

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ТЕРАПИИ

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

ЧАСТЬ II:

дифференциальная диагностика, лечение и профилактика

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2014

УДК 616.131-005.755-07-08-036.1(075.9)

ББК 54.102_{я73}

Т 72

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 4 от 13.06. 2014 года.

Авторы:

д.м.н. профессор зав. кафедрой терапии БелМАПО *Пристром М.С.*

к.м.н. доцент кафедры терапии БелМАПО *Семененков И.И.*

к.м.н. доцент кафедры терапии БелМАПО *Петров С.А.*

к.м.н. доцент кафедры терапии БелМАПО *Артющик В.В.*

к.м.н. доцент кафедры терапии БелМАПО *Воробьева Е.П.*

Рецензенты:

кафедра клинической фармакологии БГМУ

профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., профессор
Доценко Э.А..

Т 72

Тромбоэмболия легочной артерии часть II: дифференциальная диагностика, лечение и профилактика: учеб.-метод. пособие /М.С. Пристром, И.И. Семененков, С.А. Петров, В.В. Артющик Воробьева Е.П.. – Минск.: БелМАПО, 2014 – 69 с.

ISBN 978-985-499-795-7

В представленном учебно-методическом пособии содержатся современные сведения, касающиеся дифференциальной диагностики, лечения и профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

Пособие предназначено для врачей-терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, врачей хирургических специальностей.

УДК 616.131-005.755-07-08-036.1(075.9)

ББК 54.102_{я73}

ISBN 978-985-499-795

© Пристром М.С., [и др.], 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Дифференциальная диагностика.....	5
Лечение.....	29
Профилактика.....	45
Список литературы.....	64

Как ни при каком другом заболевании при ТЭЛА исключительно важен дифференциально-диагностический поиск. Это обусловлено отсутствием специфических симптомов и синдромов: они встречаются при многих других нозологических формах. Зачастую у больного нет сочетания клинических признаков, а при поражении мелких ветвей лёгочной артерии их может не быть вообще.

Наиболее часто встречающиеся клинические маски ТЭЛА [62]:

1. Повторные пневмонии, чаще по типу плевропневмоний, но вначале боль, а через 1-2 дня появление лихорадки.
2. Быстро проходящие «сухие плевриты» - клиника течёт 2-3 дня, а не 2-3 недели, как при истинном плеврите.
3. Атипичные приступы стенокардии с последующим повышением температуры тела. На ЭКГ нет признаков коронарной недостаточности, но могут быть признаки перегрузки правого желудочка.
4. Повторные «немотивированные» обмороки.
5. Появление беспричинной лихорадки, не регрессирующей от антибиотиков или НПВП;
6. Неожиданное появление и прогрессирование картины лёгочного сердца, которое нельзя объяснить анамнезом и характером предшествующего заболевания.

Наибольшие трудности представляет диагностика затяжных форм, возникающих, как правило, на фоне хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем с нарушением кровообращения. Повторные более мелкие эмболии, предшествующие полной закупорке лёгочной артерии, и медленно нарастающий тромбоз на фоне общего тяжёлого состояния не дают демонстративной клиники, а инфаркты лёгких чаще всего диагностируются как пневмонии или экссудативные плевриты [67].

Таким образом, для улучшения диагностики ТЭЛА, помимо настороженности, выявления факторов риска и знания разнообразной симптоматики заболевания, необходимы тщательно собранный анамнез, учёт последовательности появления клинических симптомов, их всесторонняя оценка и проведение дифференциальной диагностики со сходными заболеваниями [62]. Во всех неясных случаях необходимо обследовать больного на предмет ТЭЛА в соответствии с представленными алгоритмами диагностики.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить прежде всего:

- С инфарктом миокарда.
- С расслаивающей аневризмой аорты.
- Со спонтанным пневмотораксом.
- С бронхиальной астмой и обострением ХОБЛ.
- С пневмонией и плевритом.
- С хроническим лёгочным тромбозом.
- С нетромботическими эмболиями лёгочной артерии.

Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТЭЛА может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при «остром животе» и подозрении на ОНМК [62, 63, 65, 66, 68, 69].

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и инфаркта миокарда

Острое лёгочное сердце – это остро развивающийся симптомокомплекс, характеризующийся тяжёлой лёгочной и сердечно-сосудистой недостаточностью, преимущественно по правожелудочковому типу, возникающей вследствие быстро развившейся гипертонии малого круга кровообращения [68]. Развитие острого лёгочного сердца чаще всего обусловлено тромбоэмболией основного ствола или крупных ветвей лёгочной артерии, но также возникает при остром отёке лёгких, массивных ателектазах, спонтанном пневмотораксе, спонтанной медиастиальной эмфиземе, злокачественной бронхиальной астме, пневмониях, раке лёгкого, сдавлении лёгочной артерии аневризмой, жидкостью в перикарде, при васкулитах и склерозе лёгочной артерии и её разветвлений, а также при пневмонэктомии [52, 68].

Клинически острое лёгочное сердце характеризуется в основном резкой болью в груди, резчайшей одышкой, цианозом, коллапсом, тахикардией [68].

Боли стенокардитического характера и ишемические изменения ЭКГ (клинические случаи 5, 8) обусловлены резким уменьшением кровенаполнения венечных артерий вследствие падения давления в аорте и притока крови к левому сердцу, а также в результате повышения давления в полостях правого сердца, что затрудняет доступ крови в систему правой венечной артерии и препятствует оттоку крови по тебезиевым и коронарным венам. Нарушения венечного кровообращения при лёгочной эмболии приводят к развитию в сердечной мышце ишемических, дистрофических и некротических изменений, преимущественно в субэндокардиальных зонах вплоть до возникновения мелкофокусного инфаркта миокарда. Загрудинные боли, по-видимому, могут обуславливаться и острым растяжением начального отдела лёгочной артерии с раздражением заложенных в её стенке нервных рецепторов, аналогично аорталгии при растяжении аорты [65, 66].

Таким образом, клиника острого лёгочного сердца складывается из симптомов, связанных с гипертонией малого круга, расширением полостей сердца, острой коронарной недостаточности, в основном правого желудочка, и гипотонией большого круга.

Всё сказанное свидетельствует о большой общности симптоматики (клинической и электрокардиографической) острого лёгочного сердца и острого инфаркта миокарда. Это сходство вполне обосновано, поскольку оба заболевания имеют общие патофизиологические черты и могут осложнять друг друга на разных этапах своего течения.

Поскольку тактика ведения таких больных, принципы лечения их неодинаковы, дифференциальная диагностика острого лёгочного сердца и ин-

фаркта миокарда приобретает особую практическую ценность [68] (таблица 1).

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ТЭЛА и инфаркта миокарда [62 с изменениями]

ПРИЗНАК	ТЭЛА	ИНФАРКТ МИОАРДА
Анамнез	Тромбофлебит. Хирургическое пособие. Гиподинамия: продолжительный период иммобилизации, постельного режима и т.д.	Стенокардия, нередко признаки нестабильности незадолго до инфаркта (учащение приступов, появление их при меньшей нагрузке, увеличение потребности в нитратах)
Характеристика болевого синдрома	Острая боль в грудной клетке без иррадиации, при лёгочно-плевральном варианте – сопряжённость боли с актом дыхания.	Наращение волнообразно, локализация (при «типичном» варианте) за грудиной, есть иррадиация и/или её смена (чаще в левую руку, челюсть, под левую лопатку), холодный липкий пот. Нехарактерна связь с дыханием. В 10-25% нет боли!
Одышка	Возникает сразу, чаще инспираторная (тихая), больные лежат	Относительно постепенное развитие, облегчается в ортопноэ.
Окраска кожи, слизистых	Пепельный, смешанный цианоз, при обширном поражении - резкий чугунный цианоз верхней половины тела	Преобладает акроцианоз.
Показатели АД	При массивной ТЭЛА глубокая гипотония, коллапс, шок, предшествующие болям; венозное давление повышается	Нестабильность АД. Ангинозный статус сопровождается или сменяется гипотонией, кардиогенным шоком.
Кровохарканье	Возможно при инфаркте лёгкого	Нехарактерно.
Акцент II тона на ЛА	Часто.	Нехарактерно, редко.
Шум трения плевры	Часто.	Нехарактерно, редко.
Шум трения перикарда	Возможен, нехарактерен.	Нередко, преходящий.

Рентгенологическая картина	Симптом Вестермарка; «обрыв», деформация, укорочение корня; дискovidные ателектазы; инфаркт лёгкого; расширение правых отделов сердца; выбухание конуса ЛА	Расширение корней; застой по малому кругу; отёк лёгких; кардиомегалия за счёт ЛЖ.
ЭКГ	Признаки острого лёгочного сердца с возвращением к норме (в течение минут-месяцев).	Закономерная динамика и сроки. Признаки некроза мышцы сердца. Помнить о возможности инфаркта миокарда правого желудочка.
ЭхоКГ	Дилатация и перегрузка правых отделов сердца, лёгочная гипертензия.	Гипо- или акинез стенки левого желудочка в области инфаркта.
Биохимические маркеры	Нормальный уровень D-димера делает диагноз ТЭЛА маловероятным; повышены альдолаза, ЛДГ3, КФК, АСТ (условная роль маркеров).	Повышен уровень тропонинов I и T, КФК, КФК-МВ, ЛДГ-1, миоглобина, АСТ.
Изменение картины гемограммы	Наклонность к анемии синхронна с лейкоцитозом и повышением СОЭ.	Наклонность к эритроцитозу, «ножницы» между лейкоцитозом и СОЭ (лейкоцитоз до $12-14 \times 10^{12}$ /л с первых часов до 3-6 суток, по мере снижения которого с 3-4 суток отмечается ускорение СОЭ, которая может оставаться повышенной до 1-2 недель).

Если диагноз по-прежнему не ясен, верификация его производится согласно алгоритмам диагностики при подозрении на ТЭЛА (КТ-ангиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия и др.), выполняется коронарография.

Электрокардиографический дифференциальный диагноз

Так как чувствительность и специфичность ЭКГ при ТЭЛА не высока, могут возникнуть трудности с её интерпретацией. Классический признак $S I Q III T III$, который может сочетаться с элевацией сегмента ST в отведениях III и aVF, приходится дифференцировать в первую очередь от острого заднедиафрагмального инфаркта миокарда. При этом (помимо оценки ЭКГ-симптомов перегрузки правых отделов сердца, характерных для ТЭЛА) надо учитывать, что при ТЭЛА:

- Отсутствует патологический зубец q II, который должен быть при заднедиафрагмальном инфаркте миокарда.
- Зубец qaVF обычно мал по амплитуде; зубцы Q III и qaVF не превышают 0,03 с (отсутствие уширения и расщепления зубцов q).
- Наряду с зубцами Q III и T III появляются отрицательные T в правых грудных отведениях (от V₁ до V₃, иногда до V₄); при заднем инфаркте миокарда они обычно положительные и нередко даже высокие.
- Имеется выраженный зубец S I, который не характерен для неосложнённого инфаркта миокарда, а также углубление S в левых грудных отведениях (от V₄ до V₆).
- Динамика ЭКГ со стороны сегмента ST и зубца T в отведениях II, III и aVF происходит быстрее, чем при инфаркте миокарда [65, 71].

Иногда ТЭЛА симулирует инфаркт миокарда передне-перегородочной локализации (псевдо инфарктные изменения в отведениях V₁ - V₄). В патогенезе таких изменений при ТЭЛА могут участвовать следующие механизмы: парадоксальная эмболия в коронарные артерии через открытое овальное окно (тогда появляется соответствующая картина при коронарографии); спазм и сдавление артериол вследствие острой перегрузки правого желудочка; выработка катехоламинов в связи с выраженной гипоксемией, что приводит к усиленной работе сердца и прогрессированию ишемии. Элевация сегмента ST также может быть связана с тяжёлым ацидозом (особенно при диабете), способствующим выходу калия в межклеточное пространство.

При гиперкалиемии элевация ST носит косонисходящий характер, что нужно учитывать в дифференциальной диагностике с повреждением миокарда, при котором отмечается горизонтальный или косовосходящий подъём ST. Для гиперкалиемии характерно также сочетание элевации ST с другими ЭКГ признаками (заострённые T, уширение QRS, уменьшение амплитуды зубцов R).

Итак, даже при элевации сегмента ST на ЭКГ у больных с жалобами на загрудинные боли и одышку, необходимо помнить о том, что эти изменения могут быть обусловлены ТЭЛА [87].

Дифференциальная диагностика изменений на ЭКГ при ТЭЛА и нижнем инфаркте миокарда

Признак	Нижний инфаркт миокарда	ТЭЛА
Ритм	Синусовый, может быть брадикардия	Синусовая тахикардия или мерцание предсердий
Нарушения проводимости	Проксимальные АВ-блокады	Блакада правой ножки пучка Гиса
Электрическая ось сердца	Отклоняется влево	Отклоняется вправо
Переходная зона в грудных отведениях	Не изменяется	Резка сдвигается к левым грудным отведениям
Зубцы Р	Не изменены или P-mitrale	P-pulmonale
Продолжительность зубцов Q, с	$Q_{III} \geq 0,04$ $Q_{aVF} \geq 0,02$ $Q_{II} \geq 0,02$	$Q_{III} < 0,04$ $Q_{aVF} < 0,02$ Q_{II} отсутствует или непатологический
Синдром $Q_{III}S_1$	Не типичен	Характерен
Зубцы R_{III}	Уменьшаются	Увеличиваются
Сегмент ST_{II}	Выше изолинии	Ниже изолинии
Сегмент STV_{1-3}	Ниже изолинии	Выше изолинии
Зубцы TV_{1-3}	Не изменены (высокие при заднебазальном инфаркте миокарда)	Отрицательные

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и обострения ХОБЛ

Обострение ХОБЛ и немассивная ТЭЛА на фоне ХОБЛ проявляются общими неспецифичными симптомами: усилением одышки, тахикардией, возможны лихорадка, кашель, боли в грудной клетке (при обострении ХОБЛ могут быть обусловлены изнуряющим кашлем), что делает дифференциальную диагностику этих двух состояний весьма сложной. Длительное течение ХОБЛ нередко осложняется развитием хронического лёгочного сердца, декомпенсация которого вероятна как на фоне обострения ХОБЛ, так и на фоне ТЭЛА. Кроме того, ТЭЛА может наслаиваться на текущее обострение ХОБЛ [88]. По данным аутопсий у больных ХОБЛ признаки ТЭЛА обнаруживаются в 20-51% случаев. К факторам, предрасполагающим к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, относятся: *cor pulmonale* с наличием muralных тромбов в правом желудочке, нарушения агрегации тромбоцитов и фибринолиза, полицитемия, снижение уровня физической активности, системная воспалительная реакция организма, приём кортикостероидов и курение [88, 89]. Согласно рекомендациям GOLD (глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких) при обострении ХОБЛ

должна проводится профилактика тромбоза глубоких вен (механические устройства, гепарины и т.д.) при обездвиженности, полицитемии или дегидратации пациентов, как при наличии, так и при отсутствии тромбоэмболий в анамнезе [90].

По данным нескольких исследований, у одного из четырёх больных с атипичным обострением ХОБЛ (усиление одышки без кашля, увеличения количества мокроты и лихорадки) причиной усиления одышки является ТЭЛА. Если принять во внимание, что при развитии ТЭЛА прогноз ХОБЛ существенно ухудшается, а оставленная без лечения ТЭЛА заканчивается летально в 25-30% случаев, важность дифференциальной диагностики обострения ХОБЛ и ТЭЛА становится очевидной (таблица 2).

При сборе анамнеза у больных с подозрением на ТЭЛА обращают внимание на возможные факторы риска; обострению ХОБЛ часто предшествует переохлаждение, ОРВИ, воздействие аэрополлютантов. Для типичного инфекционного обострения ХОБЛ характерно усиление кашля с увеличением количества мокроты и её «гнойности» (мокрота зелёного цвета), что отличает течение обострения от ТЭЛА.

Физикальные данные – небольшой помощник в дифференциации обострения ХОБЛ и ТЭЛА. Эмфизематозная грудная клетка, ослабленное дыхание при аускультации и коробочный перкуторный звук характерен для всех больных ХОБЛ независимо от причины нарастания одышки. Как обострение, так и ТЭЛА могут сопровождаться появлением различных хрипов (и сухих, и влажных). Хотя свистящее дыхание более характерно для обострения ХОБЛ, присоединение бронхоспазма и свистящих хрипов возможно и при ТЭЛА, особенно на отягощённом фоне. Усиление гиперинфляции лёгких при обострении ХОБЛ в 15% случаев сопровождается исчезновением сердечной тупости, что не характерно для ТЭЛА, однако интерпретация этого признака часто затруднена невозможностью сравнения с данными до ухудшения [88].

Ошибки в диагностике могут возникать даже при массивной ТЭЛА у больных, страдающих артериальной гипертензией, кардиальной патологией и ХОБЛ. Связывая усиление одышки с повышением АД, больные порой принимают высокие дозы гипотензивных препаратов, в результате чего артериальную гипотонию при поступлении врач расценивает, как медикаментозную. Стойкая гипотония, несмотря на проводимую инфузионную терапию, в сочетании с тяжёлой, резистентной к бронхолитикам и кортикостероидам одышкой могут быть проявлением ТЭЛА. В таких случаях игнорирование динамики клинической картины и отказ от пересмотра диагностической концепции фатальны для больного.

Рентгенография грудной клетки (в передней и боковой проекциях) применяется для выявления альтернативного диагноза (пневмония, пневмоторакс, плевральный выпот, отёк лёгких), который может обуславливать симптомы обострения. При том, что интерпретация анамнеза и физикальных данных часто затруднена, особенно если гиперинфляция лёгких скрывает со-

путствующие симптомы сердечных заболеваний, многие проблемы могут быть разрешены с помощью рентгенографии грудной клетки и ЭКГ. ЭКГ помогает в диагностике гипертрофии правого желудочка, аритмий и эпизодов ишемии. Тромбоэмболию легочной артерии бывает очень трудно отличить от обострения ХОБЛ, особенно при тяжелых формах заболевания, так как гипертрофия правого желудочка и широкие ветви легочной артерии могут приводить к неправильной интерпретации результатов ЭКГ и рентгеновского исследования.

Лучшими методами выявления тромбоэмболии легочной артерии у больных ХОБЛ являются спиральная КТ, ангиопульмонография и, возможно, определение D-димера, в то время как оценка вентиляционно-перфузионного отношения не дает полезной информации. Подозревать тромбоэмболию легочной артерии следует также при низком артериальном давлении и невозможности увеличить P_{aO_2} выше 8 кПа (60 мм рт. ст.), несмотря на высокопоточную кислородотерапию [90].

Гипоксемия свойственна обоим состояниям. Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови при обострении ХОБЛ зачастую повышается на фоне ингаляций кислорода. При массивной ТЭЛА вследствие открытия право-левых шунтов (внутрисердечных и внутрилёгочных) гипоксемия может оставаться рефрактерной к кислородотерапии. При тяжёлом обострении ХОБЛ возможно развитие гиперкапнии, в то время как для ТЭЛА более характерна тенденция к гипокапнии.

Наличие ХОБЛ у пациента не влияет на чувствительность и специфичность D-димера в диагностике ТЭЛА. Для изолированного обострения ХОБЛ повышение уровня D-димера не характерно, нормальное значение его при клинически низкой вероятности ТЭЛА исключает эмболию. В то же время, переоценивать положительные результаты анализа с учётом низкой специфичности D-димера не стоит. Оценка уровня D-димера у больных ХОБЛ должна проводиться в соответствии с общим алгоритмом диагностики ТЭЛА в зависимости от клинической вероятности диагноза.

Уровень мозгового натрий-уретического пептида может повышаться как при обострении ХОБЛ, так и при ТЭЛА вследствие дисфункции правого желудочка, а также во всех случаях левожелудочковой недостаточности. Повышение уровня сердечных тропонинов для неосложнённого течения ХОБЛ нехарактерно, в таких случаях следует исключать инфаркт миокарда и ТЭЛА.

Наличие у больного ХОБЛ с усилением одышки признаков ТГВ при дуплексном УЗИ глубоких вен с компрессионными пробами свидетельствует в пользу ТЭЛА и обосновывает назначение антикоагулянтов. Предлагается при подозрении на ТЭЛА у больных с неоднозначной клинической картиной проводить УЗИ глубоких вен в качестве первого метода исследования.

Качество визуализации при ЭхоКГ у больных ХОБЛ снижено за счёт гиперинфляции лёгких. Формирование лёгочного сердца обуславливает неспецифические изменения правых отделов как при обострении ХОБЛ, так и

при ТЭЛА. Показательным может быть выявление гипо- акинеза левого желудочка (инфаркт миокарда в качестве альтернативного диагноза), а также выявление тромбов в правом желудочке (что будет свидетельствовать в пользу ТЭЛА).

При наличии ХОБЛ информативность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких для диагностики ТЭЛА существенно снижается.

Это связано с тем, что для больных ХОБЛ характерны нарушения вентиляции, затрудняющие интерпретацию выявляемого вентиляционно-перфузионного дисбаланса, поэтому получаемые сцинтиграммы часто не позволяют сделать определённое диагностическое заключение. Процент недиагностических результатов (промежуточная и низкая вероятность ТЭЛА) вентиляционно-перфузионного сканирования при ХОБЛ очень высок (90%) [91]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия сохраняет значение в группе больных, страдающих почечной недостаточностью (креатинин более 130 мкмоль/л, что соответствует 1.5 мг/дл), которым противопоказано введение рентгеноконтрастных препаратов. Высокая вероятность ТЭЛА по результатам V/Q сканирования подтверждает диагноз, другие результаты требуют дообследования [88]. В программе GOLD выполнение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии для дифференциальной диагностики обострений ХОБЛ не рекомендуется [90].

Золотым стандартом диагностики при подозрении на ТЭЛА у больных ХОБЛ, также как и в общей популяции, являются КТ-ангиография грудной клетки и ангиопульмонография, которые при отсутствии противопоказаний должны выполняться во всех неясных случаях.

Часто диагностике помогает лечение по программе обострения ХОБЛ *ex juvantibus*. Неэффективность массивной бронхолитической терапии (бета2-агонисты и холинолитики, метилксантины) в сочетании с кортикостероидами и антибиотиками должны направить диагностический поиск в сторону выяснения альтернативного диагноза [88].

Таблица 2. Дифференциальная диагностика обострения ХОБЛ и ТЭЛА на фоне ХОБЛ.

Признак	ТЭЛА на фоне ХОБЛ	Обострение ХОБЛ
Анамнез	Факторы риска ТЭЛА: ТГВ в анамнезе, онкологические заболевания, большие операции, длительный постельный режим, гиподинамия и др.	Переохлаждение, ОРВИ за 1-2 недели до обострения, воздействие атмосферных загрязнителей.
Клиника	Продуктивный кашель и лихорадка не характерны («атипичное обострение»)	Характерно усиление кашля, увеличение количества и «гнойности» мокроты.

Физикальные данные	Возможен асимметричный отёк голеней.	Возможно исчезновение сердечной тупости за счёт гиперинфляции лёгких.
Артериальная гипотония	Характерна для массивной ТЭЛА.	Нехарактерна.
Газы крови	Гипоксемия, резистентная к кислородотерапии при включении правых шунтов; характерна гипокапния (особенно показательна при тенденции к гиперкапнии ранее).	Гипоксемия с хорошим ответом на ингаляции кислорода; при тяжёлом обострении возможна гиперкапния.
D-димер	Повышение уровня (требуется комплексная оценка в совокупности с клинической вероятностью ТЭЛА)	Нормальные значения при неосложнённом течении.
Повышение уровня сердечных тропонинов	Возможно (плохой прогностический признак), при этом необходимо исключение ТЭЛА и инфаркта миокарда.	Для неосложнённого течения нехарактерно.
Выявление ТГВ при дуплексном УЗИ глубоких вен с компрессионными пробами	Свидетельствует в пользу ТЭЛА и достаточно для назначения антикоагулянтов.	Для неосложнённого течения нехарактерно.
V/Q сцинтиграфия (проведение обосновано при почечной недостаточности, которая является противопоказанием к проведению исследований с внутривенным введением контрастных препаратов).	Только высокая вероятность ТЭЛА по данным V/Q сканирования в сочетании с клинически высокой вероятностью подтверждает диагноз.	Неинформативный метод диагностики.
КТ-ангиография грудной клетки, ангиопульмонография.	Визуализируются тромбы в ветвях лёгочной артерии.	Лёгочные артерии проходимы.

Эффективность терапии обострения ХОБЛ ex juvantibus (бронхолитики, кортикостероиды, антибиотики)	Небольшой эффект или его отсутствие.	Терапия эффективна.
--	--------------------------------------	---------------------

Дифференциальная диагностика ТЭЛА, пневмонии и плевритов

Наиболее часто в практике из поражений респираторной системы, имеющих подобную ТЭЛА клинику, встречаются пневмония и плеврит. Поэтому врач любой специальности обязан хорошо распознавать их. Так, при плеврите обращает на себя внимание длительная локальная боль, усиливающаяся при кашле и глубоком дыхании. Как правило, накануне развития пневмонии и/или плеврита больной перенёс ОРВИ и подвергся переохлаждению. Есть признаки интоксикации: слабость, потливость, снижение аппетита и жажда, лихорадка. При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения (при пневмонии; присоединение плеврального выпота приводит к ослаблению голосового дрожания). Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно при пневмонии локально выслушивается бронхиальное дыхание, возможно появление крепитации и влажных хрипов. Документирует клинику рентгенологическая картина инфильтрации и/или плеврального выпота. При правильной антибиотикотерапии диагноз дополнительно подтверждается ex juvantibus регрессом клинических симптомов пневмонии [62].

Инфаркт-пневмония и плевральный выпот – возможные осложнения ТЭЛА, таким образом, пневмония и плеврит – частые её маски. Особенно подозрительно развитие рецидивирующих, чаще двусторонних плевритов неясной этиологии или рецидивирующих «очаговых пневмоний» [65]. Поэтому при наличии факторов риска ТЭЛА и высокой клинической вероятности для исключения ТЭЛА у больного с «пневмонией» или «плевритом» необходимо проводить обследование в соответствии с алгоритмами диагностики ТЭЛА.

Дифференциальная диагностика ТЭЛА, пневмоторакса и астматического статуса

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ТЭЛА, астматического статуса и пневмоторакса [62 с изменениями].

Признаки	ТЭЛА	Астматический статус	Пневмоторакс
Клинический фон	Флеботромбоз, хронический тромбофлебит, послеоперационный период, сердечно-сосудистая патология, онкологическое заболевание, длительный постельный режим, гиподинамия.	Бронхиальная астма (БА) в анамнезе; передозировка бета-агонистов; неадекватная стероидная терапия или синдром отмены; экспозиция аллергена.	Локальные изменения в лёгких после специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, буллёзная эмфизема, травма, кистозная гипоплазия и т.д. Астеническая конституция.
Характер морфологических изменений	Окклюзия тромбом ветвей лёгочной артерии.	Механизм: бронхообструктивный синдром.	Дефекты плевры (разрыв).
Положение больного	Обычно горизонтальное.	Сидячее, полусидячее.	Сидячее, полусидячее.
Боль в груди	Часто	Зачастую нет (возможно чувство стеснения в груди; мышечные боли)	Всегда!
Удушье	Есть периодически; может нарастать; инспираторное.	Есть экспираторное.	Есть при напряжённом пневмотораксе.
Цианоз	Пепельный; при массивной ТЭЛА – чугунный цианоз верхней половины туловища и лица.	Может быть тёплым, диффузный.	Может быть.
АД	Снижено	Норма или повышено	Снижено
Физикальные данные	Признаки острого лёгочного сердца; со стороны лёгких в первые дни (до раз-	Эмфизематозная грудная клетка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, ко-	Ассимметрия грудной клетки (выбухание поражённой половины), ослабле-

	вития инфаркта лёгкого) зачастую нет никаких изменений.	робочный перкуторный звук над лёгкими, свистящие хрипы (в крайне тяжёлых случаях – немое лёгкое).	ние голосового дрожания на стороне поражения, тимпанический перкуторный звук, ослабление дыхания.
Рентгенологическая картина	Выбухание лёгочного конуса, зоны олигемии, дисковидные ателектазы, фокусы уплотнения, реакция плевры.	Острая эмфизема, низкое стояние купола диафрагмы с обеих сторон.	Отсутствие лёгочного рисунка, коллабированное лёгкое, смещение средостения в противоположную сторону, уплощение купола диафрагмы на стороне поражения.

Дифференциальная диагностика ТЭЛА, приступов сердечной и бронхиальной астмы

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ТЭЛА, приступов сердечной и бронхиальной астмы [62 с изменениями].

Признак	ТЭЛА	Сердечная астма	Бронхиальная астма
Анамнез	Тромбофлебит, гиподинамия и др. факторы риска ТЭЛА	Болезни сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность	Болезни лёгких, атопия, отягощённая по аллергическим заболеваниям наследственность
Внешний вид и окраска кожи	Пепельный (или чугунный) цианоз.	Акроцианоз, периферические отёки.	Диффузный тёплый цианоз, гипогидратация тканей.
Кисти и стопы.	Холодные.	Чаще холодные.	Тёплые.
Положение тела.	Чаще сидя или лёжа.	Только сидя (ортопноэ)	Стоя или сидя с упором на руки.
Одышка.	Инспираторная.	Инспираторная.	Экспираторная.
Аускультация	Акцент и расщепление II тона над ЛА.	Влажные хрипы.	Выдох удлинён, свистящие хрипы.

Мокрота.	Изредка с кровью (в поздние сроки)	Обильная розовая при развитии отёка лёгких	Скудная, стекловидная, иногда жёлтая за счёт эозинофилов, отходит при улучшении состояния; спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена при микроскопии.
АД	Снижается вплоть до шока в самом начале болезни.	Бывает повышено.	Часто повышено, особенно во время приступа удушья.
Нитроглицерин	Противопоказан.	Улучшает состояние.	Не влияет на характер дыхания, бронхообструкцию и состояние.
Рентгенография грудной клетки	Выбухание лёгочного конуса, зоны олигемии, дисковидные ателектазы, фокусы уплотнения, реакция плевры.	Кардиомегалия, застой по малому кругу.	Возможна эмфизема либо без изменений.
ЭКГ	Признаки перегрузки правых отделов сердца.	Характерна для заболевания, вызвавшего острую левожелудочковую недостаточность.	Возможны признаки перегрузки правых отделов (при длительном анамнезе астмы).
Функция внешнего дыхания	Нет типичных изменений.	Нет типичных изменений.	Бронхообструкция.

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и тромбоза легочной артерии

Таблица 5. Дифференциальная диагностика ТЭЛА и тромбоза лёгочной артерии [62].

Критерии	ТЭЛА	Тромбоз лёгочной артерии
Клинический фон	ТГВ. Послеоперационный период, длительный постельный режим, гиподинамия, сердечно-сосудистая патология и др. факторы риска	Тяжёлая сердечная декомпенсация; торакальные операции. Пневмония, вызванная палочками Фридлендера, ХОБЛ, (особенно при обострении, вызванном вазотропными вирусами). Системные гранулёматозы, некротизирующие васкулиты, узелковый полиартериит, гранулёматоз Вегенера. Болезнь Бюргера – рецидивирующий прогрессирующий тромбофлебит. Рецидивирующая ТЭЛА.
Клиническое течение	Острое, рецидивирующее.	Вялое, подострое.
Одышка	Часто приступообразная	Постоянная, нарастающая.
Аускультация	При развитии инфаркта - локальные изменения в соответствующей зоне, часто шум трения плевры.	Выраженные изменения (за счёт предшествующей патологии).
Изменения на рентгенограмме.	Закономерная динамика	Стабильность зоны поражения, преимущественно изменения корня лёгкого с одной стороны.
Изменения на ЭКГ	Регрессирующая динамика острого лёгочного сердца.	Наращение перегрузки правых отделов сердца.

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и расслаивающей аневризмы аорты

В случае встречи врача с клиникой расслаивающей аневризмы аорты надо помнить, что этому заболеванию больше всех подвергнуты гипертоники

пожилого и старческого возраста, а также больные синдромом Марфана (пролапс митрального, аортального клапанов, миопия свыше 4 диоптрий, подвывихи хрусталика, гетерохромия радужки, астигматизм; паукообразные пальцы; дизрафический статус). Обращает на себя внимание длительная, очень интенсивная боль в области сердца, мигрирующая, она иррадирует в межлопаточную область, и при этом на ЭКГ отсутствуют признаки инфаркта миокарда. Появляются симптомы острого кровотечения: прогрессирующее снижение показателей гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Уточнению диагноза способствуют рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ, КТ и МРТ [52, 62].

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и «острого живота»

Подобной клинике ТЭЛА может быть картина язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки (особенно осложнённых), панкреатита, холецистита. Но хорошо собранный анамнез, выполнение рентгеноконтрастного или эндоскопического исследований при язвенной болезни, УЗИ, повышение амилазы в крови и диастазы в моче при панкреатите, прямого билирубина, ГГТП, ЩФ, воспалительные изменения клинического анализа крови – при холецистите позволяют отвергнуть ТЭЛА [62].

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и нетромботических эмболий легочной артерии

При нетромботической эмболии нет стереотипной клинической картины. Эмболия может быть вызвана разными субстанциями (септические и жировые эмболы, воздух (или другой газ), инородные тела, тальк, околоплодные воды, раковые клетки и др.) и проявляется широким спектром клинических симптомов, поэтому диагноз установить трудно. Гемодинамические нарушения при нетромботической эмболии характеризуются средней степенью тяжести (кроме жировой, воздушной эмболии и эмболии околоплодными водами). Лечение - посиндромное, зависит от вида эмболии и тяжести течения.

Септическая эмболия

Септическая эмболия в малом круге кровообращения встречается довольно редко (рис. 1, 2). Чаще всего септические эмболы формируются при эндокардите трёхстворчатого клапана (главным образом у инъекционных наркоманов), инфицировании венозных катетеров и водителей ритма, у больных с периферическим септическим тромбофлебитом или после трансплантации органов. К типичным клиническим проявлениям относятся лихорадка, кашель и кровохарканье. Обычно эффективна антибиотикотерапия, но иногда необходимо хирургическое удаление источника эмболизации [41].



Рисунок 1. Рентгенограмма грудной клетки. Септическая эмболия у 28-летнего инъекционного наркомана, страдающего ВИЧ. В повторных посевах крови рост *Nocardia*. Множество полостных образований в обоих лёгких [77].

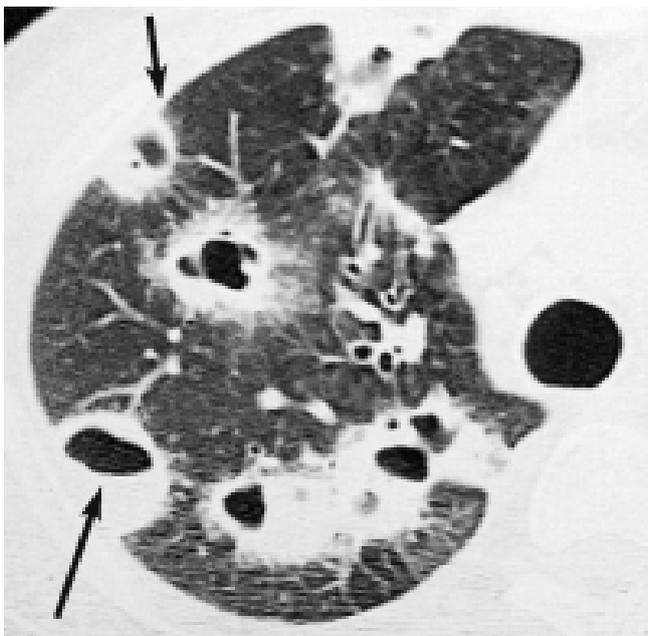


Рисунок 2. КТ грудной клетки (толщина среза 10 мм) того же больного см. рис. 1. Сосуды впадают непосредственно в абсцессы [77].

Эмболия внутрисосудистыми инородными телами

К внутрисосудистым инородным телам, которые могут попадать в легочные артерии, относятся фрагменты венозных катетеров (рис. 3) и проводников, кава-фильтры, реже – эмболизационные спирали и внутрисосудистые стенты. В легочных артериях инородные тела обнаруживают чаще, чем в правых отделах сердца и в полых венах. Обычно с помощью специальных устройств инородные тела удаётся извлечь эндоваскулярно [41].



Рисунок 3. Фрагмент рентгенограммы грудной клетки женщины 60 лет.

Эмболия катетера в лёгочную артерию. В нижней доле левого лёгкого определяется катетер (стрелка) [77].

Жировая эмболия

Среди нетромботических наиболее часто встречается жировая эмболия (поступление нейтрального жира в венозную кровь вследствие перелома крупных трубчатых костей, травматического повреждения жировой ткани, печени), приводящая к гибели большого процента больных (рис. 4). Синдром жировой эмболии проявляется комплексом дыхательных, гематологических, неврологических и кожных симптомов, а также признаками, связанными с травмой и другими хирургическими или терапевтическими заболеваниями. Распространенность этого клинического синдрома не велика, в то же время при переломах длинных трубчатых костей жировая эмболия практически неизбежна. Возможно молниеносное течение с развитием правожелудочковой недостаточности и сердечно-сосудистого коллапса. Однако чаще клиническая картина разворачивается постепенно: через 12–36 часов после травмы

появляются гипоксемия, неврологическая симптоматика, лихорадка. Могут развиваться острые психические отклонения вплоть до делирия, коматозное состояние. Остальные клинические признаки аналогичны ТЭЛА (одышка, тахикардия и т.д.). Вследствие обструкции артерий малого калибра макроагрегатами жира развивается токсический васкулит (токсическое действие жирных кислот на стенки сосудов) с вторичным тромбозом – образуются фибрин-тромбоцитарные тромбы. Рентгенологические и физикальные данные укладываются в картину респираторного дистресс-синдром взрослых. Характерны анемия, тромбоцитопения, петехиальные высыпания – часто на коже грудной клетки и рук. Жировая эмболия возникает и вследствие других причин: липосакции, инфузии жировых эмульсий и пропофола, у пациентов с жировой дистрофией печени и печёночными некрозами.

Патогенез синдрома жировой эмболии еще до конца не выяснен. Лечение неспецифическое [41, 62].

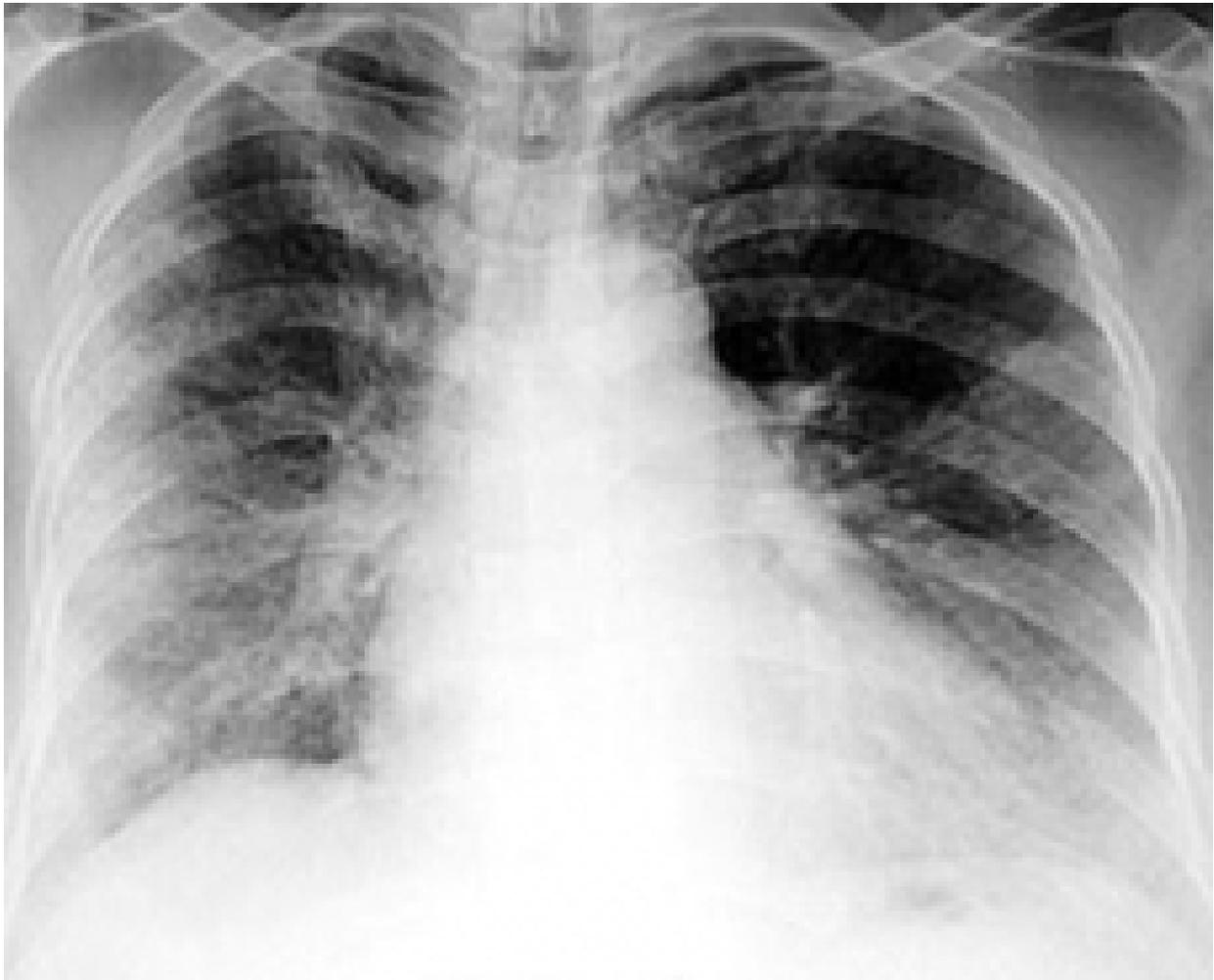


Рисунок 4. Рентгенограмма грудной клетки. Изменения на рентгенограмме связаны с жировой эмболией лёгочной артерии. С обеих сторон обширные зоны пониженной прозрачности по типу матового стекла [77].

Воздушная эмболия

Воздушная эмболия представляет собой проникновение воздуха (или экзогенных газов) из операционной раны или других ворот в венозное или артериальное сосудистое русло, приводящее к развитию системных нарушений (рис. 5). Заболеваемость и смертность вследствие воздушной эмболии напрямую зависят от скорости поступления и объёма воздуха. Для взрослого смертельный объём воздуха составляет 200–300 мл или 3–5 мл/кг при введении со скоростью 100 мл/с.

Основным звеном патогенеза воздушной эмболии является обструкция выходного тракта правого желудочка или лёгочных артериол смесью воздушных пузырьков и нитей фибрина, которые формируются в сердце. Клинически напоминает ТЭЛА остротой развития. Характерны анамнез, «шум мельничного колеса» над областью сердца, Развивается сердечно-сосудистая недостаточность. Целью лечения в таких случаях является предотвращение дальнейшего поступления воздуха, по возможности уменьшение объёма уже попавшего газа и гемодинамическая поддержка.

При подозрении на воздушную эмболию больного необходимо уложить на левый бок вниз головой – при таком положении отмечается быстрое улучшение состояния. Иногда большие пузыри воздуха удаётся аспирировать с помощью иглы. В ряде клинических случаев воздушной эмболии получен хороший эффект от гипербарической оксигенации, особенно при попадании газа в мозговые артерии [41, 62].



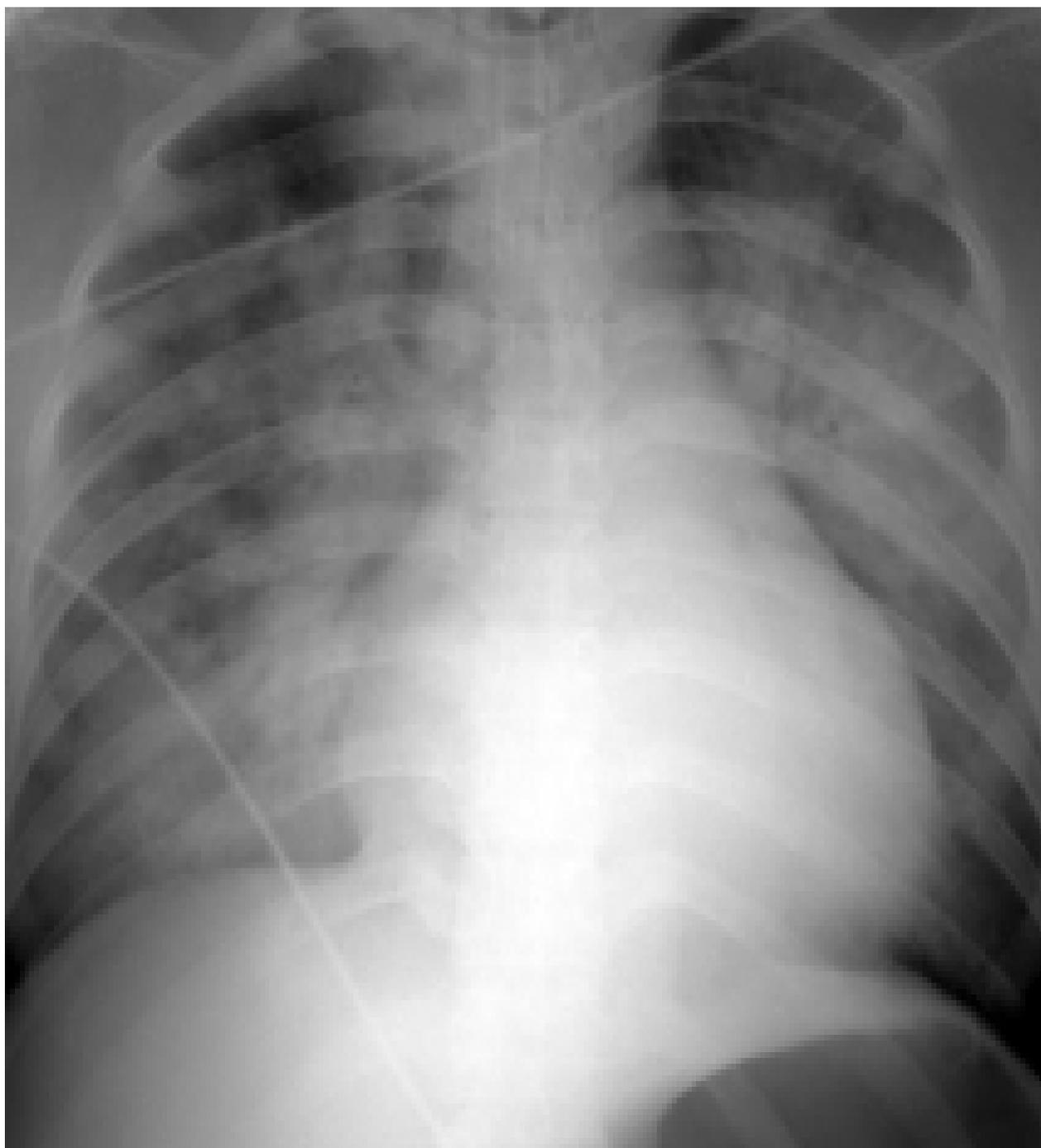
Рисунок 5. КТ грудной клетки с контрастным усилением (толщина среза 5 мм).

Случайной находкой явились два пузырька воздуха в стволе лёгочной артерии (стрелка) [77].

Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами - редкое, но крайне тяжелое осложнение беременности, встречается в одном случае на 8000–80000 беременностей (рис. 6, 7). Уровень материнской смертности и смертности плода - 80 и 40% соответственно. Клинические проявления колеблются от незначительных органных дисфункций до развития ДВС (амниотическая жидкость является мощным тромбoplastическим фактором, что ведёт к тромбозам в различных участках сосудистого русла), шока и смерти.

Это осложнение развивается вследствие попадания околоплодных вод в кровотоки через разрывы маточных вен во время физиологических родов или кесарева сечения. Внезапно появляются одышка, цианоз, развиваются отёк лёгких и шок. Патофизиология эмболии околоплодными водами многопланова и до конца не изучена. Диагноз устанавливается методом исключения, лечение симптоматическое [41, 62].



Рисунки 6 и 7. Рентгенограммы грудной клетки женщины 40 лет. Вскоре после кесарева сечения развился острый респираторный дистресс-синдром взрослых.

Рисунок 6. Рентгенография грудной клетки. Распространённая двусторонняя инфильтрация, больная интубирована (эмболия лёгочной артерии околоплодными водами) [77].



Рисунок 7. Рентгенограмма грудной клетки. Тот же случай (см. рис. 6) 3 дня спустя. Выраженность инфильтрации уменьшилась. В правой плевральной полости дренаж [77].

Эмболия тальком

Такие вещества, как тальк, крахмал и целлюлоза, используются в качестве фильтров при производстве лекарств. Некоторые из этих препаратов, предназначенных для перорального применения (амфитамины, метилфенидат, гидроморфон, декстропропоксифен) наркоманы крошат, растворяют и вводят внутривенно. Маленькие их частицы попадают в легочные сосуды, вызывают тромбоз и формирование внутрисосудистой гранулемы [41] (рис. 8, 9).

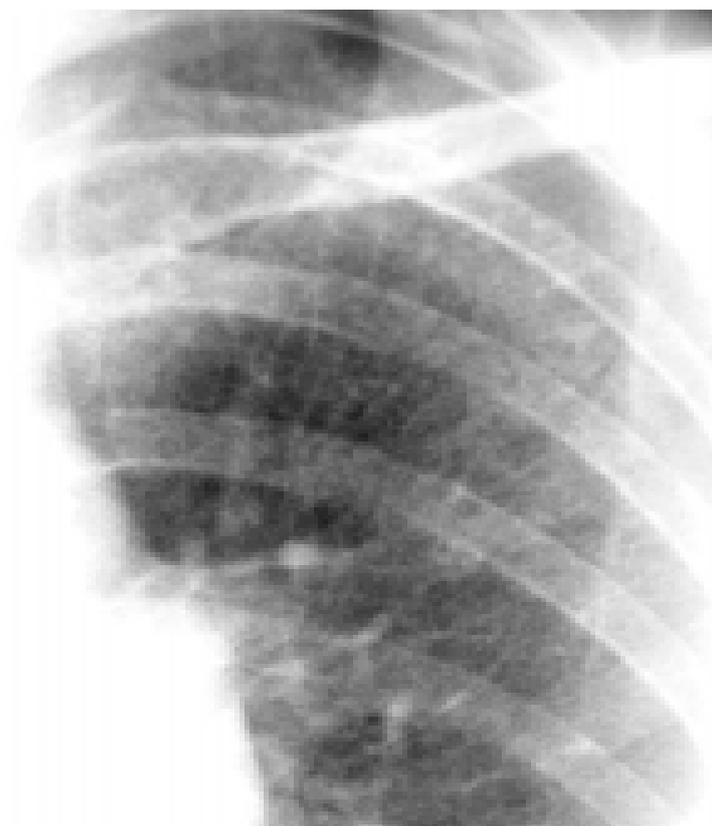


Рисунок 8. Фрагмент рентгенограммы грудной клетки. Эмболия тальком. Множественные мелкие очаги уплотнения [77].



Рисунок 9. Тот же случай (см. рис. 8). КТ грудной клетки. Множественные билатеральные очаги повышенной плотности [77].

Эмболия опухолевыми клетками

В 26% случаев при вскрытии умерших от рака встречается эмболия лёгочной артерии опухолевыми клетками, однако при жизни это состояние диагностируется очень редко (рис. 10, 11). Рентгенологически картина напоминает пневмонию, туберкулез или интерстициальные заболевания легких. Внутрисердечные опухоли-источники эмболии доступны визуализации. Чаще всего опухолевые эмболии лёгочной артерии развиваются при опухолях простаты и молочных желёз, гепатоме, раке желудка и поджелудочной железы. К сожалению, вопросы лечения данного состояния не разрабатывались, так как чаще всего диагноз устанавливают посмертно. Есть данные об успешных результатах химиотерапии [41].

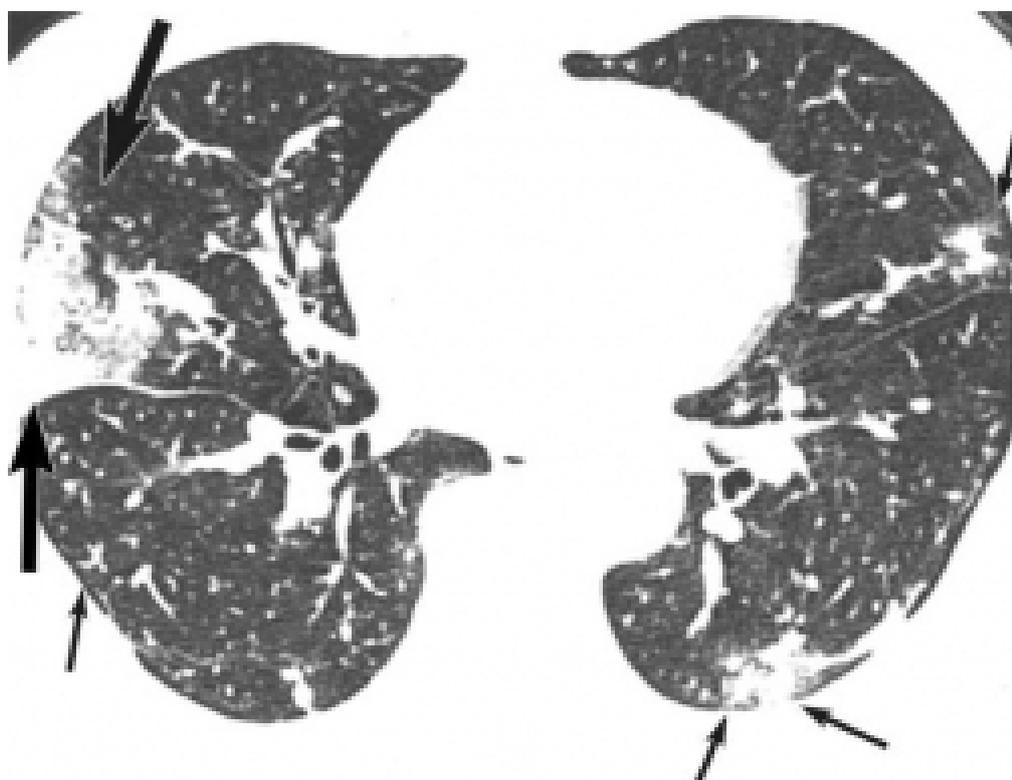


Рисунок 10. КТ грудной клетки (толщина среза 1.5 мм). Клиновидный очаг повышенной плотности, основанием обращённый к плевре (широкие стрелки) и множество мелких очагов (тонкие стрелки) [77].

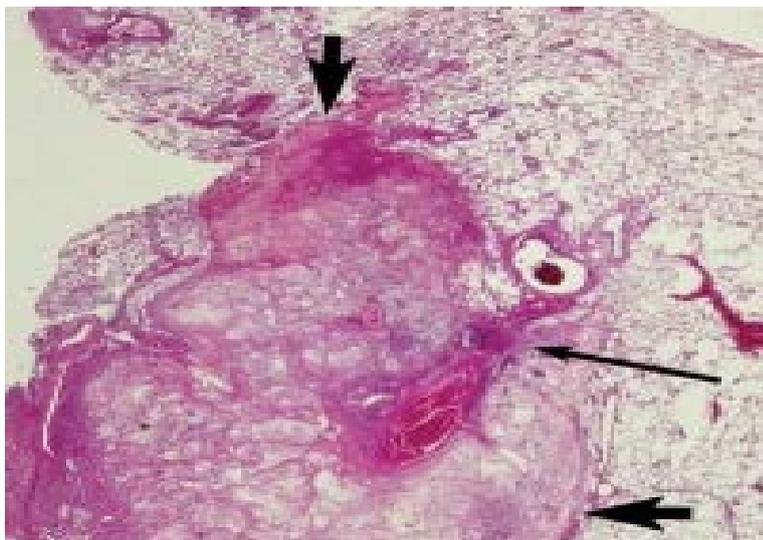


Рисунок 11. Тот же случай (см. рис. 10). Микрофотография биоптата, полученного при торакоскопии (окраска гематоксилин-эозин). Внутрисосудистые опухолевые эмболы (тонкая стрелка), окружённые инфарктированной тканью лёгкого (толстые стрелки) [77].

Редкие виды эмболии

К редким случаям нетромботической эмболии относятся: хлопковая, эхинококковая эмболии, эмболия йодированным маслом (используется при лимфангиографии, хемоземболизации при гепатоцеллюлярной карциноме), цементная эмболия (полиметилметакрилатом – используется при чрескожной вертебропластике). Для этих эмболий характерна разнообразная симптоматика [41, 77].

Лечение

Цели и задачи лечения

При подозрении на ТЭЛА всех пациентов госпитализируют в реанимационное отделение или по возможности в стационар, имеющий отделение сосудистой хирургии. Транспортировка лёжа на носилках с приподнятым головным концом, предпочтительно на реанимобиле [5]. В нескольких исследованиях обсуждалась возможность амбулаторного лечения ТЭЛА, однако ни в одном из них не проводилась рандомизация больных на группы лечения в стационаре или на дому. Надо полагать, такой подход возможен в отдельных случаях ТЭЛА низкого риска [41].

Цель лечебных мероприятий при ТЭЛА заключается в нормализации или улучшении префузии лёгких, предотвращении развития тяжёлой хронической лёгочной гипертензии.

Этого можно достичь:

- Подавлением тромбообразования.
- Активацией лизиса тромбоемболов.

- Предотвращением дальнейшего тромбообразования.
- Посиндромным лечением [62].

Схема тактических мероприятий на острый период:

1. Строгий постельный режим для предупреждения рецидива ТЭЛА [62]
2. Катетеризация центральной вены для инфузий и определения ЦВД.
3. Немедленное болюсное введение гепарина для предотвращения дальнейшего тромбообразования.
4. Ингаляция кислородно-воздушной смеси.
5. Борьба с шоком (гемодинамическая поддержка).
6. При наличии показаний проведение тромболизиса или эмболэктомии .
7. При осложнении инфаркт-пневмонией назначение антибиотикотерапии.

Задачи лечения ТЭЛА:

- Нормализация гемодинамических показателей (инфузионная терапия, введение препаратов положительного инотропного действия).
- Восстановление проходимости лёгочной артерии (тромболизис или эмболэктомия по показаниям).
- Предотвращение рецидива заболевания (вторичная профилактика ТЭЛА – борьба с модифицируемыми факторами риска, антикоагулянтная терапия, имплантация кава-фильтров) [2, 4, 25, 62].

Купирование болевого синдрома

Лечение начинают с купирования болевого синдрома.

Внутривенно:

Фентанил 1-2 мл 0.005% раствора с 1-2 мл 0.25% раствора дроперидола .
Или 0.5-1 мл 1% раствора морфина с 0.4-0.7 мл 0.1% раствора атропина .
Или другие анальгетики [62, 92].

Морфин 1% - 1 мл развести раствором 0,9% натрия хлорида до 20 мл (1 мл полученного раствора содержит 0,5 мг активного вещества) и вводить внутривенно (в/в) дробно по 4-10 мл (или 2-5 мг) каждые 5-15 мин до устранения болевого синдрома и одышки либо до появления побочных эффектов (гипотензии, угнетения дыхания, рвоты).

Нужно помнить, что наркотические анальгетики противопоказаны при острой боли в животе, судорожном синдроме, сердечной недостаточности вследствие хронических заболеваний легких.

При инфарктной пневмонии, когда боль в грудной клетке связана с дыханием, кашлем, положением тела, применяют ненаркотические анальгетики, например кеторолак в/м 30 мг (1 мл), дозу необходимо вводить не менее чем за 15 с [5].

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая правожелудочковая недостаточность, ведущая к снижению сердечного выброса, является главной причиной смерти от ТЭЛА высокого риска. Таким образом, поддерживающая терапия — необходимый компонент лечения ТЭЛА.

У больных ТЭЛА со сниженным сердечным индексом, но при нормальном АД умеренные инфузии (500 мл реополиглюкина, декстрана) могут улучшать гемодинамику. Массивная инфузионная терапия может ухудшать функцию правого желудочка как за счёт механического перерастяжения, так и через рефлекторные механизмы [41, 62].

При развитии артериальной гипотензии.

Вводят:

Дексаметазон (4-8 мг).

Реополиглюкин 400 мл со скоростью введения 20-25 мл/мин; необходима тщательная коррекция водного баланса и КОС [92].

Препараты положительного инотропного действия (допамин, добутрекс); скорость введения допамина зависит от степени депрессии сердечно-сосудистой системы и составляет от 3 до 15 мкг/кг/мин [92]. Допамин вводят только в/в капельно (на уровне скорой помощи) или через инфузомат (в стационаре). Приготовление раствора непосредственно перед инфузией при необходимости введения по «скорой помощи»: 400 мг (2 ампулы по 5 мл с содержанием допамина 40 мг/мл) допамина добавляют к 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия (образуется прозрачный и бесцветный раствор с концентрацией допамина 1600 мкг/мл). Начало терапевтического эффекта при в/в введении в течение 5 мин (скорость инфузии титруется по динамике АД; скорость 15 мкг/кг/мин для пациента с массой 70 кг при полученной концентрации раствора соответствует приблизительно 20 каплям в минуту). Капельную инфузию нельзя прекращать резко; необходимо постепенное снижение скорости введения. Противопоказания: феохромоцитома, фибрилляция желудочков. Допамин не следует смешивать с раствором натрия гидрокарбоната или другими растворами, имеющими щелочную реакцию, так как возможна инактивация вещества [5].

Если гипотония остаётся стойкой, возможно введение допамина с норадреналином (опасность аритмий!) [41, 62]. Содержимое 2 ампул (ампулы по 1 мл 0.2% раствора, следовательно, в двух ампулах содержится 4 мг норадреналина гидротартрата) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, что создаёт концентрацию норадреналина гидротартрата в полученном растворе 8 мкг/мл. Первоначальная скорость введения 0.5-1 мкг/мин методом титрования доводится до получения эффекта. Дозы 1-2 мкг/мин увеличивают сердечный выброс, выше 3 мкг/мин – оказывают вазоконстрикторное действие. При рефрактерном шоке доза может быть увеличена до 8-30 мкг/мин. Норадреналин вызывает значительное повышение периферического сосудистого сопротивления, приводит к выра-

женной ренальной и мезентериальной вазоконстрикции, снижает кровоток в кишечнике, почках и печени. Добавление малых доз дофамина (1 мкг/кг/мин) способствует сохранению почечного кровотока при введении норадреналина [92, 99].

Возможна альтернатива: вместо симпатомиметика введение ангиотензинамида [62]. В зависимости от скорости введения раствор препарата готовят в концентрации от 1 до 50 мкг в 1 мл (для медленного введения – низкие концентрации). Для приготовления концентрации 1 мкг/мл содержимое 1 флакона (1 мг) растворяют в 1000 мл растворителя (изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы), а для концентрации 50 мкг/мл – в 20 мл растворителя. Соответственно готовят промежуточные концентрации. Концентрацию раствора и скорость инфузии надо подбирать таким образом, чтобы поддерживать систолическое давление на уровне 90-100 мм рт. ст. Обычно начинают с введения препарата из расчёта 5-20 мкг/мин. В отдельных тяжёлых случаях скорость инфузии составляет 50-60 мкг/мин. Когда систолическое давление достигает 90-100 мм рт. ст., скорость инфузии уменьшают до 1-3 мкг/мин [99].

Ингаляции кислородно-воздушной смеси через назальный катетер или маску; перевод на ИВЛ при наличии показаний.

Классическими критериями перевода на ИВЛ являются $PaO_2 < 50$ мм рт. ст. при оксигенотерапии, $PaCO_2 > 60$ мм рт. ст. и pH крови < 7.3 ; при недоступности газового анализа показаниями к ИВЛ служат клинические признаки острых нарушений дыхания: выраженная одышка, цианоз, резкое тахипноэ или брадипноэ, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры грудной клетки и передней брюшной стенки в акте дыхания, патологические ритмы дыхания; перевод больного на ИВЛ показан при дыхательной недостаточности, сопровождающейся возбуждением и, тем более, комой, землистым цветом кожных покровов, повышенной потливостью или изменением величины зрачков [92].

При развитии бронхоспазма.

Ввести 10 мл 2.4% раствора аминофиллина (эуфиллина) в/в медленно. Возможна ингаляция сальбутамола 2,5 мг (1 небула) через небулайзер в течение 5-10 мин, при неудовлетворенном эффекте через 20 мин ингаляцию повторить.

Аминофиллин снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и давление в малом круге кровообращения, повышает чувствительность дыхательного центра к стимулирующему влиянию углекислого газа. Частые побочные эффекты: тахикардия, тремор, повышенная возбудимость, тошнота и/или рвота. Известны случаи гипотензии и остановки сердца после быстрого введения. Передозировка сопровождается значительным риском смерти, обусловленной главным образом развитием аритмий сердца или судорог. Допустимо введение аминофиллина только при стабильном САД > 100 мм рт.ст.,

исключении инфаркта миокарда, отсутствии эпилепсии, тяжелой артериальной гипертензии и пароксизмальной тахикардии.

Использование ингаляционных адреномиметиков (в т.ч. сальбутамола) особенно опасно на фоне электрической нестабильности миокарда [5, 62].

Согласно экспериментальным данным, массивная инфузионная терапия может ухудшать функцию правого желудочка, как за счёт механического перерастяжения, так и через рефлекторные механизмы. В то же время, в одном небольшом исследовании было продемонстрировано повышение сердечного индекса с 1.6 до 2 после инфузии 500 мл декстрана у больного ТЭЛА с нормальным АД, но со сниженным сердечным выбросом. То есть у больных ТЭЛА со сниженным сердечным индексом, но при нормальном АД умеренные инфузии могут улучшать гемодинамику.

Изопроterenол — инотропный препарат. Он обладает также вазодилатирующим эффектом на сосуды лёгких, однако это преимущество нивелируется периферической вазодилатацией — падение АД ухудшает кровоснабжение правого желудочка, приводя к его ишемии.

Норадреналин теоретически напрямую оказывает положительный инотропный эффект на правый желудочек. Повышая АД за счёт стимуляции периферических альфа-адренорецепторов, он также должен улучшать кровоснабжение правого желудочка. Клинических исследований по применению норадреналина при ТЭЛА не проводилось. По-видимому, его использование должно ограничиваться больными с артериальной гипотонией.

На небольшой группе больных ТЭЛА, нуждавшихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, добутамин повышал сердечный выброс, улучшал оксигенацию тканей при постоянном артериальном напряжении кислорода. В другом исследовании на 10 пациентах инфузия добутамина в умеренных дозах приводила к увеличению сердечного индекса на 35% без значимых изменений ЧСС, системного и лёгочного АД. Соответственно, применение добутамина и/или допамина может быть целесообразным у больных ТЭЛА при сниженном сердечном индексе с нормальным АД. Не следует, однако, забывать, что повышение сердечного индекса более физиологических значений может усугублять вентиляционно-перфузионные несоответствия за счёт дальнейшего перераспределения кровотока с окклюзированных на проходимые сосуды. Адреналин сочетает в себе преимущества норадреналина и добутамина, не расширяя системные сосуды. При шоке у больных ТЭЛА применение адреналина может давать очень неплохие результаты.

Вазодилататоры снижают сопротивление и давление в лёгочной артерии в экспериментах на животных и, в меньшей степени, у больных ТЭЛА. Главная проблема этих препаратов — отсутствие специфичности в отношении лёгочного сосудистого русла при системном (внутривенном) введении. Один из путей преодоления этого ограничения — ингаляционное назначение препаратов. Согласно данным небольших исследований, ингаляции оксида азота позволяют улучшить гемодинамику и газообмен у больных ТЭЛА.

Имеются данные относительно применения ингаляций аэрозоля простаглицина при связанной с ТЭЛА лёгочной гипертензии.

Предварительные результаты экспериментальных исследований показывают, что левосимендан может улучшать функционирование правого желудочка за счёт улучшения его сократительной способности и лёгочной вазодилатации.

Возрастает интерес к применению при ТЭЛА антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. В экспериментах показано, что анатагонисты эндотелина при массивной ТЭЛА существенно снижают выраженность лёгочной гипертензии. Аналогичными свойствами обладает силденафил.

При ТЭЛА нередки гипоксемия и гипокапния, обычно умеренно выраженные. Открытое овальное окно может усугублять гипоксемию за счёт право-левого шунта. Обычно преодолеть гипоксемию удаётся с помощью оксигенотерапии, ИВЛ требуется редко. Потребность в кислороде можно уменьшить, купируя лихорадку и возбуждение, а также переходя на ИВЛ при существенном увеличении работы дыхания. При переводе на ИВЛ следует избегать отрицательного влияния его на внутригрудную гемодинамику — повышение внутригрудного давления может уменьшать венозный возврат и усугублять правожелудочковую недостаточность у больных с массивной ТЭЛА. Поэтому положительное давление на выдохе следует использовать с осторожностью. Для поддержания в дыхательных путях давления плато в конце вдоха ниже 30 см вод. ст. необходимо использовать небольшой дыхательный объём (приблизительно 6 мл/кг безжировой массы тела) [41].

Тромболизис

Тромболитическая терапия является методом лечения первой линии у больных с кардиогенным шоком и постоянной артериальной гипотензией, то есть у больных ТЭЛА высокого риска. При этом количество абсолютных противопоказаний весьма ограничено. Так, противопоказания к тромболизису, которые считаются абсолютными при инфаркте миокарда (например, оперативные вмешательства в течение 3-х последних недель или желудочно-кишечное кровотечение давностью менее месяца), для больных жизнеугрожающей ТЭЛА рассматриваются как относительные [41].

Абсолютных противопоказаний к проведению тромболитической терапии только два: сильное внутреннее кровотечение или недавнее спонтанное внутричерепное кровотечение [52].

Рутинное использование тромболитиков в группе больных невысокого риска нецелесообразно, но может применяться в отдельных случаях у больных ТЭЛА среднего риска (то есть при наличии признаков дисфункции правого желудочка и/или маркеров повреждения миокарда) при взвешенной оценке риска кровотечений. В настоящее время проводятся исследования, призванные уточнить подход к тромболитической терапии в этой группе па-

циентов. Больным ТЭЛА низкого риска тромболитическая терапия не показана.

Тромболитики (стрептокиназа или урокиназа или рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) вводятся внутривенно. Способ введения через катетер в лёгочную артерию не имеет преимуществ.

Наиболее явный эффект наблюдается при начале лечения в течение 48 часов с момента проявления симптомов, однако можно проводить тромболизис пациентам, у которых наличие симптомов отмечалось в течение 6–14 дней.

В таблице 6 приведены разрешённые к применению режимы тромболитической терапии стрептокиназой, урокиназой и рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (альтеплазой).

Гепарин не следует вводить одновременно со стрептокиназой или урокиназой, однако при инфузии альтеплазы такое сочетание возможно.

Лечение тромболитиками сопряжено с высоким риском кровотечений, особенно при наличии сопутствующих предрасполагающих заболеваний. По обобщённым данным ряда рандомизированных исследований, частота больших кровотечений – внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений – составляет 13% и 1,8%. При использовании неинвазивных методов диагностики ТЭЛА частота тромболитик-ассоциированных кровотечений снижается. По-видимому, именно с этим связано снижение частоты данного осложнения по результатам исследований за последние 10 лет [11, 13, 41, 54].

Таблица 6. Утвержденные режимы тромболитической терапии ТЭЛА [41].

Препарат	Режим введения
Стрептокиназа	250 тыс. ЕД в качестве нагрузочной дозы в течение 30 минут с последующим введением ее со скоростью 100 тыс. ЕД/ч в течение 12–24 часов. Режим быстрого введения: 1,5 млн ЕД в течение 2 часов.
Урокиназа	4400 ЕД/кг в качестве нагрузочной дозы в течение 10 минут с последующим введением 4400 ЕД/кг в час в течение 12–24 часов. Режим быстрого введения: 3 млн ЕД в течение 2 часов.
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена	100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза — 50 мг).

В ряде рандомизированных исследований показано, что тромболитическая терапия способствует быстрому разрешению тромбоэмболической обструкции и существенно улучшает гемодинамические показатели. Через 72 часа после введения стрептокиназы отмечалось повышение сердечного индекса на 80% и 40% снижение давления в лёгочной артерии. В крупном исследовании (Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2) в конце двухча-

сового введения 100 мг рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) на серии ангиограмм отмечалось уменьшение обструкции сосудов на 12% (в группе монотерапии гепарином за тот же период времени изменений не было). Одновременно на 30% снижалось среднее давление в лёгочной артерии и на 15% возрастал сердечный индекс. В одном из крупнейших исследований продемонстрировано существенное уменьшение площади правого желудочка в конце диастолы через 3 часа после введения rtPA.

Что касается сравнения разных тромболитиков, то в исследовании USPET инфузии стрептокиназы или урокиназы в течение 12-24 часов были равноэффективны. Введение 100 мг rtPA в течение 2 часов значительно быстрее улучшало гемодинамику и ангиографическую картину по сравнению с действием урокиназы, которую вводили со скоростью 4400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 часов, хотя по окончании инфузии урокиназы разница нивелировалась. Точно так же введение rtPA в течение 2 часов значительно лучше влияет на состояние пациента, чем введение стрептокиназы в течение 12 часов (100 тыс. МЕ/ч), однако не отмечалось никакой разницы при введении стрептокиназы в течение 2 часов. В двух исследованиях сравнивалось действие двух режимов введения rtPA: 100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг за 15 минут. Наблюдались незначительные расхождения в результатах, и частота кровотечений была немного выше в первом случае.

Эффект при прямом введении rtPA с помощью катетера в легочную артерию (уменьшенная доза) значительно не отличался от такового при системном внутривенном введении. Введение тромболитиков непосредственно в лёгочную артерию применять не рекомендуется, так как он повышает риск кровотечения в месте прокола.

Неплохие результаты получены также при введении ретеплазы (две инфузии по 10 ЕД в течение 30 минут каждая). Имеются предварительные данные об эффективности тенектеплазы при острой ТЭЛА.

Согласно полученным клиническим данным и данным ЭхоКГ, в течение первых 36 часов приблизительно 92% пациентов чувствительны к проведению тромболиза. Наиболее явный эффект наблюдается при начале лечения в течение 48 часов с момента проявления симптомов, однако можно проводить тромболитическую терапию пациентам, у которых наличие симптомов отмечалось в течение 6–14 дней.

Несмотря на быстрое наступление эффекта, преимущество лечения тромболитиками перед монотерапией гепарином сохраняется только в течение нескольких дней. Спустя неделю ни выраженность обструкции лёгочной артерии, ни степень разрешения правожелудочковой недостаточности при указанных схемах лечения не отличались. Однако лизис тромбоза сохраняет жизнь больным ТЭЛА с развитием гипотонии и шока (ТЭЛА высокого риска).

На самом деле оценить общий эффект тромболиза на исходы ТЭЛА достаточно сложно. За единственным исключением, в дизайне исследований по оценке эффективности тромболитиков не брались в расчёт клинические

конечные точки. При оценке соотношения риск кровотечения/возможная польза от применения тромболитиков необходимо помнить о прогнозе и естественном течении ТЭЛА высокого, среднего и низкого риска. Так, противопоказания к тромболитизису, которые считаются абсолютными при инфаркте миокарда (например, оперативные вмешательства в течение 3-х последних недель или желудочно-кишечное кровотечение давностью менее месяца), для больных жизнеугрожающей ТЭЛА рассматриваются как относительные (табл. 24, 25).

Эмболэктомия из легочных артерий

Первая успешная эмболэктомия из лёгочных артерий была выполнена в 1924 году, за несколько десятилетий до появления медикаментозных методов лечения.

Считается, что эмболэктомия показана больным ТЭЛА:

- Которые нуждаются в сердечно-легочной реанимации.
- При наличии противопоказаний к тромболитизису, неэффективности тромболитизиса.
- Больным с открытым овальным окном и внутрисердечным тромбозом.

Есть сообщения о проведении эмболэктомии у больных без гипотензии. В критических случаях выиграть время для диагностики и в ожидании хирургического лечения могут помочь методы поддержки сердечно-лёгочной деятельности: аппараты для вспомогательного кровообращения и экстракорпоральная мембранная оксигенация.

В случаях острой ТЭЛА, когда в анамнезе имеются указания на длительную одышку и лёгочную гипертензию, нужно думать о хронической посттромбоэмболической лёгочной гипертензии. Этим больным выполнение эмболэктомии не показано, они нуждаются в проведении эндартериэктомии из лёгочной артерии [41].

В кардиохирургических центрах эмболэктомия из лёгочной артерии не представляет сложностей. После быстрой индукции наркоза выполняется срединная стернотомия, и налаживается искусственное кровообращение в условиях нормотермии. Если нет внутрисердечных тромбов и открытого овального окна, то пережатия аорты и кардиopleгии следует избегать. Обычно эмболэктомию удаётся выполнить с помощью тупых инструментов через два разреза – главного ствола лёгочной артерии и правой лёгочной артерии. Необходимость в продолжении искусственного кровообращения может сохраняться до восстановления функции правого желудочка. При проведении эмболэктомии после тромболитизиса в периоперационном периоде повышен риск кровотечения. Однако выполненный тромболитизис не является противопоказанием к эмболэктомии. Однозначного мнения относительно периоперационной установки кава-фильтров (в нижнюю полую вену) нет.

До недавнего времени результаты эмболэктомии из лёгочной артерии нельзя было назвать удовлетворительными – ранняя послеоперационная ле-

тельность была высокой. С расширением показаний (операции стали выполняться больным с дисфункцией правого желудочка без признаков шока, т.е. больным ТЭЛА среднего риска) ранняя летальность снизилась до 6-8%.

Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация

У больных ТЭЛА высокого риска катетерную эмболэктомию и фрагментацию тромба в проксимальных отделах легочной артерии можно использовать как альтернативный хирургическому вмешательству метод лечения при наличии абсолютных противопоказаний к проведению тромболизиса или неэффективности последнего.

Чрескожное вмешательство для открытия частично закрытого легочного ствола или основных ветвей легочной артерии в некоторых критических ситуациях у пациентов с ТЭЛА может спасти положение. Несмотря на то, что информация о данной технике ограничена, чрескожную катетерную эмболэктомию можно использовать как альтернативу тромболизису при наличии абсолютных противопоказаний к нему, как дополнительный метод лечения, если тромболизис не улучшил гемодинамику, или как альтернативу хирургическому лечению, если невозможно осуществить немедленный доступ.

Всасывающий эмболэктомический катетер Гринфилда был создан в 1969 году. Он остается единственным прибором, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Для фрагментации и измельчения тромбов применяют также сердечные катетеры или специально сконструированные катетеры с ротационными или режущими приспособлениями. При использовании современных инструментов отмечаются положительные результаты, однако клинические исследования данного метода лечения не проводились.

Некоторые инструменты вводятся в легочные артерии с помощью катетера диаметром 6–11 F по шкале Шаррьера ($1F = 1/3$ мм), что требует определенной ловкости, особенно если нужно попасть в правую легочную артерию. Катетеры можно использовать для фрагментации тромбов только в магистральных сосудах: в лёгочном стволе, правой и левой главных лёгочных артериях. Введение катетера в более мелкие ветви чревато их повреждением и перфорацией при малой эффективности.

При успешной фрагментации тромбоэмбола весьма скромные положительные сдвиги на ангиограмме могут проявляться разительным улучшением гемодинамики. Как только отмечаются положительные гемодинамические сдвиги, манипуляцию следует прекратить, невзирая на ангиографические данные.

К осложнениям чрескожных манипуляций относятся: повреждения в месте прокола (обычно доступ осуществляется через бедренную вену), перфорация структур сердца, тампонада и аллергические реакции на контрастное вещество. Кровоток в подвздошных и нижней полых венах можно оце-

нить с помощью ангиографии, эмболия оставшимися тромбами встречается редко [29, 41].

Антикоагулянтная терапия

Необходимость в назначении больным ТЭЛА антикоагулянтов не вызывает сомнений с 1960-х годов, когда было показано, что введение нефракционированного гепарина (НФГ) улучшает прогноз. Антикоагулянтную терапию (нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином или фондапаринуксом) следует начинать незамедлительно у пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА или при высокой клинической вероятности диагноза (до завершения всех диагностических процедур). Цель такого лечения - предотвращение летальных исходов и рецидивирования при допустимом риске геморрагических осложнений.

Быстрое наступление эффекта обеспечивает только парентеральное введение антикоагулянтов: в/в – для нефракционированного гепарина, п/к – для низкомолекулярного гепарина (НМГ) и фондапаринукса.

Предпочтение нефракционированному гепарину (НФГ) следует отдавать у больных с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин), так как почки не участвуют в выведении НФГ, а также при высоком риске кровотечений (антикоагулянтный эффект НФГ быстро обратим). Не рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов больным ТЭЛА высокого риска с нестабильной гемодинамикой, так как эта группа пациентов не принимала участия в рандомизированных исследованиях безопасности и эффективности данных препаратов. Во всех остальных случаях острой ТЭЛА нефракционированный гепарин можно заменить на НМГ или фондапаринукс в соответствующей массе тела дозировке без мониторинга выраженности гипокоагуляции.

При назначении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина следует постоянно контролировать количество тромбоцитов в связи с риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Лечение НФГ, НМГ или фондапаринуксом должно продолжаться не менее 5 суток. Согласно данным двух рандомизированных исследований эффективность 5-7 дневного курса терапии НФГ не отличается от 10-14-дневного.

Лечение венозного тромбоза (ВТЭ) требует длительной антикоагулянтной терапии.

Обычно по завершении курса прямых антикоагулянтов лечение продолжают пероральными антагонистами витамина К (АВК). Согласно данным рандомизированного исследования, частота рецидивов ВТЭ при исходной монотерапии АВК в 3-4 раза превышает аналогичный показатель в группе сочетанного лечения (АВК + гепарин). Антагонисты витамина К (АВК) необходимо назначать как можно раньше, желательно – в тот же день, что гепарин или фондапаринукс. Если на протяжении двух последовательных

дней значение МНО находится в пределах 2.0-3.0, парентеральное введение антикоагулянтов следует прекратить [6, 7, 32, 41].

Лечение нефракционированным гепарином

При лечении нефракционированным гепарином режим дозирования по массе тела (80 ЕД/кг в/в струйно с последующей инфузией со скоростью 18 ЕД/кг/час) предпочтительнее режима болюсных инъекций в фиксированных дозировках. Дозировка НФГ регулируется по значению АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени).

Цель лечения – быстрое достижение удлинения АЧТВ до уровня, в 1.5-2.5 раза превышающего норматив конкретной лаборатории.

Разработаны специальные алгоритмы-номограммы лечения НФГ (табл. 7). Первый раз АЧТВ следует определить через 4-6 часов после начала гепаринотерапии. В зависимости от результата производится коррекция скорости инфузии. Затем анализ на АЧТВ повторяют каждые 3 часа. Если в двух последовательных измерениях АЧТВ находится в «терапевтических» пределах, последующие определения можно выполнять 1 раз в сутки.

Таблица 7. Алгоритм-номограмма коррекции дозы в/в введения НФГ в зависимости от уровня АЧТВ [41].

АЧТВ в секундах (и по отношению к верхней границе нормы в конкретной лаборатории)	Коррекция дозы
<35с (<1.2 верхней границы нормы)	Струйно ввести 80 Ед/кг и увеличить скорость постоянной инфузии на 4 Ед/кг/час
35-45 с (1,2-1,5)	Струйно ввести 40 Ед/кг и увеличить скорость постоянной инфузии на 2 Ед/кг/час
46-70 с (1.5-2.3)	Без изменений
71-90 с (2.3-3)	Уменьшить скорость постоянной инфузии на 2 Ед/кг/час
>90 с (>3 верхних границ нормы)	Прекратить введение на 1 час, затем продолжить инфузию, уменьшив скорость на 3 Ед/кг/час

Нужно отметить, что АЧТВ не является идеальным маркером степени антикоагулянтного действия гепарина. Поэтому нет необходимости повышать скорость инфузии более 1667 Ед/час (что соответствует 40 тыс. Ед/сутки), так как при этой дозе создаётся плазменная концентрация гепарина не менее 0,35 МЕ/мл (измеряется как анти-фактор Ха активность), даже если АЧТВ ниже терапевтического значения [41].

Лечение низкомолекулярными гепаринами или фондапаринуксом

В таблице 8 перечислены низкомолекулярные гепарины, одобренные для применения при острой форме ТЭЛА. Другие препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ), разрешённые для лечения ТГВ, также иногда используются и при ТЭЛА.

Низкомолекулярные гепарины мало влияют на АЧТВ, их антикоагулянтная активность оценивается по анти-фактор Ха активности плазмы. Однако обычно контроль терапии не требуется. Мониторинг анти-фактор Ха активности плазмы показан только больным с тяжёлой почечной недостаточностью, беременным женщинам [41, 93] и при выраженном ожирении (масса тела более 150 кг, индекс массы тела более 50 кг/м²) [93]. Измерения проводятся через 4 часа после утреннего введения препарата на пике его действия. Целевой уровень анти-фактор Ха активности плазмы составляет 0.6-1 МЕ/мл при введении НМГ дважды в день и 1-2 МЕ/мл – при однократном введении, хотя жёстких рекомендаций на этот счёт нет.

Достойную альтернативу НМГ представляет фондапаринукс (селективный ингибитор фактора Ха). Он вводится подкожно 1 раз в сутки (период полураспада 15-20 часов; табл. 28). Частота рецидивов ВТЭ и геморрагических осложнений при лечении фондапаринуксом (фиксированная доза с расчетом по массе тела) сопоставима с аналогичными показателями в группе терапии НФГ внутривенно. В связи с тем, что не было зафиксировано ни одного случая тромбоцитопении, спровоцированной фондапаринуксом, при лечении им нет необходимости в контроле числа тромбоцитов. Введение фондапаринукса противопоказано при тяжёлой почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 20 мл/мин [41].

Таблица 8. Режимы п/к введения НМГ и фондапаринукса при ТЭЛА [41].

Препарат	Доза	Кратность введения
Эноксапарин	1 мг/кг	Каждые 12 часов
	или 1.5 мг/кг а	Один раз в сутки а
Тинзапарин	175 Ед/кг	Один раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела <50 кг)	Один раз в сутки
	7.5 мг (при массе тела 50-100 кг)	
	10 мг (при массе тела >100 кг)	
При ТЭЛА или ТГВ у онкологических больных разрешено длительное применение дальтепарина п/к в дозе 200 Ед/кг (для получения более подробной информации см. аннотацию к препарату). а Режим введения эноксапарина 1 раз в сутки в дозе 1.5 мг/кг разрешён для лечения госпитализированных пациентов в США, а также в некоторых (но не во всех) европейских странах.		

Подключение к терапии непрямых антикоагулянтов (АВК)

Антагонисты витамина К (АВК) необходимо назначать как можно раньше, желательно – в тот же день, что гепарин или фондапаринукс. Стартовая доза варфарина не должна превышать 5.0-7.5 мг. Дальнейшая коррекция дозы направлена на поддержание целевого уровня МНО 2.5 (в пределах 2.0-3.0). Продолжительность такого лечения определяется подходами ко вторичной профилактике ТЭЛА .

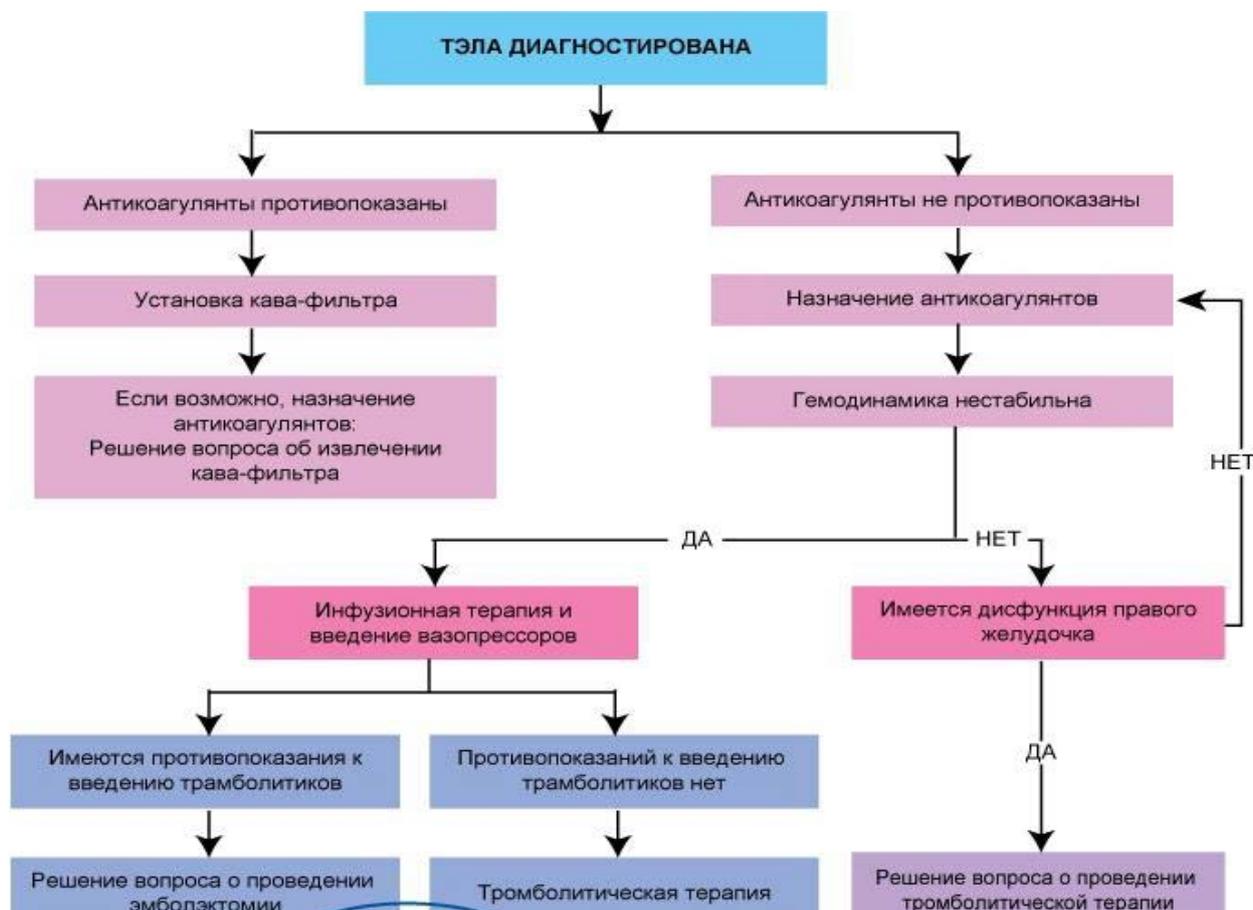
Перспективы

В настоящее время испытываются быстро действующие пероральные антикоагулянты (в частности, ингибиторы факторов Ха и Па), которые не требуют контроля терапии. В будущем они могут заменить парентеральные препараты при лечении ВТЭ [41].

Алгоритм лечения ТЭЛА

На рисунке 12 приведён алгоритм лечебных мероприятий в остром периоде ТЭЛА [22]. Тактика лечения отличается в зависимости от стратификации риска.

Рисунок 66. Алгоритм лечебных мероприятий в остром периоде ТЭЛА [22].



Алгоритм лечения при ТЭЛА высокого риска

При ТЭЛА у пациентов в шоковом состоянии или с артериальной гипотензией (что соответствует используемому ранее понятию «клинически массивная ТЭЛА») риск летального исхода очень высок, особенно в первые часы после поступления. Фондапаринукс и низкомолекулярный гепарин (НМГ) в этой группе больных не испытывались, поэтому в качестве первого антикоагулянта следует выбрать нефракционированный гепарин (НФГ) (внутривенное введение).

В ряде испытаний показано, что у больных ТЭЛА высокого риска тромболитическая терапия существенно снижает смертность и частоту рецидивов ТЭЛА. Поэтому тромболитическая терапия показана всем больным этой категории, если нет абсолютных противопоказаний. Имеются данные о том, что тромболитическая терапия может представлять безопасную и эффективную альтернативу хирургическому вмешательству при флотирующих тромбах в правых отделах сердца.

У пациентов с абсолютными противопоказаниями к проведению тромболитической терапии, а также если последний не дал улучшения гемодинамики, манипуляцией выбора является эмболэктомия. Если ее в данный момент нельзя осуществить, проводят катетерную эмболэктомию или фрагментацию тромба.

Алгоритм лечения при ТЭЛА невысокого риска

У больных с нормальным АД при ТЭЛА невысокого риска краткосрочный прогноз благоприятен. В отсутствие тяжелой почечной недостаточности антикоагулянтами выбора будут НМГ или фондапаринукс (вводятся подкожно в соответствующих массе тела дозировках, не требуют контроля степени гипокоагуляции). Согласно данным 6 исследований, в этой группе больных проведение тромболитической терапии не дает клинических преимуществ.

К группе ТЭЛА среднего риска относятся больные со стабильной гемодинамикой, но с признаками развития дисфункции правого желудочка и/или повреждения миокарда. Согласно имеющимся данным, в известном проценте таких случаев польза от проведения тромболитической терапии может превышать риск. В настоящее время проводится крупное исследование, результаты которого разрешат имеющиеся противоречия относительно стратегии лечения этой категории больных.

Диагноз ТЭЛА низкого риска устанавливают при отсутствии не только шока и гипотонии, но и признаков дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда. Такой вариант ТЭЛА не требует длительной госпитализации: больных можно довольно быстро выписать, если на дому будут обеспечены надлежащий уход и антикоагулянтная терапия. Разумеется, подобное решение должно приниматься с учетом риска кровотечений и всего комплекса факторов в каждом конкретном случае [41].

Резюме рекомендаций ЕОК (2008) по лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с указанием класса рекомендаций и уровневой доказательности для каждого положения

В таблице 9 приводится резюме основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций ЕОК по лечению ТЭЛА в остром периоде с указанием класса рекомендаций и уровневой доказательности для каждого положения [41].

Таблица 9. Рекомендации ЕОК по диагностике ТЭЛА (2008) с указанием класса рекомендаций и уровневой доказательности [41].

Рекомендации по лечению ТЭЛА в остром периоде	Класс а	Уровень b
ТЭЛА высокого риска		
Немедленно начать антикоагулянтную терапию НФГ	I	A
Коррекция системной гипотонии для предотвращения прогрессирования правожелудочковой недостаточности и смерти	I	C
Вазопрессоры показаны при артериальной гипотонии	I	C
Добутамин и допамин можно назначать больным с низким сердечным выбросом при нормальном АД	IIa	B
Массивная нагрузка жидкостью не рекомендуется	III	B
При гипоксемии показана кислородотерапия	I	C
При кардиогенном шоке и/или постоянной артериальной гипотонии должны назначаться тромболитики	I	A
Хирургическая эмболэктомия из лёгочной артерии – рекомендуемая альтернатива тромболизису в случаях, когда последний неэффективен или имеются абсолютные противопоказания к его проведению	I	C
Если тромбоэмболы расположены в магистральных лёгочных артериях (лёгочный ствол и его главные ветви), при неэффективности тромболизиса или наличии абсолютных противопоказаний к его проведению альтернативой хирургической эмболэктомии являются катетерная эмболэктомия и фрагментация	IIb	C
ТЭЛА невысокого риска		

Даже при продолжающемся диагностическом поиске больным с клинически высокой и промежуточной вероятностью диагноза ТЭЛА следует немедленно назначить антикоагулянты	I	C
В большинстве случаев лечение рекомендуется начинать с НМГ или фондапаринукса	I	A
Больным тяжёлой почечной недостаточностью или при высоком риске кровотечений следует назначить НФГ внутривенно под контролем АЧТВ (целевой уровень 1.5-2.5 верхние границы нормы в данной лаборатории)	I	C
Введение НФГ, НМГ или фондапаринукса должно продолжаться не менее 5 дней. Полностью заменить их на АВК можно только после достижения и удержания целевых значений МНО на протяжении двух последовательных дней	I	A
Рутинное применение тромболитика у больных невысокого риска не рекомендуется. Однако в некоторых случаях ТЭЛА среднего риска введение тромболитиков может обсуждаться	IIb	B
Тромболитис не следует проводить больным ТЭЛА низкого риска	III	B
а Класс рекомендаций б Уровень доказательности		

Профилактика

Вторичная профилактика венозного тромбоемболизма (длительная антикоагулянтная терапия, установка кава-фильтра).

Вторичная профилактика ТЭЛА осуществляется при развившемся флелотромбозе или легочной эмболии. Она является неотъемлемым компонентом лечения ТЭЛА, так как часто больные погибают от рецидива заболевания [33]. В большинстве случаев с этой целью назначают антагонисты витамина К (АВК). Безопасной и эффективной альтернативой им у онкологических больных могут служить низкомолекулярные гепарины (НМГ). Дозу антагонистов витамина К (АВК) подбирают так, чтобы МНО поддерживалось в пределах 2.0-3.0.

На основании ряда исследований сделаны следующие выводы:

- При ВТЭ продолжительность антикоагулянтной терапии не должна ограничиваться 4–6 неделями.
- Риск рецидивов по завершении антикоагулянтной терапии, проводимой в течение 6 или 12 месяцев, такой же, как при 3-месячном курсе.

- При неопределённо долгом лечении антикоагулянтами риск рецидивов ВТЭ снижается на 90%, однако такое преимущество сопровождается повышением риска больших кровотечений.

Кроме риска рецидива при определении длительности антикоагулянтной терапии следует также учитывать и риск развития кровотечений. К факторам риска больших кровотечений относятся:

- Пожилой возраст (особенно старше 75 лет).
- Предшествующие желудочно-кишечные кровотечения.
- Инсульт в анамнезе, не связанный с эмболией в сосуды головного мозга.
- Хронические заболевания печени или почек.
- Одновременное лечение антиагрегантами (избегать, если отказ от антикоагулянтов не повлечёт за собой высокий риск осложнений; например, после стентирования коронарных артерий отменять антиагреганты нельзя).
- Тяжелые острые или хронические заболевания.
- Неадекватная степень гипокоагуляции.
- Невозможность обеспечения надлежащего мониторинга антикоагулянтной терапии.

Антагонисты витамина К эффективно предотвращают повторные эпизоды ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после его прекращения. Продолжительность антикоагулянтной терапии для каждого пациента определяется соотношением между риском рецидивов при прекращении лечения и риском развития кровотечений при его продолжении. Лечение антагонистами витамина К требует постоянного контроля МНО, что связано с определенными неудобствами.

Для длительного лечения ТЭЛА в идеале необходимы пероральные антикоагулянты, прием которых не требует контроля и подбора доз. В настоящее время проходят испытание селективный ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха — ривароксабан и апиксабан [41].

В качестве средств вторичной профилактики могут применяться и механические методы. В Кокрановском обзоре 2004 года указано, что использование компрессионных чулок значительно снижает распространенность постфлебитического синдрома у больных с тромбозом проксимальных глубоких вен через 2 года после эпизода.

Вторичная профилактика ТЭЛА у онкологических больных

У больных раком частота рецидивов ВТЭ в течение года после первого эпизода составляет 20%. Среди факторов риска развития рецидивов рак находится на первом месте. Поэтому первый эпизод ТЭЛА у пациентов с онкологическими заболеваниями является показанием к проведению антикоагулянтной терапии неограниченной продолжительности. В рандомизированном исследовании пациентам с тромбозом глубоких вен и раком назначали

низкомолекулярный гепарин (дальтепарин) в дозе 200 ЕД/кг один раз в сутки в течение 4–6 недель с последующим ежедневным введением 75% стартовой дозы в течение 6 месяцев. Такой подход к профилактике рецидивов дал лучшие результаты, чем длительный приём варфарина. Таким образом, после перенесённого эпизода ВТЭ больным злокачественными новообразованиями рекомендуется терапия НМГ в течение 6 месяцев с последующим продолжением или переходом на АВК до тех пор, пока не вылечено онкологическое заболевание.

Вторичная профилактика ТЭЛА при наличии устранимых факторов риска

В исследовании пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, вызванной устранимыми факторами риска, частота рецидивов после прекращения лечения составила 2,5%, у больных с идиопатической ТЭЛА – 4,5%. Такие же результаты были получены при исследовании пациентов с тромбозом глубоких вен. К устранимым факторам риска венозного тромбоемболизма относятся хирургические вмешательства, травмы, прием эстрогенов и беременность. При ТЭЛА, связанной с преходящими факторами риска, лечение антагонистами витамина К следует продолжать не менее 3 месяцев (в случаях тромбоза дистальных притоков глубоких вен возможна меньшая продолжительность). Не рекомендуется применять антагонисты витамина К более 3 месяцев, если фактор риска устранен.

Вторичная профилактика идиопатической и первичной ТЭЛА

У пациентов с идиопатической ТЭЛА стратификация риска остается неопределенной. К факторам высокого риска рецидива ВТЭ (относительный риск 1.5–2.0) относятся:

- Один или более эпизодов ВТЭ в анамнезе.
- Антифосфолипидный синдром.
- Наследственные тромбофилии.
- Мужской пол.
- Остаточный тромбоз в проксимальных венах.

Дополнительным фактором риска рецидивирования ВТЭ у больных ТЭЛА является сохраняющаяся дисфункция правого желудочка по данным ЭХО-КГ при выписке из стационара. С другой стороны, отрицательный результат анализа по определению уровня D-димера через месяц после отмены АВК является благоприятным фактором (относительный риск рецидива 0,4) [41].

О наследственных тромбофилиях должен знать каждый врач.

К настоящему времени описаны дефект антитромбина III (частота встречаемости гетерозиготного дефекта антитромбина III у здоровых лиц составляет 0,2%); дефект протеинат С (си) (гетерозиготный дефицит протеина С встречается в 0,2–0,4% у здоровых доноров), дефицит протеина S (распро-

страненность дефицита протеина S в здоровой популяции неизвестна), резистентность к активированному протеину C – фактор V Лейдена (встречается у 2–15% здоровых доноров белой расы); наличие протромбина G20210A (распространенность среди больных ВТЭ составляет 2,3–6,2%), гипергомоцистеинемия (встречается в 5–10% случаев) и наличие антифосфолипидного синдрома (распространенность его в популяции составляет 1%). Вероятность формирования ВТЭ зависит от формы тромбофилии, типа ее носительства, а также от нередкого сочетания тромбофилий (как наследственных, так и приобретенных) друг с другом.

Наличие тромбофилий можно заподозрить уже при тщательном сборе анамнеза. Важными признаками являются:

- Тромботическая наследственность – наличие тромбозов у ближайших родственников.
- Повторные тромбозы без видимых причин (идиопатические тромбозы).
- Тромбозы, возникающие во время ситуаций, обычно легко переносимых здоровыми людьми: длительные поездки, прием противозачаточных средств, беременность и т. д.
- Тромбозы, возникающие в молодом возрасте (у лиц моложе 50 лет).
- Сочетание артериальных и венозных тромбозов.
- Сочетание тромбозов с гибелью плода.
- Повторные выкидыши.
- Тромбозы необычных локализаций (вен мозга, мезентериальных вен).
- Тромбозы поверхностных вен.
- Некрозы кожи, вызванные приемом кумаринов [46].

Выявление этих фактов обязывает предполагать наличие наследственной тромбофилии и проводить ее поиски [46].

ДНК-диагностика (методом ПЦР) используется для выявления Лейденской мутации фактора V, мутации протромбина G20210A и мутаций, лежащих в основе гипергомоцистеинемии. Для таких наследственных тромбофилий, как дефицит антитромбина III, протеинов C и S описано по несколько десятков (для дефицита протеина C более 160) мутаций, поэтому ДНК-диагностика этих форм тромбофилии практически невозможна. Для их диагностики используют иммуноферментный (выявляет I тип дефицита - количественный) анализ и коагулологические тесты (позволяют судить о снижении функциональной активности указанных факторов – II тип дефицита, качественный) [94].

Кандидатами на проведение неограниченного срока антикоагулянтного лечения после первого эпизода неспровоцированного ВТЭ (в отсутствии явных факторов риска, характерных для вторичной ТЭЛА) являются больные с подтвержденным дефицитом протеинов C или S, наличием волчаночного антикоагулянта, гомозиготные по V-фактору Лейдена или по гену протромбина G20210A. В настоящее время нет данных, подтверждающих целесообразность длительной терапии у гетерозиготных по двум последним мутациям

больных [41]. В отдельных случаях целесообразно обследовать больного на наличие более редких тромбофилий. Если диагностирована тромбофилия, может потребоваться пожизненный профилактический приём антикоагулянтов. Учитывая, что риск ВТЭ на фоне приёма оральных контрацептивов у женщин, страдающих тромбофилиями, увеличивается в 9-19 раз, им следует рекомендовать другие методы контрацепции [20, 22, 26, 48].

Таким образом, больные неспровоцированной ТЭЛА должны получать АВК на протяжении как минимум 3 месяцев. При решении вопроса о неопределённо длительном приёме антикоагулянтов в каждом конкретном случае нужно взвесить все «за» и «против». Такое лечение показано во всех случаях после второго эпизода идиопатического ВТЭ. Также неопределённо долгое лечение антикоагулянтами может назначаться больным идиопатическим ВТЭ после первого эпизода ТГВ или ТЭЛА с низким риском кровотечений при совпадении данной рекомендации с желанием больного.

Применение уменьшенных доз АВК при идиопатическом ВТЭ эффективнее плацебо, но уступает стандартным схемам. Данный подход приемлем только в особых случаях.

Эффективность длительной антикоагулянтной терапии разной продолжительности в предотвращении развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не изучена [41].

Резюме рекомендаций ЕОК (2008) по вторичной профилактике ТЭЛА (длительной антикоагулянтной терапии) с указанием класса рекомендаций и уровней доказательности для каждого положения

В таблице 10 приводится резюме основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций ЕОК (2008) по вторичной профилактике ТЭЛА (после острого события) с указанием класса рекомендаций и уровней доказательности для каждого положения [41].

Таблица 10. Рекомендации ЕОК (2008) по вторичной профилактике ТЭЛА (длительной антикоагулянтной терапии) с указанием класса рекомендаций и уровней доказательности [41].

Рекомендации ЕОК по длительной антикоагулянтной терапии	Класс а	Уровень b
При наличии устранимых факторов риска больным ТЭЛА показан приём АВК в течение 3 месяцев	I	A
При неспровоцированной ТЭЛА (идиопатической) минимальная длительность лечения АВК составляет 3 месяца	I	A
Длительную антикоагулянтную терапию можно рекомендовать больным после первого эпизода неспровоцированной ТЭЛА при низком риске кровотечений, если удаётся достичь стабильный уровень гипокоагуляции	IIb	B

Второй эпизод неспровоцированной ТЭЛА – абсолютное показание к проведению длительной антикоагулянтной терапии	I	A
При длительной антикоагулянтной терапии периодически необходимо возвращаться к оценке отношения риск/польза её продолжения для данного пациента	I	C
Больным злокачественными новообразованиями после ТЭЛА назначаются НМГ на 3-6 месяцев... По истечении этого срока терапию продолжают неопределённо долго НМГ или АВК, пока онкологическое заболевание не будет вылечено	IIa	B
	I	C
Независимо от продолжительности лечения дозу АВК подбирают так, чтобы МНО поддерживалось на уровне 2.5 (в пределах 2.0-3.0)	I	A
a Класс рекомендаций b Уровень доказательности		

Установка кава-фильтров

Перевязку нижней полой вены, как метод предотвращения ТЭЛА, впервые предложил Труссо в 1868 году. Кава-фильтр изобретён в 1960 году, его трансвенозная имплантация выполняется уже более 30 лет. Кава-фильтры устанавливаются непосредственно ниже устьев почечных вен (табл. 11). Если тромб заходит за почечные вены, возможна более проксимальная позиция фильтра.

Постоянные кава-фильтры могут обеспечить длительную защиту от ТЭЛА, однако их наличие часто сопряжено с такими осложнениями, как посттромботический синдром и рецидивирование ТГВ. Тем не менее, эти осложнения в присутствии кава-фильтра редко приводят к летальному исходу. Ранние осложнения (тромбоз в месте введения фильтра) возникают в 10% случаев, поздние – чаще: рецидив тромбоза глубоких вен встречается в 20% случаев, посттромботический синдром – в 40%. Несмотря на продолжительное лечение антикоагулянтами, окклюзия нижней полой вены возникает у 22% пациентов в течение 5 лет и у 33% больных – в течение 9 лет [41].

Существуют также съёмные кава-фильтры. Их устанавливают на срок не более 2 недель при острой угрозе отрыва флотирующего тромба [46, 63]. Однако на практике временные устройства нередко оставляют на более продолжительный период, что в 10% случаев приводит к развитию поздних осложнений, включая тромбоз и миграцию фильтра.

Отношение риск/польза установки кава-фильтра определить нелегко, так как в большинстве исследований проспективные наблюдения надлежащим образом не выполнялись, а рецидивы ТЭЛА не объективизировались. На данный момент есть данные только по одному рандомизированному ис-

следованию (начато в 1998 году), посвящённому проспективной оценке эффективности и безопасности применения кава-фильтров. Больных (400 пациентов) разделили на две группы: изолированной антикоагулянтной терапии или лечения антикоагулянтами в сочетании с установкой постоянного кава-фильтра. В течение первых 12 дней частота развития ТЭЛА составила 1,1% у больных с кава-фильтром и 4,8% - в группе сравнения. При наблюдении в течение 2 лет разница стала незначительной. Хотя летальность в этих группах за первые 12 дней не отличались (по 5 смертей, 2.5%), ТЭЛА выступила причиной 4 смертей в группе изолированной терапии антикоагулянтами и ни одной – в группе больных с установленным кава-фильтром. По обобщённым данным на 2005 год (наблюдение в течение 8 лет) установка постоянного кава-фильтра обеспечивает снижение частоты ТЭЛА ценой учащения рецидивов ТГВ и не влияет на выживаемость больных.

Рутинное использование кава-фильтров при ВТЭ не рекомендуется. В то же время их можно устанавливать при наличии абсолютных противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии у больных с высоким риском рецидива ВТЭ (например, в первые дни после нейрохирургических или других больших операций). Вопрос об установке кава-фильтра следует рассмотреть также при развитии тромбоза у беременных женщин за несколько недель до родов. Как только появится возможность применения антикоагулянтов, временный фильтр должен быть удалён. Однако данных относительно оптимальной продолжительности его использования нет.

Нет также доказательств целесообразности рутинного применения кава-фильтров у больных с флотирующими тромбами в проксимальных глубоких венах. Согласно материалам исследования Rasouret G. с соавт. (1997 г.) частота рецидивов ТЭЛА у таких пациентов без установки кава-фильтра при назначении адекватной антикоагулянтной терапии составила 3,3%. Планируемый тромболизис не является показанием для профилактической установки кава-фильтра [9, 41].

Таблица 11. Рекомендации ЕОК (2008) по установке кава-фильтров с указанием класса рекомендаций и уровней доказательности [41].

Рекомендации ЕОК 2008 по установке кава-фильтров	Класс а	Уровень b
Устанавливать фильтр в нижнюю полую вену (кава-фильтра) возможна в случаях высокого риска рецидивирования ВТЭ при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии	IIb	B
Рутинное применение кава-фильтров при ТЭЛА не рекомендуется	III	B
а Класс рекомендаций b Уровень доказательности		

Первичная профилактика венозного тромбоза (ВТЭ)

Необходимость первичной профилактики ВТЭ обоснована следующими положениями:

- Почти все стационарные больные имеют как минимум один фактор риска ВТЭ, а 40% - три и более.
- Развитие ТГВ – не редкость в самых разных отделениях.
- Развившиеся в стационаре ТГВ и ТЭЛА зачастую протекают бессимптомно, при этом скрининговое обследование на предмет выявления ВТЭ неэффективно и дорого.
- Неблагоприятные последствия отказа от профилактики: клинически явные ТГВ и ТЭЛА, фатальные ТЭЛА, большие затраты на обследование и лечение при подозрении на ВТЭ, повышенный риск рецидивов ВТЭ и развития осложнений (посттромбофлебитический синдром, хроническая посттромбоэмболическая лёгочная гипертензия).
- Использование профилактических мер эффективно снижает частоту ТГВ, в том числе проксимального, предупреждает развитие манифестных форм ТГВ и фатальной ТЭЛА.
- Убедительно доказана экономическая эффективность тромбопрофилактики.

ТЭЛА – самая частая предотвратимая причина госпитальной летальности, поэтому должна рассматриваться как первая цель профилактических мероприятий.

Накоплено в избытке доказательство, что применение антикоагулянтов в профилактических дозах безопасно; частота геморрагических осложнений при этом либо не повышается, либо возрастает незначительно.

Польза от профилактики ВТЭ превышает риск [96].

В отсутствие острого венозного тромбоза профилактика ВТЭ и ТЭЛА должна организовываться и производиться следующим образом.

В первую очередь врач должен оценить риск развития ВТЭ у своего пациента. Определение величины этого риска основывается на наличии, степени выраженности или отсутствии отдельных факторов риска. К ним относятся:

- Возраст старше 40 лет.
- Иммобилизация (дольше 3 дней) или паралич.
- Хирургические вмешательства (особенно на органах живота, малого таза и нижних конечностях).
- Наличие опухолей.
- Инсульты.
- Инфаркт миокарда.
- Наличие ВТЭ в прошлом.
- Варикозное расширение вен.
- Переломы костей (особенно таза, бедра, голени).
- Сердечная недостаточность .

- Венозные катетеры.
- Воспалительные заболевания кишечника.
- Нефротический синдром.
- Беременность и роды.
- Прием эстрогенов (контрацепция и гормональная заместительная терапия).
- Гепарининдуцированная тромбоцитопения.
- Наследственные тромбофилии [46].

В соответствии с рекомендациями по профилактике ВТЭ Американской Коллегии Специалистов По Заболеваниям Органов Грудной Клетки (American College of Chest Physicians (АССР), 8-й пересмотр, 2008 г.) [96] выделяются группы риска развития ВТЭ. Разделение на группы риска лежит в основе выбора тактики профилактических мероприятий (таблица 12).

Таблица 12. Степень риска развития ВТЭ и рекомендации по его профилактике (первичной) у госпитализированных больных*[96].

Степень риска		Риск развития ВТЭ без профилактики	Профилактические мероприятия
Низкий риск	Малые хирургические операции у активно подвижных больных	<10%	Проведение специфической профилактики не требуется. Показана ранняя настойчивая активизация.
	Терапевтическая или неврологическая патология у активно подвижных больных		
Средний риск	Большинство общехирургических вмешательств, полостные гинекологические и урологические операции, торакальная хирургия	10-40%	НМГ (в рекомендуемых дозах) или низкие дозы НФГ два-три раза в сутки или фондапаринукс
	Нехирургическая патология у истощённых больных, при длительном постельном режиме		
Средний риск ВТЭ плюс высокий риск кровотечений			Механические методы профилактики 1
Высокий риск	Протезирование коленного или тазобедренного суставов; операции по поводу перелома бедра	40-80%	НМГ (в рекомендуемых дозах) или фондапаринукс или АВК (целевое

	ной кости; Тяжёлые травмы, повреждение спинного мозга		МНО 2-3)
Высокий риск ВТЭ плюс высокий риск кровотечений			Механические методы профилактики 1
*Трактовка описательных терминов специально не приводится, что делает возможной индивидуальную клиническую интерпретацию; 1 К механическим методам профилактики относятся перемежающаяся пневматическая компрессия ног, венозные помпы стопы и ношение эластичных чулок с градиентом давления (его уменьшением) от стопы к бедру.			

В настоящее время степень риска ВТЭ большинством клиницистов определяется эмпирически.

Согласно рекомендациям ведущих специалистов ее величина представляется следующим образом:

- Минимальный риск развития ВТЭ имеют лица моложе 40 лет, подверженные малой хирургической операции (длительность до 30 мин) или имеющие непродолжительную иммобилизацию (до 3 дней), или переносящие легкое заболевание, не требующее госпитализации, при отсутствии иных факторов риска.
- Средний риск развития ВТЭ имеют лица, переносящие любую хирургическую операцию в возрасте от 40 до 60 лет при отсутствии иных факторов риска или подвергающиеся большой хирургической операции, длящейся больше 30 мин, или страдающие нефротическим синдромом, либо воспалительным заболеванием кишечника, имеющие недостаточность кровообращения, тяжелую пневмонию, хроническую гемолитическую анемию, хроническую аутоиммунную болезнь соединительной ткани, беременность в возрасте старше 40 лет или иммобилизацию дольше 3 дней.
- Высокий риск развития ВТЭ имеют лица старше 60 лет, переносящие хирургическое вмешательство, продолжающееся дольше 30 мин, при отсутствии иных факторов риска, лица в возрасте от 40 до 60 лет, подвергающиеся аналогичному хирургическому вмешательству, но имеющие дополнительный фактор риска, беременные женщины, имеющие тромбофилию или ВТЭ в анамнезе, лица с инфарктом миокарда, инсультом или дегидратацией или же имеющие любое неврологическое заболевание и ВТЭ в анамнезе, лица с тяжелым хроническим заболеванием и тромбофилией, а также лица старше 70 лет.
- Очень высокий риск развития ВТЭ имеют лица старше 40 лет, имеющие тромбофилию или неоплазму, или ТГВ и подвергающиеся операции, длительность которой превышает 30 мин, лица, подвергающиеся большой ортопедической операции на крупных суставах, лица с обширной травмой и лица, имеющие повреждения спинного мозга.

К сожалению, все попытки оценки степени риска для пациента не совершенны. Множество факторов риска развития ВТЭ сочетается, и каждый пациент имеет свой риск в каждой конкретной ситуации. В большинстве случаев учитываются такие факторы риска ВТЭ, как возраст, наследственность, наличие операции и онкологических заболеваний и т. д. Но возможны ситуации, когда сочетание менее значительных факторов риска также может привести к тромбообразованию [46].

Профилактика ВТЭ производится в зависимости от риска развития этой патологии немедикаментозными, в том числе хирургическими, методами и путем назначения антикоагулянтной терапии. Основные принципы профилактики ВТЭ заключаются в следующем:

- Каждый больной должен быть оценен по степени риска развития ВТЭ.
- Всем больным с риском развития ВТЭ необходимо проводить профилактику в зависимости от степени этого риска.
- Профилактическое лечение ТЭЛА должно проводиться до тех пор, пока существует риск развития тромбоэмболических осложнений [46].

Общие рекомендации (в частности АССР 2008) не претендуют на универсальность, они призваны помочь в индивидуальном подборе оптимальной схемы профилактических мероприятий для конкретного больного с учётом оценки функционального состояния органов, имеющихся факторов риска ВТЭ и кровотечений, противопоказаний к тем или иным методам профилактики [96].

Немедикаментозные способы первичной профилактики ВТЭ включают раннюю активизацию больных после перенесенной операции, инфаркта миокарда и инсульта, а также применение механических методов, которые улучшают венозный отток и уменьшают венозную застой: использование градуированного компрессионного лечебного трикотажа, а также проведение перемежающейся пневматической компрессии манжетами, наложенными на голени. Их обычно используют в дополнение к антикоагулянтам, а также у пациентов с высоким риском кровотечений. Для профилактического медикаментозного лечения ТГВ и ТЭЛА применяются оральные антикоагулянты – АВК, гепарины (НФГ и НМГ), фондапаринукс. Применение антиагрегантов, в частности аспирин, признано неэффективным [46].

Механические методы профилактики венозного тромбоэмболизма (ВТЭ)

К механическим методам профилактики относятся перемежающаяся пневматическая компрессия ног, венозные помпы стопы и ношение эластичных чулок с градиентом давления (его уменьшением) от стопы к бедру. Эти методы направлены на ускорение венозного кровотока [63, 96].

Для эластичного массажа применяется бинтование эластичным бинтом, ношение эластичных чулок или гольфов. Они обеспечивают максимальное сдавление ног на уровне лодыжек с постепенным его снижением в проксимальном направлении.

Пережимающаяся пневматическая компрессия ног проводится при помощи специального компрессора и манжет, разделённых на несколько камер, в которые попеременно подаётся воздух (существуют аппараты различной конструкции, в том числе однокамерные). Этот метод имитирует работу мышц нижних конечностей, стимулирует фибринолитическую активность крови. Данный метод ускорения кровотока особенно предпочтителен у больных с параличами и парезами нижних конечностей, так как они не могут двигаться самостоятельно [63].

Как и другим способам профилактики, механическим методам присущи определённые достоинства и недостатки. Достоинства состоят в том, что механические методы:

- Не повышают риск кровотечений.
- Могут применяться у больных с высоким риском кровотечений.
- Эффективны у ряда категорий больных.
- Могут усиливать эффект антикоагулянтной профилактики.
- Способны уменьшать выраженность отёков.

Несмотря на перечисленные преимущества, отношение к механическим методам профилактики ВТЭ довольно сдержанное. Это объясняется следующими особенностями механических методов профилактики:

- Доказательная база по их эффективности значительно слабее, чем для фармакологических методов профилактики.
- Нет общепринятых стандартов по размерам устройств, режимам работы, оказываемому давлению.
- Многие относящиеся к этой группе аппараты вообще не испытывались в клинических исследованиях.
- Практически все исследования, посвящённые изучению механических методов профилактики ВТЭ, не были «слепыми», что может влиять на интерпретацию их результатов.
- У больных с высоким риском развития ВТЭ механические методы профилактики менее эффективны, чем антикоагулянты.
- Механические методы в большей степени препятствуют развитию тромбоза вен голени, чем проксимального тромбоза.
- Их влияние на развитие ТЭЛА и смертность неизвестно.
- Переоценка их роли в профилактике ВТЭ может уменьшить использование более эффективных методов антикоагулянтной профилактики.
- Низкая приверженность к их использованию как со стороны пациента, так и со стороны медицинского персонала.
- Стоимость, которая определяется затратами на покупку, хранение, очистку.

Согласно рекомендациям АССР по первичной профилактике ВТЭ механические методы профилактики должны применяться главным образом у больных с высоким риском кровотечений либо как дополнение к профилактике антикоагулянтами; при выборе механических способов профилактики

очень важны соблюдение методики их применения и приверженность лечению [96].

Профилактическое применение антиагрегантов при ВТЭ неэффективно

По данным ряда исследований аспирин и другие антиагреганты либо вовсе неэффективны в профилактике ВТЭ, либо существенно уступают в этом антикоагулянтам. Аспирин не должен применяться в качестве самостоятельного метода профилактики ВТЭ [46, 96].

Профилактическое применение антикоагулянтов

Для медикаментозной профилактики ТГВ и ТЭЛА применяются гепарины (нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ)), фондапаринукс, АВК [46]. В таблице 35 представлены современные схемы профилактического назначения антикоагулянтов при различных состояниях. В руководстве по профилактике ВТЭ АССР 2008 г. при указании на применение тех или иных препаратов предполагаются режимы введения и дозировки, приводимые в аннотациях производителя [96].

Безусловно, любое фармакологическое вмешательство для пациента небезопасно. Прежде чем применить какой-либо препарат необходимо тщательно оценить как его пользу, так и вред, который он может нанести. В данном случае речь идёт об антикоагулянтной терапии, наиболее грозным осложнением которой является кровотечение. В ряде случаев трудно оценить вероятность развития кровотечения. Так бывает при хронических заболеваниях почек, наличии в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения или при сопутствующей антитромбоцитарной терапии [63].

К факторам риска больших кровотечений относятся:

- Пожилой возраст (особенно старше 75 лет).
- Предшествующие желудочно-кишечные кровотечения.
- Инсульт в анамнезе, не связанный с эмболией в сосуды головного мозга.
- Хронические заболевания печени или почек.
- Одновременное лечение антиагрегантами (избегать, если отказ от антикоагулянтов не повлечёт за собой высокий риск осложнений; например, после стентирования коронарных артерий отменять антиагреганты нельзя).
- Тяжелые острые или хронические заболевания.
- Неадекватная степень гипокоагуляции.
- Невозможность обеспечения надлежащего мониторинга антикоагулянтной терапии [41].

Рекомендуемые режимы первичной профилактики ВТЭ

Таблица 13. Рекомендуемые режимы первичной профилактики ВТЭ [48 с изменениями по материалам 96].

Состояния	Профилактика
Общехирургические операции	НФГ 5000 ЕД п/к 3 раза в сутки или
	Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки или
	Далтепарин 2500 или 5000 ЕД п/к 1 раз в сутки или
	Фондапаринукс 2.5 мг п/к 1 раз в сутки.
Ортопедические операции	Варфарин с достижением целевого МНО 2.0-3.0 или
	Эноксапарин 30 мг п/к 2 раза в сутки или
	Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки или
	Далтепарин 2500 или 5000 ЕД п/к 1 раз в сутки или
	Фондапаринукс 2.5 мг п/к 1 раз в сутки.
Нейрохирургия	НФГ 5000 ЕД п/к 2 раза в сутки или
	Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки и
	Эластическая компрессия (чулки, бинтование) с градиентом давления (его уменьшением) от стопы к бедру/перемежающаяся пневмокомпрессия ног.
	Периодически УЗДГ вен нижних конечностей с целью ранней диагностики тромбоза.
Онкохирургия	Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки.
Торакальная хирургия	НФГ 5000 ЕД п/к 2 раза в сутки или
	Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки или
	Далтепарин 2500 или 5000 ЕД п/к 1 раз в сутки или
	Фондапаринукс 2.5 мг п/к 1 раз в сутки.
	Эластическая компрессия (чулки, бинтование) с градиентом давления (его уменьшением) от стопы к бедру/перемежающаяся пневмокомпрессия ног.
Нехирургическая (терапевтическая, неврологическая) патология	НФГ 5000 ЕД п/к 2 раза в сутки или
	Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сутки или
	Далтепарин 5000 ЕД п/к 1 раз в сутки или
	Фондапаринукс 2.5 мг п/к 1 раз в сутки или
	Эластическая компрессия (чулки, бинтование) с градиентом давления (его уменьшением) от стопы к бедру/перемежающаяся пневмокомпрессия ног при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов.

	Сочетание механических методов профилактики с назначением антикоагулянтов у больных очень высокого риска.
	У больных в отделениях интенсивной терапии целесообразно периодически выполнять УЗДГ вен нижних конечностей с целью ранней диагностики тромбоза.

При почечной недостаточности нарушается элиминация НМГ и фондапаринукса, в результате чего они могут накапливаться и повышать риск геморрагических осложнений. При этом различные препараты из группы НМГ по-разному выводятся почками. Так, при назначении далтепарина в дозе 5000 ЕД один раз в сутки больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин аккумуляции препарата не было (судя по мониторингу анти-фактор Ха активности плазмы). Тем не менее, при решении вопроса о профилактическом назначении НМГ, фондапаринукса или других препаратов, выводящихся почками, необходимо оценить функцию почек, особенно у пожилых людей, больных, страдающих сахарным диабетом, и при высоком риске кровотечений. Препаратом выбора для профилактики ВТЭ у больных с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) является НФГ. При выявлении почечной недостаточности возможно три подхода: отказ от назначения склонных к аккумуляции при почечной недостаточности препаратов (НМГ, фондапаринукса), уменьшение их дозы, мониторинг уровня препаратов в крови или антикоагулянтной активности [96, 97].

При наличии гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе препаратами выбора для профилактики ВТЭ являются фондапаринукс и данапароид (низкомолекулярный гепариноид, используемый для лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении) [97].

Подходы к первичной профилактике ВТЭ у разных категорий больных

Первичная профилактика ВТЭ в хирургии

При выполнении больших открытых операций в общей хирургии, гинекологии, урологии, торакальной хирургии, в травматологии и ортопедии показано рутинное применение антикоагулянтной тромбoproфилактики (табл. 13).

Антикоагулянты назначаются за 2-12 часов до операции. Продолжительность антикоагулянтной профилактики определяется объёмом операции, наличием дополнительных факторов риска. При неосложнённом течении послеоперационного периода после неонкологических операций антикоагулянтная тромбoproфилактика обычно продолжается до выписки пациента из стационара (когда больной активно подвижен). После операций по поводу

рака, а также при наличии эпизодов ВТЭ в анамнезе тромбопрофилактика продолжается до 28 дней.

При больших ортопедических операциях (протезирование тазобедренного и коленного суставов, операции по поводу перелома бедренной кости) антикоагулянты назначаются непосредственно перед операцией (НМГ) или после операции (НМГ и фондапаринукс через 6-8 часов или на следующий день). Продолжительность антикоагулянтной профилактики составляет 10-35 дней (АВК с поддержкой МНО на уровне 2-3 или НМГ или фондапаринукс).

После нейрохирургических операций показано применение механических методов профилактики ВТЭ или антикоагулянтов, а также их сочетание при наличии дополнительных факторов риска ВТЭ.

Антикоагулянтная профилактика показана после больших травм, в особенности при повреждении спинного мозга; при распространённых ожогах, особенно у больных с дополнительными факторами риска ВТЭ.

При высоком риске кровотечений у больных, которым показана тромбопрофилактика, назначаются механические методы профилактики. Антикоагулянты назначаются, как только появляется такая возможность.

Сосудистая хирургия – единственная область хирургии, в которой при больших операциях рутинная антикоагулянтная профилактика не применяется. Это связано с тем, что: 1) риск развития ВТЭ во время таких операций не высок; 2) в большинстве случаев во время операций на сосудах больным вводятся антикоагулянты, а в послеоперационном периоде назначаются антиагреганты; 3) согласно данным небольшого количества исследований польза от профилактического назначения антикоагулянтов в этой группе больных не оправдывает риск кровотечений. Показана ранняя настойчивая активизация больных. Решение о проведении антикоагулянтной профилактике ВТЭ у этих больных принимается лечащим врачом на основании анализа индивидуальных факторов риска больного и локальных инструкций данного стационара [21, 55, 96].

Первичная профилактика ВТЭ в терапии и неврологии

От 50 до 70% клинически явных эпизодов ВТЭ и 70-80% летальных ТЭЛА приходится на нехирургических больных. Согласно рекомендациями АССР 2008 по профилактике ВТЭ антикоагулянтную тромбопрофилактику (НМГ, низкие дозы НФГ, фондапаринукс) должны получать все госпитализированные больные с застойной сердечной недостаточностью, тяжёлыми заболеваниями дыхательной системы, нуждающиеся в длительном постельном режиме, а также при наличии одного или нескольких дополнительных факторов риска: имеющееся онкологическое заболевание, сепсис, воспалительные заболевания кишечника, острое неврологическое заболевание, эпизоды ВТЭ в анамнезе (см. таблицу 14). При наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов (таблица 15) используются механические методы профилактики ВТЭ [96]. В таблице 16 приводятся режимы дозирования

антикоагулянтов для первичной профилактики ВТЭ у больных нехирургического профиля (см. также табл. 13).

Относительно продолжительности профилактики у больных нехирургического профиля нет единого мнения. Обычно антикоагулянты назначаются на 7-10 дней. В недавно проведённом исследовании эноксапарин по 40 мг один раз в сутки с профилактической целью вводился в течение 5 недель (группа сравнения – 10 дней), при этом существенно снижалась частота ВТЭ, однако возрастал риск больших кровотечений (0.6% в основной группе против 0.15% в группе сравнения) [97].

Таблица 14. Показания к проведению первичной антикоагулянтной профилактики ВТЭ у госпитализированных больных нехирургического профиля [97 с изменениями по 96].

Показания к проведению первичной профилактики ВТЭ	Комментарии
Уменьшенная подвижность	Унифицированного определения «уменьшенной подвижности» нет
	Профилактика ВТЭ показана больным при строгом постельном режиме (даже если разрешено посещение ванны и туалета), а также в случаях, когда больной не встаёт с постели в течение дня более 50% времени
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	Большие факторы риска развития ВТЭ в стационаре
Недавняя госпитализация	Большой фактор риска развития ВТЭ в стационаре
Ишемический инсульт	В отсутствии профилактики риск развития ТГВ при парезах и параличах нижних конечностей составляет 40-60%
Застойная сердечная недостаточность	Большинство госпитализированных больных с этой патологией имеет III-IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA
ХОБЛ и интерстициальные заболевания лёгких	Большинство госпитализированных больных страдает тяжёлыми формами указанных заболеваний
Тяжёлые воспалительные заболевания	Например, обострения воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита, системной красной волчанки
Тяжёлые инфекционные заболевания	Например, пневмония, пиелонефрит, целлюлит, менингит, сепсис

Таблица 15. Противопоказания к проведению антикоагулянтной профилактики ВТЭ у госпитализированных больных нехирургического профиля [97].

Противопоказания	Комментарии
Активное кровотечение	Например, больные, поступившие с желудочно-кишечным кровотечением или внутримозговым кровоизлиянием
Высокий риск кровотечения	Субъективная оценка (например, больные, которые в течение последнего месяца госпитализировались по поводу кровотечения)
Нарушенный гемостаз	Например, МНО > 1.5, АЧТВ > 40 секунд, тромбоциты < 75×10^9 /л

Таблица 16. Антикоагулянтные методы профилактики ВТЭ у больных нехирургического профиля [97].

Антикоагулянт	Режим дозирования	Комментарий
Нефракционированный гепарин (НФГ)	5000 ЕД п/к 2 раза/сутки	Обычный режим для больных нехирургического профиля
	5000 ЕД п/к 3 раза/сутки	Режим, который может назначаться при очень высоком риске ВТЭ, а также у больных с выраженным ожирением (ИМТ более 35 кг/м^2)
		Препарат выбора при почечной недостаточности
Эноксапарин	40 мг п/к 1 раз/сутки	Не изучался у больных с почечной недостаточностью
	30 мг п/к 2 раза/сутки	Повышенная доза; эффективно предотвращает ВТЭ у хирургических больных и может назначаться при выраженном ожирении
		Единственный на данный момент препарат, который с профилактической целью назначался в исследованиях на длительный срок (около 5 недель)

Далтепарин	5000 ЕД п/к 1 раз/сутки	Альтернатива НФГ у больных с почечной недостаточностью
Тинзапарин	75 МЕ/кг п/к 1 раз/сутки или 4500 МЕ п/к 1 раз/сутки	Эффективная доза в плане предотвращения ВТЭ у больных после больших операций, однако эта схема не изучалась в исследованиях по профилактике ВТЭ у больных нехирургического профиля
Фондапаринукс	2.5 мг 1 раз/сутки	Не изучался у больных с почечной недостаточностью
		Более длительный период полувыведения (17 часов) по сравнению с НМГ (4-6 часов)
		Используется для профилактики у больных, с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе.

Первичная профилактика ВТЭ у онкологических больных

Согласно рекомендациями АССР 2008 при онкологических заболеваниях первичная профилактика ВТЭ должна проводиться в соответствии с программами для хирургических или нехирургических больных. Если у больного раком не планируется оперативное вмешательство и нет тяжёлого терапевтического или неврологического заболевания, рутинное назначение антикоагулянтов в качестве первичной профилактики ВТЭ не оправдано, даже если установлен центральный венозный катетер, проводится химиотерапия или лечение гормонами [96].

Первичная профилактика ВТЭ при длительных перелётах

Согласно рекомендациям АССР 2008 люди, совершающие перелёты длительностью более 8 часов, должны соблюдать следующие правила, предотвращающие развитие ВТЭ: не надевать на время путешествия одежду, сдавливающую талию или ноги, потреблять достаточное количество воды, периодически вставать и ходить по салону (активация мышечной венозной

помпы). Если путешественник относится к группе высокого риска развития ВТЭ, ему следует рекомендовать на время полёта надевать эластичные чулки ниже колен, создающие градиент давления от 15 до 30 мм рт. ст., или однократную инъекцию профилактической дозы НМГ до полёта. Применение аспирина с целью профилактики ВТЭ не рекомендуется [16, 96].

Список литературы

1. Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л., Шилов А.М. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение. РМЖ 2003 г, том 11, № 9.
2. Матюшенко А.А. Тромбоэмболия легочных артерий как общемедицинская проблема. РМЖ, 1999 г, том 7, № 13.
3. Simpson V.M.A., Pescott M., Peebles D., Cohen H. Anti-Xa monitoring is required in pregnant women on low molecular weight heparin (LMWH). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; Volume 7, Supplement 2: abstract number PP-TH-384.
4. В.Б.Яковлев, М.В.Яковлева. Тромбоэмболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика. *Consilium medicum*, том 07/N 6/2005.
5. А.Л.Верткин, В.Л.Бараташвили, С.А.Беляева. Тромбоэмболия легочной артерии. *Consilium medicum*, том 08/N 12/2006.
6. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007 Mar-Apr;48(2):94-107.
7. Carlbom DJ, Davidson BL. Pulmonary embolism in the critically ill. *Chest.* 2007 Jul;132(1):313-24.
8. Cloutier LM. Diagnosis of pulmonary embolism. *Clin J Oncol Nurs.* 2007 Jun;11(3):343-8.
9. Patel SH, Patel R. Inferior vena cava filters for recurrent thrombosis: current evidence. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):187-94.
10. Scarsbrook AF, Gleeson FV. Investigating suspected pulmonary embolism in pregnancy. *BMJ.* 2007 Feb 24;334(7590):418-9.
11. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, Ireland B, Segal J, Bass E, Weiss KB, Green L, Owens DK; The Joint American College Of Physicians/american Academy Of Family Physicians Panel On Deep Venous Thrombosis/pulmonary Embolism. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Fam Med.* 2007 Jan-Feb;5(1):74-80.
12. Summaries for patients. Treatment of venous thromboembolism: recommendations from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2007 Feb 6;146(3):I43. Epub 2007 Jan 29.
13. Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism. *BMJ.* 2006 Jan 28;332(7535):215-9.
14. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med.* 2007 Jan-Feb;5(1):63-73.
15. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, Ireland B, Segal J, Bass E, Weiss KB, Green L, Owens DK; Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Current diagnosis of venous thromboembolism

in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med*. 2007 Jan-Feb;5(1):57-62.

16. Brenner B. Travel-related thrombosis: is this a problem? *Isr Med Assoc J*. 2006 Dec;8(12):859-61.

17. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):608-14.

18. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):564-7.

19. Via G, Braschi A. Pathophysiology of severe pulmonary hypertension in the critically ill patient. *Minerva Anestesiol*. 2004 Apr;70(4):233-7.

20. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*. 2003 Jan-Feb;70(1):7-30.

21. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*. 2006 Jun;25(2):101-61.

22. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6;358(10):1037-52.

23. Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J*. 2004 Jun;80(944):309-19.

24. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1247-56.

25. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. *РМЖ*, 1998 г, том 6, № 24.

26. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1440-56.

27. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003 Jun;58(6):470-83.

28. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000 Aug;21(16):1301-36.

29. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2007 Aug;132(2):657-63.

30. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):571-6.

31. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart*. 2001 Feb;85(2):229-40.

32. Riedel M. Acute pulmonary embolism 2: treatment. *Heart*. 2001 Mar;85(3):351-60.
33. И.Кириенко, А.А.Матюшенко, В.В.Андрияшкин, Д.А.Чуриков. Тромбоэмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика. *Consilium medicum*, Том 3/N 6/2001.
34. Goldhaber SZ, Morrison RB. Cardiology patient pages. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1436-8.
35. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998 Jul 9;339(2):93-104.
36. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
37. Richard H. White. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-4-I-8.
38. Clive Kearon. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-22-I-30.
39. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I17-21.
40. Parmet S, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Pulmonary embolism. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):240.
41. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315.
42. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score.
43. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416-20.
44. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 8;161(1):92-7.
45. Панченко Е. Профилактика и лечение венозных тромбозов в клинике внутренних болезней. *Врач*, №7, 2003.
46. И.Н.Бокарев, Л.В.Попова, Т.Б.Кондратьева. Венозный тромбоэмболизм: лечение и профилактика. *Consilium medicum*, том 07/N 1/2005.
47. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):e28-32.
48. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):e42-7.
49. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):843-8.

50. Анна Карташева. Тромбоэмболия легочной артерии. Новые рекомендации ESC (2008). *Medicine Review*, №4, 2008, стр. 56-64.
51. Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бином, 2007 г.
52. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. /Под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбанченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – Т. 2.
53. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):370-2.
54. Котельников М.В., Котельникова Н.Ю. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии. *PMЖ*, 2008 г, том 16, № 17.
55. Jaffer AK, Amin AN, Brotman DJ, Deitelzweig SB, McKean SC, Spyropoulos AC. Prevention of venous thromboembolism in the hospitalized medical patient. *Cleve Clin J Med.* 2008 Apr;75 Suppl 3:S7-16.
56. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2007.
57. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Dec;29(23):2909-45.
58. Современные подходы к диагностике и лечению хронической постэмболической легочной гипертензии. О.Я. Бабак, Е.О. Крахмалова. *Український кардіологічний журнал* 3/2006, 114-125.
59. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 1;90(5):507-11.
60. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Pieri A, Toccafondi S, Magazzini S, Berni G, Agnelli G. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 15;82(10):1230-5.
61. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006 Feb 7;144(3):157-64.

62. Тромбоэмболия легочной артерии в практике интерниста: Учебное пособие / А. М. Бахирев, М. В. Лизенко, В. И. Петровский. – Петрозаводск.: Изд-во ПетрГУ, 2006. – 92 с.
63. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия лёгочной артерии. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. - 208 с.
64. О. С. Елагин. Тромбоэмболия лёгочной артерии. Часть I. Клиника и диагностика. Кардиология, 10, 1994. 46-56.
65. М. И. Теодори. Массивные лёгочные эмболии (К диагностике и профилактике). Клиническая медицина, 1963 г., т. 41, №6, с. 5-14.
66. М. И. Теодори, Р. Д. Штерн, Н. Я. Шведова, М. Д. Момот, В. Д. Арутюнов. Об эмболии (тромбозе) лёгочной артерии (клинико-анатомические параллели). Труды XV всесоюзного съезда терапевтов (под ред. А.Л. Мясникова), 1962 г, с. 230-239.
67. Е. Б. Кривчиков. Об ошибках в диагностике тромбоэмболии лёгочной артерии. Материалы научно-практической конференции врачей белгородской области и 1-й клинической больницы г. Харькова по вопросам кардиологии и гастроэнтерологии. Белгород – 1969, с. 42-47.
68. Е. С. Брусиловский, И. П. Лернер. Тромбоэмболии лёгочной артерии и их дифференциальная диагностика с инфарктом миокарда. Вопросы лёгочной патологии и лёгочного сердца. Государственное медицинское издательство УССР, Киев – 1962., стр. 308-317.
69. П. М. Золочевский. Вопросы дифференциальной диагностики тромбоэмболии легочной артерии. Материалы первого всероссийского съезда кардиологов (1-5 октября 1968 года). Издательство воронежского университета, Воронеж, 1968 г., стр. 377-379.
70. Мурашко В. В., Струтынский А. В. Электрокардиография: учебное пособие. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс, 2000. – 312 с., илл.
71. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. 3-е издание. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 528 с.: ил.
72. Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. Chest. 2004 Apr;125(4):1561-76.
73. Hendel RC, Satran A, Hoffberger J, Savage EB. Images in cardiovascular medicine. Massive pulmonary embolization: diagnostic and therapeutic images. Circulation. 2003 Jul 1;107(25):e224-5.
74. Cheng AS, Money-Kyrle A. Instructive ECG series in massive bilateral pulmonary embolism. Heart. 2005 Jul;91(7):860-2.
75. Livaditis IG, Paraschos M, Dimopoulos K. Massive pulmonary embolism with ST elevation in leads V1-V3 and successful thrombolysis with tenecteplase. Heart. 2004 Jul;90(7):e41.
76. Van Opstal JM, Bekkers SC, Gorgels AP. A dancing thrombus in the right atrium going hand-in-hand with the electrocardiogram. Eur J Echocardiogr. 2008 Jan;9(1):80.

77. Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, Kwon OJ, Byun HS. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2003 Nov-Dec;23(6):1521-39.
78. Sreenivasan S, Bennett S, Parfitt VJ. Images in cardiovascular medicine. Westermark's and Palla's signs in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2007 Feb 27;115(8):e211.
79. Blaustein HS, Schur I, Shapiro JM. Acute massive pulmonary embolism in a Jehovah's witness: successful treatment with catheter thrombectomy. *Chest*. 2000 Feb;117(2):594-7.
80. Wittram C, Maher MM, Yoo AJ, Kalra MK, Shepard JA, McCloud TC. CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis. *Radiographics*. 2004 Sep-Oct;24(5):1219-38.
81. Patel S, Kazerooni EA. Helical CT for the evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jul;185(1):135-49.
82. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 May;188(5):1255-61.
83. Moll S. A clinical perspective of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):373-9.
84. Pond GD, Ovitt TW, Capp MP. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology*. 1983 May;147(2):345-50.
85. Ikenouchi H, Sugishita Y, Tabei F, Itoh N, Nozaki A, Tanaka S, Kasahara K, Kamata S. Images in cardiovascular medicine. Pulmonary embolism due to popliteal venous aneurysm. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):585-7.
86. Acar G, Köroğlu S, Sökmen A, Tuncer C. Case images: pulmonary thromboembolism caused by a giant free-floating right atrial thrombus. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Mar;36(2):131.
87. Wilson GT, Schaller FA. Pulmonary embolism mimicking anteroseptal acute myocardial infarction. *J Am Osteopath Assoc*. 2008 Jul;108(7):344-9.
88. Teng Moua, Kenneth Wood. COPD and PE: A clinical dilemma. *International Journal of COPD* 2008;3(2) 277–284.
89. Клинические рекомендации: хроническая обструктивная болезнь лёгких. Под ред. Чучалина А. Г. – М.: Издательство «Атмосфера», 2003. – 168 с., ил.
90. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 100 с., ил.
91. A. E. L. Stebbings and Tow K. Lim. A Patient With Acute Exacerbation of COPD Who Did Not Respond to Conventional Treatment. *Chest* 1998;114:1759-1761.
92. Интенсивная терапия/ В. Д. Малышев, И. В. Веденина, Х. Т. Омаров и др.; под ред. Проф. В. Д. Малышева. – М.: Медицина, 2002. – 584 с.: ил.
93. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. /Под ред. Г. И. Сторожаква, А. А. Горбанченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – Т. 3.

94. Н. Л. Козловская. Тромбофилические состояния. Клиническая фармакология и фармакотерапия, 2003, том 12, №1, с. 74-80.
95. А. И. Кириенко. Профилактика венозных тромбозов и лёгочных эмболий в хирургической практике. Тромбофилические состояния. Клиническая фармакология и фармакотерапия, 2005, том 14, №4, с. 26-30.
96. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
97. Douketis JD, Moynihan I. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medical patients: an evidence-based and practical approach. Pol Arch Med Wewn. 2008 Apr;118(4):209-15.
98. Клиническая классификация внутренних заболеваний. Пособие для врачей. Под редакцией проф. Гасилова В. С., проф. Григорьева П. С. Москва.: 2000 г.
99. Машковский М Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.1. – 10-е изд стер. – М.: Медицина, 1987. – 624 с.
100. Dresang LT, Fontaine P, Leeman L, King VJ. Venous thromboembolism during pregnancy. Am Fam Physician. 2008 Jun 15;77(12):1709-16.

Учебное издание

Пристром Марьян Станиславович
Семененков Иван Иванович
Петров Сергей Александрович
Артющик Василий Васильевич

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
ЧАСТЬ II:
дифференциальная диагностика, лечение и профилактика

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск М.С. Пристром

Подписано в печать 13. 06. 2014. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 4,5. Уч.- изд. л. 3,38. Тираж 100 экз. Заказ 110.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.