

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ (2021)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Председатель рабочей группы – профессор, д.м.н. Панченко Е.П.

Состав рабочей группы в алфавитном порядке: д.м.н., проф. Т.В. Балахонова, д.м.н. Н.М. Данилов, д.м.н. А.Л. Комаров, к.м.н. Е.С. Кропачёва, д.м.н., проф. М.А. Саидова, к.м.н. О.О. Шахматова*, д.м.н., проф. И.С. Явелов.

Комитет экспертов:

проф. В.А. Азизов (Азербайджан), проф. М.Т. Бейшенкулов (Киргизия), д.м.н. П.А. Зелвеян (Армения), к.м.н. Т.В. Иванова-Разумова (Казахстан), д.м.н. Е.К. Курлянская (Беларусь), к.м.н. И.В. Лазарева (Беларусь), проф. А.Ш. Сарыбаев (Киргизия)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов.

***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, e-mail: olga.shahmatova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4616-1892

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необходимости, опе-

куна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Ключевые слова: рекомендации, тромбоэмболия легочной артерии, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, шок, одышка, правый желудочек, диагностика, стратификация риска, эхокардиография, биомаркеры, лечение, антикоагулянты, тромболизис, эмболизомия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, кава-фильтр

Для цитирования: Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов, А.Л. Комаров, Е.С. Кропачёва, М.А. Саидова, О.О. Шахматова, И.С. Явелов. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (1):44-77, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2021)

Working group:

Chairman of the working group – Professor, Dr. of Sci. (Med.) Elizaveta P. Panchenko

The working group, in alphabetical order: Prof., Dr. of Sci. (Med.) Tat'yana V. Balahonova, Dr. of Sci. (Med.) Nikolaj M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.) Andrej L. Komarov, Cand. of Sci. (Med.) Ekaterina S. Kropachyova, Prof., Dr. of Sci. (Med.) Marina A. Saidova, Cand. of Sci. (Med.) Ol'ga O. Shahmatova*, Prof., Dr. of Sci. (Med.) Igor' S. Yavelov.

Expert Committee: Prof., Dr. of Sci. (Med.) Vasadat A. Azizov (Azerbaijan), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Medet T. Bejshenkulov (Kirgiziya), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Parunak A. Zelveyan (Armeniya), Cand. of Sci. (Med.) Tat'yana V. Ivanova-Razumova (Kazakhstan), Dr. of Sci. (Med.) Elena K. Kurlyanskaya (Belarus'), Cand. of Sci. (Med.) Irina V. Lazareva (Belarus'), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Akpaj SH. Sarybaev (Kirgiziya)

All members of the working group contributed equally to the document.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest.

***Corresponding author:** Olga Olegovna Shahmatova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of clinical problems of atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow, st. 3rd Cherepkovskaya, 15a, Email: olga.shahmatova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4616-1892

Disclaimer. The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and,

where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Keywords: guidelines, pulmonary embolism, venous thrombosis, venous thromboembolism, shock, dyspnoea, heart failure, right ventricle, diagnosis, risk assessment, echocardiography, biomarkers, treatment, anticoagulation, thrombolysis, embolectomy, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, cava filter

For citation: Elizaveta P. Panchenko, Tat'yana V. Balahonova, Nikolaj M. Danilov, Andrej L. Komarov, Ekaterina S. Kropachyova, Marina A. Saidova, Ol'ga O. Shahmatova, Igor' S. Yavelov. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). Eurasian heart journal. 2021; (1):44-77. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>

ОГЛАВЛЕНИЕ

Состав рабочей группы.....	46	6. Стратификация риска у больных с подтвержденной ТЭЛА.....	55
Список сокращений	46	7. Лечение ТЭЛА	58
1. Введение.....	47	7.1 Лечение ТЭЛА высокого риска в остром периоде	58
2. Терминология.....	47	7.2 Стартовая (начальная) антикоагуляция	60
3. Эпидемиология	47	7.3 Системный тромболизис	62
4. Факторы риска	47	7.4 Продлённая терапия антикоагулянтами у больных, переживших ТЭЛА.....	65
5. Диагностика ТЭЛА.....	48	7.5 Имплантация кава-фильтра	68
5.1 Клинические проявления заболевания. Претестовая вероятность ТЭЛА	48	8. Лечение ТЭЛА у отдельных категорий больных	69
5.2 Рентгенография органов грудной клетки.....	48	8.1 Лечение ТЭЛА у онкологических больных	69
5.3 Электрокардиограмма	48	8.2 Особенности лечения ТЭЛА у больных с тромбофилиями	71
5.4 Концентрация Д-димера в крови.....	49	8.3 Антитромботическая терапия у больных, перенесших ТЭЛА и нуждающихся в длительном приёме антитромбоцитарных препаратов	72
5.5 Компьютерная томография с контрастированием легочных артерий (КТ-пульмонография)	50	9. Последствия острой ТЭЛА в отдалённом периоде	73
5.6 Сцинтиграфия легких	50	9.1 Диагностика ХТЭЛГ	73
5.7 Пульмонография.....	50	9.2 Хирургическое лечение ХТЭЛГ	74
5.8 Магнитно-резонансная томография.....	50	9.3 Медикаментозное лечение ХТЭЛГ	75
5.9 Эхокардиография.....	50	9.4 Стратегия ведения пациентов после перенесённой острой ТЭЛА	76
5.10 Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей	53		
5.11 Алгоритмы диагностики ТЭЛА	54		

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Балахонova Татьяна Валентиновна, д.м.н. профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы сосудистых исследований врач УЗД, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7273-6979

Данилов Николай Михайлович, д.м.н. ведущий научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9853-9087

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9141-103X

Кропачёва Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3092-8593

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9158-2522

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3233-1862

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID ID: 0000-0002-4616-1892

Явлов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2816-1183

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABK.....	антагонисты витамина K	ПОАК	прямые оральные антикоагулянты
АЧТВ.....	активированное частичное тромбопластиновое время	ТЭЛА.....	тромбоэмболия легочной артерии
ВТЭО.....	венозное тромбоэмболическое осложнение	ТГВ.....	тромбоз глубоких вен
КлКр	клиренс креатинина	ТМД.....	тканевая миокардиальная доплерография
ИВЛ	искусственная вентиляция легких	ТТ ЭХО-КГ	трансторакальная эхокардиография
КТ	компьютерная томография	УЗИ.....	ультразвуковое исследование
ЛА.....	легочная артерия	ХБП.....	хроническая болезнь почек
ЛАГ	легочная артериальная гипертензия	ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЛГ	легочная гипертензия	ЦВД	центральное венозное давление
ЛЖ	левый желудочек	ЧП ЭХО-КГ	чреспищеводная эхокардиография
МНО.....	международное нормализованное отношение	ЧСС.....	частота сердечных сокращений
МСКТ.....	мультиспиральная компьютерная томография	ЭКГ	электрокардиография
НМГ	низкомолекулярный гепарин	ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
НФГ	нефракционированный гепарин	TTR	Time in Therapeutic Range
ПЖ.....	правый желудочек		

1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящие рекомендации написаны группой кардиологов, опираясь на основные отечественные и международные документы, освещающие проблему диагностики и лечения тромбоэмболии лёгочной артерии, в частности европейские рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии лёгочной артерии от 2019 года. В основу рекомендаций положен принцип медицины доказательств.

Основная цель документа – в краткой и доступной для практикующих врачей форме представить современные возможности по диагностике и лечению ТЭЛА. В рекомендациях имеются разделы, посвящённые факторам риска ВТЭО, диагностическому поиску и стратификации риска больных ТЭЛА, а также патогенетическому и симптоматическому лечению больных ТЭЛА. Сформулированы основные принципы, определяющие выбор антитромботического препарата и длительность лечения. Отдельно рассмотрены особые группы пациентов (больные с тромбофилиями, включая антифосфолипидный синдром, а также пациенты с ВТЭО, возникшем на фоне активного онкологического заболевания), по поводу лечения которых появились новые данные. В рекомендациях есть раздел, посвящённый вторичной профилактике ТЭЛА, а также хронической посттромбоэмболической лёгочной гипертензии. В конце каждого из разделов есть краткое резюме основных положений рекомендаций, а также список основных публикаций. Имеется раздел приложений, содержащий информацию, касающуюся доз тромболитиков, антикоагулянтов, основных алгоритмов принятия решений по диагностике и лечению ТЭЛА.

2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА). Некоторые авторы считают целесообразным относить к ВТЭО и тромбоз подкожных вен нижних конечностей (прежде всего, в системе большой подкожной вены). Объединение всех этих нозологий объясняется сходными факторами риска и общностью подходов к патогенетической терапии, направленной на уменьшение тромбообразования.

Терминология

Тромбоз глубоких вен – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

Тромбоз поверхностных вен – наличие тромба в поверхностной вене.

Тромбоэмболия легочных артерий (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов – эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

Посттромботическая болезнь – хроническое заболевание, обусловленное органическим поражением глубоких вен вследствие перенесенного тромбоза. Проявляется нарушением венозного оттока из пораженной конечности.

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия – патологическое состояние, вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после тромбоэмболии легочных артерий, чреватое развитием хронического легочного сердца.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется 39-115 новых случаев ТЭЛА и 35-115 случаев ТГВ на 100.000 взрослого населения. Вероятность развития ВТЭО закономерно увеличивается по мере старения. Так, в старческом возрасте (≥ 80 лет) частота ВТЭО в 8 раз выше по сравнению с более молодыми – 50-60 лет.

У детей частота ТЭЛА составляет 53-57 случаев на 100.000 среди госпитализированных пациентов и 1,4-4,9 на 100.000 в общей популяции.

Очевидно, что непосредственная угроза для жизни связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. Известно, что в Соединенных Штатах Америки легочная эмболия является причиной около 300.000 смертей в год. По данным одного из наиболее крупных исследований, объединившего 6 стран Европы с общей популяцией 454,4 млн человек, в 2004 году на долю ВТЭО пришлось 370.000 смертей. Среди всех умерших исходный диагноз ТЭЛА был поставлен всего лишь в 7% случаев. В 59% случаев соответствующий диагноз был установлен только при вскрытии, а 34% летальных исходов пришлось на долю внезапной смерти, развившейся до начала какого-либо лечения.

Эпидемиологические исследования, выполненные в последние годы, свидетельствуют о возможном снижении смертности от ТЭЛА при одновременном увеличении выявляемости легочной эмболии в большинстве стран Европы, Азии и Северной Америки. В качестве причин называют использование более эффективных методов лечения и лучшее следование клиническим рекомендациям. Имеется, однако, тенденция к избыточной диагностике данной патологии (при поражении легочной артерии на субсегментарном уровне или вовсе отсутствии такового), что может приводить к ложному снижению летальности на фоне увеличения абсолютного числа зарегистрированных случаев ТЭЛА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.

4. ФАКТОРЫ РИСКА

ВТЭО считается следствием взаимодействия предрасполагающих к данной патологии факторов – как внешних, обычно преходящих, так и связанных с пациентом и, как правило, трудно устранимых. Разделение факторов в зависимости от возможности их устранения важно для оценки риска рецидива и, следовательно, для принятия решения о длительности антикоагуляции после эпизода ВТЭО (подробно данный вопрос обсуждается в соответствующем разделе).

Перечень факторов, предрасполагающих к возникновению ВТЭО, достаточно широк (табл. 1). Точно предсказать, у кого из пациентов произойдет развитие ВТЭО, невозможно. Тем не менее, вполне обосновано обсуждать различную степень вероятности этих событий исходя из значимости того или иного фактора риска.

Сильными провоцирующими факторами являются тяжелая травма, в том числе – переломы нижних конечностей, ортопедические вмешательства, а также повреждения спинного моз-

га. Еще одним хорошо известным фактором риска является онкологическая патология. Риск ВТЭО зависит от распространенности, локализации рака, а также от проводимой противоопухолевой терапии (наиболее неблагоприятными в отношении ВТЭО являются опухоли поджелудочной железы, желудка, легких, головного мозга, а также гематологические типы рака).

У женщин репродуктивного возраста одним из наиболее частых факторов риска является использование оральных контрацептивов, содержащих эстрогены. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты, назначаемые с целью контрацепции, увеличивают риск ВТЭО в 2-6 раз, однако абсолютное число случаев венозной тромбоэмболии, возникающих на фоне использования данных препаратов, невелико. Наличие дополнительных предрасполагающих факторов, включая врожденные тромбофилии высокого риска, увеличивает частоту данных осложнений. Комбинированные пероральные контрацептивы третьего поколения, содержащие прогестагены, в том числе гестоден или дезогестрел, ассоциируются с более высоким риском ВТЭО, чем препараты второго поколения, содержащие такие прогестагены, как левоноргестрел или норгестрел. Внутриматочные устройства, высвобождающие гормоны, и некоторые таблетки, содержащие только прогестерон (используемые в противозачаточных дозах), не связаны со значительным повышением риска ВТЭО.

Еще одним распространенным провоцирующим фактором для ВТЭО является инфекция, а также переливание крови и введение стимуляторов эритропоэза.

У детей ТЭЛА редко бывает неспровоцированной и возникает, как правило, на фоне серьезных хронических заболеваний или наличия катетера в центральной вене.

Известна взаимосвязь артериальных и венозных тромбозов. Так, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск развития ВТЭО. И наоборот, больные, перенесшие ВТЭО, имеют более высокую вероятность развития инфаркта, инсульта и тромбоза периферических артерий. В этой связи можно говорить об общности факторов риска, таких как курение, гипертония, диабет, гиперлипидемия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-2099.
2. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19116.

5. ДИАГНОСТИКА ТЭЛА

5.1 Клинические проявления заболевания.

Претестовая вероятность ТЭЛА

Для ТЭЛА наиболее характерны одышка, боль в грудной клетке, потеря сознания, кровохарканье, артериальная гипоксемия. Выраженность клинических проявлений зависит от тяжести ТЭЛА, предшествующего состояния сердечно-сосудистой системы и наличия сопутствующей патологии. В ряде случаев ТЭЛА протекает малосимптомно или бессимптомно.

Клинических проявлений и признаков, специфичных для ТЭЛА, нет – все они могут встречаться при других заболеваниях, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Поэтому, ориентируясь на клинику, можно только в той или иной степени заподозрить наличие ТЭЛА, но для подтверждения или исключения диагноза необходимы дополнительные методы лабораторной и инструментальной диагностики.

В целом чем больше факторов, предрасполагающих к возникновению тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, в также симптомов и признаков, характерных для ТЭЛА, тем более вероятно ее наличие. Для оценки вероятности наличия ТЭЛА по клиническим данным рекомендуется ориентироваться на собственные врачебные знания и опыт или использовать валидированные индексы – индекс Wells или модифицированный индекс Geneva (табл. 2). Итогом клинической оценки должно явиться суждение о низкой, средней или высокой вероятности наличия ТЭЛА. Возможно также разделение больных на две группы – тех, у кого ТЭЛА по клиническим данным вероятна, и тех, у кого она маловероятна.

5.2 Рентгенография грудной клетки

Изменения на рентгенограмме грудной клетки неспецифичны для ТЭЛА. Однако она может быть использована для дифференциальной диагностики одышки и боли в грудной клетке.

5.3 Электрокардиограмма

На электрокардиограмме могут отмечаться признаки растяжения правого желудочка (инверсия зубцов Т в отведениях V1-V4, QR в отведении V1, паттерн S1Q3T3, блокада правой ножки пучка Гиса), которые обычно возникают в тяжелых случаях. У более легких больных изменения на ЭКГ ограничиваются синусовой тахикардией, возникновением суправентрикулярных аритмий (чаще всего фибрилляции предсердий). Вместе с тем, все указанные изменения не специфичны для ТЭЛА и могут отсутствовать.

Таблица 1. Вероятность развития ВТЭО при различных предрасполагающих факторах

Table 1. The likelihood of developing VTEC with various predisposing factors

ФР высоких градаций (вероятность повышена более чем в 10 раз)	ФР средних градаций (вероятность повышена в 2-9 раз)	ФР низких градаций (вероятность повышена менее чем в 2 раза)
<ul style="list-style-type: none"> • Протезирование тазобедренного / коленного сустава • Тяжелая травма • Госпитализация в связи с ХСН / ФП <3 мес. назад • ИМ <3 мес. назад • Анамнез ВТЭО • Повреждение спинного мозга 	<ul style="list-style-type: none"> • Артроскопическая операция на коленном суставе • Перелом нижней конечности • Катетер в центральной вене • Рак (особенно с метастазированием) • Химиотерапия • Выраженная сердечная / дыхательная недостаточность • Лекарства, стимулирующие эритропоэз • Оральные контрацептивы / гормональная заместительная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • Постельный режим >3 суток • Сахарный диабет • Артериальная гипертония • Длительное положение сидя (напр., авиаперелет >3 часов) • Пожилой возраст • Лапароскопическая операция • Ожирение • Беременность • Варикоз вен н/к

5.4 Концентрация Д-димера в крови

Повышенная концентрация Д-димера в крови указывает на активацию процессов тромбообразования и фибринолиза, но не позволяет судить о наличии клинически выраженного тромбоза и определить его локализацию. В частности, повышенная концентрация Д-димера в крови отмечается у пожилых, при беременности, тяжелой инфекции, воспалительных заболеваниях, злокачественном новообразовании, а также у больных, длительно находящихся в стационаре, даже при отсутствии выявляемых тромбов. Соответственно, при высокой чувствительности уровень Д-димера в крови обладает низкой специфичностью в отношении венозного тромбоза и/или ТЭЛА. С практической точки зрения это указывает на возможность учета концентрации Д-димера в крови только для исключения активного тромбообразования (включая ТЭЛА), но не подтверждения диагноза ТЭЛА.

При клиническом использовании данных о концентрации Д-димера в крови следует учитывать следующие особенности:

1. Рекомендуется применять современные высокочувствительные методы количественного определения Д-димера в крови с использованием метода иммуноферментного анализа или его модификаций, обладающих диагностической чувствительностью не менее 95%. Методы оценки уровня Д-димера в крови с более низкой чувствительностью, включая различные способы экспресс-диагностики, можно применять для исключения ТЭЛА только у больных с ее низкой вероятностью по клиническим данным.

2. Учет концентрации Д-димера в крови рекомендуется для исключения, а не подтверждения ТЭЛА.

3. Учет низкого уровня Д-димера в крови позволяет с достаточной надежностью исключить ТЭЛА у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или ТЭЛА маловероятна). Из-за высокого риска ложноотрицательных результатов не рекомендуется ориентироваться на этот показатель для исключения ТЭЛА у больных с исходно высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или ТЭЛА вероятна).

4. Оценка уровня Д-димера в крови наиболее полезна при первом обращении больного за медицинской помощью/при поступлении в стационар. В этих случаях низкий уровень Д-димера в крови позволяет исключить наличие ТЭЛА примерно у 30% больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или когда ТЭЛА маловероятна) и избежать таким образом дальнейшего инструментального обследования. Низкий уровень Д-димера в крови в более поздние сроки госпитализации, а также у больных с рядом сопутствующих заболеваний, после инвазивных вмешательств встречается намного реже, что во многих случаях не позволяет отвергнуть ТЭЛА, ориентируясь только на этот показатель.

5. Для повышения информативности Д-димера при исключении ТЭЛА у больных старше 50 лет, рекомендуется за границу нормальной концентрации в крови принимать уровень, определенный по формуле: $\text{возраст} \times 10 \text{ мкг/л}$.

Кроме того, с достаточной надежностью исключить ТЭЛА можно также при одновременном учете некоторых клиниче-

Таблица 2. Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным: индексы Wells и модифицированный индекс Geneva
Table 2. Probability of the presence of pulmonary embolism according to clinical data: Wells indices and the modified Geneva index

Индекс Wells			Модифицированный индекс Geneva		
	Количество баллов		Количество баллов		
	Оригинальная версия	Упрощенная версия		Оригинальная версия	Упрощенная версия
			Возраст >65 лет	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	1	Кровохарканье	2	1
Злокачественное новообразование (активное или ≤6 месяцев назад)	1	1	Злокачественное новообразование (активное или ≤1 года назад)	2	1
Операция или иммобилизация ≤4 недель назад	1,5	1	Операция под общим наркозом или перелом нижних конечностей ≤1 месяца назад	2	1
			Боль в ноге с одной стороны	3	1
Клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей	3	1	Односторонний отек и болезненная пальпация по ходу глубоких вен нижних конечностей	4	1
			ЧСС 75-94 в минуту	3	1
ЧСС >100 в минуту	1,5	1	ЧСС ≥95 в минуту	5	2
Другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1			
Вероятность ТЭЛА	Сумма баллов		Вероятность ТЭЛА	Сумма баллов	
- низкая	0-1		- низкая	0-3	0-1
- средняя	2-6		- средняя	4-10	2-4
- высокая	≥7		- высокая	≥11	≥5
- ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1	- ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
- ТЭЛА вероятна	≥5	≥2	- ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

ских данных и уровня Д-димера. Для этой цели рекомендуется использовать алгоритм, изученный в исследовании YEARS: при отсутствии признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, кровохарканья, но рассматривая ТЭЛА как наиболее вероятный диагноз, исключение ТЭЛА возможно при концентрации Д-димера в крови ниже 1000 мкг/л; у больных как минимум с одним из этих признаков – при уровне Д-димера ниже 500 мкг/л. При использовании этого алгоритма учет возраста больного для определения порога для нормального уровня Д-димера не требуется.

Использование этих подходов у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна) позволяет чаще исключать ТЭЛА уже на текущем этапе диагностики и у большего числа больных исключить необходимость дальнейшего инструментального обследования.

6. При выявлении повышенной концентрации Д-димера в крови у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА рекомендуется переход к инструментальной диагностике заболевания.

5.5 Компьютерная томография с контрастированием легочных артерий (КТ-пульмонография)

Многодетекторная (мультиспиральная) КТ-пульмонография рекомендуется как метод выбора для визуализации легочных артерий у больных с подозрением на ТЭЛА. Нормальный результат КТ-пульмонографии позволяет с достаточной степенью надежности исключить ТЭЛА у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна). При несовпадении клинической оценки (высокая вероятность ТЭЛА) и отрицательных результатов КТ-пульмонографии следует рассмотреть дополнительное диагностическое обследование.

Для верификации диагноза ТЭЛА рекомендуется учитывать дефекты наполнения сегментарных и более проксимальных ветвей легочных артерий. Клиническое значение дефектов наполнения субсегментарных ветвей легочных артерий не ясно; кроме того, эти находки плохо воспроизводятся при оценке разными специалистами.

При КТ-пульмонографии наряду с оценкой легочного сосудистого русла рекомендуется учитывать отношение конечно-диастолического диаметра правого желудочка к диаметру левого желудочка, измеренное в поперечной или четырехкамерной позиции. Данный показатель отражает расширение ПЖ, которое следует учитывать при стратификации раннего риска смерти при ТЭЛА.

5.6 Сцинтиграфия легких

Для ТЭЛА характерно отсутствие перфузии хорошо вентилируемых альвеол. Сохранение нормальной перфузии позволяет исключить ТЭЛА. Вентиляционный компонент исследования необходим для повышения его специфичности. Предпочтительна следующая трактовка результатов вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких: нормальная сцинтиграмма (исключает ТЭЛА), высокая вероятность ТЭЛА (рассматривается как подтверждение диагноза, с возможным исключением для больных с низкой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным), сцинтиграмма с неопределенной картиной (встречается в 50% случаев). У больных с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки наличие дефекта перфузии может рассматриваться как проявление ТЭЛА.

5.7 Пульмонография

Исторически являлась “золотым” стандартом диагностики ТЭЛА. В настоящее время фактически вытеснена неинвазивной и более безопасной КТ-пульмонографией. Выявление небольших тромбов в субсегментарных ветвях легочных артерий требует цифровой обработки ангиограмм и характеризуется большим разбросом заключений при оценке разными специалистами.

5.8 Магнитно-резонансная томография

Клиническое значение этого метода продолжает уточняться.

5.9 Эхокардиография

Острая ТЭЛА сопровождается повышением давления в правом желудочке и его дисфункцией, что может быть диагностировано с помощью эхокардиографии. Рутинное применение ЭхоКГ для диагностики ТЭЛА у пациентов со стабильной гемодинамикой не рекомендуется. Для пациентов в крайне нестабильном состоянии либо при отсутствии возможности проведения других тестов, диагноз ТЭЛА можно поставить на основе одних лишь косвенных результатов ЭхоКГ, проведя верифицирующие обследования после стабилизации состояния пациента. Удобство ультразвукового исследования сердца при ТЭЛА заключается, прежде всего, в возможности оценить все изменения в реальном времени у постели больного, и при его тяжелом состоянии помогает быстрой диагностике ТЭЛА.

Необходимо различать особенности эхокардиографической диагностики острой и хронической тромбоэмболии легочной артерии. В настоящее время прижизненная диагностика ТЭЛА у внезапно умерших пациентов осуществляется лишь в 7% случаев, а у 59% пациентов это грозное заболевание остается нераспознанным и устанавливается лишь после смерти. Частота подтвержденной ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА составляет около 1,5%, заболевание в основном формируется не ранее, чем через 2-3 месяца после эпизода ТЭЛА.

К типичным эхокардиографическим признакам ТЭЛА и ХТЭЛГ относятся: дилатация и нарушение сократимости правого желудочка, увеличение отношения размеров правого желудочка к левому, расширение ствола и ветвей легочной артерии, увеличение скорости потока регургитации крови на трикуспидальном и легочном клапанах и др. (рис. 1). Однако с учетом особенностей геометрии ПЖ не существует единственного ЭхоКГ показателя, по которому можно было бы быстро и надежно установить его дисфункцию, а течение заболевания не всегда сопровождается типичными признаками. Поэтому эхокардиографическая диагностика ТЭЛА и ХТЭЛГ сложна, а значимость ЭхоКГ критериев варьирует в разных исследованиях. Так как негативная предсказательная ценность отдельных эхокардиографических показателей дисфункции ПЖ в среднем составляет 40-50%, то отрицательный результат не исключает диагноза ТЭЛА.

Наиболее специфичным признаком острой ТЭЛА является нарушение систолической функции ПЖ, выражающееся в снижении сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с гиперкинезом или нормокинезом его верхушки (симптом МакКоннелла (McConnell)). Чувствительность данного признака составляет 77%, специфичность – 94%, а высокое положительное прогностическое значение отмечается даже при наличии сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Недостатком симптома МакКоннелла является его субъективная и качественная оценка.

Также одним из специфических, но обладающих низкой чувствительностью признаков ТЭЛА, является симптом “60/60”, когда определяется уменьшение времени ускорения кровотока в устье легочной артерии <60 мс при перепаде давления (градиента) на трехстворчатом клапане при его недостаточности ≤ 60 мм рт.ст.

Вышеперечисленные симптомы присутствуют лишь у ~ 12-20% больных с ТЭЛА. Признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут обнаруживаться и при отсутствии острой ТЭЛА, но в случае сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний. Необходимо помнить о такой патологии, как идиопатическая легочная гипертензия, при которой подобные изменения крайне выражены. Гипокинез или акинез свободной стенки ПЖ, обусловленный инфарктом миокарда ПЖ может имитировать симптом МакКоннелла, что приводит к постановке ложного диагноза ТЭЛА. В этих случаях требуются дополнительные эхокардиографические параметры оценки перегрузки ПЖ давлением. Измерение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) не может рассматриваться в качестве дифференциально-диагностического критерия, так как показатель TAPSE будет снижен и при симптоме МакКоннелла, и при инфаркте ПЖ.

Эмболия в систему ЛА может влиять на «новые» ЭхоКГ параметры функции ПЖ, основанные на тканевой миокардиальной доплерографии и на оценке растяжимости (деформации) миокарда. Однако эти параметры обладают низкой специфичностью и могут оставаться нормальными у гемодинамически стабильных больных, несмотря на наличие острой ТЭЛА. Тем не менее, использование технологии ТМД может помочь в выявлении даже небольшой дисфункции ПЖ. К таким параметрам относятся: скорость тканевого пика быстрого наполнения ПЖ в диастолу от кольца трикуспидального клапана ($E' \text{ ТК} < 9 \text{ см/с}$), соотношение E пика транстрикуспидального потока к E' тканевому ($E/E' \text{ ТК} > 4$) и скорость систолического пика ($S' \text{ ТК} < 9,5 \text{ см/с}$). Эти малые патологические эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ, особенно в комбинации с нормальными показателями работы ЛЖ, требуют дальнейшего уточнения при проведении КТ и/или сцинтиграфии легких.

Наиболее специфическим признаком ТЭЛА может быть визуализация мобильных тромбов в правых отделах сердца. Подвижные тромбы выявляются при трансторакальной или чреспищеводной ЭхоКГ менее чем у 4% от общей популяции больных с ТЭЛА в условиях отделения интенсивной терапии, но их частота по некоторым данным может достигать 18%. Наличие мобильных тромбов в правых отделах сердца, сопровождающееся дисфункцией ПЖ, полностью подтверждает диагноз ТЭЛА и сопряжено с высокой ранней летальностью.

В отдельных клинических ситуациях для обнаружения тромбозов в главных ветвях ЛА можно использовать ЧПЭхоКГ, которая имеет диагностическое значение у гемодинамически нестабильных больных, особенно при невозможности проведения МСКТ, т. к. в таких случаях нередко выявляются билатеральные центральные тромбозы в ЛА. В особых клинических ситуациях выполняются одновременное компрессионное УЗИ проксимальных вен (поиск тромбов в венах) и ЧПЭхоКГ (поиск эмболов в магистральных легочных артериях). В редких случаях встречаются нетромботические легочные эмболы. Например, при фрагментации миксом или других объемных

образований ПП и ПЖ, и эмболии частицами тканей с систему легочной артерии, ЧПЭхоКГ также является методом выбора.

Особого внимания заслуживают пациенты с ТЭЛА и открытым овальным окном, так как это повышает риск развития ишемических инсультов при парадоксальных эмболиях в систему большого круга кровообращения и увеличивает риск смерти.

В отличие от ТЭЛА при ХТЭЛГ симптом МакКоннелла отсутствует, а признак “60/60” не характерен. Длительный хронический патологический процесс приводит к ремоделированию правых отделов сердца; выраженность этих изменений связана с успешностью проводимого лечения, рецидивами тромбозов и компенсаторными возможностями сосудов малого круга кровообращения. У некоторых пациентов с подозрением на ТЭЛА при ЭхоКГ выявляется утолщение передней стенки ПЖ и увеличение скорости кровотока через трикуспидальное отверстие до значений, сопоставимых с острой перегрузкой ПЖ давлением (скорость трикуспидальной регургитации $> 3,8 \text{ м/с}$, систолический градиент давления $> 60 \text{ мм рт.ст.}$). В этих случаях следует предполагать острую ТЭЛА на фоне ХТЭЛГ, так как развитие гипертрофии миокарда ПЖ требует более длительного течения заболевания.

Как уже говорилось выше, ЭхоКГ обследование не рекомендуется в структуре диагностического поиска у гемодинамически стабильных больных с нормальным АД при подозрении на ТЭЛА с невысоким риском смерти. Напротив, при вероятной ТЭЛА высокого риска отсутствие ЭхоКГ признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает это заболевание как причину гемодинамической нестабильности. В такой ситуации ЭхоКГ помогает дифференцировать причины шока благодаря выявлению тампонады сердца, острой клапанной и тяжелой глобальной или региональной дисфункции ЛЖ, расслоения аневризмы аорты или состояния гиповолемии. Напротив, у гемодинамически нестабильного больного с подозрением на ТЭЛА бесспорные признаки перегрузки давлением или дисфункции ПЖ являются основанием для неотложного начала реперфузионной терапии по поводу ТЭЛА при отсутствии возможности выполнения КТ-ангиографии.

Эхокардиографические параметры, используемые для стратификации раннего риска смерти у пациентов с ТЭЛА

Классификация тяжести легочной тромбоземболии, определяющая стратегию ее неотложного лечения, основана на определении риска смерти в течение 30 дней. Осложнения острой ТЭЛА преимущественно гемодинамические, они проявляются тогда, когда наблюдается обструкция более 30-35% легочного сосудистого русла. Ранняя (госпитальная или 30-дневная) смертность при этом зависит от выраженности клинической симптоматики, тяжести дисфункции правого желудочка и повреждения его миокарда.

При проведении трансторакальной ЭХОКГ у пациентов с подозрением на ТЭЛА рекомендуется определять ряд признаков, каждый из которых имеет неблагоприятное прогностическое значение:

- увеличение размера правого желудочка (в парастернальной позиции по длинной оси);
- расширение ПЖ с соотношением базальных диаметров ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ и признак McConnell (четырёхкамерная позиция);
- уплощение межжелудочковой перегородки (парастернальная позиция по короткой оси);

- растяжение нижней полой вены и уменьшением спадения на вдохе (субкостальная позиция);
- признак «60/60» (одновременное ускорение выброса крови в легочную артерию менее 60 сек и среднедиастолическая «зазубрина» со слегка повышенным (менее 60 мм рт.ст.) пиковым систолическим градиентом на трикуспидальном клапане;
- мобильный тромб в правых отделах сердца;
- сниженная систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (менее 16 мм), измеренная в М-режиме;

- сниженная пиковая скорость кольца трикуспидального клапана в систолу (ниже 9,5 см/сек).

Эхокардиографические параметры, используемые для стратификации раннего риска смерти у пациентов с ТЭЛА, представлены в таблице 3. Наиболее чувствительными, специфичными и обладающими высокой положительной предсказательной ценностью являются показатели отношения диаметров ПЖ/ЛЖ ≥ 1 и TAPSE $<1,6$ см.

Несмотря на свою значимость и доступность, трансторакальная ЭхоКГ не является методом выбора в диагностике ТЭЛА,

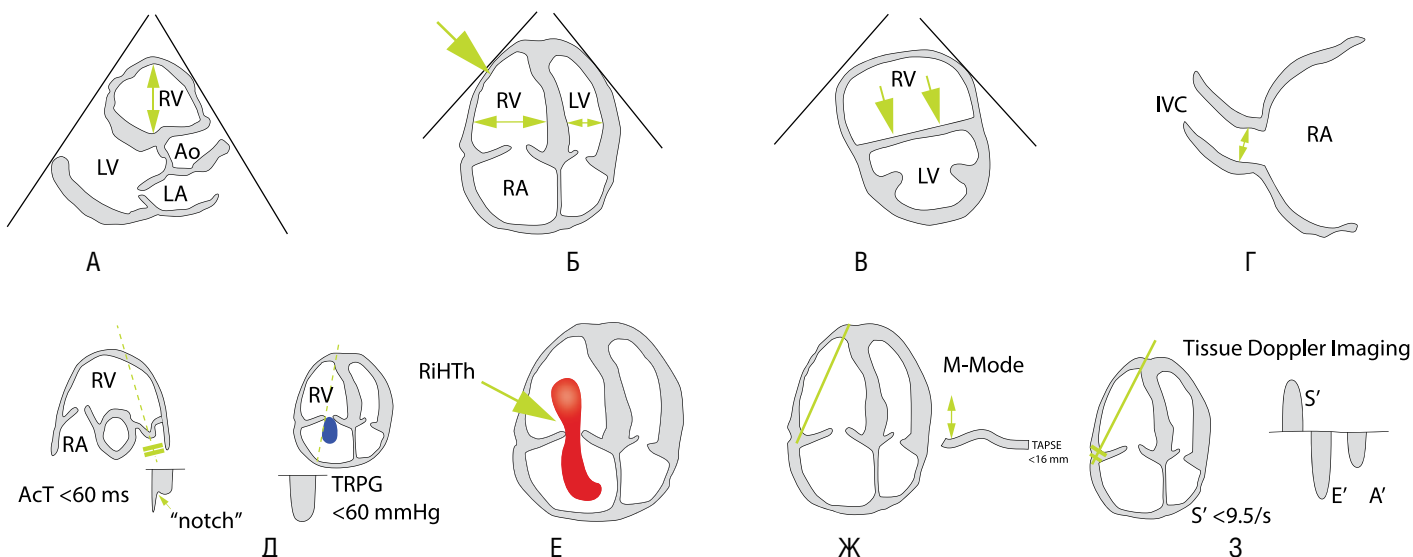


Рисунок 1. Эхокардиографические параметры перегрузки правого желудочка давлением

Figure 1. Echocardiographic parameters of right ventricular pressure overload

A – расширение правого желудочка в парастеральной позиции; Б – дилатация правого желудочка в апикальной позиции, ПЖ/ЛЖ $>1,0$; симптом МакКоннелла (большая стрелка); В – парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (стрелки), парастеральная короткая ось; Г – расширение нижней полой вены со снижением коллапсирования на вдохе; Д – признак «60/60» – укорочение времени ускорения выброса в легочную артерию (<60 ms) с умеренным повышением систолического градиента давления на трикуспидальном клапане (<60 mmHg); Е – мобильные тромбы в правых отделах сердца (RiHTh); Ж – снижение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана в М-режиме (TAPSE <16 mm); З – снижение пика систолической скорости кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии ($S' <9,5$ cm/s)

A – expansion of the right ventricle in the parasternal position; B – dilatation of the right ventricle in the apical position, RV / LV > 1.0 ; McConnell's symptom (big arrow); B – paradoxical movement of the interventricular septum (arrows), parasternal short axis; D – expansion of the inferior vena cava with a decrease in collapse on inspiration; D – sign «60/60» – shortening of the time of acceleration of ejection into the pulmonary artery (<60 ms) with a moderate increase in the systolic pressure gradient across the tricuspid valve (<60 mmHg); E – mobile blood clots in the right heart (RiHTh); F – decrease in systolic excursion of the tricuspid valve annulus in M-mode (TAPSE <16 mm); H – decrease in the peak systolic velocity of the tricuspid valve annulus according to tissue myocardial Doppler sonography ($S' <9.5$ cm/s)

Таблица 1. Вероятность развития ВТЭО при различных предрасполагающих факторах

Table 1. The likelihood of developing VTEC with various predisposing factors

Параметры	Критерии	Чувствительность%	Специфичность%	Положительная прогностическая ценность, %	Отрицательная прогностическая ценность, %
Дисфункция ПЖ	Различные	74 (61-81)	54 (51-56)	98 (96-99)	8 (6-10)
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ	≥ 1	61 (39-84)	73 (68-78)	97 (91-99)	13 (5-20)
TAPSE	$\leq 1,6$ см	50 (24-76)	82 (79-84)	99 (98-100)	3 (1-8)
	$<1,6$ см	82 (59-100)	86 (81-90)	99 (98-100)	21 (9-33)
Симптом МакКоннелла	Есть	45 (23-67)	82 (78-86)	97 (95-99)	13 (5-19)
Тромбы в правых отделах сердца	Есть	26 (20-33)	97 (96-97)	99 (99-99)	10 (8-13)

Примечание: TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана;

Note: TAPSE – systolic excursion of the tricuspid valve annulus

особенно у больных со стабильной гемодинамикой. Тем не менее, она позволяет осуществлять скрининг у симптоматичных пациентов и в группах с факторами риска, проводить дифференциальную диагностику различных заболеваний, приводящих к развитию ЛГ, оценивать тяжесть и прогноз больных, а также эффективность проводимого лечения.

5.10 Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Методом диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей является визуализирующее ультразвуковое исследование вен (наличие дополнительных структур в просвете вены и её неполная сжимаемость – валидированный критерий тромбоза глубоких вен; выявление тромбоза с помощью метода оценки кровотока – ультразвуковой доплерографии – неприменимо). При этом важно всегда проводить обследование обеих конечностей. Выявление проксимального тромбоза глубоких вен этим методом является косвенным подтверждением ТЭЛА, и у таких больных следует перейти к стратификации риска смерти ТЭЛА для выбора дальнейшей тактики лечения. Выявления дистального тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ниже подколенной вены) недостаточно для диагностики ТЭЛА, поскольку они достаточно редко становятся источником ТЭЛА, а результаты исследования плохо воспроизводятся при оценке разными специалистами.

Распространенность ТГВ, выявленная по данным мета-анализа 13 исследований общей численностью 10002 пациента, составила 19%, при этом у пациентов с высокой клинической претестовой вероятностью ТГВ выявлялся с частотой от 36.3% до 61.5%. Реже встречается ТЭЛА при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей. Пациенты с ТГВ и/или ТЭЛА характеризуются распространенностью тромбоза поверхностных вен порядка 10%. Тромбозы вен верхних конечностей являются причиной ТЭЛА, как правило, при наличии врожденных аномалий, после катетеризации вен верхних конечностей, установки электродов кардиостимулятора, реже – при наличии искусственных фистул для гемодиализа.

Современные рекомендации большинства клинических сообществ позиционируют ультразвуковое исследование вен как метод первой линии визуализирующих технологий в диагностике ТГВ. Ультразвуковое исследование вен рекомендуется проводить всем пациентам с повышенным уровнем Д-димера. Во время беременности Д-димер повышается у всех женщин, что делает УЗИ наиболее значимым тестом у этой категории пациенток. При подозрении на тромбоз подкожных вен УЗИ является методом выбора в диагностике. Пациентам со средней клинической претестовой вероятностью ТГВ (менее 25% по международным рекомендациям; по данным Российских рекомендаций – около 17%) и высокой претестовой вероятностью (соответственно, более 50% и около 75%) и исключении других диагнозов, симулирующих ТГВ, при отрицательном результате УЗИ рекомендуется в течение недели провести как минимум еще одно исследование глубоких вен. Важной представляется роль динамического УЗИ при подозрении на повторный (или усугубляющийся) ТГВ. Ряд авторов рекомендуют проводить исследование по окончании курса патогенетической терапии с целью определения новой точки отсчета в состоянии венозного тромбоза.

Метод основан на оценке в серошкальном режиме сканирования сжимаемости просвета вены при компрессии датчиком: стенки здоровой вены полностью спадаются при компрессии, при наличии необтурирующего (пристеночного, реканализованного

или приклапанного) тромбоза вена сжимается не до конца, обтурирующий тромбоз приводит к несжимаемости вены, при этом в просвете вены могут лоцироваться структуры различной локализации, размера и экзогенности. Исследование кровотока в вене в режимах цветового картирования (скоростном, энергетическом) позволяет более детально оценить наличие и форму тромбоза, особенно в случае остро возникшего тромбоза, который в большинстве случаев имеет гипозоногенную структуру (соответствующую по экзогенности свободному просвету вены), а также может обладать податливой структурой, способной сжиматься. Оценка кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии («слепой» метод) не рекомендуется ввиду низкой чувствительности в выявлении тромбоза. Не существует единого мнения об объеме УЗИ вен: часть рекомендаций предполагают выполнение полного исследования (от вен голени до подвздошных вен, не только измененной, но и контралатеральной конечности с целью исключения симультанного тромбоза, нередко протекающего бессимптомно); другие авторы предлагают использовать протокол 4-х точек: исследовать две бедренные и две подколенные вены. Чувствительность и специфичность протоколов (95% доверительный интервал) УЗИ вен нижних конечностей в отношении выявления проксимального тромбоза составляют: для фокусированного протокола 0.9 (0.87-0.93) соответственно, для полного протокола – 0.93 (0.89-0.96) и 0.98 (0.93-0.99) соответственно. Чувствительность ультразвукового исследования подвздошных вен и вен голени у некоторых пациентов (тучных, очень худых) значительно снижается, однако современные экспертные ультразвуковые системы позволяют выявить тромбоз этой локализации достаточно точно. Выполнение полноценного протокола предпочтительнее, если позволяет клиническая ситуация – пациент стабилен. Фокусированный (редуцированный до 4-х позиций датчика) протокол имеет право на существование в случае нестабильной гемодинамики, когда наличие или отсутствие проксимального тромбоза должно быть оценено быстро или при невозможности привлечь профильного специалиста. Следует отметить, что выполнение фокусированного протокола клиницистом (кардиологом, реаниматологом, сосудистым хирургом) возможно только после прохождения соответствующего обучения. Выполненное врачом ультразвуковой диагностики полное исследование позволяет выявить такие клинически значимые признаки тромбоза, как локализация, подвижность, размер, состояние головки тромба.

Локализация тромбоза. Очень важно оценить границы распространения тромбоза. У больных с подозрением на ТЭЛА чаще встречается проксимальная локализация тромбоза. Проксимальным считается тромбоз, распространяющийся выше уровня коленного сгиба – подколенная вена, бедренные и подвздошные вены. Дистальный тромбоз – тромбоз глубоких вен голени – ассоциирован с хронически протекающими проявлениями ТЭЛА. Изолированный тромбоз поверхностных вен редко приводит к тромбоэмболии, однако следует внимательно оценить области соустьев большой и малой подкожной вен с глубокими венами (парво-поплитеальное и сафено-фemorальное), так как выход тромба из большой подкожной вены в бедренную вену или из малой подкожной вены в подколенную расценивается как проксимальный тромбоз.

Подвижность тромба. Важной характеристикой тромба является его подвижность. Если пристеночный или реканализованный тромб фиксирован к стенкам вены, он неподвижен. Отсутствие

фиксации тромба, его свободное движение в просвете вены является признаком флотации и расценивается как угрожающее эмболией состояние. УЗИ в режиме цветового картирования потока позволяет с высокой точностью выявить подобное состояние. Однако не каждый флотирующий тромб является эмболоопасным, риск отрыва тромба увеличивается при следующих его характеристиках: высокая подвижность на фоне свободного дыхания или даже при его задержке, например, при наличии узкого тромба в широкой вене; узкое основание флотирующего тромба; гипозоженная или гетерогенная с включением больших размеров гипозоженных фрагментов структура головки тромба.

Размер тромба. Наиболее важными в клиническом отношении являются длина флотирующего сегмента тромба и его высота. Эмболоопасными считаются проксимальные тромбозы с длиной флотирующей части не менее 7 см. Однако в ряде клинических ситуаций, при повторной ТЭЛА или при большом объеме тромба его эмболоопасная длина может быть и меньшей.

При подозрении на повторный тромбоз или при прекращении терапии выявление при динамическом исследовании нового тромбированного сегмента или увеличение в общей бедренной или подколенной вене несжимаемой части более чем на 2-4 мм могут свидетельствовать о развитии повторного (развивающегося) тромбоза.

Форма головки тромба. Сформировавшийся неосложненный тромб, как правило, имеет эллипсоидную или коническую форму головки. Неровные края тромба или ровная усеченная поверхность являются характерными для поверхностей фрагментированных флотирующих тромбов.

Фильтр в нижней полой вене. Являясь лечебным мероприятием при жизнеугрожающей ТЭЛА, имплантация кава-фильтра

нередко ассоциирована с рядом осложнений. Частота тромботической окклюзии кава-фильтра и/или нижней полой вены в ближайшем послеоперационном периоде после установки кава-фильтра у пациентов с ТГВ и ТЭЛА в ведущих флебологических стационарах может достигать 25,8%, что может быть обусловлено как эмболией в фильтр, так и прогрессированием тромботического процесса. В связи с этим рекомендуется ультразвуковое исследование НПВ не менее чем через 3 дня после его установки. УЗИ позволяет выявить: положение фильтра относительно устьев почечных вен и возможную миграцию; положение относительно оси сосуда (возможно отклонение оси фильтра не более чем на 15°); состояние окружающих тканей (гематома вследствие прободения стенки вены ножками фильтра); фрагментация структур фильтра; фильтр-индуцированный тромбоз; тромбоз в фильтр.

5.11 Алгоритмы диагностики ТЭЛА

Алгоритмы диагностики ТЭЛА представлены на рисунках 2 и 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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). S.V. Konstantinides et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 130 (1):172-175.
3. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br. Med. J.* 2005; 331 (7511): 259.
4. McConnell M.V., Solomon S.D., Rayan M.E. et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 469-473.

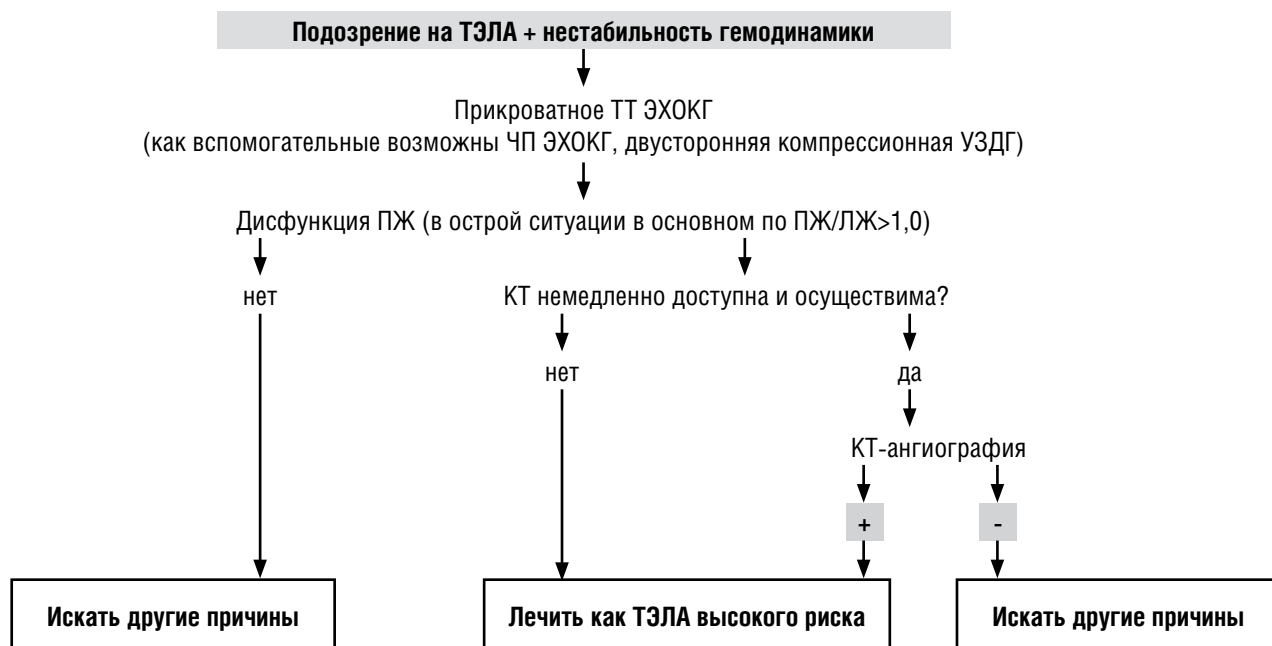


Рисунок 2. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных с признаками нестабильности гемодинамики:

рекомендации Европейского кардиологического общества (2019)

Figure 2. Algorithm for the diagnosis of PE in patients with signs of hemodynamic instability:

recommendations of the European Society of Cardiology (2019)

Примечания: ТТ ЭХО-КГ – трансторакальная эхокардиография; ЧП ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография; ПЖ – правый желудочек;

ЛЖ – левый желудочек; ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; КТ – компьютерная томография

Notes: TT ECHO-KG – transthoracic echocardiography; PE ECHOKG – transesophageal echocardiography; RV – right ventricle;

LV – left ventricle; PE – pulmonary embolism; USDG – Doppler ultrasound; CT – computed tomography

5. Kurzyńska 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 (5): 507–511.
6. Bova C., Greco F., Misuraca G. et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21 (3): 180–183.
7. 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 (1): 11–14.
8. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (6): 553–560.
9. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713.
10. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): *Eur. Heart J.* – 2015. – Sept 15. P. 1–58. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
11. Mansencal N., Attias D., Caille V. et al. Computed tomography for the detection of free floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 2011; 21(2): 240–245.
12. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (10): 1433–1435.
13. Mollazadeh R., Ostovan M.A., Abdi Ardekani A.R. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin. Cardiol.* 2009; 32 (6): E27–E31.
14. Pruszczyk P., Torbicki A., Kuch Wociał A. et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart.* 2001; 85 (6): 628–634.
15. Тромбоз легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014) 536 Пульмонология. 2015; 25 (5): 525–552.
16. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the ERS:

supplementary data. *European Society of Cardiology. Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 00, P. 1–19.

17. Kucher N., Luder C.M., Dörnhöfer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 366–376.
18. Coutance G., Cauderlier E., Ehtisham J. et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011; 15(2):R103. doi: 10.1186/cc10119
19. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. H. J. Schünemann et al. November 2018 *Blood Advances* 2(22):3198–3225 DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954
20. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWINTER international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. S. Gianesin et al. *Phlebology* 2019, Vol. 34(1S) 4–66 DOI: 10.1177/0268355519870690
21. Guidelines for superficial venous thrombosis. M.J. de Almeida et al. *J Vasc Bras.* 2019; 18: e20180105. doi: 10.1590/1677-5449.180105
22. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. B.R. Lebrun et al. *Thrombosis/Hemostasis* Volume 25: 1–16 DOI: 10.1177/1076029619853037
23. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function Lucia Mazzolai et al. *European Heart Journal* (2017) 0, 1–13 doi:10.1093/eurheartj/ehx003
24. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 4, 2015, выпуск 2.

6. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ТЭЛА

После подтверждения ТЭЛА необходимо определить риск летального исхода во время госпитализации или в течение ближайшего месяца. При этом важно учесть, как тяжесть проявлений ТЭЛА, как таковой, так и особенности, присущие данному

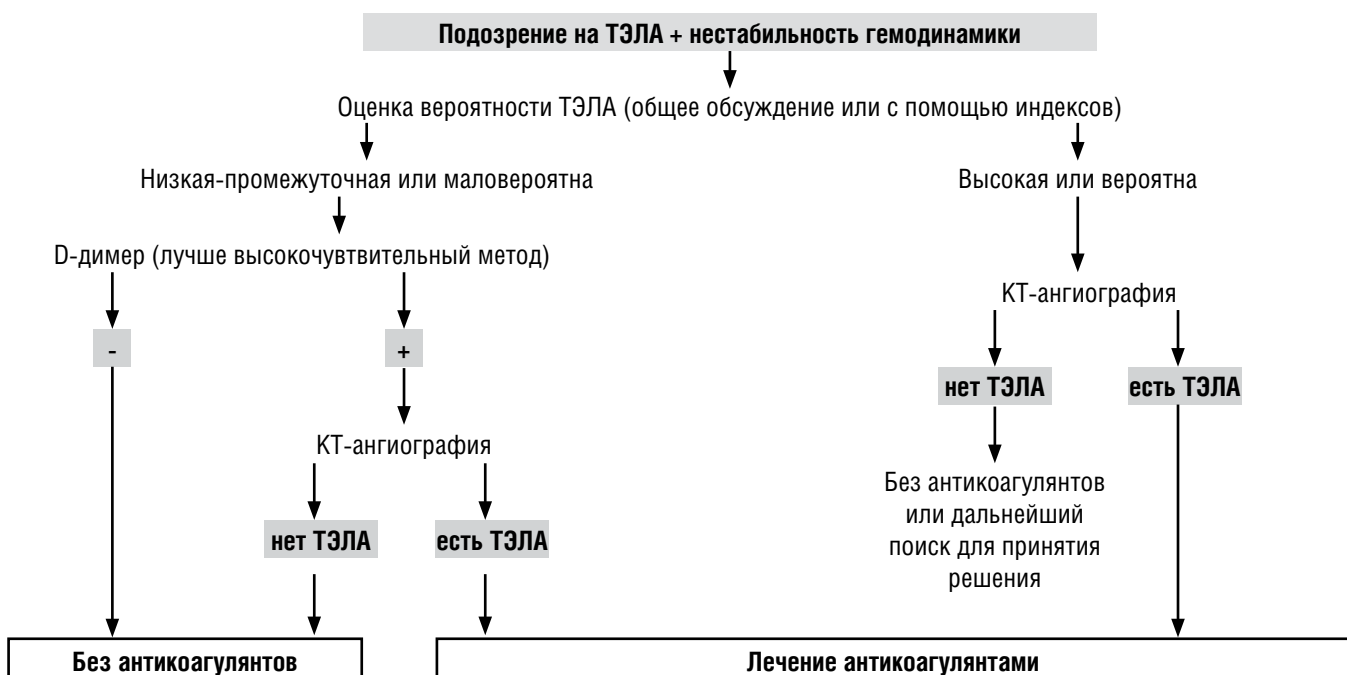


Рисунок 3. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных без нестабильности гемодинамики: рекомендации Европейского кардиологического общества (2019)
Figure 3. Algorithm for the diagnosis of PE in patients without hemodynamic instability: recommendations of the European Society of Cardiology (2019)

Примечания: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; КТ – компьютерная томография
Notes: PE – pulmonary embolism; CT – computed tomography

больному (сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, которые отмечались до возникновения текущего эпизода ТЭЛА).

Для стратификации риска неблагоприятного исхода при ТЭЛА рекомендуется учитывать как минимум 4 фактора (табл. 5).

1. Наличие признаков нестабильности гемодинамики. К ним следует относить остановку кровообращения, проявления обструктивного шока (систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость внутривенного введения вазопрессорных лекарственных средств для его поддержания ≥90 мм рт.ст., несмотря на достаточное заполнение камер сердца, в сочетании с гипоперфузией органов и тканей), а также стойкую артериальную

гипотензию (систолическое АД <90 мм рт.ст. или его снижение ≥40 мм рт.ст. продолжительностью более 15 мин, не связанное с возникновением аритмии, гиповолемией или сепсисом).

2. Сумму баллов по шкале Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (табл. 4). Эта шкала позволяет оценить риск смерти в ближайший месяц вне зависимости от того, что послужило ее причиной – особая тяжесть ТЭЛА или сочетание ТЭЛА с наличием сердечно-сосудистых и иных заболеваний, имевшихся до нее. Очевидно, с практической точки зрения такая информация более значима, чем “изолированная” оценка выраженности эмболизации легочных артерий. Существует два варианта индекса PESI –

Таблица 4. Вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток: индекс PESI

Table 4. Probability of death in PE in the next 30 days: PESI index

	Количество баллов	
	Первоначальная версия	Упрощенная версия
Возраст	Значение возраста в годах	1, когда >80 лет
Мужской пол	10	Не оценивается
Злокачественное новообразование	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническое заболевание легких	10	
Частота сердечных сокращений ≥110 в минуту	20	1
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30	1
Частота дыхательных движений >30 в минуту	20	Не оценивается
Температура тела <36 °C	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом <90%	20	1
	Сумма баллов и смертность в ближайшие 30 суток	
	Класс I (≤65 баллов) — очень низкая ожидаемая смертность (0–1,6%). Класс II (66–85 баллов) — низкая ожидаемая смертность (1,7–3,5%). Класс III (86–105 баллов) — умеренная ожидаемая смертность (3,2–7,1%). Класс IV (106–125 баллов) — высокая ожидаемая смертность (4,0–11,4%). Класс V (>125 баллов) — очень высокая ожидаемая смертность (10,0–24,5%)	0 баллов — ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0–2,1%) ≥1 балла — ожидаемая смертность 10,9% (95% ДИ 8,5–13,2%)

Примечание: ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление

Note: CI – confidence interval, BP – blood pressure

Таблица 5. Алгоритм оценки риска смерти в ближайшие 30 суток у больного с ТЭЛА: рекомендации Европейского кардиологического общества (2019)

Table 5. Algorithm for assessing the risk of death in the next 30 days in a patient with PE: recommendations of the European Society of Cardiology (2019)

Риск ранней смерти	Нестабильность гемодинамики (остановка сердца, обструктивный шок, персистирующая гипотония)	PESI классы III–IV или ≥1 балла по упрощенному индексу PESI	Дисфункция ПЖ по данным ТТ ЭХОКГ или КТ (прогностически неблагоприятные признаки)	Повышенный уровень сердечного тропонина в крови
Высокий	+	(+)*	+	(+)*
Промежуточно-высокий	-	+**	+	+
Промежуточно-низкий	-	+**	позитивен только один или оба негативны	
Низкий	-	-	-	оценка не обязательна; если оценены, то не повышен

Примечание: * при нестабильности гемодинамики определение не требуется; ** при невысоких значениях индекса PESI для отнесения больных к группе промежуточного риска следует считать достаточным выявление дисфункции ПЖ и/или повышенного уровня сердечного тропонина в крови, однако практическое значение этих несоответствий не ясно.

ПЖ – правый желудочек, ТТ ЭХОКГ – трансторакальная эхокардиография, КТ – компьютерная томография.

Note: * in case of hemodynamic instability, determination is not required; ** at low values of the PESI index for assigning patients to the group of intermediate risk, it should be considered sufficient to detect pancreatic dysfunction and / or increased level of cardiac troponin in the blood, however, the practical significance of these discrepancies is not clear.

RV – right ventricle, TT ECHOKG – transthoracic echocardiography, CT – computed tomography.

полный и упрощенный. С точки зрения информативности различий между ними нет.

3. Признаки перегрузки (расширения и/или дисфункции) правого желудочка по данным ТТ ЭХОКГ или КТ-пульмонографии), выявление которых косвенно указывает на высокое давление в легочной артерии и тесно сопряжено с вероятностью летального исхода.

(См. раздел, посвященный ЭХО-КГ и КТ-пульмонографии).

4. Повышенный уровень в крови биомаркеров, указывающих на повреждение миокарда. Рекомендуется предпочесть оценку концентрации сердечных тропонинов Т или I (особенно определенных высокочувствительными методами).

С неблагоприятным прогнозом при ТЭЛА связан повышенный уровень ряда других биомаркеров (в частности, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, белка, связывающего жирные кислоты, копептина), однако их роль в принятии решений о лечении больных с ТЭЛА не изучена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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). S.V. Konstantinides et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Резюме рекомендаций по диагностике и стратификации риска ТЭЛА.

Диагностика ТЭЛА: больные с признаками нестабильности гемодинамики.

- У больных с подозрением на ТЭЛА и признаками нестабильности гемодинамики, для постановки диагноза рекомендуются прикроватное ТТ ЭХОКГ или неотложная КТ-пульмонография (выбор зависит от доступности и клинических обстоятельств).

- У больных с подозрением на ТЭЛА и признаками нестабильности гемодинамики рекомендуется как можно скорее начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина.

Диагностика ТЭЛА: больные без признаков нестабильности гемодинамики.

Клиническая оценка

- У больных без признаков нестабильности гемодинамики рекомендуется использовать валидированные критерии диагностики ТЭЛА.

- У больных с подозрением на ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, рекомендуется диагностическая стратегия, основанная на оценке клинической вероятности ТЭЛА либо по клиническому суждению, либо с использованием валидированных индексов.

- У больных со средней или высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным рекомендуется безотлагательно начать лечение антикоагулянтами во время продолжающегося диагностического поиска.

Концентрация Д-димера в плазме крови

- Определение концентрации Д-димера в плазме крови, предпочтительно с помощью высокочувствительных методов, рекомендуется для исключения ТЭЛА и снижения потребности в инструментальных обследованиях в амбулаторных условиях/отделении неотложной помощи у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна.

- У больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна, в качестве альтернативы фиксированной границе нормальной концентрации Д-димера в крови следует рассмотреть пороговые значения с учетом возраста больного (возраст $\times 10$ мкг/л для больных старше 50 лет) для исключения ТЭЛА и снижения потребности в инструментальных обследованиях.

- У больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна, в качестве альтернативы фиксированной верхней границе нормы уровня Д-димера в крови следует рассмотреть уровень, меняющийся в зависимости от клинической вероятности ТЭЛА, для ее исключения и снижения потребности в инструментальных обследованиях.

- С этой целью рекомендуется использовать алгоритм исследования YEARS: при отсутствии признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, кровохарканья, а ТЭЛА как наиболее вероятного диагноза, исключение ТЭЛА возможно при концентрации Д-димера в крови ниже 1000 мкг/л; у больных как минимум с одним из этих признаков – при уровне Д-димера ниже 500 мкг/л.

- У больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным определение концентрации Д-димера в крови не рекомендуется, поскольку нормальный результат не позволяет безопасно исключить ТЭЛА даже при использовании высокочувствительного метода определения Д-димера.

КТ-пульмонография

- КТ-пульмонография рекомендуется для исключения ТЭЛА (без дообследования) у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна.

- Для подтверждения диагноза ТЭЛА (без дообследования) с помощью КТ-пульмонографии у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна, рекомендуется учитывать наличие сегментарных или более проксимальных дефектов наполнения.

- У больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным вероятно исключение ТЭЛА (без дообследования) следует рассмотреть при нормальном результате КТ-пульмонографии.

- У больных с изолированными субсегментарными дефектами наполнения по данным КТ-пульмонографии можно рассмотреть дополнительные визуализирующие тесты.

- КТ-венография в дополнение к КТ-пульмонографии не рекомендуется.

Перфузионная и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.

- У больных с нормальным результатом перфузионной сцинтиграфии легких рекомендуется исключить ТЭЛА (без дообследования).

- При высокой вероятности ТЭЛА по результатам вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких следует рассмотреть принятие диагноза ТЭЛА (без дообследования).

- При не диагностичном результате вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких исключение наличия ТЭЛА следует рассмотреть при отсутствии тромбов по данным компрессионной ультрасонографии проксимальных вен нижних конеч-

ностей у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей

- При выявлении тромбоза по данным компрессионной ультрасонографии проксимальных вен нижних конечностей у больных с подозрением на ТЭЛА рекомендуется считать подтверждением наличия ТЭЛА.

- Если по данным компрессионной ультрасонографии имеется только дистальных тромбоз глубоких вен нижних конечностей, для подтверждения ТЭЛА следует рассматривать дообследование.

- Если наличие ТЭЛА подтверждено только положительным результатом проксимальной компрессионной ультрасонографии вен нижних конечностей, следует рассмотреть стратификацию риска ТЭЛА для выбора подходов к ее лечению.

Магнитно-резонансная томография

- Магнитно-резонансная томография не рекомендуется для исключения ТЭЛА.

Стратификация риска ТЭЛА

- При предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА рекомендуется оценить наличие признаков нестабильности гемодинамики для выявления больных с высоким риском ранней смерти.

- У больных с острой ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, рекомендуется дальнейшая стратификация риска смерти с выделением категорий промежуточного и низкого риска.

- У больных с острой ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, следует рассмотреть использование клинических шкал, объединяющих критерии тяжести ТЭЛА и сопутствующих заболеваний, такие как индекс PESI или упрощенный индекс PESI.

- Для стратификации риска у больных с ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, следует рассмотреть оценку функции ЛЖ визуализирующими методами или определение уровня биомаркеров в крови даже при низкой сумме баллов по индексу PESI или отсутствием факторов риска по упрощенному индексу PESI.

7. ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА

7.1 Лечение ТЭЛА высокого риска в остром периоде

Респираторная поддержка.

Одним из проявлений тяжелой ТЭЛА является гипоксемия, возникающая вследствие снижения перфузии легочной ткани. Анатомические особенности в виде открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки со сбросом крови справа налево могут усугублять гипоксемию, делая ее рефрактерной к стандартной оксигенотерапии.

Показанием для начала оксигенотерапии у пациентов с ТЭЛА является снижение $SaO_2 < 90\%$. В выборе метода оксигенотерапии целесообразно придерживаться принципа наименьшей инвазивности: если есть возможность, лечение следует начинать с высокопоточной оксигенации (через лицевую маску или носовые канюли). В случае потребности в механической вентиляции у пациентов в тяжелом состоянии (например, при остановке кровообращения) целесообразно начинать с неинвазивной ИВЛ, а интубацию осуществлять только в случае неэф-

фективности или непереносимости неинвазивной ИВЛ. Важно помнить, что устранение гипоксемии невозможно без реперфузии в легочном сосудистом русле.

Проведение механической вентиляции легких у пациентов с ТЭЛА требует тщательного мониторинга гемодинамики. Для пациентов с ТЭЛА и правожелудочковой недостаточностью характерно исходное низкое артериальное давление, а также склонность к развитию тяжелой гипотонии при проведении анестезии, интубации и вентиляции с положительным давлением. Положительное давление в грудной клетке, возникающее вследствие механической вентиляции, может уменьшать венозный возврат и приводить к усугублению правожелудочковой недостаточности и снижению сердечного выброса, поэтому режимы вентиляции с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) следует применять у таких пациентов с осторожностью. Дыхательный объем порядка 6 мл/кг тощей массы тела (расчетное значение за вычетом массы жировой ткани) позволяет поддерживать оптимальное плато давления в конце вдоха менее 30 см водного столба. Для анестезии следует использовать препараты, которые в меньшей степени вызывают гипотонию.

Медикаментозная терапия острой правожелудочковой недостаточности.

Острая правожелудочковая недостаточность, приводящая к снижению сердечного выброса, является основной причиной смерти пациентов с ТЭЛА. Для лечения острой правожелудочковой недостаточности помимо реперфузии проводят коррекцию гиповолемии, используют вазопрессоры и инотропы, в самых тяжелых случаях применяют механическую поддержку кровообращения (табл. 6).

В случае низкого центрального венозного давления, инфузионная терапия может быть использована с целью повышения сердечного выброса. Объем вводимых растворов не должен превышать 500 мл, поскольку перерастяжение правого желудочка может привести к ухудшению его функции. Оценить ЦВД можно как путем прямого измерения, так и косвенно с использованием УЗИ (малый диаметр нижней полой вены и/или ее хорошее коллабирование на вдохе у пациента с ТЭЛА отражает гиповолемию). Повышенное ЦВД является основанием для отмены инфузионной терапии.

Достаточно часто у пациентов с ТЭЛА и острой правожелудочковой недостаточностью возникает потребность в применении вазопрессоров (как при исходной стабилизации состояния пациента, так и во время проведения реперфузии).

У пациентов с ТЭЛА, осложненной кардиогенным шоком, может быть использован норадреналин. Данный препарат может улучшить системную гемодинамику, в том числе – за счет улучшения коронарной перфузии без изменений периферического сопротивления в легочном сосудистом русле.

У пациентов с низким сердечным индексом и нормальным артериальным давлением может быть использован добутамин. Следует помнить, что возрастание сердечного индекса может приводить к усугублению перфузионно-вентиляционного дисбаланса в легких за счет дополнительного перераспределения кровотока в непораженные легочные артерии.

Левосимендан теоретически может усиливать сократимость ЛЖ и снижать сопротивление в легочном сосудистом русле, однако данных о клинических преимуществах подобной терапии на сегодняшний день нет. Аналогично обстоит дело с оксидом азота:

небольшие работы продемонстрировали улучшение гемодинамических показателей и газообмена, однако данные о клинических последствиях применения данного агента пока отсутствуют.

Применение вазодилататоров, снижающих давление в легочных артериях и сопротивление в легочном кровотоке, ограничено неспецифичностью их воздействия: данные препараты могут усугублять гипотонию за счет расширения сосудов большого круга кровообращения.

Механическая поддержка кровообращения и экстракорпоральная оксигенация.

У пациентов с ТЭЛА высокого риска и остановкой кровообращения (или коллапсом) временно может быть использована механическая кардиореспираторная поддержка, предпочтительно – экстракорпоральная мембранная оксигенация. ЭКМО разгружает правый желудочек, шунтируя кровь из венозного русла в системный артериальный кровоток, минуя компримированный малый круг кровообращения; оксигенация осуществляется экстракорпорально. Рандомизированных исследований, оценивающих эффективность и безопасность ЭКМО у пациентов с ТЭЛА, не проводилось, к настоящему времени опубликованы лишь серии клинических наблюдений или ретроспективные исследования. Накопленный клинический опыт говорит о снижении смертности пациентов с ТЭЛА, находящихся в критическом состоянии, у которых использовалось ЭКМО, особенно если данное вмешательство являлось мостом к проведению эмболизмом.

Даже непродолжительное применение ЭКМО ассоциируется с серьезными побочными эффектами, количество которых существенно увеличивается при отсутствии соответствующего

опыта у персонала. Достаточно часто развиваются кровотечения, чаще всего из мест сосудистого доступа. У четверти пациентов, которым проводится ЭКМО, возникает потребность в гемотрансфузии. Тромболизис существенно увеличивает риск геморрагических осложнений, поэтому предпочтительной стратегией реперфузии у пациентов на ЭКМО является хирургическая или катетерная эмболизмом.

К настоящему времени опубликовано несколько случаев успешного применения системы Impella у пациентов с шоком на фоне ТЭЛА.

Реанимационные мероприятия в случае остановки кровообращения

Тромбоэмболия легочной артерии высокого риска должна входить в дифференциально-диагностический поиск у пациентов с остановкой кровообращения. В случае предполагаемой ТЭЛА, как можно раньше следует принять решение о проведении тромболитической терапии (если остается надежда на благоприятный прогноз). Если тромболитик введен, длительность реанимационных мероприятий должна составлять не менее 60-90 минут (до принятия решения о неэффективности реанимации и ее прекращения).

На рисунке 4 представлен алгоритм оказания экстренной помощи пациенту с вероятной ТЭЛА высокого риска.

Резюме рекомендаций по респираторной и гемодинамической поддержке при лечении ТЭЛА высокого риска в остром периоде

У пациентов с ТЭЛА высокого риска могут быть использованы норэпинефрин и/или добутамин.

Таблица 6. Лечение правожелудочковой недостаточности у пациентов с острой ТЭЛА высокого риска
Table 6. Treatment of right ventricular failure in high-risk acute pulmonary embolism patients

Стратегии	Механизм действия, показания, особенности применения	Ограничения к применению
Оптимизация объема циркулирующей крови		
Аккуратное восполнение ОЦК с использованием изотонических солевых растворов, Рингер лактата в объеме ≤ 500 мл за 15-30 минут	Рассмотреть у пациентов с нормальным или низким ОЦК (например, вследствие гиповолемии)	Перегрузка объемом может усугубить правожелудочковую недостаточность и привести к снижению сердечного выброса
Вазопрессоры и инотропы		
Норадреналин (норэпинефрин) 0,2-1 мкг/кг/мин	Увеличивает сократимость ПЖ и системное АД, улучшает взаимодействие между желудочками, восстанавливает перфузию коронарных артерий. Применяется при остановке кровообращения.	Избыточная вазоконстрикция может ухудшить перфузию периферических тканей.
Добутамин 2-20 мкг/кг/мин	Увеличивает сократимость ПЖ. Снижает давление наполнения желудочков сердца	Может усилить системную гипотонию, если используется без вазопрессоров. Обладает проаритмогенным действием.
Механическая поддержка кровообращения		
Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация/ прочие методы механической поддержки кровообращения	Кратковременное использование в комбинации с оксигенатором	Вероятность осложнений (инфекций, кровотечений) увеличивается при длительном использовании $>5-10$ суток. Не дает клинического улучшения, если не выполняется эмболизмом. Требуется команда хорошо подготовленного персонала.

Примечание: ОЦК – объем циркулирующей крови
Note: BCC – the volume of circulating blood

- У пациентов с ТЭЛА высокого риска и остановкой кровообращения, либо рефрактерным циркуляторным коллапсом может быть рассмотрено применение ЭКМО в комбинации с хирургической или катетерной эмболизацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockett A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:4350.
2. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegaraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. 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;18:226241.
3. Elbadawi A, Mentias A, Elgendy IY, et al. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2019;24(3):230-233. doi:10.1177/1358863X18824650.
4. 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). S.V. Konstantinides et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

7.2 Стартовая (начальная) антикоагуляция

У пациентов с высокой и средней вероятностью ТЭЛА лечение антикоагулянтами (при отсутствии противопоказаний) следует начать незамедлительно, не дожидаясь результатов подтверждения диагноза с помощью диагностических тестов. Даже если диагноз ТЭЛА не подтвердится, то большой беды от однократной инъекции НМГ/НФГ или приёма одной дозы ПОАК не будет, а в случае подтверждения диагноза ТЭЛА быстрое начало терапии антикоагулянтами чрезвычайно важно. Низкомолекулярный гепарин/фондапаринукс имеют преимущества перед НФГ в качестве стартовой антикоагуляции у больных с подозрением на ТЭЛА без гипотонии и шока, прежде всего, как препараты, вызывающие меньше кровотечений, не требующие лабораторного контроля в рутинной практике, а также как препараты, введение которых обладает меньшим риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Режимы терапии НМГ и фондапаринуксом представлены в таблице 7.

Применение НФГ в качестве стартового антикоагулянта целесообразно у больных с нестабильной гемодинамикой или высоким риском её развития, прежде всего из-за возможного возникновения потребности в реперфузионном лечении, в частности введения тромболитика. Нефракционированный гепарин входит в стандартную схему введения тканевого активатора



Рисунок 4. Алгоритм оказания экстренной помощи пациентам с вероятной ТЭЛА высокого риска

Figure 4. Algorithm for providing emergency care to patients with probable high-risk PE

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, ПЖ – правый желудочек, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Note: PE – pulmonary embolism, ECG – electrocardiography, ECHO-CG – echocardiography, MSCT – multispiral computed tomography with intravenous contrast, RV – right ventricle, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

плазминогена у больных ТЭЛА. Также использование НФГ рекомендуется у больных с ХБП при КлКр \leq 30 мл/мин, а также при тяжёлом ожирении. Контроль за дозой НФГ следует осуществлять по величине АЧТВ (табл. 8).

Прямые оральные антикоагулянты.

Так называемые «новые» оральные антикоагулянты (более правильное название, отражающее их механизм действия) – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и именно эта аббревиатура будет использоваться в тексте рекомендаций. Доказательства сравнимой с варфарином эффективности и большей безопасности ПОАК расширило перечень антикоагулянтов для длительного лечения больных, переживших ТЭЛА. Характеристика ПОАК представлена в таблице 9, режим дозирования пероральных антикоагулянтов – в таблице 10. Все ПОАК были сравнены с золотым стандартом для длительного лечения ТЭЛА – варфарином. Во всех исследованиях в группе варфарина лечение начиналось с терапевтической дозы эноксапарина, лечение которым продолжалось как минимум в течение 5 дней.

Отличия в дизайне исследований ПОАК заключались в том, что в исследованиях с дабигатраном (RE-COVER, RE-COVER-II) и эдоксабаном (Hokusai-VTE) стартовая терапия в группах дабигатрана и эдоксабана начиналась, также как и у больных получавших варфарин, как минимум, с пятидневной терапии эноксапарином. В исследованиях с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE) и апиксабаном (AMPLIFY) с самого начала допускалась терапия ПОАК. При этом стартовая доза ривароксабана и апиксабана была

выше дозы, применявшейся для длительного лечения. В исследованиях с ривароксабаном в течение 3-х недель доза препарата составляла 15 мг х 2 раза в день, далее в течение 6 месяцев – 20 мг в день. В исследовании с апиксабаном в течение первой недели доза составляла 10 мг х 2 раза в день, затем 5 мг х 2 раза в течение 6 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности был рецидив ВТЭО, объединявший ТГВ и фатальную ТЭЛА. Эффективность всех ПОАК оказалась одинаковой с варфарином. В качестве конечной точки безопасности анализировались большие (в исследованиях с дабигатраном и апиксабаном) и сочетание больших и клинически значимых кровотечений (в исследованиях с ривароксабаном и эдоксабаном). Лечение дабигатраном, ривароксабаном оказалось сравнимо по безопасности с варфарином. В исследовании с апиксабаном больших кровотечений оказалось меньше в группе апиксабана по сравнению с группой больных, получавших варфарин. Меньшее число больших и клинически значимых кровотечений было обнаружено по сравнению с варфарином и у больных, получавших эдоксабан.

В мета-анализе, объединившем все исследования, в которых сравнивались ПОАК и варфарин, частота рецидивов ВТЭО составила соответственно 2,0 и 2,2% (ОР 0,88; 95% ДИ- 0,74-1,05); крупных кровотечений соответственно: 1,1 и 1,7% (ОР 0,60; 95% ДИ -0,41-0,88).

В одном из последних международном регистре GARFIELD-VTE, объединившем 7939 больных ВТЭО, на протяжении 6 месяцев наблюдения были сравнены исходы в стандартизован-

Таблица 7. Парентеральные антикоагулянты, применяемые для лечения ТЭЛА
Table 7. Parenteral anticoagulants used to treat PE

Препарат	Варианты дозирования	Кратность подкожного введения
Эноксапарин	1 мг/кг	Каждые 12 часов
	1,5 мг/кг	1 раз в сутки
Тинзапарин	175 Ед/кг	1 раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг	Каждые 12 часов
	200 МЕ/кг	1 раз в сутки
Надропарин	86 МЕ/кг	Каждые 12 часов
	171 МЕ/кг	1 раз в сутки*
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг)	1 раз в сутки
	7,5 мг (масса тела 50-100 кг)	
	10 мг (масса тела >100 кг)	

* – в РФ такой режим дозирования не зарегистрирован

* – such dosage regimen is not registered in the Russian Federation

Таблица 8. Коррекция доз нефракционированного гепарина в зависимости от величины АЧТВ
Table 8. Correction of doses of unfractionated heparin depending on the APTT value

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	Изменение дозы НФГ
<35 сек. (<1,2 х норма*)	Болюс 80 ед./кг, увеличить скорость инфузии на 4 ед./кг/час
35-45 сек. (1,2-1,5 х норма*)	Болюс 40 ед./кг, увеличить скорость инфузии на 2 ед./кг/час
46-70 сек. (1,5-2,3 х норма*)	Не менять
71-90 сек. (2,3-3,0 х норма*)	Уменьшить скорость инфузии на 2 ед./кг/час
>90 сек. (>3,0 х норма*)	Остановить инфузию на 1 час, затем возобновить, но уменьшить скорость инфузии на 3 ед./кг/час

* – норма – величина АЧТВ, считающаяся нормальной в конкретной лаборатории

ных по возрасту, расе, раку и типу ВТЭО группах пациентов, принимавших АВК (n=3172) и ПОАК (n=4787). Оказалось, что ПОАК имеют достоверное преимущество по сравнению с АВК в отношении снижения частоты смерти и рецидивов ВТЭО.

Антагонисты витамина К (АВК) на протяжении многих лет были золотым стандартом и единственным классом пероральных антикоагулянтов, применявшихся при длительном лечении ВТЭО. Особенностью действия АВК является медленное начало антикоагулянтного эффекта и снижение уровня протеина С (компонента противосвёртывающей системы), опережающее снижение факторов свёртывания крови. Поэтому у больных ТЭЛА лечение АВК нужно начинать на фоне быстродействующих антикоагулянтов (НФГ/НМГ/фондапаринукс). Сочетанное применение парентеральных антикоагулянтов и АВК должно быть в течение ≥ 5 дней до достижения стабильного терапевтического диапазона МНО (2,0-3,0). Фармакогенетическое тестирование на чувствительность к варфарину у гиперчувствительных пациентов (исследование полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C19*) может помочь в подборе насыщающей и лечебной дозы препарата и, в совокупности с учётом клинических факторов, способствовать снижению риска кровотече-

ний. В настоящее время существуют приборы, т.н. коагулочки, для индивидуального контроля МНО из капиллярной крови. В специально организованных исследованиях было показано, что самоконтроль МНО имеет преимущества перед рутинным контролем МНО в виде увеличения значений показателя TTR (Time in Therapeutic Range), отражающего качество создаваемой антикоагуляции, и уменьшения тромбозмболических событий.

7.3 Системный тромболизис

Тромболитическая терапия в сравнении с лечением гепарином способствует улучшению проходимости лёгочных артерий, более быстрому снижению давления в лёгочной артерии и правом желудочке и уменьшению размеров правого желудочка. Однако влияние тромболитической терапии на прогноз-определяющие события (суммарная частота смерти и рецидивов ТЭЛА) было обнаружено только для больных высокого риска ранней смерти с признаками кардиогенного шока. Наибольшая польза от тромболизиса отмечается в первые 48 часов от появления клинических симптомов ТЭЛА. Тем не менее, имеются сообщения о пользе тромболизиса, проводимого вплоть до 6-14 дня от появления клинической картины ТЭЛА.

Таблица 9. Прямые оральные антикоагулянты
Table 9. Direct oral anticoagulants

	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Мишень для действия	Фактор Ха	Фактор IIa	Фактор Ха	Фактор Ха
Пик действия	1-2 часа	1-3 часа	1-2 часа	2-4 часа
Период полужизни	8-14 часов	14-17 часов	5-11 часов	7-11 часов
Выведение почками	27%	80%	50%	33%
Взаимодействие с сопутствующей терапией	Не рекомендуется у получающих сильные ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ) Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) может привести к 50% снижению экспозиции апиксана.	Противопоказан приём мощных ингибиторов Р-гликопротеина (кетоназол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон). Не рекомендуется одновременное лечение такролимусом. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов Р-гликопротеина (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, зверобой), т.к. это может снизить концентрацию дабигатрана в плазме.	У больных принимающих одновременно эдоксабан и ингибиторы Р-гликопротеина циклоспорин, дронедазон, эритромицин или кетоназол рекомендуется доза 30 мг один раз в день	Не рекомендуется у больных получающих сильные ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ)
Противопоказания	КлКр<15 мл/мин Тяжёлое повреждение печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр<30 мл/мин; одновременный приём ингибиторов Р-гликопротеина у больных с КлКр<50 мл/мин	КлКр<15 мл/мин; умеренное или тяжёлое повреждение печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр<30мл/мин (FDA); КлКр<15 мл/мин (ЕМА); умеренное или тяжёлое повреждение печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией
Антидот	Андексанет	Идаруцизумаб	Андексанет	Андексанет

Рекомендуемые режимы тромболитической терапии представлены в таблице 11. Следует отметить, что оптимальным считается проведение быстрого (за 2 часа) тромболиза с помощью тканевого активатора плазминогена. В схему введения тканевого активатора плазминогена входит НФГ, тогда как длительный тромболизис с помощью стрептокиназы и урокиназы проводится без НФГ (табл. 12).

У больных ТЭЛА без гипотонии и шока, но с увеличенным размером ПЖ и повышенным уровнем тропонина (больные со средневысоким риском смерти) эффективность тромболиза в сравнении с терапией гепарином была изучена в специальном исследовании (PEITHO). Целью исследования было сравнение двух режимов лечения: тромболитик (тенектеплаза) в сочетании с НФГ

и плацебо в сочетании с НФГ у больных ТЭЛА без гипотонии и шока, но с правожелудочковой недостаточностью или повышенными маркерами некроза (т.е. у пациентов, соответствующих критериям средневысокого риска ранней смерти). За период с 2007 по 2012 годы в исследование удалось включить 1006 человек в возрасте около 70 лет. Конечной точкой в этом исследовании была сумма смерти или гемодинамически значимых коллапсов в течение 7 дней. У получивших тромболитик снижалось число коллапсов и эпизодов гемодинамической нестабильности, но это сопровождалось повышением числа кровотечений, включая внутричерепные. Следует отметить, что мета-анализ, объединивший больных промежуточного риска, обнаружил снижение общей смертности на 50-60% в течение 1 месяца.

Таблица 10. Пероральные антикоагулянты, применяемые для лечения ТЭЛА
Table 10. Oral anticoagulants used to treat PE

Препарат	Режим дозирования	Режим дозирования в случае снижения дозы через 6 месяцев
Аликсабан	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 150 мг 2 раза в сутки	-
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Эдоксабан	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 60 мг 1 раз в сутки (по 30 мг 1 раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин или массой тела < 50 кг)	-
Варфарин	Подбор индивидуальной дозы с достижением МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0. В течение как минимум 5 суток прием варфарина следует совмещать с терапией парентеральными антикоагулянтами, которые могут быть отменены после получения 2 значений МНО $> 2,0$. Стартовая доза варфарина у пациентов старше 60 лет – 5 мг.	-

Комментарий: лечение ТЭЛА не предполагает снижение дозы аликсабана до 2,5 мг у пациентов старше 80 лет, с массой тела менее 60 кг или повышением уровня креатинина более 133 мкмоль/л, а также снижение дозы ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.
Comment: Treatment of PE does not imply a reduction in the dose of apixaban to 2.5 mg in patients over 80 years of age, weighing less than 60 kg or an increase in creatinine levels above 133 μ mol/L, as well as a reduction in the dose of rivaroxaban in patients with a creatinine clearance < 50 ml/min.

Таблица 11. Тромболитические препараты, применяемые для лечения ТЭЛА
Table 11. Thrombolytic drugs used for the treatment of PE

Препарат	Схема введения	Противопоказания
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена	100 мг за 2 часа 0,6 мг/кг за 15 минут (максимальная доза 50 мг)	Абсолютные Геморрагический инсульт или инсульт неясного генеза в анамнезе Ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев Опухоль ЦНС Большая травма, хирургическое вмешательство или ЧМТ в предшествующие 3 недели Активное кровотечение Геморрагический диатез Относительные ТИА в предшествующие 6 месяцев Прием оральных АКГ Беременность, первая неделя послеродового периода Пункция не компрессируемых сосудов Травматическая реанимация Рефрактерная АГ (САД > 180 мм рт.ст.) Тяжелые заболевания печени Инфекционный эндокардит Обострение язвенной болезни
Стрептокиназа	250 000 МЕ за 30 минут в качестве нагрузочной дозы, далее по 100 000 МЕ в час в течение 12-24 часов Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ за 2 часа	
Урокиназа	4400 МЕ/кг за 10 минут в качестве нагрузочной дозы, далее по 4400 МЕ/кг в час в течение 12-24 часов Ускоренный режим: 3 млн МЕ за 2 часа	

МЕ – международная единица, ЦНС – центральная нервная система, ЧМТ – черепно-мозговая травма, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АКГ – антикоагулянты, АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление
IU – international unit, CNS – central nervous system, TBI – traumatic brain injury, TIA – transient ischemic attack, ACG – anticoagulants, AH – arterial hypertension, SBP – systolic blood pressure

В соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА от 2019 года определяющим фактором для проведения тромболиза является наличие высокого риска смерти, обусловленного наличием гипотонии и шока.

В последние годы появились небольшие исследования, а также данные регистров, указывающие на возможность локальной катетерной доставки тромболитика в меньшей дозе непосредственно к тромбу в ЛА, с помощью обычных и специальных ультразвуковых катетеров, ускоряющих проникновение тромболитика в тромб, а также на возможность фрагментации тромбов и тромбэктомии. В виду отсутствия рандомизированных клинических исследований в данном направлении, а также недостаток данных о влиянии данных методов лечения на клинические исходы, интерпретация результатов вышеперечисленных подходов должна быть крайне осторожной.

Возможность эмболектмии с помощью оперативного лечения давно известна, хотя специальных исследований, сравнивавших её эффективность с тромболизом не было. Хирургическое вмешательство возможно при наличии достаточной квалификации оперирующих хирургов. Опыт последних лет свидетельствует о возможности хирургических вмешательств на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Современные тенденции свидетельствуют о целесообразности принятия решения по стратегии лечения тяжёлых пациентов с ТЭЛА консилиумом, включающим кардиолога, пульмонолога, гематолога и анестезиолога-реаниматолога.

Резюме рекомендаций по антитромботическому лечению больных ТЭЛА высокого риска в острый период

- Большинство экспертов считают целесообразным в качестве антикоагулянта выбрать НФГ.
- Больным ТЭЛА с высоким риском смерти рекомендуется проведение системного тромболиза.
- У больных с высоким риском смерти при наличии противопоказаний к системному тромболизу или его неэффективности рекомендуется выполнение хирургической эмболектмии.
- При наличии противопоказаний к системному тромболизу или его неэффективности и высоком риске смерти пациента может быть использована возможность лечения с помощью чрескожного катетерного вмешательства.

Резюме рекомендаций по антитромботическому лечению больных среднего и низкого риска в острый период ТЭЛА

Стартовая (начальная) антикоагуляция

- Больным с высокой и средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендовано незамедлительно назначить антикоагулянты и продолжать диагностический поиск
- Если антикоагулянты назначены парентерально, то препаратами выбора для большинства больных являются НМГ и фондапаринукс
- Для пациентов, подходящих для назначения пероральных антикоагулянтов, рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), а не антагонистам витамина К
- При выборе в качестве перорального антикоагулянта антагонистов витамина К, рекомендовано их одновременное назначение с быстродействующими АКГ для парентерального введения вплоть до достижения уровня МНО, равного 2,5 (2,0-3,0)
- ПОАК не рекомендованы больным с тяжёлой ХБП, во время беременности и лактации и у больных с антифосфолипидным синдромом

Реперфузионное лечение

- Если на фоне лечения антикоагулянтами отмечается усугубление показателей гемодинамики рекомендуется выполнение спасительной тромболитической терапии
- Для пациентов с ухудшением показателей гемодинамики на фоне терапии антикоагулянтами в качестве альтернативы жизнеспасающей тромболитической терапии может быть использована возможность хирургической эмболектмии или лечения с помощью катетеризации ЛА
- Рутинное первичное использование системного тромболиза не рекомендуется у больных ТЭЛА среднего и низкого риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Elbadawi A, Mentias A, Elgendy IY, et al. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. Vasc Med. 2019;24(3):230-233. doi:10.1177/1358863X18824650
2. 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.
3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment

Таблица 12. Мета-анализ исследований, сравнивших терапию гепарином в сочетании с тромболитиком и монотерапию гепарином
Table 12. Meta-analysis of studies comparing heparin plus thrombolytic versus heparin monotherapy

	Исследования с больными ТЭЛА разного риска			Межгрупповые различия p
	Высокий риск ОШ (95%ДИ)	Промежуточный риск ОШ (95%ДИ)	Низкий или промежуточный риска ОШ (95%ДИ)	
Смерть	0,48 (0,2-1,15)	0,42 (0,17-1,03)	0,96 (0,41-2,24)	0,36
Смерть от ТЭЛА	0,15 (0,03-0,78)	0,17 (0,05-0,67)	0,63 (0,20-1,97)	0,23
Смерть или ухудшение состояния	0,18 (0,04-0,79)	0,37 (0,20-0,69)	0,35 (0,18-0,66)	0,67
Рецидив ТЭЛА	0,97 (0,31-2,98)	0,25 (0,06-1,03)	0,46 (0,17-1,21)	0,33

- of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297
4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
 5. 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.
 6. 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.
 7. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-328.
 8. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
 9. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
 10. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
 11. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-2421.

7.4 Продлённая терапия антикоагулянтами у больных, переживших ТЭЛА

Одной из ключевых проблем ВТЭО является достаточно высокий риск рецидивов болезни. Наиболее опасными в этом отношении считаются ближайшие несколько месяцев от момента индексного события. В последующем вероятность повторных эпизодов ВТЭО снижается. Тем не менее, во многих случаях частота рецидивов остается неприемлемо высокой на протяжении неопределенно долгого времени. Так, по данным крупных клинических регистров, включавших больных с ТЭЛА и проксимальным ТГВ, суммарная частота повторных венозных

тромбозов и эмболий достигает 30% за 10 лет наблюдения. Вероятность повторных эпизодов одинакова после перенесенного проксимального ТГВ и после ТЭЛА. Известно, однако, что у больных, перенесших ТЭЛА, чаще возникают повторные тромбоэмболии, а у больных, перенесших ТГВ – повторные венозные тромбозы. Этим фактом объясняется большая летальность, ассоциированная с рецидивами после ТЭЛА, нежели, чем после тромбоза глубоких вен.

Увеличение риска рецидивов ВТЭО закономерно связано с прекращением антикоагулянтного лечения. Минимальный период приема антикоагулянтов после первого эпизода ВТЭО должен составлять 3 месяца. Представляется разумным увеличение этого срока до 6 месяцев в случае распространенного поражения легочного русла или проксимальной локализации ТГВ, достигающего уровня подвздошных вен. Дальнейшее увеличение продолжительности начального курса антикоагуляции (до 12-24 против «стандартных» 3-6 месяцев) мало эффективно в отношении предупреждения рецидивов, возникающих при отмене терапии.

Продленное назначение антикоагулянтов снижает риск рецидивов почти на 90%, однако преимущества такого подхода нивелируются увеличением числа крупных кровотечений, оказывающих негативное влияние на прогноз. Таким образом, по окончании обязательного курса лечения следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов.

Оценка риска рецидива ВТЭО

Риск рецидива после прекращения терапии зависит от особенностей, связанных с возникновением индексного события – ТГВ или ТЭЛА. Так, наименьшая вероятность повторных эпизодов (до 2,5% в год) характерна для ситуаций, обусловленных исходным воздействием тех или иных преходящих факторов риска. Для сравнения, частота рецидивов после неспровоцированного ВТЭО (при отсутствии какого-либо известного преходящего или персистирующего фактора риска) почти в два раза выше – 4,5% в год.

Основываясь на опыте исследований продленной антикоагулянтной терапии, выполненных в течение последних 15 лет, предлагается использовать следующий подход к стратификации риска развития повторных эпизодов ВТЭО – таблица 13.

Таблица 13. Оценка риска рецидива ВТЭО
Table 13. Assessment of the risk of recurrence of VTEC

Риск рецидива	Фактор риска	Примеры
Низкий (<3% в год)	Крупный преходящий / устранимый, ассоциирующийся с >10% вероятностью связи с исходным эпизодом	Большая хирургия с общей анестезией >30 мин Острое заболевание с госпитализацией и постельным режимом ≥3 дней Травма + перелом
Средний (3-8% в год)	Крупный преходящий / устранимый фактор риска, ассоциирующийся с <10% вероятностью связи с исходным эпизодом	«Малая» хирургия с общей анестезией <30 мин Острое заболевание с госпитализацией и постельным режимом <3 дней Эстрогены / контрацепция Беременность и ранний послеродовой период Травма с ограничением подвижности без перелома Длительный перелет
	Персистирующие фактор риска (не онкология)	Активный аутоиммунный процесс Воспалительные заболевания кишечника
	Нет явных факторов риска	
Высокий (>8% в год)		Активный рак Антифосфолипидный синдром Рецидив ТЭЛА в отсутствие крупного фактора риска

Наиболее благоприятной представляется ситуация при наличии сильного преходящего или обратимого фактора риска (например, травмы или крупной операции), однозначно связанного с развитием индексного эпизода ВТЭО. У таких больных терапия может быть относительно безопасно прекращена через 3-6 месяцев, а ожидаемый риск последующих рецидивов не превышает 3% в год (табл. 13).

Значительно хуже отдаленный прогноз (риск рецидивов >8 в год) в случае повторных эпизодов ВТЭО, а также при сохраняющихся сильных факторах, приводящих к активации внутрисосудистого свертывания крови, таких, как антифосфолипидный синдром и активный рак. Оптимальной тактикой в этих случаях является продление антикоагуляции, возможно, на неопределенно долгий срок при отсутствии противопоказаний, связанных, прежде всего с неприемлемо высоким риском кровотечений (табл. 13). Более подробно подходы к лечению «особых» категорий больных – с антифосфолипидным синдромом и онкологической патологией обсуждаются в соответствующих разделах настоящих рекомендаций.

В отношении остальных групп больных – с наличием разнообразных преходящих или персистирующих факторов риска невысоких градаций, а также при неустановленных предрасполагающих факторах на момент индексного эпизода (т.н., неспровоцированный ВТЭО), предпочтение, при отсутствии противопоказаний, может также быть отдано продленному лечению.

Оценить вероятность рецидива ВТЭО у таких больных бывает достаточно сложно. Наличие дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, недостаточной реканализации глубоких вен, высокого уровня Д-димера через месяц после отмены антикоагулянтов) ассоциируется с увеличением частоты повторных эпизодов ВТЭО и может являться аргументом в пользу продления терапии. Носительство некоторых тромбофилий (дефицитов антикоагулянтных протеинов С или S, гомозиготных мутаций фактора V Лейден или протромбина G20210A) обычно требует неопределенно долгого приема антикоагулянтов. Рутинное тестирование на предмет врожденных тромбофилий всем больным, перенесшим ВТЭО, не рекомендовано. Поиск обсуждаемой генетической патологии может иметь смысл у лиц относительно молодого возраста (<50 лет) в случае неспровоцированного эпизода ВТЭО, особенно при отягощенном семейном анамнезе.

Известны шкалы (HERDOO2, DASH и др.), учитывающие комбинации различных факторов риска. На сегодняшний день значимость этих шкал в отношении прогнозирования рецидивов заболевания и определения показаний к продленной антикоагулянтной терапии окончательно не установлена.

Оценка риска кровотечений при продленной терапии после эпизода ВТЭО

Наблюдательные исследования, выполненные свыше 15 лет назад, продемонстрировали, что частота крупных кровотечений на фоне длительной терапии антагонистами витамина К составляет

Таблица 14. Исследования продленной антитромботической терапии у больных, перенесших ВТЭО

Table 14. Studies of prolonged antithrombotic therapy in patients undergoing VTEC

Активное лечение	Исследование	Сравнение	Длительность	Рецидив ВТЭО в контрольной группе	Снижение риска рецидива ВТЭО при активном лечении	Крупные и клинически значимые кровотечения при активном лечении
Дабигатран	RE-SONATE n=1343 (ТЭЛА 33%)	Плацебо vs Д. 150 мг 2 р в сут	6 месяцев	5,6%	- 92% (0.08; 0.02-0.25)	5.3% (2.92; 1.52-5.60)
	RE-MEDI n=2856 (ТЭЛА 35%)	ABK vs Д. 150 мг 2 р в сут	18 – 36 месяцев	1,3%	+44% (1.44; 0.78-2.64)	5.6% (0.54; 0.41-0.71)
Ривароксабан	EINSTEIN Extension n=1196 (ТЭЛА 38%)	Плацебо vs Р. 20 мг 1 р в сут	6-12 мес	7,1%	- 82% (0.18; 0.09-0.39)	6.0% (5.19; 2.3 - 11.7)
	EINSTEIN Choice n=3365 (ТЭЛА 38%)	ACK 100 мг Р. 20 мг с сут Р. 10 мг с сут	12 мес	4,4%	- 66%; Р. 20 mg vs. ACK (0.34; 0.20-0.59) - 74% Р. 10 mg vs. ACK (0.26; 0.14-0.47)	3.3% (1.59; 0.94 - 2.69) 2.4% (1.16; 0.67-2.03)
Апиксабан	AMPLIFY Extension n=2486 (ТЭЛА 35%)	Плацебо vs А. 5,0 мг 2 р в сут А. 2,5 мг 2 р в сут	12 мес	8,8%	- 80% А 5,0 мг vs плацебо (0.36; 0.2-0.53) - 81% А 2.5 mg vs. плацебо (0.33; 0.22-0.48;)	4.3% (1.62; 0.96-2.73) 3.2% (1.20; 0.69-2.10)
Аспирин	WARFASA n=402 (ТЭЛА 40%)	Плацебо vs ACK 100 мг 1 р в сут	≥ 24 мес	11.2%	- 40% (0.58; 0.36-0.93)	1.0% (0.98; 0.24-3.96)
	ASPIRE n=822 (ТЭЛА 30%)	Плацебо vs ACK 100 мг 1 р в сут	2-4 года	6,5%	- 26% (0.74; 0.52-1.05)	1.1%
Сулодексид	SURVET n=617 (ТЭЛА 8%)	Плацебо vs С. 500 мг 2 р в сут	24 мес	9,7%	- 51% (0.49; 0.27-0.92)	0.6% (0.97; 0.14-6.88)

около 3% в год. Использование прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с АВК ассоциируется примерно с 40% уменьшением риска их развития. Известно также, что начальный период лечения (особенно первый месяц) ассоциируется с большим риском кровотечений в сравнении последующей антикоагуляцией. Это объясняется использованием более высоких доз, сменой антикоагулянтных препаратов, а также проявлением большинства скрытых источников кровопотери на старте терапии.

Факторы риска крупных кровотечений включают пожилой возраст (особенно > 75 лет), предшествующий эпизод кровотечения (в случае неустранимой причины), анемию, активный рак, перенесенный инсульт (как геморрагический, так и ишемический), нарушение функции печени и почек, любое значимое острое или хроническое заболевание, сопутствующее назначению антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных средств, а также плохой контроль уровня антикоагуляции (данный фактор относится в первую очередь к АВК).

Безопасность терапии должна периодически пересматриваться (не реже одного раза в год у пациентов низкого риска и каждые 3 - 6 месяцев у пациентов высокого риска). Такая оценка необходима для выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений. Кроме того, риск кровотечений должен приниматься во внимание при выборе доз препаратов и определения оптимальной продолжительности антикоагулянтного лечения.

Антитромботические препараты, рекомендованные для продлённой терапии (режим использования и дозы)

Для продленной терапии рекомендуется использовать тот же препарат, что и был выбран в начальном периоде лечения. В отсутствии противопоказаний (например, тяжёлого нарушения функции почек, антифосфолипидного синдрома, периода беременности) предпочтение следует отдавать пероральным антикоагулянтам прямого действия.

При выборе варфарина целевой диапазон МНО при продленном лечении не отличается от такового в раннем периоде ВТЭО (МНО = 2,0-3,0).

Практически все представители ПОАК, а также аспирин и сулодексид были изучены в исследованиях продленной профилактики у больных, закончивших 6-12 месяцев обязательного антикоагулянтного лечения (табл. 14).

В плацебо-контролируемых исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность любого ПОАК (дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) при предотвращении повторных эпизодов ВТЭО. В целом, частота клинически значимых кровотечений достигала 6%, однако большие кровотечения встречались относительно редко – менее, чем в 1% случаев.

Доза дабигатрана, использовавшаяся в исследованиях продленной профилактики, составляла 150 мг 2 раза в сутки. Может быть рассмотрено снижение дозировки до 110 мг 2 раза в сутки у больных старше 80 лет или при сопутствующем приеме верапамила, однако эффективность и безопасность такого режима в связи с ВТЭО специально не изучалась.

В исследовании EINSTEIN Extension прием ривароксабана 20 мг в сутки в сравнении с плацебо ассоциировался со снижением повторных эпизодов ВТЭО на 80%. Частота крупных и клинически значимых кровотечений в сравниваемых группах составила соответственно 6,0% против 1,2%.

В исследовании EINSTEIN CHOICE изучали две дозы ривароксабана (10 мг или 20 мг), а также аспирин. Обе дозы антикоагулянта в одинаковой степени (≈ на 70%) снижали суммарный риск фатальных и нефатальных рецидивов ВТЭО в сравнении

с аспирином. Суммарная частота крупных и клинически значимых кровотечений также не различалась в двух группах антикоагулянтной терапии и была сопоставима с терапией аспирином.

Таким образом, для продленного лечения допустимо использование двух доз ривароксабана – 20 мг или 10 мг, назначаемых 1 раз в сутки. Выбор дозы зависит от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения. С практической точки зрения следует рассмотреть большую дозу ривароксабана – 20 мг у больных высокого риска (например, при сопутствующих заболеваниях, определяющих высокий риск ВТЭО, а также при рецидивах на фоне терапии низкой дозой – 10 мг).

В плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXTENSION изучали две дозы апиксабана – 2,5 мг и 5,0 мг, назначаемые 2 раза в сутки. Эффективность их была одинакова (снижение риска смерти и рецидивов ВТЭО составило около 70% против плацебо). Крупные кровотечения встречались редко во всех сравниваемых группах. Суммарная частота крупных и клинически значимых кровотечений была несколько меньше при использовании 2,5 мг апиксабана в сравнении 5,0 мг. Исходя из результатов исследования, логичным представляется снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки по окончании первых 6 месяцев лечения ВТЭО. Как и в случае с ривароксабаном, это допустимо при отсутствии сохраняющегося сильного провоцирующего фактора, в первую очередь – активной онкологической патологии.

Целесообразность использования аспирина у больных, завершивших обязательный период антикоагулянтной терапии, тестировалась в двух плацебо-контролируемых исследованиях – WARFASA и ASPIRE. Метаанализ этих исследований, объединивший 1224 пациента, продемонстрировал тридцатипроцентное снижение риска развития как повторных эпизодов ВТЭО, так и суммы всех тромботических событий в артериальном и венозном бассейнах, включая инфаркт, инсульт и сосудистую смерть. Аспирин уступает в эффективности антикоагулянтам. В исследовании EINSTEIN CHOICE частота рецидивов ВТЭО была значительно выше на фоне лечения аспирином в сравнении с любой из доз ривароксабана – 10 или 20 мг (4,4% против 1,2% и 1,5%, соответственно). Какого-либо выигрыша в отношении безопасности при использовании аспирина получено не было. Таким образом, назначение аспирина с целью длительной вторичной профилактики ВТЭО может быть рассмотрено только у больных, которые отказываются принимать или не переносят любой пероральный антикоагулянт.

Такой же подход должен быть и к назначению еще одного препарата – сулодексида. Доказательная база для этого лекарства при ВТЭО ограничивается единственным относительно небольшим плацебо-контролируемым исследованием, включившим 615 пациентов, завершивших стандартное лечение антикоагулянтами в течение 3-12 месяцев после неспровоцированного эпизода венозного тромбоза или эмболии. Снижение риска рецидивов болезни за два года лечения сулодексидом составило почти 50%. Одним из важных ограничений исследования является небольшая представленность тяжелых больных с исходной ТЭЛА, на долю которой пришлось всего лишь 8% всех случаев ВТЭО. Также обращает внимание очень низкая частота клинически значимых кровотечений (<1%) и полное отсутствие крупных кровотечений – как в группе плацебо, так и в группе активной терапии, вызывающая закономерные сомнения в отношении репрезентативности выборки больных.

Резюме рекомендаций по выбору продолжительности антикоагулянтного лечения после эпизода ВТЭО у больных без онкологической патологии

• Всем больным, перенесшим эпизод ВТЭО, рекомендуется назначение лечебных доз антикоагулянтов в течение, по крайней мере, 3 месяцев. Обязательный курс антикоагулянтной терапии может быть продлен до 6 месяцев в случае распространенного поражения легочного русла или проксимальной локализации ТГВ, достигающего уровня подвздошных вен.

• Прекращение антикоагулянтной терапии через 3-6 месяцев рекомендовано при первом эпизоде ВТЭО, сопряженном с крупным обратимым фактором риска.

• Продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок рекомендовано:

– при рецидивирующих эпизодах ВТЭО, не связанных с крупным обратимым фактором риска

– при ВТЭО у больных с антифосфолипидным синдромом.

• Продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок может быть использовано:

– при первом эпизоде ВТЭО, возникшем в отсутствие факторов риска («неспровоцированный» ВТЭО)

– при первом эпизоде ВТЭО, связанным с сохраняющимся фактором риска, отличным от антифосфолипидного синдрома

– при первом эпизоде ВТЭО, возникшем на фоне малого преобладающего или обратимого фактора риска.

• При продленном лечении антикоагулянтами рекомендуется регулярно (не реже 1 раза в год) оценивать переносимость, приверженность к терапии, функцию печени, почек и риск кровотечений.

Резюме рекомендаций по выбору антитромботических препаратов для продленного лечения после эпизода ВТЭО

• Для продленного лечения рекомендуется использовать тот же антикоагулянт, что и в остром периоде ВТЭО, отдавая предпочтение, при отсутствии противопоказаний, прямым пероральным антикоагулянтам.

• Через 6 месяцев терапевтической антикоагуляции после эпизода ВТЭО, при отсутствии сохраняющегося крупного провоцирующего фактора (например, рака), могут быть использованы сниженные дозы:

– апиксабана 2,5 мг 2 раза в день

– ривароксабана 10 мг 1 раз в день

• У больных, отказывающихся принимать или не переносящих любой пероральный антикоагулянт, можно рассмотреть альтернативные режимы антитромботической терапии с использованием аспирина или сулодексида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kearon C, Agno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; 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.
2. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-526.
3. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-1716.

4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
5. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovello F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
8. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Agno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967.
9. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-1987.
10. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-Gabriel K, Dzipina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visona A; 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;132:1891-1897.

7.5 Имплантация кава-фильтра

Учитывая эмболию фрагментами тромбов из системы вен нижних конечностей как патогенетическую основу развития ТЭЛА, долгое время господствовала идея механического предотвращения тромбоземболии с помощью имплантации кава-фильтра. Старые модели представляли собой устройства, устанавливаемые на постоянной основе, большинство современных моделей могут быть извлечены через несколько недель или месяцев.

Доказательная база использования кава-фильтров основана на двух исследованиях III фазы PREPIC и PREPIC-2. Дизайн исследований не предусматривал прямого сравнения имплантации кава-фильтра как альтернативы антитромботической терапии, а только в дополнение к антикоагулянтам.

В рандомизированном исследовании PREPIC половине из 400 пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен в результате рандомизации был имплантирован кава-фильтр в дополнение к стандартному антикоагулянтному лечению в течение, как минимум, 3-х месяцев. При этом в соответствии с дизайном исследования было предусмотрено сравнение парентеральных антикоагулянтов – НМГ и НФГ с дальнейшим переводом всех больных на терапию АВК. Несмотря на то, что действующие рекомендации того времени позволяли ограничить срок лечения тремя месяцами, половина пациентов продолжила принимать антикоагулянты и дальше. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу и основным нозологическим характеристикам (таким как соотношение первичных и повторных событий, сопутствующая онкология). Результаты двухлетнего наблюдения свидетельствовали, что имплантация кава-фильтра снижала частоту тромбоземболии легочной артерии, но увеличивала частоту тромбоза глубоких вен. Достоверного влияния на выживаемость больных вмешательство не оказывало.

Продолжение наблюдения в течение 8 лет с целью оценки долгосрочного эффекта также показало отсутствие влияния имплантации кава-фильтра на выживаемость больных и воспроизводило ранее полученные результаты о снижении риска тромбоэмболии легочной артерии и увеличении риска тромбоза глубоких вен. При этом влияния на суммарный риск ВТЭО (включавших ТЭЛА и ТГВ) имплантация кава-фильтра не оказывала.

В исследование PREPIC-2 399 пациентов с ТЭЛА и тромбозом глубоких вен, получавших антикоагулянтную терапию, были рандомизированы в группы имплантации временного кава-фильтра или отсутствия вмешательства. Все включенные в исследование больные получали адекватную антикоагулянтную терапию (в подавляющем большинстве случаев – варфарин с поддержанием целевого МНО 2,0-3,0) не менее 6 месяцев. Временный кава-фильтр удалялся через 3 месяца после имплантации. Частота рецидивов ТЭЛА была низкой и сопоставимой в обеих группах и составила к трём месяцам наблюдения 3 и 1,5% в группе кава-фильтра и без него, соответственно. Оценка событий за 6 месяцев показала такой же результат. Влияния на смертность имплантация кава-фильтра в этом исследовании также не оказывала.

Мета-анализ, объединивший более 2000 пациентов из 11 исследований, которым был имплантирован кава-фильтр, подтвердил отсутствие влияния вмешательства на смертность от ТЭЛА и общую смертность при снижении частоты развития ТЭЛА и повышении риска рецидива тромбоза глубоких вен.

Несмотря на накопленный хирургами практический опыт имплантации интравенозных устройств, существует риск осложнений. Фатальные осложнения являются казуистическими, тем не менее около 5% больных нуждаются в серьезных хирургических вмешательствах с целью удаления кава-фильтра и ревизии внутренних органов. Грозным осложнением является пенетрация фильтра за пределы венозной стенки, в том числе с повреждением соседних органов. Опубликованы клинические наблюдения о случаях фрагментации фильтра с последующей эмболизацией фрагментами устройства. Также существует риск поздних осложнений, связанных с формированием хронической окклюзии нижней полой вены и развитием тяжелой венозной недостаточности нижних конечностей.

Таким образом, рутинная имплантация кава-фильтра у больных с ВТЭО не рекомендована. Такие клинические ситуации, как большой размер тромботических масс, флотирующие фрагменты вне противопоказаний к антикоагулянтной терапии не должны быть основанием для имплантации устройства. Имплантация кава-фильтра может быть использована у больных с острой ТЭЛА и наличием абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии, а также у больных с ТЭЛА, рецидивирующей несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию.

Практически важным для пациента, перенесшего ВТЭО, является назначение антикоагулянтной терапии. В случае развития острого кровотечения у больного с симптомами ВТЭО, не позволяющего назначить адекватную терапию, решение об имплантации съемного кава-фильтра может быть оправданно с последующей повторной оценкой возможности антикоагулянтной терапии после остановки кровотечения. В таком случае после возобновления антикоагулянтной терапии кава-фильтр удаляют. Принципиально иного подхода в отношении рассмотрения показаний к имплантации кава-фильтра у больных с рак-ассоциированным тромбозом нет. В случае принятия решения об имплантации

устройства разумным будет использовать съемную модель.

Резюме рекомендаций по имплантации кава-фильтров

1. Рутинная установка венозного фильтра у больных ТЭЛА не рекомендуется.
2. Кава-фильтр может быть установлен у больных ТЭЛА при наличии абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов, а также у больных с повторной ТЭЛА, возникшей на фоне адекватно проводимой антикоагулянтной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mismetti P, PREPIC 2 Study Group. 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;313:1627–1635.
2. 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.
3. Bikdeli B, Chatterjee S. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587–1597.
4. Jia Z, Wu A. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015;132:944–952.
5. Durack JC, Westphalen AC. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Select retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:299–308

8. ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

8.1 Лечение ТЭЛА у онкологических больных

Связь ВТЭО с онкологическими заболеваниями хорошо известна. Риск ВТЭО у онкологических больных в 4 раза выше, чем в популяции, а у каждого пятого пациента с активным онкологическим заболеванием возникает первый эпизод ВТЭО. С другой стороны, у 10% больных с неспровоцированным ВТЭО в течение 1-го года находят рак. По данным регистра GARFIELD-VTE, отследившего судьбу более 10 000 больных ВТЭО, более половины (54%) из них умирают по причине онкологических заболеваний.

Факторы риска ВТЭО у больного с активным раком обусловлены не только характеристиками самого пациента (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), но и особенностями опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию заболевания. Среди факторов риска, связанных с лечением, имеет значение не только хирургическое вмешательство и факт иммобилизации в виде постельного режима, но и специфическая терапия рака, включающая химиотерапию, иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров. Способствуют развитию ВТЭО у онкологических больных имеющиеся выраженная экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками и активация системы свёртывания крови, сопровождающаяся повышением маркеров активации ССК, микрочастиц и Д-Димера.

К настоящему времени известны данные пяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых короткий период терапии НМГ с дальнейшим переходом на длительную традиционную терапию АВК сравнивался с длительной (6-месячной) терапией НМГ. Мета-анализ этих исследований показал преимущества продления терапии НМГ перед традиционной терапией (НМГ+АВК) в виде снижения риска рецидива ВТЭО на 40% при сравнимом риске кровотечений в обеих группах пациентов. Эти результаты привели к тому, что дли-

тельная терапия НМГ стала стандартом лечения у пациентов ВТЭО, возникшем на фоне активного рака. Тем не менее, как сообщалось Khorana et al, 2016 только 50% больных с рак-ассоциированным тромбозом полноценно лечатся НМГ и причина этому – необходимость ежедневных подкожных инъекций. Поэтому появление ПОАК, доказательства их не меньшей эффективности и большей безопасности, чем АВК при лечении ВТЭО увеличило интерес к возможности использования этих препаратов в лечении венозного тромбоза у онкобольных. Тем более, что анализ очень небольших подгрупп больных с раком и ВТЭО, включенных в исследования с дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном, демонстрировали эффективность и безопасность ПОАК, сравнимую с варфарином. Однако вопрос о сравнительной эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с длительной терапией НМГ у больных ВТЭО и раком до недавнего времени оставалась не изученным. В 2018 году были обнародованы результаты двух рандомизированных исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), в которых, соответственно, эдоксабан и ривароксабан сравнивались с дальтепарином. Многоцентровое рандомизированное исследование Hokusai VTE Cancer, включившее 1050 больных с рак-ассоциированными ВТЭО, продемонстрировало преимущества эдоксабана перед дальтепарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, но при этом ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений. Стоит подчеркнуть, что разница в частоте крупных кровотечений была за счёт увеличения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Результаты второго проспективного открытого рандомизированного исследования SELECT-D были опубликованы в июле 2018 года. В это исследование включили 406 больных раком с признаками острого ВТЭО. Результаты оказались похожими на результаты исследования с эдоксабаном: частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана оказалась меньше, но количество кровотечений больше, в основном за счёт кровотечений из ЖКТ у больных с раком желудка и пищевода (4 из 11 больных в группе ривароксабана против 1 из 19 в группе дальтепарина). Увеличение частоты кровотечений у этих больных привело к изменению протокола исследования, заключавшегося в исключении пациентов с указанной выше патологией ЖКТ из исследования.

В 2019 было опубликовано небольшое исследование ADAM, в котором у 287 пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО сравнили ещё один ПОАК – апиксабан с дальтепарином. Как видно из данных, представленных в таблице 15, первый опыт применения апиксабана оказался обнадеживающим как в отношении эффективности, так и безопасности.

В марте 2020 года были опубликованы результаты самого большого проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio, которое предполагало продемонстрировать, что назначение апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированными ВТЭО окажется не хуже подкожных инъекций НМГ и при этом не вызовет увеличения частоты крупных кровотечений. Результаты исследования показали, что частота рецидивов ВТЭО в группе апиксабана составила 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР 0,63; 95% ДИ [0,37-1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»; $P = 0,09$ для «лучше»). Большие кровотечения отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82; 95% ДИ [0,40-1,69]; $P = 0,60$). Большие ЖКТ кровотечения в процессе лечения были зафиксированы у 11 больных (1,9%) в группе апиксабана и у 10 больных (1,7%), получавших дальтепарин. Пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. В отличие от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта.

Учитывая высокий риск рецидива ВТЭО у больных активным раком, общепризнанно, что такие больные должны лечиться антикоагулянтами неопределённо долго или до полного излечения от рака. Продление терапии ВТЭО до 1 года у больных активным раком изучалось в двух когортных исследованиях, в обоих исследованиях наибольшая частота кровотечений отмечена в первые месяцы лечения, а после достижения плато оставалась прежней после 6 месяцев лечения. Считается, что при выборе антикоагулянта после 6 месяцев лечения следует учитывать риск кровотечения, риск рецидива тромбоза и мнение пациента. При длительном лечении риск и польза от назначения антикоагулянтов должны периодически пересматриваться.

Таблица 15. Накопительная частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений за 6 месяцев у онкобольных, получающих антикоагулянты (по данным исследований Hokusai VTE Cancer, Select-D, CLOT, ADAM, CARAVAGGIO)
Table 15. Cumulative incidence of recurrent VTEC and major bleeding over 6 months in cancer patients receiving anticoagulants (according to Hokusai VTE Cancer, Select-D, CLOT, ADAM, CARAVAGGIO studies)

	CARAVAGGIO, 2020 n=1155		ADAM, 2019 n=287		SELECT-D n=406		Hokusai VTE Cancer n=1046		CLOT	
	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Ривароксабан	Дальтепарин	Эдоксабан	Дальтепарин	АВК
Рецидивы ВТЭО (%)	7,9%	5,6%	6,3%	0,7%	11%	4%	8,8%	6,5%	9%	17%
Большие кровотечения (%)	4,0%	3,8%	1,4%	0%	4%	6%	3,2%	5,6%	6%	4%

**Резюме рекомендаций по лечению ВТЭО
у онкологических больных**

- У больных ТЭЛА и активным раком лечение НМГ (вводятся подкожно, доза подбирается в зависимости от массы тела) в первые 6 месяцев предпочтительней АВК
- У больных ТЭЛА и активным раком в качестве альтернативы НМГ может быть использован апиксабан
- У больных ТЭЛА и активным раком, за исключением опухолей ЖКТ, в качестве альтернативы НМГ может быть использован эдоксабан
- У больных ТЭЛА и активным раком, за исключением опухолей ЖКТ, в качестве альтернативы НМГ может быть использован ривароксабан
- Для больных ТЭЛА и раком следует иметь в виду неопределённо долгую (более 6 месяцев) терапию антикоагулянтами (или до излечения от рака)
- У больных раком случайно выявленная бессимптомная ТЭЛА лечится аналогично симптомной, если: 1) окклюзированы сегментарные или более проксимальные ветви, 2) при множественном субсегментарном поражении, 3) при поражении единственной субсегментарной артерии и подтверждённом ТГВ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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.
2. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, 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.
3. 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.
4. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. 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.
5. 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.
6. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-589.
7. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
8. 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: 2017-23.
9. McBane R., Wysokinski W. E., Le □ Rademacher J. G., Zemla T., Ashrani A., Tafur A., Loprini C. L. (2019). Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1111/jth.14662.
10. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2019) 00, 1-61, doi:10.1093/eurheartj/ehz405).
11. G.Agnelli, M.D., C.Becattini, M.D., G.Meyer, M.D., et al for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

8.2 Особенности лечения ТЭЛА у больных с тромбофилиями

В настоящее время определено, что риск рецидива ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии определяется

наличием или отсутствием провоцирующего фактора риска. Накопленные данные, включая проспективные исследования, посвященные вторичной профилактике ВТЭО, позволили выделить факторы, ассоциированные с высоким риском рецидива тромбоза, определяющие тактику неопределённо долгого лечения пероральными антикоагулянтами.

У половины пациентов с первым эпизодом неспровоцированного ВТЭО обнаруживается по крайней мере один наследственный фактор риска. Врожденные факторы, связанные с нарушением системы свертывания крови, получили название «тромбофилии». Однако, само понятие «тромбофилия» достаточно гетерогенно и различные врожденные нарушения в системе свертывания крови имеют различное клиническое значение: так риск ВТЭО ниже у носителей гетерозиготных, чем у носителей гомозиготных полиморфизмов, при наличии дефицита естественных антикоагулянтов и лиц с множественными аномалиями.

К группе высокого риска рецидива ВТЭО относят наличие антифосфолипидного синдрома, носительство некоторых форм наследственных тромбофилий: дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С или протеина S), а также гомозиготные мутации V фактора *G1691A* (Лейден) или протромбина *G20210A*. Такие больные являются кандидатами на неопределенно долгое антикоагулянтное лечение после первого эпизода ВТЭО, возникшего в отсутствие обратимого фактора риска.

Среди врожденных тромбофилий высоких градаций наиболее часто встречается Лейденская мутация *G1691A* (2-6% в общей популяции), которая ответственна за развитие до 50% случаев идиопатической изолированной ТЭЛА. Встречаемость мутации в гене протромбина *G20210A* составляет 2-3% в общей популяции, случаи врожденного дефицита естественных антикоагулянтов крайне редки.

В регистре RIETE из 4494 обследованных на тромбофилию больных положительный результата был выявлен у 32%. У каждого второго из больных моложе 50 лет была выявлена тромбофилия, вне связи с наличием или отсутствием провоцирующего фактора и без различий между первым или повторным тромботическим событием. Тремя наиболее часто выявляемыми тромбофилиями были Лейденская мутация V фактора *G1691A* (26%), антифосфолипидный синдром (20%) и мутация в гене протромбина *G20210A* (18%).

При этом не все доступные для идентификации генетические полиморфизмы имеют высокое клиническое значение и являются основанием для модификации терапии. Существует сложная взаимосвязь между генетическими и приобретенными факторами риска, приводящая к возникновению венозного тромбоза. Ряд модифицируемых факторов (например травма, хирургическое вмешательство, беременность, применение оральных контрацептивов или гормональных препаратов) может спровоцировать возникновение ВТЭО у больного, имеющего тромбофилии умеренного риска, при этом синергическое взаимодействие этих факторов может быть больше простой суммы каждого из них.

Так, в настоящее время нет четких доказательств клинической пользы длительного антикоагулянтного лечения для пациентов – носителей гетерозиготных полиморфизмов фактора V *G1691A* Лейден и гена протромбина *G20210A*; указанные полиморфизмы не рассматриваются экспертами как факторы высокого риска. Тем не менее, обследование женщин, перенесших

эпизод ВТЭО показал, что сочетание гетерозиготного носительства полиморфизма фактора V G1691A Лейден, повышающего риск тромбоза в 4-7 раз, с использованием комбинированных оральных контрацептивов, повышающих риск в 3 раза, приводит к возрастанию суммарного риска ВТЭО в 34 раза.

Именно знания о высоком тромботическом риске обуславливают целесообразность поиска указанных тромбофилий у пациентов молодого возраста (до 50 лет), перенесших ВТЭО в отсутствие иного провоцирующего фактора, особенно когда это происходит на фоне отягощённого семейного анамнеза. В таких случаях задачей тестирования является оптимизация антикоагулянтной терапии.

В случае развития острого ВТЭО у больного с известными тромбофилиями нет оснований предписывать начальное лечение, отличающееся от стандартных подходов.

Наличие тромбофилий, ассоциированных с высоким риском тромбоза, особенно в отсутствие других провоцирующих факторов (таких как большая хирургия, прием гормональных контрацептивов и др.), является основанием для назначения антикоагулянтов у больных, перенесших ВТЭО, на неопределенно долгий срок.

Эффективность адекватной антикоагулянтной терапии варфарином у больных носителей полиморфизмов фактора V Лейден и протромбина сопоставима с общей популяцией больных, перенесших ВТЭО.

По данным ретроспективного анализа больных, перенесших ВТЭО, включенных в рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке эффективности ПОАК, доля обнаруженных тромбофилий составила 2-18%.

Частота верификации тромбофилий в исследованиях RE-COVER/RE-COVER II и RE-MEDY составила 10-18%. Наиболее часто отмечалась мутация фактора V Лейден, количество включенных пациентов с данной тромбофилией составило немногим более 400, а у 180 больных был выявлен антифосфолипидный синдром. Анализ исходов обоих исследований выявил сопоставимость терапии дабигатраном 150 мг дважды в сутки и варфарином с целевым МНО 2,0-3,0 в отношении развития ВТЭО и смерти, ассоциированной с развитием венозного тромбоза у больных с тромбофилиями. Тем не менее необходимо принимать во внимание, что отдельной оценки у гомозиготных и гетерозиготных носителей полиморфизмов не проводилось. Вторым возможным ограничением является небольшой срок наблюдения - медиана составила 18 месяцев.

Небольшая частота включения больных с верифицированными тромбофилиями в исследованиях EINSTEIN-DVT/PE не позволяют достоверно говорить о сравнении ривароксабана и варфарина для данной категории больных.

Отдельно спланированное исследование оценки эффективности терапии ривароксбаном у больных с антифосфолипидным синдромом выявило преимущество варфарина у данной категории больных. Трехлетнее наблюдение продемонстрировало почти двухкратную разницу в частоте развития венозного тромбоза в группах ривароксабана и варфарина при сопоставимой частоте кровотечений.

Доступны также опубликованные клинические случаи, указывающие на неэффективность терапии ривароксбаном и дабигатраном в отношении вторичной профилактики венозного тромбоза у больных с антифосфолипидным синдромом.

В настоящее время продолжают рандомизированные исследования по оценке возможности использования апиксабана и ривароксабана по сравнению с варфарином у больных с АФС [Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among Patients with the Antiphospholipid Syndrome (ASTRO-APS) (NCT02295475), Rivaroxaban for Antiphospholipid Antibody Syndrome (RAPS) (NCT02116036), Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS) (NCT02157272)]. До получения результатов вышеперечисленных исследований, доказательной базы для назначения ПОАК с целью длительной терапии ВТЭО у больных с антифосфолипидным синдромом недостаточно.

Резюме рекомендаций по лечению ТЭЛА у больных с тромбофилиями

- К тромбофилиям, ассоциированным с высоким риском ВТЭО, относят антифосфолипидный синдром, дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С или протеина S), гомозиготные мутации фактора V G1691A Лейден или протромбина G20210A.
- Поиск тромбофилий с целью выбора оптимального режима антикоагулянтной терапии целесообразен у больных моложе 50 лет, перенесших ВТЭО без установленного провоцирующего фактора риска
- Пациентам с антифосфолипидным синдромом после первого эпизода ВТЭО рекомендуется неопределенно долгая терапия антагонистами витамина К.
- У пациентов с верифицированной тромбофилией, ассоциированной с высоким риском тромбоза (дефицит антитромбина, протеина С или протеина S, носителей гомозиготных мутаций фактора V G1691A Лейден или протромбина G20210A), после первого эпизода ВТЭО, возникшего при отсутствии обратимого фактора риска, антикоагулянты могут быть использованы неопределенно долго. До появления результатов рандомизированных исследований предпочтительным препаратом для вторичной профилактики ВТЭО у больных с вышеперечисленными тромбофилиями является варфарин.
- Учитывая умеренный риск тромбоза, у носителей гетерозиготных полиморфизмов фактора V G1691A Лейден и протромбина G20210A в качестве антикоагулянта можно рассмотреть применение одного из ПОАК.

8.3 Антитромботическая терапия у больных, перенесших ТЭЛА и нуждающихся в длительном приёме антитромбоцитарных препаратов

С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений у больного, перенесшего ОКС или плановое ЧКВ, в том числе тромбоза стента, назначают двойную антитромбоцитарную терапию, включающую аспирин и блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Для больного, получающего пероральные антикоагулянты в связи с перенесенным ВТЭО, двойной антитромбоцитарной терапии недостаточно для снижения риска рецидива венозного тромбоза. Однако, специально спланированных исследований, посвященных изучению оптимального режима и длительности сочетания пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов у больных с ВТЭО и ИБС не проводилось.

Для больного, имеющего абсолютные показания к антикоагулянтной терапии в связи с ВТЭО в анамнезе и перенесшего ОКС, либо имеющего потребность в эндоваскулярной реваскуляризации, придется экстраполировать данные о многокомпонент-

ной терапии у больных с фибрилляцией предсердий. Основным аспектом внимания в такой ситуации является повышение риска кровотечений (в том числе, влияющих на прогноз) на фоне многокомпонентной антитромботической терапии.

Мнение об оптимальной длительности тройной антитромботической терапии неоднократно модифицировалось за последние годы. В соответствии с современными представлениями основой повышения безопасности лечения является оценка риска тромботических и геморрагических осложнений с целью минимизации сроков тройной антитромботической терапии. Рутинно разумным является ограничение длительности тройной антитромботической терапии одним месяцем после плановых ЧКВ. В том случае, если у больного преобладают факторы риска атеротромботических осложнений высоких градаций, разумно рассмотреть удлинение срока тройной антитромботической терапии до 3-6 месяцев. В то же время для пациентов с очень высоким риском кровотечения длительность тройной антитромботической терапии может быть ограничена периодом госпитализации (неделей) с отменой ацетилсалициловой кислоты сразу после выписки больного из стационара с продолжением приема комбинации перорального антикоагулянта и клопидогрела. Следует учесть, что данная позиция изучена только у больных с фибрилляцией предсердий, имеющих основание для постоянного приема антикоагулянтов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008;112:4432–4436.
2. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009;301:2472–2485. 39.
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombotic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14111-6. PMID: 12932383.
4. Kearon C, Ageno W, 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.
5. Devreese KMJ, Ortel TL, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:809–813.
6. Ensor J, Riley RD. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016;6:e011190.
7. Roldan V, Lecumberri R, Munoz-Torres JF, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2009; 124: 174–177
8. Vadgama, T. S., Smith, A., & Bertolaccini, M. L. (2019). Treatment in thrombotic antiphospholipid syndrome: a review. *Lupus*, 096120331986416. doi:10.1177/0961203319864163
9. Skelley, J. W., White, C. W., & Thomason, A. R. (2016). The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 43(1), 24–30. doi:10.1007/s11239-016-1428-2
10. Josep Ordi-Ros, Luis Sáez-Comet, Mercedes Pérez-Conesa et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial Multicenter Study *Ann Intern Med*, 2019 Nov 19;171(10):685–694. doi: 10.7326/M19-0291. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31610549 DOI: 10.7326/M19-0291
11. Goldhaber, S. Z., Eriksson, H., Kakkar, A et al (2016). Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vascular Medicine*, 21(6), 506–514. doi:10.1177/1358863x16668588
12. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019. № 4. С. 4–85.
13. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Лагута П.С., Титаева Е.В., Федоткина Ю.А., Шахматова О.О. Антитромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П. Панченко. Москва, 2019.
14. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, et al *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

9. ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРОЙ ТЭЛА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

В большинстве случаев после эпизода острой ТЭЛА в течение первых месяцев происходит полное восстановление кровотока в бассейне легочной артерии и необходимости в последующей скрининговой МСКТ-ангиопульмонографии для выявления отдаленных осложнений нет. Однако, по неизвестным до конца в настоящее время причинам, у определенной части пациентов лизирования тромботических масс в легочной артерии не происходит. Не подвергшиеся лизису тромботические массы проходят естественные стадии организации, что в конечном счете приводит к возникновению стойкого механического препятствия кровотоку в легочной артерии. Процесс заканчивается перераспределением кровотока в малом круге кровообращения с объемной перегрузкой неповрежденных легочных сосудов, дистальным обеднением кровотока с развитием микроваскулопатии в поврежденных тромбами легочных сосудах. Таким образом, комплекс сложных изменений в легочных артериях приводит к повышению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления с развитием в последующем хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

До сих пор остается неясным, влияет ли раннее реперфузионное лечение, в частности тромболитическая терапия, на клиническое состояние, функциональный статус и возникновение в отдаленном периоде легочной гипертензии. Именно из-за отсутствия таких данных, проведение тромболитической терапии только с целью предотвращения формирования ХТЭЛГ при ТЭЛА не показано.

ХТЭЛГ встречается с частотой 0,1–9,1% в первые 2 года после перенесенной острой ТЭЛА. Такой большой разброс связан с неспецифичностью первых симптомов заболевания на ранних стадиях, сложностью дифференциального диагноза и отсутствием настороженности у врачей первичного звена в отношении возможных отдаленных последствий острой ТЭЛА.

Из-за сложной патофизиологии процесса развития ХТЭЛГ, на сегодняшний день не удалось найти прямой связи между степенью механической обструкции легочной артерии, обнаруженной при проведении визуализирующих методов диагностики, с показателями гемодинамики, которые чаще всего ухудшаются даже при отсутствии рецидивирующей ТЭЛА.

Наиболее часто упоминаемые факторы, наличие которых с высокой вероятностью увеличивает риск формирования ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА, указаны в таблице 16.

9.1 Диагностика ХТЭЛГ

Диагностика ХТЭЛГ сложна, а алгоритм верификации диагноза ограничен отсутствием специфичности симптомов. Согласно данным международного регистра, средний возраст постановки диагноза ХТЭЛГ – 63 года не зависимо от пола. Клинические симптомы и признаки заболевания неспецифичны или вообще отсутствуют на ранних стадиях, а признаки правожелудочковой сердечной недостаточности проявляются уже при запущенном течении болезни.

Диагноз ХТЭЛГ ставится на основании результатов, полученных как минимум после 3 месяцев оптимальной антикоагулянтной терапии. Диагноз устанавливается при значениях среднего давления в легочной артерии >25 мм рт. ст. при показателях давления заклинивания легочной артерии <15 мм рт. ст., зарегистрированных при катетеризации правых отделов сердца. Также необходимым условием постановки диагноза является наличие дефектов перфузии при проведении вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких.

Вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких является скрининговым методом обследования пациентов при подозрении на ХТЭЛГ с чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95%. При проведении дифференциального диагноза, следует помнить, что дефекты перфузии, обнаруживаемые при вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, могут иметь место также и при легочной артериальной гипертензии, веноокклюзионной болезни, но имеют не сегментарный характер.

В настоящее время для диагностики ХТЭЛГ стала все чаще применяться МСКТ- ангиопульмонография, однако в связи с отсутствием крупных исследований, данный метод исследования не следует использовать как единственный для исключения или подтверждения диагноза. Специфическими признаками ХТЭЛГ при проведении МСКТ-ангиопульмонографии или инвазивной ангиопульмонографии являются: поражения по типу «кольца», перетяжки, сети, тотальные или субтотальные окклюзии легочной артерии. Если, несмотря на наличие типичной клинической симптоматики, при проведении катетеризации правых камер сердца выявить признаки легочной гипертензии не удастся, после исключения всех иных причин одышки пациенту возможна постановка диагноза хронической тромбоэмболической болезни без легочной гипертензии. В определенных случаях пациенты без ЛГ могут рассматриваться в качестве кандидатов на проведение тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Одним из перспективных направлений лучевой диагностики ХТЭЛГ является двухэнергетическая КТ, которая позволяет одновременно оценить проходимость легочных артерий и перфу-

зию легочной ткани. Магнитно-резонансная томография легочных сосудов по-прежнему уступает по эффективности МСКТ.

Конусно-лучевая компьютерная томография, ангиоскопия, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография являются методами диагностики, которые позволяют уточнить характеристики тромботических поражений в просвете легочной артерии и не рекомендуются в качестве методов исследования при установке диагноза.

КТ органов грудной клетки позволяет выявить такие изменения как: эмфизема легких, различные интерстициальные заболевания легких, инфаркты легких, различные сосудистые аномалии. Мозаичный рисунок паренхимы легких, который является проявлением перфузионного неравенства, наиболее часто встречается при ХТЭЛГ, но также может наблюдаться ($<12\%$) и у пациентов с другими формами ЛГ.

Лучевые методы диагностики направлены не только на то, чтобы помочь установить диагноз, но и провести правильную дифференциальную диагностику ХТЭЛГ со следующими заболеваниями: артериит легочной артерии, легочная ангиосаркома, эмболия опухолевыми тканями, паразитарная инфекция (эхинококковая киста), эмболия инородным телом и врожденные или приобретенные стенозы легочной артерии.

Говоря о методах диагностики ХТЭЛГ, следует заключить, что проведение катетеризации правых отделов сердца с ангиопульмонографией является необходимым заключительным этапом диагностики, позволяющим поставить точку в диагностическом поиске, а также выбрать тактику дальнейшего лечения ХТЭЛГ.

9.2 Хирургическое лечение ХТЭЛГ

Метод выбора при лечении операбельной формы ХТЭЛГ – тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии. В отличие от тромбэктомии при острой ТЭЛА, лечение ХТЭЛГ требует тотальной билатеральной эндартерэктомии с удалением внутреннего слоя легочной артерии. Процедура требует глубокой гипотермии и работы в условиях искусственного кровообращения.

Внутригоспитальная смертность после проведения тромбэндартерэктомии составляет 4,7%. В большинстве случаев после

Таблица 16. Факторы риска и клинические состояния, предрасполагающие к формированию ХТЭЛГ
Table 16. Risk factors and clinical conditions predisposing to the formation of CTEPH

Факторы, найденные непосредственно во время диагностики первого эпизода острой ТЭЛА
Повторные эпизоды ТЭЛА или ТГВ нижних конечностей
Большие тромботические массы по данным МСКТ-ангиопульмонографии
Эхо-КГ признаки легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка
МСКТ-ангиографические признаки ранее существовавшей ХТЭЛГ
Сопутствующие заболевания и клинические состояния, предрасполагающие к формированию ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА (обнаружены при постановке диагноза и в течение 36 месяцев)
Патологическое шунтирование крови
Инфицированные центральные сосудистые доступы или электроды электрокардиостимулятора
Спленэктомия в анамнезе
Тромбофилии, в частности антифосфолипидный синдром, высокие уровни фактора VIII
II-IV группы крови
Гормональная заместительная терапия при гипотиреозе
Злокачественные онкологические заболевания в анамнезе
Миелопролиферативные заболевания
Воспалительные заболевания нижних отделов желудочно-кишечного тракта
Хронический остеомиелит

проведенного хирургического лечения отмечается значительное уменьшение симптомов и нормализация показателей гемодинамики в малом круге кровообращения. Технические особенности процедуры и необходимость высокой квалификации оперирующего хирурга, а также необходимость тщательной предоперационной подготовки пациента диктуют необходимость проводить вмешательство только в специализированных центрах. Решение об операбельности пациента и планирование хода самого вмешательства принимаются мультидисциплинарной комиссией, включающей сердечно-сосудистого хирурга с опытом проведения тромбэндартерэктомии, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиолога, специалиста по лучевой диагностике. Комиссия должна подтвердить диагноз, оценить технические моменты самого вмешательства (доступность тромботического поражения), изучить все риски, связанные с сопутствующей патологией. Основные критерии операбельности пациента включают определение предоперационного функционального класса сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации и техническую осуществимость вмешательства (чем дистальнее находятся тромботические массы, тем сложнее их извлечь). Оптимальный уровень поражения: основная, долевая или сегментарная ветвь легочной артерии.

Известно, что пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к операции тромбэндартерэктомии. На сегодняшний день нет четких гемодинамических критериев или известной степени дисфункции ПЖ, которые можно было бы рассматривать как критерии исключения для данной операции.

Одним из грозных послеоперационных осложнений является реперфузионный отек легких, который может потребовать проведения веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. После проведения тромбэндартерэктомии пациенты должны находиться под наблюдением в центрах, где занимаются проблемой ХТЭЛГ, для своевременного выявления резидуальной легочной гипертензии. Обследование пациентов, прошедших хирургическое лечение, должно проводиться через 6-12 месяцев и включать в себя, по крайней мере, одну катетеризацию правых камер сердца с оценкой показателей гемодинамики малого круга кровообращения.

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий

В течение последнего десятилетия транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий прошла достаточное количество крупных исследований и была одобрена к применению как эффективный, безопасный метод лечения неоперабельной ХТЭЛГ. Суть метода заключается в разрушении баллонном обтурирующих просвет легочной артерии соединительнотканых мембран, образовавшихся вследствие организации тромботических масс. Чаще всего вмешательство проводится на артериях дистальнее сегментарного уровня, который технически недоступен для тромбэндартерэктомии. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий – это многоэтапный метод лечения, для достижения оптимального гемодинамического и функционального результата в среднем требуется от 4 до 10 поэтапных вмешательств. Поэтапность вмешательства нужна для того, чтобы избежать реперфузионного повреждения легких, а также чтобы охватить максимальное количество пораженных сегментарных артерий в условиях ограниченности использования контрастного препарата и лучевой нагрузки.

Процедура транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий считается сложной и так же, как и тромбэндартерэктомия, требует особого опыта оперирующего рентгенэндоваскулярного хирурга. Основную сложность представляет специфическая анатомия легочного артериального дерева, которая значительно отличается от других сосудистых бассейнов не только по своему анатомическому делению, но и по строению сосудистой стенки.

Осложнения при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий включают в себя: перфорацию стенки артерии проводником, разрыв стенки артерии баллоном, реперфузионное повреждение легких.

Самый крупный регистр, посвященный данному вмешательству, включил 249 пациентов, которые получали лечение с 2004 года по 2013 год в 7-ми японских центрах. Среднее давление в легочной артерии снизилось с 43 до 24 мм рт. ст. после заключительного сеанса ангиопластики, и этот результат был сохранен у 196 пациентов в отдаленном периоде. Осложнения возникли в 36% случаев, в том числе: реперфузионный отек легких (18%), кровохарканье (14%), перфорация легочной артерии проводником (2,9%). После проведения ангиопластики ветвей ЛА 30-ти дневная летальность составила 2,6%, а общая выживаемость через 1 год составила 97%.

Чаще всего транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий выполняется у пациентов, которые решением мультидисциплинарной комиссии признаны неоперабельными. Кроме того, этот метод также используется при лечении резидуальной ЛГ после операции тромбэндартерэктомии.

9.3 Медикаментозное лечение ХТЭЛГ

Оптимальная терапия при ХТЭЛГ состоит из антикоагулянтной терапии, ЛАГ-специфической терапии, диуретических препаратов при сердечной недостаточности и оксигенотерапии при наличии гипоксемии. Всем пациентам с установленным диагнозом ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная пероральная антикоагуляция с использованием антагонистов витамина К даже после успешно проведенного хирургического лечения. Здесь же следует отметить, что в настоящее время достоверных данных, демонстрирующих эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов, нет. В свою очередь, развивающаяся при ХТЭЛГ легочная микроваскулопатия и ее гистологическая идентичность с микроваскулопатией при ЛАГ, послужили основанием для назначения этой группе пациентов препаратов, одобренных для лечения ЛАГ. На сегодняшний день из возможных ЛАГ-специфических препаратов для пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на первое место выходит риоцигуат – стимулятор растворимой гуанилатциклазы. В проспективном рандомизированном исследовании, где изучались данные 261 пациента с неоперабельной формой ХТЭЛГ или с резидуальной ЛГ после операции тромбэндартерэктомии, назначение риоцигуата достоверно улучшило показатели дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, а также снизило легочное сосудистое сопротивление при сравнении с плацебо. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности риоцигуата как терапии “моста” перед операцией тромбэндартерэктомии, а также на сравнение риоцигуата с транслюминальной баллонной ангиопластикой легочных артерий.

Помимо риоцигуата, в исследовании на 157 пациентах с неоперабельной ХТЭЛГ, двойной антагонист эндотелина бозентан

показал положительное влияние на параметры гемодинамики малого круга кровообращения, однако дистанция в тесте шестиминутной ходьбы не изменилась, и первичная конечная точка не была достигнута. Еще один препарат этой группы мацитантан по результатам исследования улучшает показатели легочного сосудистого сопротивления и дистанцию в тесте с шестиминутной ходьбой по сравнению с плацебо (фаза II), однако на сегодняшний день не получил одобрение для использования при ХТЭЛГ.

Пока остаются неясными возможности использования медикаментозной терапии у технически операбельных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также у той части пациентов, которые при технической операбельности из-за отказа от вмешательства формально относятся к неоперабельной группе.

Специфическая терапия ЛГ не показана пациентам, перенесшим острую ТЭЛА даже при сохранении тромботических масс в легочной артерии при отсутствии ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца.

9.4 Стратегия ведения пациентов после перенесенной острой ТЭЛА

Оценка состояния пациентов, выписанных из больницы после ТЭЛА, должна проводиться через 3-6 месяцев после эпизода острой ТЭЛА (рис. 5). Рекомендуется оценить наличие и тяжесть одышки, показатели функционального статуса пациента, выявить признаки возможного повторного тромбоза вен нижних конечностей и ТЭЛА, оценить наличие или отсутствие признаков кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами.

Тяжесть одышки можно оценить по специальной шкале, а в качестве альтернативы возможно использование функционального класса ЛГ по классификации ВОЗ. У пациентов с жалобами на одышку при физической нагрузке и снижении толерантности к физическим нагрузкам следует провести Эхо-КГ исследование, как первый этап оценки вероятности формирования ЛГ и, следовательно, возможной ХТЭЛГ. Критерии и уровни вероятности ЛГ определены действующими рекомендациями.

Пациенты с высокой эхокардиографической вероятностью ЛГ или пациенты с промежуточной вероятностью в сочетании с повышенными уровнями NTproBNP или факторами риска, либо предрасполагающими клиническими состояниями должны быть направлены на вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких. Если при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких обнаруживаются дефекты перфузии, далее пациент должен быть направлен в экспертный центр по ЛГ. Если же при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких дефектов перфузии не выявлено, но клиническое состояние пациента остается прежним, возможно проведение МСКТ-ангиопульмонографии. Результаты МСКТ-ангиопульмонографии помогут определить сроки дальнейших контрольных посещений и определить кандидатов на реабилитацию. МСКТ-ангиопульмонография, также может быть полезна для пациентов с подозрением на ХТЭЛГ с сопутствующей патологией левых камер сердца и/или респираторными заболеваниями. В таких случаях МСКТ-ангиопульмонография может помочь выявить основную проблему и позволит расставить приоритеты в тактике лечения коморбидных пациентов.

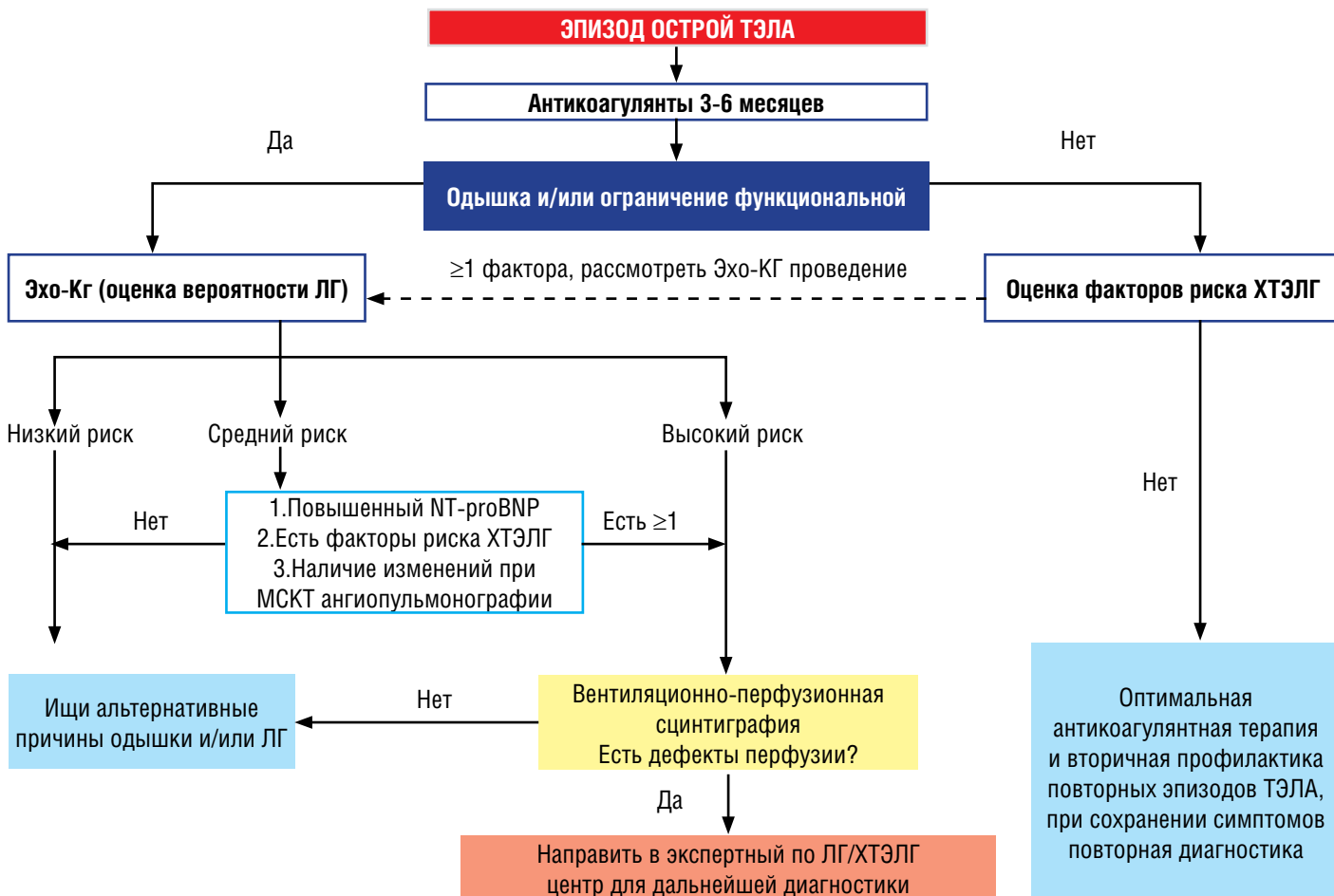


Рисунок 5. Стратегия ведения пациентов в отдаленном после острой ТЭЛА периоде

Figure 5. Management strategy for patients in the late period after acute PE

Внедрение и объемы скрининговых программ для пациентов, перенесших острую ТЭЛА, должны быть проведены с учетом инфраструктуры и возможностей системы здравоохранения каждой страны и региона, в частности. Наблюдение за пациентами, пережившими эпизод острой ТЭЛА, включает индивидуально подобранную программу реабилитации, лечение сопутствующей патологии, обучение модификации образа жизни, факторов риска, а для пациентов с сохраняющимися симптомами – проведение скринингового обследования для выявления ХТЭЛГ с последующим своевременным лечением.

Резюме рекомендаций по наблюдению за пациентами, пережившими эпизод острой ТЭЛА

- Больным, перенесшим эпизод ТЭЛА, рекомендуется обследование через 3-6 месяцев
- Пациентам, перенесшим эпизод ТЭЛА, с сохраняющейся через 3 месяца одышкой и при наличии дефектов перфузии по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких, с учётом данных о давлении в лёгочной артерии, результатов ЭХО-КГ, уровня натрий-уретического пептида рекомендуется консультация в экспертном центре по лёгочной гипертензии
- Продолжение диагностического поиска возможно в случае возобновления/появления одышки у пациента, перенесшего ТЭЛА
- Продолжение диагностического поиска можно рассмотреть в случае возобновления/появления одышки у бессимптомных больных, перенесших ТЭЛА, имеющих факторы риска ХТЭЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522.
2. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
3. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Dartevielle P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:12751288.
4. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980983.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:19731981.
6. Klok FA, Dzirkowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14:121128.
7. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67119.
8. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680684.
9. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A, Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2016;34:423431.
10. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103:844850.
11. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:13791387.
12. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:160111.
13. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloeck J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevielle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702710.
14. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97103; discussion 103.
15. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004029.
16. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319329.
17. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;5:785794.
18. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:21272134.
19. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598605.