

**«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

РЕФЕРАТ

Тема: «ТЭЛА».

**Выполнил: Ординатор кафедры
Анестезиологии и
реаниматологии ИПО
Власов Вадим владимирович**

**Проверил: Доцент кафедры
Анестезиологии и
реаниматологии ИПО
КМН, Ермаков Евгений Иванович**

Красноярск 2021

Тромбоэмболия легочной артерии - это третья наиболее распространенная причина смерти при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, после сердечного приступа и инсульта. Осложнениями тромбоэмболии вен являются: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и посттромботический синдром. Тромбоэмболия вен и тромбоз артерий имеют общие факторы риска и общие черты в патогенезе, сопровождаются воспалением, гиперкоагуляцией и повреждением эндотелия. Оценка рисков в клинике помогает установить пациентов с низкими рисками тромбоэмболии вен, для которых диагноз может быть исключен полностью при отрицательном результате на D-димер плазмы. Диагноз тромбоэмболии вен обычно подтверждается при компрессионной эластографии или КТ груди, выявляющей тромбоэмболию легочной артерии. Большинство пациентов с тромбоэмболией вен отвечают на терапию антикоагулянтами, которая является основой лечения. Пациенты с тромбозом легочной артерии должны разделяться по группам риска, чтобы выяснить пойдет ли им на пользу дополнительная интенсивная терапия, как тромболитизис или эмболизектомия. Немногие современные оральные антикоагулянты находятся в разработке. Эти препараты, которые могут заменить для многих пациентов антагонисты витамина К и гепарин, выписываются в определенных дозах и пациенты не нуждаются в лабораторном контроле. Несмотря на то, что тщательные клинические испытания сообщают об эффективности и безопасности лекарственной профилактики с низкими, фиксированными дозами антикоагулянтов, превентивная практика все еще редко применяется на пациентах с высокими или умеренными рисками тромбоэмболии, обратившихся в больницу. В этом семинаре мы обсудим легочную эмболию и тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Введение

К венозной тромбоэмболии относятся тромбоз глубоких вен и легочная эмболия. Тромбоз глубоких вен происходит, преимущественно, в ногах, но может формироваться в венах рук, венах брыжейки и головного мозга. Мы сконцентрируем внимание на тромбозе глубоких вен ног и легочной эмболии. Кроме того эти нарушения относятся одному синдрому, но между ними есть важные различия в эпидемиологии, диагностике и лечении.

Эпидемиология

Не существует единого мнения относительно того, варьируется ли частота венозной тромбоэмболии в зависимости от пола при исследованиях популяции. Согласно норвежским исследованиям частота всех первых случаев венозной тромбоэмболии была 1,43 на 1000 человек за год и была несколько выше у женщин, нежели у мужчин. Согласно шведским исследованиям, частота была равной для обоих полов. В социальных исследованиях частота возникновения была выше у мужчин, чем у женщин (1,4 на 1000 пациентов в год против 1,05 на 1000 пациентов за год). По данным International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (Международный Кооперативный Регистр по Легочной Эмболии) среди всех причин смертности за 3 месяца ассоциированными с острой легочной эмболией было 17% от общего числа. Этот регистр, без исключения, зарегистрировал 2454 пациента из 52 больниц в семи странах Европы и Северное Америки. Считалось, что легочная эмболия была причиной смерти 45%. Важными факторами риска, связанными со смертью от легочной эмболии являются: возраст выше 70 лет, рак, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, артериальная гипотензия, тахипноэ и правожелудочковая гипокинезия. В Ворчестере, городской территории штата Массачусетс, пациенты с легочной эмболией, находящиеся на амбулаторном лечении, составили 11,1% от числа общей смертности за 90 дней; однако, некоторые оценки

частоты летальных исходов ниже. Например, по данным RIETE (Регистр пациентов с тромбоэмболией вен) среди 6264 пациентов с легочной эмболией, общее совокупное число смертельных исходов составило 8,6% за 3 месяца, а число фактических летальных исходов 1,7%. По статистике 22-х отделений скорой помощи США, показатели смертности были низки: из 1880 пациентов с диагностированной острой эмболией легкого общая смертность составила 5,4% за 30 дней а смертность, непосредственно от легочной эмболии составила 1%. Хотя, некоторые исследования сообщают о низкой частоте скоропостижных смертей, напротив, частота смертей, связанных с продолжительной эмболией легкого считается высокой. В австралийском регистре из 1023 пациентов с подтвержденной легочной эмболией, протекавшей, в среднем, 4 года, 36% пациентов умерло, но только 3% пациентов скончалось в госпитале во время проведения терапии легочной эмболии. Смертность после выписки составила 8,5% пациентов в год и в 2,5 раза выше среди возрастных и половых групп риска в общем по популяции. Среди 332 смертей, произошедших после выписки, 40% произошли по причине сердечно-сосудистых осложнений. Многие пациенты с первым эпизодом тромбоза глубоких вен или легочной эмболии будут иметь рецидив. У некоторых, первый случай тромбоэмболии вен не был диагностирован, в то время как у других тромбоз вен рецидивировал после того, как терапия антикоагулянтами прекратилась. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и посттромботический синдром - два связанных заболевания, возникающие после эмболии легкого. Понятие хронической венозной недостаточности включает посттромботический синдром, но оно может быть идиопатическим или вызвано нарушениями, отличными от тромбоза. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия определяется повышением давления в легочной артерии выше 25 мм ртутного столба, наблюдающаяся 6 месяцев после диагностирования эмболии легкого. Это нарушение наблюдается у 2–4% пациентов после острой эмболии легкого и проявляется одышкой, как в состоянии покоя, так и при нагрузке. Ожидаемая продолжительность жизни снижается и пациенты часто умирают от внезапного сердечного приступа. Из-за прогрессирующей хронической легочной гипертензии смерть наступает из-за недостаточности правого желудочка. Посттромботический синдром проявляется в виде хронической отека икр, что может приводить к коричневатой пигментации кожи на латеральной и медиальной сторонах лодыжки и, при тяжелых случаях, изъязвлений кожи. Обычно наблюдаются только легкие или умеренные формы посттромботического синдрома, тяжелые формы - редкость. В ожидаемых многоцелевых исследованиях [12] группы из 387 пациентов с недавно обнаруженными симптомами тромбоза глубоких вен ног, за которыми наблюдали 2 года, посттромботический синдром развился у 43% пациентов. В легкой форме у 30%, в умеренной у 10% и в тяжелой в 3%. Был пересмотрен традиционный подход к разделению факторов риска и патогенеза тромбоэмболии вен и заболеваний коронарных артерий. Может быть слишком упрощенным определение тромбоэмболии вен, как заболевания вен с образованием красного тромба, в противоположность болезни коронарных артерий с образованием тромбоцитарной белой бляшки, как отдельного заболевания. Например, спустя 4 года после дебюта острой легочной эмболии, меньше половины переживших не будут иметь инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, повторной тромбоэмболии вен, рака или хронической легочной гипертензии. Тромбоэмболия вен и тромбоз артерий имеют общие факторы риска и общий патогенез, включая воспаление, гиперкоагуляцию и повреждения эндотелия. Современный подход к переосмыслению тромбоэмболии вен, как заболевания, вызывающего панваскулярный синдром, который включает в себя заболевания коронарных артерий, периферических артерий и цереброваскулярные расстройства. Такие факторы риска тромбоэмболии вен, как курение сигарет, гипертония, диабет и ожирение изменяются и перекликаются с факторами риска атеросклероза. С тромбоэмболией вен связаны такие воспалительные нарушения, как воспалительные заболевания кишечника, системные васкулиты. Согласно исследованиям

Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) концентрация С-реактивного белка (маркера воспаления) выше 90 перцентилей связано с существенным риском возникновения тромбозов вен, по сравнению с меньшими перцентильями. Тромбоз вен может быть классифицирован, несколько произвольно, как первичное идиопатическое или как вызванное вторичное (таблица 1). Такое разделение часто неочевидно и, временами, кажется нелогичным. Например, венозный тромбоз произошедший после долгой пешей прогулки обычно считается идиопатическим, в то время как вызванный оральными контрацептивами, считается спровоцированным. При прекращении антикоагулянтов чаще страдают от рецидивов пациенты с идиопатическим первичным заболеванием, чем пациенты со вторичной формой болезни. остается спорным вопрос должны ли пациенты с тромбозом вен быть обследованы на тромбофилию. Состояния гиперкоагуляции, например, V-й фактор Лейдена или мутация в гене протромбина могут быть связаны с начальным этапом тромбозов вен, чем с легочной эмболией. Эта взаимосвязь называется парадоксом Лейдена. Но ни V-й фактор Лейдена, ни мутация в гене протромбина не являются однозначными предвестниками тромбозов вен.

Диагностика

Оценка рисков

Диагностика тромбозов глубоких и легочной эмболии основана на нескольких, преимущественно, неинвазивных диагностических процедурах, проводимых последовательно. Проведение подтвержденных диагностических исследований связано с важностью снижения уровня осложнений, по этому осуществление таких стандартизированных подходов крайне рекомендовано. Обширная легочная эмболия должна быть диагностирована быстро. Клинические проявления этого заболевания включают шок или нарушения гемодинамики. Клиническая оценка вероятности нацелена на выявление пациентов с высоким или умеренным риском, которые нуждаются в терапии антикоагулянтами, в ожидании результатов диагностических тестов. У пациентов с низкими рисками диагноз тромбозов вен может быть исключен лишь по нормальному показателю D-димера (рисунок 1). Расчет рисков включает историю болезни (включая особенности пациента и семьи) и симптомы, признаки и аномалии насыщения кислородом, лучевое исследование груди и ЭКГ. Вероятность оценивается эмпирически или при помощи статистических правил и шкал.

Вставка 1: Главные факторы легочной эмболии Идиопатические, основные и криптогенные

- Нет никакой видимой причины
- Пожилой возраст(>65)
- Продолжительные пешие прогулки
- Тромбофилия-ассоциированные случаи
- Ожирение
- Курение сигарет
- Гипертензия
- Загрязнение воздуха

Вторичные и спровоцированные

- Иммобилизация
- Послеоперационный период
- Травмы
- Оральные контрацептивы (родовая, постменструальная перестройка гормонов)
- Рак
- Острые заболевания (например, пневмония, сердечный приступ)

Системы шкал имеют клиническое применение и являются нужными методами обучения клиницистов и студентов-медиков, пытающихся диагностировать или исключить венозный тромбоз. При подозрении на легочную эмболию широко используются две шкалы: шкала Велла и пересмотренная шкала Женевы (таблица 1). Шкала Велла может быть использована для диагностики при подозрении на тромбоз глубоких вен. В последнее время, при легочной эмболии в основном используется шкала Велла с четырьмя сокращенными пунктами. Это позволяет однозначно определить вероятна или нет легочная эмболия. Согласно мета-анализу эффективности всех доступных клинических методов прогнозирования, все методы имеют схожую, но не совсем одинаковую. Выбор среди различных методов прогнозирования и схем классификации должен руководствоваться распространенностью легочной эмболии, типом оцениваемых пациентов (амбулаторных или стационарных) и типом анализируемого D-димера. Например, пересмотренная шкала Женевы должна применяться на популяциях с распространенностью легочной эмболии больше 20%, в то время как шкала Велла единственная утвержденная шкала для пациентов, обратившихся в больницу. Результаты насыщения кислородом артериальной крови, ЭКГ и лучевое обследование груди имеют низкую чувствительность для диагностики легочной эмболии и не включены ни в шкалу Велла, ни в пересмотренную шкалу Женевы. Наоборот, ЭКГ может быть полезна для исключения легочной эмболии (и, например, для предположения острого коронарного синдрома), но лучевое исследование груди и газовый анализ насыщения артериальной крови должны использоваться постоянно.



Рисунок 1. Диагностический алгоритм для клинически-ожидаемой легочной эмболии и тромбоза глубоких вен. В данном случае используется КУС* для диагностики тромбоза глубоких вен, а МКТА** - для легочной эмболии. КУС= компрессионная ультрасонография; МКТА= мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография. Таблица 1: **Шкала Велла для тромбоза глубоких вен***

Рак	+1
Постельный режим > 3 дней или операция < четыре недели назад	+1
Боль при пальпации глубоких вен	+1
Паралич или недавняя иммобилизация гипсом	+1
Отечность ноги полностью	+1
Диаметр пораженной голени больше на 3см	+1
Расширенные поверхностные вены (только пораженная сторона)	+1
Пастозность (только пораженная сторона)	+1
Иные заболевания, вероятны в той же мере, что и ТГВ	-2

Шкала Велла для легочной эмболии †

Предшествующие случаи ЛЭ или ТГВ	+1*5
ЧСС > 100 уд/в минуту	+1*5
Недавние операции или иммобилизации	+1*5
Клинические проявления ТГВ	+3
Кровохаркание	+1
Рак	+1
Другие заболевания менее вероятны, чем ЛЭ	+3

Пересмотренная таблица Женевы для ЛЭ ‡

Возраст > 65 лет	+1
Предшествующие случаи ТГВ или ЛЭ	+3
Операции (под общим наркозом) или переломы нижних конечностей за последний месяц	+2
Односторонняя боль в ноге	+3
Кровохаркание	+2
ЧСС 75-94 уд/мин	+3
ЧСС > 95 уд/мин	+5
Боль при пальпации глубоких вен ноги и односторонний отек	+4
Опухоли (как солидные, так и системы крови, как активные, так и считающиеся вылеченными за последний год)	+2

*ТГВ – тромбоз глубоких вен, ЛЭ – легочная эмболия. * Пациенты, набравшие 0 очков относятся к группе низкого риска, 1-2 очка – к группе умеренного риска, >3 – к группе повышенного риска. † Как правило, пациенты, набравшие от 0 до 1 очка – пациенты с низким риском, 2-6 со средним риском, а набравшие >7 – относятся к группе повышенного риска. С другой стороны, пациенты могут как иметь, так и не иметь ЛЭ, если наберут >4 или <4 баллов соответственно. ‡ Пациенты, набравшие <2 – низкого риска, 2-6 – умеренного риска, а >6 - высокого риска.*

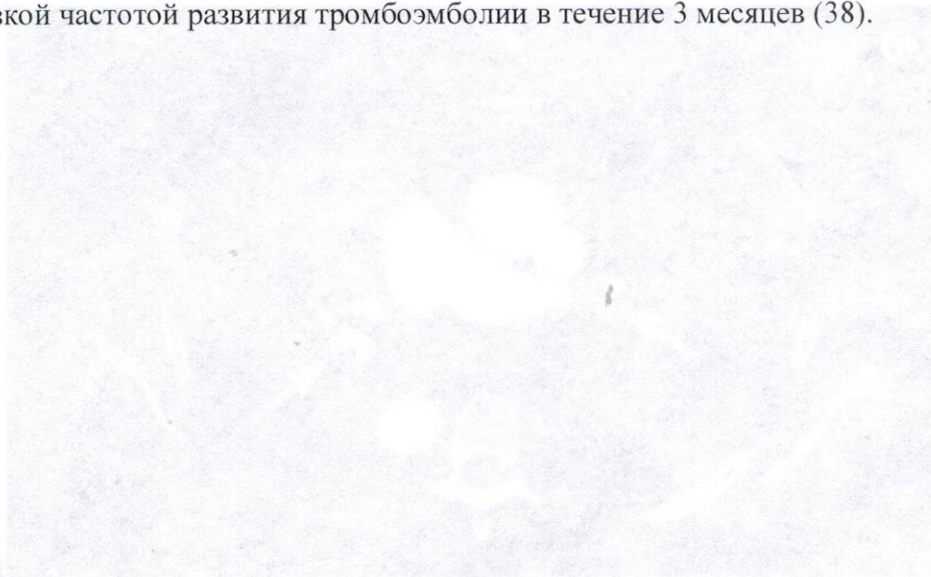
Измерение D-димера фибрина

D-димер фибрина - продукт распада «сшитого» фибрина и его концентрация возрастает у пациентов с острой венозной тромбоэмболией. При количественном анализе ELISA или с каким-либо другим турбидиметрическим тестом, D-димер крайне точен (точность выше 95%) для исключения острого тромбоза глубоких вен или легочной эмболии, обычно, находится ниже отметки в 500 мкг/л. Следовательно, концентрации, ниже чем этот объем исключают острый венозный тромбоз, в крайнем случае, у пациентов с низкими или умеренными рисками. Согласно мета-исследованиям, тест VIDAS на D-димер уже был опробован на 5060 пациентах с подозрением на легочную эмболию и с крайне низким (меньше 1%) риском тромбоэмболии за 3 месяца. Тест Tinaquant (иммунотурбидиметрический тест) был использован более чем на 2000 пациентах и показал похожий низкий риск тромбоэмболии вен за 3 месяца. Наконец, тест SimpliRed (латекс-тест, работает с кровью, доступен в амбулаторных условиях) хорошо себя зарекомендовал, но коэффициент согласия наблюдателей может быть противоречивым. Анализы на D-димер имеют ограниченную специфичность, и менее полезны, чем другие исследования, в некоторых группах пациентов, включая пациентов с высокими рисками и тех, кто был госпитализирован по другим причинам, и у которых подозрение на легочную

эмболию увеличивается во время пребывания в стационаре, у людей старше 65 лет, и у беременных женщин. Предложенный возрастной диагностический порог для пациентов с рисками развития легочной эмболии, обосновывает пользу измерения Д-димера у больных пожилого возраста, но клиническое внедрение ожидает проспективных внешних проверок.

Ультразвуковое исследование с компрессией датчиком для диагностики тромбоза глубоких вен.

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование с компрессионным воздействием датчика широко заменило флебографию как основной метод визуализации для диагностики тромбоза глубоких вен (изображение 2). В настоящее время в клинической практике используются три варианта. Некоторые группы специалистов смотрят только проксимальные (выше икроножных) вены, и у пациентов с отрицательным первым осмотром повторяют исследование через неделю, чтобы обнаружить клинически значимые дистальные тромбы, которые могли бы прогрессировать проксимально. Этот способ ресурсозатратный, громоздкий и имеет очень низкую результативность (около 1–2% от результатов положительны во втором исследовании). Второй подход заключается в оценке проксимальных и дистальных вен методом УЗИ с полной компрессией, что связано с низкой частотой развития тромбоэмболии в течение 3 месяцев (38).



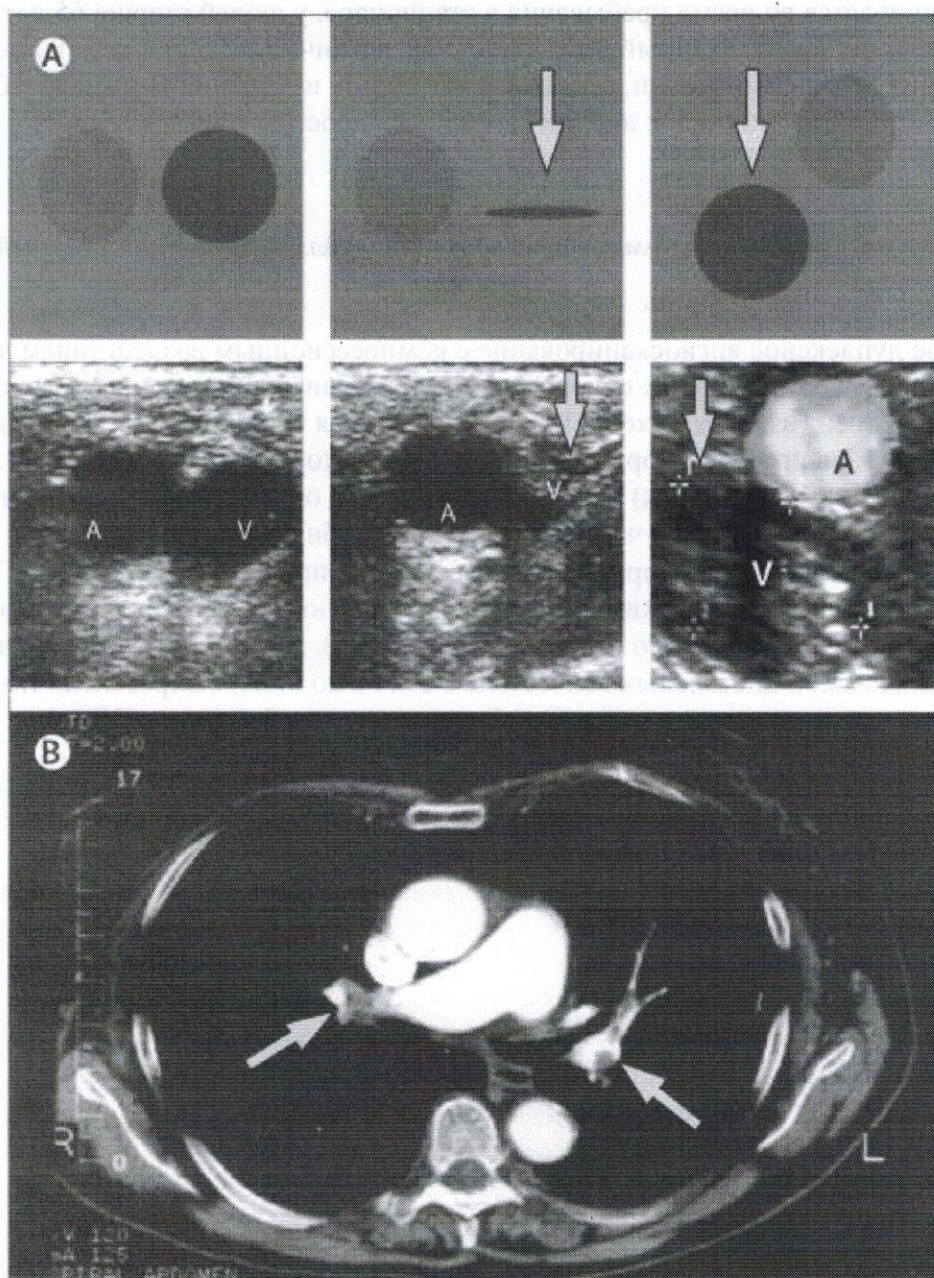


Рисунок 2.

Одновременная визуализация тромбоза глубоких вен на УЗИ с компрессией или легочная эмболия на КТ-ангиографии. УЗИ с компрессией (А): верхний ряд, слева направо; схематичное изображение вены и артерии без и с (стрелка) небольшим давлением датчиком на сосуды; нижний ряд, представляющий собой ультразвуковые находки. Третье изображение слева показывает тромб в вене (вена не сжимается при давлении датчиком). КТ-ангиография (В): показано несколько эмболов (стрелки) в главной правой легочной артерии и в левой доле и сегментные артериях. А= Артерия. V = Вена. Однако, этот подход приводит к антикоагуляции у многих пациентов с изолированным тромбозом глубоких вен дистальной части голени, и может повысить риск кровотечений у некоторых пациентов, перенесших эту процедуру. Третий подход состоит в использовании изолированного проксимального ультразвукового сканирования с компрессией. У пациентов с низким или средним риском развития тромбоза глубоких вен, болезнь может быть полностью исключена с помощью этой техники, при отрицательном результате. В свою очередь, пациенты с высоким риском развития тромбоза и отрицательными результатами исследования будут нуждаться в дополнительных исследованиях (УЗИ дистальных вен или флебография) или повторный ультразвуковой контроль (изображение 1). Этот подход связан с предполагаемым 3х месячным риском развития тромбоэмболии,

что очень схоже с предыдущим методом, при этом на 30–50% меньше пациентов, которым назначена антикоагулянтная терапия, по сравнению с методом полной компрессии датчиком. В 2012 пересмотренные рекомендации американского колледжа пульмонологов (American College of Chest Physicians, ACCP) не рекомендуют рутинное лечение бессимптомного изолированного тромбоза глубоких вен голени. Предыдущие рекомендации указывали, что лечение дистального тромбоза должно быть аналогичным лечению проксимального тромбоза глубоких вен. При подозрении на ЭЛА, диагностика проксимального тромбоза глубоких вен у пациентов с симптомами, или у пациентов без симптомов, но с противопоказаниями к КТ-ангиографии, считается достаточной, чтобы определить легочную эмболию.

Мультidetекторная КТ-ангиография для диагностики ТЭЛА

КТ-ангиография широко заменила вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких как основной метод визуализации при подозрении на ТЭЛА. У одноканальной КТ-ангиографии чувствительность только около 70%, что требует комбинации с компрессионной эластографией проксимальных вен нижних конечностей в случае отрицательного результата исследования (43,44). Мультidetекторная КТ-ангиография более чувствительна, чем одноканальная. Это технологическое улучшение позволяет исключать ТЭЛА без дополнительных исследований. В общем, мета-анализ сравнения 23 исследований, включавших 4657 пациентов с отрицательным результатом КТ-ангиографии (в основном одноканальной), которые не получали антикоагулянтов, продемонстрировал, что уровень последующей тромбоэмболии составил 1,4% за три месяца (95%, ДИ 1.1–1.8), и число случаев легочной эмболии, закончившихся фатально, составило 0,51% (0.33–0.76), также за 3 месяца, что выгодно сопоставимо с результатами, отмеченными после выполнения нормальной инвазивной контрастной легочной ангиографии. Примечательно, что расширение использования КТ-ангиографии может привести к увеличению заболеваемости раком из-за облучения. Опасность облучения означает, что протоколы КТ-ангиографии должны быть пересмотрены. По этой причине, комбинированное использование КТ-ангиографии легких и КТ-флебографии следует поставить под сомнение. В проспективных работах PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis), II исследование, было показано, что даже без проведения визуализации тазовых вен, ни один пациент с ТЭЛА или тромбозом глубоких вен не остается недиагностированным. Радиационный риск крайне важен в случаях с беременными женщинами, для которых соответствующие преимущества КТ-ангиографии против вентиляционно-перфузионной или просто перфузионной сцинтиграфии легких все еще обсуждаются.

Другие диагностические методы визуализации при подозрении на глубокий тромбоз вен и тромбоэмболию легочной артерии

Для диагностики легочной эмболии может применяться магнитно-резонансная легочная ангиография (МРА) с усилением гадолинием. В этом методе не применяется рентгеновское излучение. Точность этого метода исследования в сочетании с магнитно-резонансной венографией (МРВ) была изучена в проспективном многоцентровом изучении точности PIOPED, III исследование (52). Доля технически некорректно выполненных изображений варьировалась от 11% до 52% среди семи участвующих центров. Правильно выполненная МРА имеет чувствительность 78% и специфичность 99%, в то время как сочетание МРА и МРВ имеют чувствительность 92% и специфичность 96%. Однако, 194 (52%) из 370 пациентов имели технически неверно полученные результаты, что существенно ограничивает клиническое применение этого метода. Общепринятые легочная ангиография и венография остаются золотым стандартом

диагностики ТЭЛА и тромбозов глубоких вен соответственно. Поскольку эти методы инвазивны, они должны применяться преимущественно для тех пациентов, у которых клинически вероятный диагноз не может быть подтвержден с помощью других средств, а также тем, для кого рассматривается эндоваскулярное лечение ТЭЛА. Таблица 2 обобщает практические свойства некоторых исследований или алгоритмов для определения или исключения ТЭЛА на основании систематического обзора (53). Таблица 2. Выполнение некоторых тестов или диагностических алгоритмов, чтобы исключить или подтвердить ТЭЛА (46).

Определение ТЭЛА	Коэффициент вероятности (95% ДИ)
“Высокая вероятность” на вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких	18.3 (10.3-32.5)
Положительный результат на КТ-ангиографии	24.1 (12.4-46.7)
Положительный результат УЗИ с компрессией на проксимальной вене нижней конечности	16.2 (5.6-46.7)
Исключение ТЭЛА	
Нормальный или почти нормальный результат на вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких	0.05 (0.03-0.10)
Отрицательный результат на КТ-ангиографии	0.11 (0.06-0.19)
Отрицательный результат на КТ-ангиографии и УЗИ с компрессией на проксимальной вене нижней конечности	0.04 (0.03-0.06)
Отрицательный результат УЗИ с компрессией на проксимальной вене нижней конечности	0.67 (0.50-0.89)
Количественный ИФА D-димера в крови менее 500 мкг / л	0.08 (0.04-0.18)
Коэффициенты вероятности определения ТЭЛА положительны, а исключения ТЭЛА - отрицательны. Коэффициенты вероятности - это вероятность того, что данный тест результат можно ожидать у пациента с целевым расстройством по сравнению с вероятностью того, что тот же результат можно ожидать у пациента без целевого расстройства. Например, положительное отношение 20 означает, что с данным результатом теста у пациента шанс иметь ТЭЛА в 20 раз выше, чем не иметь. С другой стороны, с отрицательным отношением 0.10, с результатом данного теста у пациента в 10 раз меньше шанс иметь ТЭЛА, чем не иметь.	

Лечение

Прогностическое разделение пациентов с ТЭЛА

Пациенты с ТЭЛА могут быть распределены по группам в соответствии с прогнозом (54). Индекс тяжести ТЭЛА (55) и его упрощенная версия (56) позволяют провести такое разделение на клинической основе (таблица 3). Существует несколько терапевтических вариантов для пациентов с ТЭЛА: 1) пациенты с высоким риском (которые составляют около 5% всех пациентов с симптоматикой, с примерно 15% смертностью в краткосрочной перспективе) должны получать интенсивное лечение, включающее тромболитическую терапию, или хирургическое лечение, или катетерную эмболектимию (57); 2) для пациентов с низким риском (основная часть пациентов) со смертностью примерно 1% в краткосрочной перспективе, предпочтительной является ранняя выписка или даже амбулаторное лечение (58); 3) пациенты со средним риском (составляющие около 30% от всех пациентов с симптоматикой) должны быть помещены в больницу и

получать тромболитическое лечение, в ожидании результатов текущих клинических исследований и анализов. Категории с низким и средним риском относят к пациентам с немассивной легочной эмболией. Эхокардиография или измерение биологических маркеров, таких как тропонина или мозгового натрийуретического пептида, могут уточнить прогноз (59), но еще предстоит выяснить, является ли выгодным добавление этих исследований в алгоритм определения рисков. Таблица 3. Прогностическое разделение ТЭЛА

Индекс тяжести ТЭЛА*	Баллы
Возраст > 80 лет	Возраст в годах
Мужской пол	+10
Рак в анамнезе	+30
Сердечная недостаточность в анамнезе	+10
ХОБЛ в анамнезе	+10
ЧСС > 110 уд/мин	+20
Систолическое АД < 100 мм.рт.ст	+30
ЧДД $\geq$ 30/мин	+20
Температура < 36°C	+20
Изменение психического состояния	+60
Сатурация < 90%	+20
Упрощенный индекс тяжести ТЭЛА в соответствии с RIETE†	
Возраст > 80 лет	+1
Рак в анамнезе	+1
Сердечная недостаточность или ХОБЛ в анамнезе	+1
ЧСС > 110 уд/мин	+1
Систолическое АД < 100 мм.рт.ст	+1
Сатурация < 90%	+1

В Индексе тяжести ТЭЛА классы 1-2 считаются низким уровнем риска, а классы 3-5 – высоким уровнем. RIETE=Registry of Patients with Venous Thromboembolism. *Класс 1 $\leq$ 65, класс 2 =66-85, класс 3=86-105, класс 4=106-125, класс5= $\geq$ 125.†Пациенты с баллом 0 являются группой низкого риска; с баллами 1 и более – группой высокого риска.

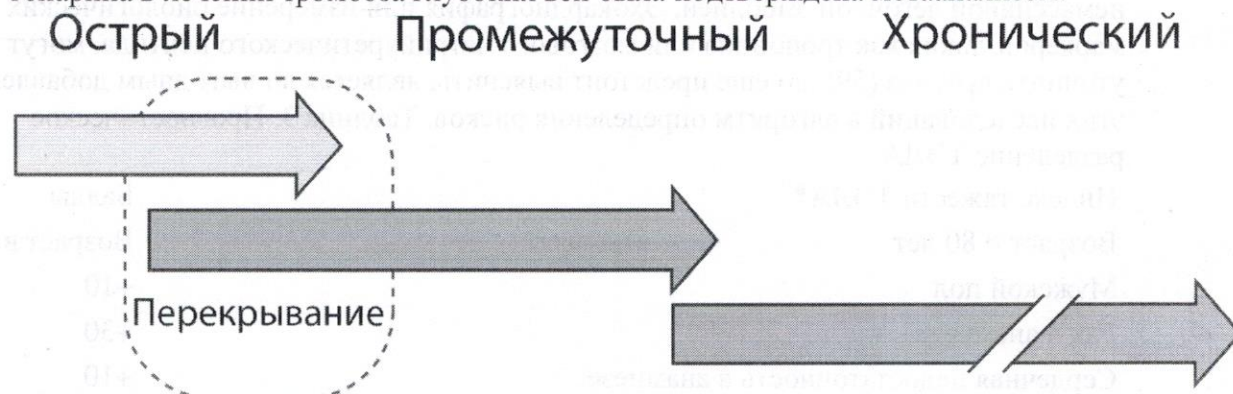
Общепринятое лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА

Лечение немассивного тромбоза вен проходит в три этапа: начальный этап, этап ранней поддержки и этап долгосрочной вторичной профилактики (Рисунок 3).

Низкомолекулярный гепарин и фондапаринукс являются краеугольными камнями начальной терапии у пациентов с глубоким тромбозом и ТЭЛА. Гепарин действует через связывание с натуральным антикоагулянтом антитромбином, таким образом через антитромбин он значительно усиливает инактивацию тромбина и других факторов свертывания, включая активированный фактор свертывания X (Ха).

Нефракционированный гепарин обычно назначается стартовым болюсом, с последующей непрерывной внутривенной инфузией. Так как в связывании гепарина с белками плазмы наблюдаются большие индивидуальные различия, дозы должны оцениваться по результатам таких анализов крови, как АЧТВ или анти-Ха активности гепарина. Главное преимущество низкомолекулярных гепаринов в том, что они могут назначаться подкожно в фиксированных массо-зависимых дозах без мониторинга в большинстве случаев. Механизм действия этих гепаринов близок к механизму нефракционированного гепарина, но с более ярко выраженным эффектом действия на Ха в сравнении с тромбином.

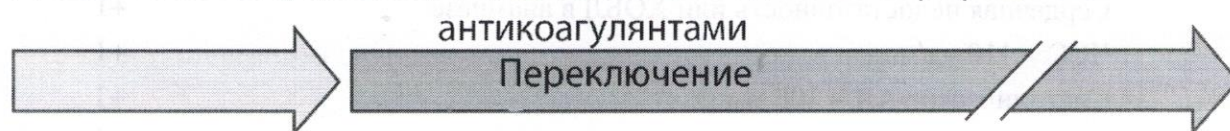
Клиническая равнозначность низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина в лечении тромбоза глубоких вен была подтверждена метаанализом.



Стандартное лечение

Начало	Этап ранней поддержки	Долговременная поддержка
Нефрк.гепр., НМГепр Фондпаринукс ≥ 5 дней	АнтВитК МНО 2,0-3,0 ≥ 3 месяца	АнтВитК МНО 2,0-3,0 > 3 месяцев, годы, или неопределенно с периодич.пересмотром

А Новые потенциальные схемы лечения с новыми пероральными



В

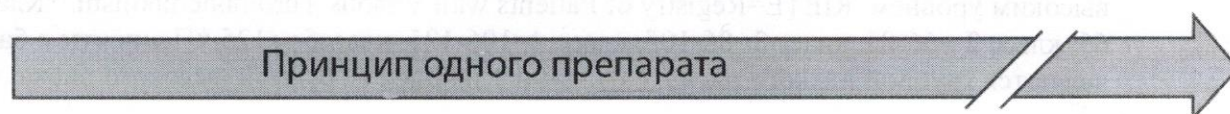


Рисунок 3.

Три этапа болезни в соответствии с общепринятым лечением.

А и В изображают потенциально новые схемы лечения, основанные на режиме прием, изучавшемся в RECOVER с дабигатрана этексилатом (А) (60) или в EINSTEIN DVT с ривароксабаном (В) (61).

Нефрк.гепр = нефракционированный гепарин

НМГепр = низкомолекулярный гепарин

АнтВитК = антагонист витамина К

МНО = международное нормализованное отношение. Одно исследование подтвердило это утверждение для ТЭЛА. Фондпаринукс практически идентичен к мельчайшему природному компоненту гепарина, который, связываясь с антитромбином, селективно ингибирует Ха. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов, полученных из кишечника свиньи, фондпаринукс является синтетическим соединением. Этот препарат не уступает низкомолекулярным гепаринам и нефракционированному гепарину у больных с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА.

Низкомолекулярный гепарин и фондпаринукс выводятся преимущественно почками. Особая осторожность рекомендована, когда расчетный клиренс креатинина составляет менее, чем 30 мл / мин. В таких случаях, варианты антикоагуляционной терапии

включают в себя снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями, мониторинг Ха активности, или использование нефракционированного гепарина. Назначение гепаринов или фондапаринукса должно перекрываться хотя бы в течение 5 дней назначением антагонистов витамина К. Внутривенное вливание препаратов может быть прекращено, когда концентрация ангиокоагулянтов, индуцированных антагонистами витамина К, достигнет уровня 2,0 в международном нормализованном отношении (МНО). Пациентам, больным раком, рекомендовано лечиться по меньшей мере 3 месяца с использованием низкомолекулярных гепаринов вместо антагонистов витамина К. Эти анагонисты блокируют биосинтез четырех плазменных факторов свертывания (тромбина, или фактора II, и факторов VII, IX и X) в печени. Из-за различий времени полураспада циркулирующих факторов, устойчивая антикоагуляция не может быть достигнута ранее 4-7 дней. По этой причине, а также из-за генетически опосредованной метаболической вариабельности (67, 68), переменного содержания витамина К в пище, узкого терапевтического индекса, и некоторыми взаимодействиями с другими препаратами, при лечении антагонистами витамина К необходим строгий контроль МНО; целевой терапевтический уровень 2,5 (диапазон 2,0-3,0). Хотя тромболизис, вне зависимости от способа, не превосходит стандартное лечение, он может быть использован для отдельных пациентов (особенно с тромбозом подвздошной или илеофemorальной вен и с массивной ТЭЛА), если опыт и ресурсы позволяют это сделать.

Безопасность терапии антикоагулянтами

Все антикоагулянты могут вызвать кровотечение, особенно в начале курса лечения (например, при проявлении ранее скрытых симптомов). Обширные кровотечения связаны с ростом уровня антагонистов витамина К, увеличивающихся с возрастом. Клиническая оценка – к примеру, шкалы HEMORR2HAGES69 или RIETE70 (Табл. 4) в перспективе могут быть использованы (не в случае венозной тромбоэмболии для HEMORR2HAGES) для оценки риска кровотечений. Лечение антагонистами витамина К может быть более безопасным при наблюдении за пациентом, избегании применения препаратов с конкурирующим эффектом, ограничением употребления алкоголя и, в некоторых случаях, самонаблюдения и самоконтроля⁷¹ (этот вопрос остается открытым). Кроме того, следует избегать применения больших доз из-за риска развития парадоксальных претромботических состояний в результате истощения белка С (Витамин К-зависимый ингибитор коагуляции с коротким периодом полураспада). Для коррекции дозировки варфарина следует использовать генетические тесты для быстрого определения белка С.⁶⁸ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – грозное осложнение лечения препаратами гепарина и низкомолекулярного гепарина. Несмотря на то, что это осложнение встречается редко (при применении фондапаринукса – крайне редко), оно может спровоцировать венозную и артериальную тромбоэмболию с серьезными последствиями. Однако несмотря на это, мониторинг количества тромбоцитов является спорной методикой из-за гипердиагностики на основе позитивного гепарин-PF4-теста. Мониторинг функциональных показателей тромбоцитов не следует проводить регулярно после 14 дней и он должен сочетаться с клинической оценкой риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении. **Таблица 4. Клинические шкалы для предотвращения кровотечений при антикоагулянтной терапии**

Шкала оценки риска кровотечений HEMORR2HAGES*

Болезнь почек или печени	1
Алкогольная зависимость	1
Злокачественная опухоль	1
Возраст >75 лет	1
Неконтролируемая гипертензия	1

Анемия	1
Частые падения	1
Инсульт	1
Нарушения функции тромбоцитов или снижение их количества	1
Предшествовавшие кровотечения	2
Шкала оценки риска кровотечений RIETE[†]	
Перенесенное недавно крупное кровотечение	2
Креатининемия >1,2 мг/дл	1,5
Гемоглобин <13 г/дл (муж.) или 12 мг/дл (жен.)	1,5
Злокачественная опухоль	1
Выраженная ТЭЛА	1
Возраст >75 лет	1
RIETE=Registry of Patients with Venous Thromboembolism (Регистр пациентов с венозной тромбоэмболией легочной артерии)*0 баллов – риск крупного кровотечения – 1,9; 1 балл – 2,5; 2 балла – 3,4; 3 балла – 4,4; 4 балла – 5,4; 5 и более баллов – 7,3 (на 1000 пациентов в год) [†] 0 баллов – 0,3; 1-3 балла – 2 – 7,3 (на 1000 пациентов в год)	

Продолжительность лечения после ТГВ и ТЭЛА

Продолжительность лечения антикоагулянтами должна быть продиктована необходимостью балансирования между риском повторной венозной тромбоэмболии с/без лечения и риском вызванных лечением кровотечений. В шкале RIETE⁷⁵ вероятность повторных кровотечений у пациентов, получавших лечение антикоагулянтами, находилась на уровне 7,0%. В литературе даны рекомендации по продолжительности лечения указаны в руководстве АССР (АККФ) 8-го пересмотра (Таблица 5), Keaton с коллегами⁴¹ говорят о том, что трехмесячный курс лечения антикоагулянтами был столь же эффективен, как и курс продолжительностью 6-12 месяцев, и что венозная тромбоэмболия связана с переходными (обратимыми) факторами риска (такими, как операции, травма и т.д.), риск повторения которых мал. Решение об оптимальной продолжительности терапии антикоагулянтами может быть принято в индивидуальном порядке на основе клинических показателей, концентрации D-димера после прекращения приема антикоагулянтов либо наличия остаточных тромбов в венах нижних конечностей. Эти методы не получили должного внимания. В настоящее время все пациенты с ТГВ или ТЭЛА должны находиться на лечении не менее 3 месяцев. В случае же переходных или обратимых факторов риска антикоагулянтная терапия может быть остановлена.

Пациенты, у которых пусковой фактор выявить невозможно (идиопатическая или неспровоцированная), должны получать лечение в течение такого времени, когда баланс между риском и пользой остаётся положительным, в то время как пациенты с онкологическими заболеваниями и венозной тромбоэмболией получают лечение до тех пор, пока опухоль не будет вылечена или взята под контроль. **Таблица 5.**

Рекомендованная продолжительность терапии антикоагулянтами при венозных тромбоэмболиях.

	Рекомендованная продолжительность лечения	Уровень рекомендаций
Первый случай ТЭЛА или ТГВ с обратимой причиной	3 месяца	1A

Первый случай ТЭЛА или ТГВ с невыясненной этиологией	Не менее 3 месяцев	1A
В конце 3-х месячного периода	Оценка для долгосрочного лечения	1C
При отсутствии противопоказаний	Длительное лечение	1A
При длительной терапии	Периодическая оценка рисков	1C
Повторный ТГВ или ТЭЛА или выраженная тромбофилия	Длительное лечение	1A
Вторичный ТГВ/ТЭЛА при злокачественных опухолях	Длительное лечение с использованием низкомолекулярного гепарина в течение первых 3-6 месяцев, после этого антикоагулянтная терапия до ликвидации опухоли.	1A1C

Согласно восьмому пересмотру рекомендации Американской ассоциации специалистов по заболеваниям органов грудной полости (CHEST). Уровень 1 относится к ситуациям, когда желательные эффекты перевешивают нежелательные. А и С – качество метода получения доказательств. А=доказано в нескольких рандомизированных исследованиях. С=доказано в испытаниях по крайней мере с одним клиническим исходом, либо в нескольких испытаниях с недостатками. ТГВ – тромбоз глубоких вен. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Достижения в лечении антикоагулянтами

В разработке находятся несколько препаратов пероральных антикоагулянтов.⁸⁰ Это прямые (антитромбин-независимые) ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан) или тромбина (дабигатран), лишенные большей части недостатков гепарина и способны заменить антагонисты витамина К или гепарин у многих пациентов. Эти препараты принимаются в фиксированных дозах, не требуют постоянного лабораторного контроля коагуляции и мало взаимодействуют с иными препаратами и продуктами питания. В рандомизированном, двойном контрольном исследовании RECOVER60, в котором участвовали пациенты с острой венозной тромбоэмболией, которые вначале получали лечение парентеральными антикоагулянтами в среднем в течении 9 дней (IQR 8-11) и перорально дабигатрана этексилат 150 мг дважды в день без мониторинга. В результате данный препарат оказался не хуже варфарина, связанного в низкомолекулярным гепарином (целевое МНО – 2.0 – 3.0) с аналогичным профилем безопасности⁸¹. В многоцентровых рандомизированных исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-EXTENSION⁶¹, ривароксабан (15 мг дважды в день в течение 3 недель, в последующем 20 мг один раз в день без мониторинга) проявил себя не хуже антагонистов витамина К, связанных с низкомолекулярным гепарином с одинаковым профилем безопасности. Для вторичной долговременной профилактики ривароксабан (20 мг один раз в день) был лучше плацебо на 82% (HR 0,18, 95% CI 0,09–0,39; $p<0,001$) относительно снижая риск повторной тромбоэмболии и не увеличивая риск геморрагических осложнений. Тем не менее, вероятность клинически значимых не крупных кровотечений достоверно различалась в обеих группах (в группе плацебо – 1,2%, в группе

ривароксабана – 5,4%). Рисунок 3 показывает потенциал новых препаратов в влиянии на лечение острых венозных тромбоэмболий.

Профилактика

Клинические испытания показали эффективность и безопасность фармакорлогической профилактики с использованием низких доз антикоагулянтов (Вставка 2). **Вставка 2.**

Фармакологическая профилактика венозных тромбоэмболий.

- Нефракционированный гепарин в низких дозах 2-3 раза в день.
- Низкомолекулярный гепарин.
- Фондапаринукс 2,5 мг/день в случае ортопедических или обширных хирургических операций, в некоторых странах – в случае острых заболеваний (также часто используется в случае гепарин-индуцированных тромбоцитопений)

Только в ортопедии и травматологии:

- Дабигатран
- Ривароксабан
- Апиксабан
- Варфарин
- Аспирин
- Десирудин

Для пациентов, перенесших ортопедические операции (например, на бедре или коленном суставе), было одобрено применение пероральных антикоагулянтов (вместо варфарина, гепарина, фондапаринукса). Меры по механической профилактике, включая компрессионные чулки и пневматические компрессионные устройства, должны рассматриваться для применения в группе людей, которые не являются кандидатами на фармакологическую профилактику. Фильтры в нижней полой вене могут быть использованы для профилактики ТЭЛА, но они не могут остановить процессы тромбообразования. В США, судя по всему, возросло использование этих фильтров для профилактики венозной тромбоэмболии. Хотя профилактика тромбоэмболий является обязательной для всех пациентов в группах со средним и высоким риском, решение о продолжении профилактики после выписки все еще остается сложным. Риск развития тромбоэмболий редко уменьшается в период перед выпиской или в квалифицированных учреждениях для ухода за больными. Быстрый перевод пациента в реабилитационный центр или учреждение для ухода, а также уход на дому позволяет сократить время его пребывания в стационаре. В период нахождения в стационаре врачи и медсестры поощряют пациента больше двигаться. После выписки же нередко пациент двигается меньше, что ведет к парадоксальному росту риска развития тромбоэмболии. Ранняя выписка сокращает длину пребывания в стационаре, но размывает традиционное понятие о стационарной и амбулаторной помощи. К примеру, для женщин риск венозной тромбоэмболии остается высоким в течение 12 недель после операции. Современный подход к профилактике венозной тромбоэмболии основывается на преимуществах помощи. Таким образом, расширенная профилактика (до 5 недель) рекомендуется после полной артропластики бедра. Исследование MAGELLAN, в котором обследовались пациенты, поступившие в больницу (представлена в 2011 году на научной сессии Американского общества кардиологов) показало, что при приеме эноксапарина в течение 6-14 дней для профилактики сердечной и дыхательной недостаточности или пневмонии, а смертность, связанная с тромбоэмболией в течение 5 недель, была на уровне 1,0%, большинство случаев происходило после выписки из стационара. В результатах исследования 1897 пациентов в Уорчестере, штат Массачусетс показано, что 74% пациентов страдали ТГВ или ТЭЛА не в условиях стационара, 37% пациентов с венозной тромбоэмболией были госпитализированы незадолго до заболевания, а 23% перенесли крупную операцию за три месяца до возникновения острой тромбоэмболии. Из всех

случаев венозной тромбоэмболии, произошедших в течение 3 месяцев после предыдущей госпитализации, 67% произошли в первый месяц после выписки. Средняя длительность пребывания составила 4 дня. В исследовании EXCLAIM, в котором исследовалась продолжительность профилактики венозной тромбоэмболии после выписки из стационара пациентов из группы высокого риска с сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, инфекционными заболеваниями с ограниченной подвижностью. Заболеваемость венозной тромбоэмболией была снижена у пациентов, получавших после выписки эноксапарин по 40 мг в день. Тем не менее, в условиях была методологическая проблема, исправленная в середине исследования: критерии включения в эксперимент были более строгими, чем в начале исследования и требовали низкой подвижности пациентов для участия в испытании. В целом, увеличенная продолжительность приема эноксапарина уменьшает риск развития на 28 дней с 4,0% в группе плацебо до 2,5% в группе, принимавшей эноксапарин (разница абсолютного риска -1,53, 95% CI -2,54 до -0,52). Крупные кровотечения в течение 30 дней встречались чаще в группе, принимавшей эноксапарин. В реестре IMPROVE из 15156 пациентов, которые были госпитализированы, у 45% из 184 венозная тромбоэмболия развилась после выписки или же в больнице. Независимые факторы риска венозной тромбоэмболии, такие, как перенесенная венозная тромбоэмболия, выявленная тромбофилия, рак, возраст старше 60 лет, паралич нижних конечностей, иммобилизация не менее чем на 1 неделю или нахождение в палате интенсивной терапии. Самая большая трудность в профилактике венозной тромбоэмболии в условиях стационара – недостаточное использование имеющихся антикоагулянтов. В медицинских картах почти 200000 госпитализированных американцев со средним или высоким риском развития венозных тромбоэмболий, надлежащая профилактика была назначена только в 34% случаев⁹⁰. В исследовании различных групп пациентов с ТГВ из 183 лечебных учреждений США из 2609 госпитализированных сопутствующая ТЭЛА встречалась реже, чем среди 1953 не госпитализированных (22% и 16% соответственно). Как это ни парадоксально, профилактика госпитализированных пациентов проводится гораздо реже, чем не госпитализированных (25 и 54% соответственно). Таким образом, они сталкиваются в так называемой «двойной проблеме», поскольку они чаще не получают необходимой профилактики, у них чаще развивается ТЭЛА и ТГВ. Проблемы с предотвращением венозной тромбоэмболии происходят во всем мире. В исследовании ENDORSE, проведенном среди 68183 пациентов в 32 странах на шести континентах, 52% находились в группах среднего и высокого риска развития тромбоэмболий. При общем низком показателе профилактики данного состояния пациенты хирургического профиля получали его чаще, чем остальные (58% и 40% соответственно). Из 9257 пациентов в 81 больнице Соединенных Штатов, которые принимали участие в этом исследовании, эти показатели варьировали в широких пределах (от 40% в квартили с самыми низкими показателями до 74% в лучшей квартили). По сравнению с квартилью с низкими показателями, больше больниц с лучшими показателями имело программы по ординатуре (5% и 43% соответственно), большее количество коек (140 против 277) и имели внутрибольничные протоколы по профилактике венозных тромбоэмболий (40% и 76% соответственно). В Швейцарии должная профилактика не была назначена 40% из 257 пациентов с онкологическими заболеваниями, которые были госпитализированы до начала острой венозной тромбоэмболии. Независимо от выбранной стратегии профилактики венозной тромбоэмболии, профессиональная культура, похоже, меняется. Отказы в назначении профилактики венозных тромбоэмболий теперь не допускаются. Во Вставке 3 перечислены катализаторы для улучшения профилактики венозной тромбоэмболии. Однако даже если профилактика назначена пациенту, она выполняется не обязательно. В одном исследовании отказ пациентов был одной из наиболее частых причин несоблюдения режима приема инъекционных антикоагулянтов. Для улучшения эффективности профилактики венозных тромбоэмболий у госпитализированных больных доступны разнообразные подходы. Компьютеризированная система принятия решений с

оповещениями может помочь врачу при назначении профилактики. В одном из рандомизированных исследований подобная система снизила частоту развития симптомов венозной тромбоэмболии более чем на 40%. Мультискрин-системы оповещения проявили себя эффективнее. Подобные электронные системы эффективны в течение долгого времени. Больницы, которые не имеют ресурсов для создания и обслуживания подобных систем, персонал может наблюдать за пациентами в группе риска, не получавшими профилактики, и оповещать лечащего врача по телефону. Искоренение венозных тромбоэмболий, встречающихся наиболее часто в больницах, полностью в наших силах. Сочетая меры в области образования и улучшения протоколов, а также реализуя проверенные стратегии, мы можем максимизировать эффективность этих мер. **Вставка 3.**

Катализаторы для повышения эффективности профилактики венозных тромбоэмболий.

- Доказательства с клинических испытаний
- Образовательные программы для врачей и пациентов
- Инициативы по улучшению качества услуг (в т.ч. внедрение индивидуализированных протоколов)
- Электронные системы оповещения для лечащих врачей пациентов, которые находятся в группе высокого риска, но не получают профилактики.
- Контроль со стороны коллег.
- Контроль администрации больницы.
- Проверки со стороны общественности и вышестоящих органов.
- Запросы со стороны пациента и его родственников.
- Пропаганда некоммерческих организаций.
- Денежные штрафы или удержание страховых или иных выплат.
- Судебные преследования

Авторы: Проф. С.З. Гольдхабер (SZG) Проф. Х. Бунамо (HB)