):167-70.
22. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109(2-3):73-81.
23. Greer IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):261-78.
24. Greer IA. Hypercoagulable states and pregnancy. *Curr Hematol Rep* 2002;1(1):56-62.
25. Greer IA. Endothelial cell microparticles and antiphospholipid syndrome: pathologic explanations and diagnostic opportunities. *Thromb Haemost* 2004;91(4):636-8.
26. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;175(2):189-202.
27. Robertson L, Wu O, Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(6):453-8.
28. Stam F, Vangulden C, TerWee, PM, et al. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;67(1):259-64.

29. Hankey GJ, Eikelboom JW, Loh K, et al. Sustained homocysteine-lowering effect over time of folic acid-based multivitamin therapy in stroke patients despite increasing folate status in the population. *Cerebrovasc Dis* 2004;19(2):110-6.
30. Ikegaya N, Yanagisawa C, Kumagai H. Relationship between plasma homocysteine concentration and urinary markers of tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2005;67(1):375.
31. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). *Thrombosis and Haemostasis* ; 2011;105:1-11.
32. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty *NEJM* 2008;358:2765-75.
33. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80.
34. Bergqvist D, Lowe GD, Berstad A, et al. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. *Br J Surg* 1992;79(6):495-8.
35. Bergqvist D, Efsing HO, Halbrook T, et al. Thromboembolism after elective and post-traumatic hip surgery—a controlled prophylactic trial with dextran 70 and low-dose heparin. *Acta Chir Scand* 1979;145(4):213-8.
36. Cohen AT, Theodore E, Büller HR et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients for the MAGELLAN Investigators *N Engl J Med* 2013;368:513-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096
37. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.
38. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber S.Z. et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44.
39. Spyropoulos AC, Walter A, Albers G W. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness *N Engl J Med* 2018;379:1118-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090
40. Barbar S, Noventa F, Rossetto, V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score *J Thromb Haemos*. 2010 Nov;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
41. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3(06):e001152
42. Gibson CNG, Spyropoulos FC, Cohen AT. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification *TH Open* 2017 Jun 28;1(1):e56-e65. doi: 10.1055/s-0037-1603929
43. Moreno AIF, Navarro MJG, Sánchez JO et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES) *European Journal of Internal Medicine* 29 (2016) 59–64
44. Rosenberg DJ, Press A, Lesser M, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients *J Thromb Haemos* 2016 Aug 30;116(3):530-6.
45. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
46. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007;83:575–582. doi: 10.1136/pgmj.2007.0
47. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1471–8.

48. Reilly RF. The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003;16:54–60.
49. Amiral J, Bridey F, Wolf M, et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4–heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995;73:21–8.
50. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994;83:3232–9.
51. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330–5.
52. Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev* 2002;16:77–80.
53. Nand S, Wong W, Yuen B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997;56:12–16.
54. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest* 2004;126:311S–37S.
55. Warkentin TE, Sheppard JJ, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703–8.
56. Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, et al. Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2002;20:974–80.
57. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82:439–47.
58. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;122:37–42.
59. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135:502–6.
60. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111:2671–83.
61. Meyer-Lindenberg A, Quenzel EM, Bierhoff E, et al. Fatal cerebral venous sinus thrombosis in heparin-induced thrombotic thrombocytopenia. *Eur Neuro* 1997;37:191–2.
62. Boshkov LK, Warkentin TE, Hayward CP, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br J Haematol* 1993;84:322–8.
63. Martel N., Lee J., Wells P. S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low molecular weight heparin thromboprophylaxis: a meta analysis. *Blood*. 2005;106:2710–5. doi:10.1182/blood-2005-04-1546.
64. Salter B.S., Weiner M. M., Trinh M. A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardio*. 2016;67:2519–32. doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073.
65. Sun X., Hill P. C., Taylor-Panek S. L., Corso P. J., Lindsay J. Heparin-induced thrombocytopenia in contemporary cardiac surgical practice and experience with a protocol for early identification. *Am J Cardiol*. 2016;117:305–9. doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.047
66. Franchini M. Heparin induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal* 2005;3:14–20.
67. Opatrny L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004;76:240–4.
68. LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. *Crit Care Med* 2004; 32:976–80.

69. Rice L. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions. *Arch Intern Med* 2004;164:1961–4.
70. Cuker A., Arepally G., Crowther M. A et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: A novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2642–50.doi: 10.1111/j.1538–7836.2010.04059.x.
71. Lillo-Le Louet A., Boutouyrie P., Alhenc-Gelas M. et al Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1882–8. doi: 10.1111/j.1538–7836.2004.00949.x.
72. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology (American Society of Hematology Education Program)* 2003;497–519.
73. Keeling D, Davidson S, Watson H. Guideline: the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:259–69.
74. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846–51.
75. Klein HG, Bell WR. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. *Ann Intern Med* 1974;80:477–81.
76. Keeling DM, Richards EM, Baglin TP. Platelet aggregation in response to four low molecular weight heparins and the heparinoid ORG 10172 in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1994;86:425–6.
77. Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced thrombocytopenia*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2004:371–96.
78. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, for the ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838–43.
79. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of three prospective studies. *Blood* 2004;104:3072–7.
80. Bradner J, Hallisey RK, Kuter DJ. Fondaparinux in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2004;104:492a.
81. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. Атеротромбоз. 2019;1:99-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>
82. Gosselin RC, Dager WE, King JH, et al. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values. *Am J Clin Pathol* 2004;121:593–99.
83. Pinto DS, Sperling RT, Tu RM, et al. Combination platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor and lepirudin administration during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Cath Cardiovasc Interv* 2003;58:65–8.

ГЛАВА 13. ПРАВИЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Правильные ответы на вопросы к главе 1. Эпидемиология венозной тромбоэмболии

1. А,Д
2. А,Е

Правильные ответы на вопросы к главе 2. Факторы риска венозных тромбозов

1. А,В,С
2. С, Е
3. В, С

Правильные ответы на вопросы к главе 3. Патогенез венозных тромбозов

1. С
2. В
3. В.
4. А

Правильные ответы на вопросы к главе 4 « Установка клинического диагноза ТГВ

1. А
2. А
3. В,С, Д, Е
4. А,Д

Правильные ответы на вопросы к главе 5 « Клиническая картина ТЭЛА»

1. В
2. В
3. В,С, Е
4. С

Правильные ответы на вопросы к главе 6 «Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА»

1. В
2. С

Правильные ответы на вопросы к главе 7 «Лабораторно-инструментальные методы диагностики ТЭЛА»

1. Е
2. А, В,С, Д, Е
3. С, Е,
4. В, С, Д.
5. А,В,С,Д,Е

Правильные ответы на вопросы к главе 8 «Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА»

1. Е
2. А, В,С, Д, Е

3. С, Е
4. А,Д
5. А,В,С,Д,Е

Правильные ответы на вопросы к главе 9 «ТЭЛА у пациента с сердечной недостаточностью»

1. А,В,С.
2. Е
3. В
4. А

Правильные ответы на вопросы к главе 10 «Лечение»

1. Е
2. А, В, С, Д.
3. Д
4. Е
5. Е
6. Д,Е
7. Е
- 8.Д
9. С,Д,Е
10. Д

Правильные ответы на вопросы к главе 11 «Тромбоэмболия во время беременности»

1. Е.
2. Е
3. Д
4. А
5. А
6. А, Е

Правильные ответы на вопросы к главе 12 «Профилактика венозных тромбозов»

1. В.
2. Е
3. С
4. А,В,С,Д
5. С
6. Е

Правильные ответы на вопросы к главе 12 Осложнения гепаринотерапии, ГИТ.

1. (А) + (В) - (С) - (Д) - (Е) +
2. (А) + (В) -(С) + (Д) -(Е) +
3. (А) + (В) - (С) - (Д) - (Е) -
4. (А) - (В) - (С) + (Д) + (Е) -
5. (А) + (В) -(С) + (Д) +

ГЛАВА 14. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в клинической медицине не вызывает сомнения в связи с тем, что ВТЭ является третьей по частоте причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и ишемического инсульта. В настоящем учебном пособии изложены результаты собственной многолетней работы в области венозных тромбозов с учетом результатов новых публикаций и международных рекомендаций в области ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА).

Новизна настоящего учебного пособия состоит в том, что материал составлен с учетом последних клинических международных рекомендаций и освещает вопросы патофизиологии венозных тромбозов, подчеркивается важность понимания основных механизмов развития, сложности этапов диагностического процесса, а также необходимость выбора оптимальной тактики ведения пациентов с венозными тромбоэмболиями. Особое внимание хотел бы обратить на разделы по диагностике и лечению внутрисердечных тромбозов, осложненных ТЭЛА, что плохо освещено в медицинской литературе, тогда как в условиях реальной клинической практики в последние годы увеличилось число больных с внутрисердечными тромбозами. Исходя из этих позиций, данный раздел в настоящее время очень и очень актуален. Кроме того, следует отметить важность раздела, посвященного профилактике венозных тромбозов, поскольку после детального изучения данного раздела у читателя-резидента формируется понимание важности оценки риска и необходимость проведения профилактики всем пациентам с высоким риском развития венозных тромбозов. Красочные наглядные рисунки, схемы, графики и таблицы, а также демонстрация фотоматериалов, рентгенографических снимков и электрокардиограмм из реальной клинической практики позволяют обучающимся закрепить материал. В пособии подчеркивается многообразие клинических проявлений заболевания, что усложняет диагностику ТЭЛА и указывает на важность использования шкал клинической вероятности. В данной работе впервые выделена собственная классификация трех фенотипов ТЭЛА с учетом основных ведущих клинических синдромов заболевания, а именно: респираторной, ангинозной или инфарктоподобной, а также гемодинамической формы ТЭЛА. Кроме того, в учебнике описаны самые современные методы диагностики, они освещены очень подробно и в полном объеме и соответствуют существующим международным рекомендациям. Особое внимание необходимо обратить на разделы, посвященные лечению венозных тромбоэмболий с учетом особенностей различных категорий пациентов (беременных женщин, больных с сердечной недостаточностью), что мало освещено в современной медицинской литературе.

Полагаю, что настоящее учебное пособие «Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий» поможет резидентам терапевтам и кардиологам освоить проблему диагностики и лечения ВТЭ, что, в конечном счете, приведет к снижению бремени венозных тромбозов в условиях реальной клинической практики.

Автор

Казахский национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова

Сугралиев Ахметжан Бегалиевич

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ**

учебное пособие

Формат изд. 60×84 1/16 .
Тираж 500 экз.