

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.131

Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ

С. Н. Авдеев^{1,2}, Т. В. Вавилова³, Н. С. Гончарова³,
Е. В. Карелкина³, Д. В. Карпова³, Е. М. Нифонтов⁴,
В. К. Новиков³, М. А. Симакова³, А. Н. Яковлев³,
О. М. Моисеева³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Моисеева Ольга Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
01.12.19 и принята к печати 18.12.19.*

Резюме

Новые рекомендации, представленные на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества в 2019 году, расширили или по ряду позиций изменили наши представления о ведении больных с предполагаемой и верифицированной острой тромбоэмболией легочной артерии. В рекомендациях широко освещаются вопросы стратификации риска, стратегия лечения в острой фазе заболевания с учетом прогностических критериев и гемодинамической стабильности пациента, длительность и режим антикоагулянтной терапии для предупреждения рецидива заболевания, ведение пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на фоне онкологических заболеваний и во время беременности, а также подходы к ранней диагностике и ведению больных с посттромбоэмболическим синдромом. В настоящем обзоре эксперты Российского кардиологического и респираторного обществ обсудят основные изменения в рекомендациях по острой тромбоэмболии легочной артерии и остановятся на спорных вопросах.

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия легочной гипертензии, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром

Для цитирования: Авдеев С. Н., Вавилова Т. В., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Карпова Д. В., Нифонтов Е. М., Новиков В. К., Симакова М. А., Яковлев А. Н., Моисеева О. М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):584–603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

2019 European guidelines on the diagnostics and management of acute pulmonary thromboembolism: the comments from the experts of the Russian Cardiology Society and the Russian Respiratory Society

S. N. Avdeev^{1,2}, T. V. Vavilova³, N. S. Goncharova³,
E. V. Karelkina³, D. V. Karpova³, E. M. Nifontov⁴,
V. K. Novikov³, M. A. Simakova³, A. N. Yakovlev³,
O. M. Moiseeva³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

² Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

⁴ Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Olga M. Moiseeva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

Received 1 December 2019;
accepted 18 December 2019.

Abstract

Novel guidelines presented at the annual congress of the European Society of Cardiology 2019 changed our knowledge on management of the acute pulmonary thromboembolism. They cover the issues of the risk stratification, management strategy in acute phase considering prognostic criteria nad patient's hemodynamic stability, duration and scheme of the anticoagulation therapy in order to prevent thromboembolism recurrences, management of patients with malignant tumors and in pregnant women, as well as the diagnostic and treatment approaches in postthrombotic syndrome. In the review, the experts of the Russian Cardiology Society and Russian Respiratory Society discuss the main questions and changes in the Guidelines on the acute pulmonary thromboembolism.

Key words: guidelines of the European Society of Cardiology, acute pulmonary thromboembolism, risk stratification, diagnostics, treatment, prevention of the recurrent thromboembolism, postthrombotic syndrome

For citation: Avdeev SN, Vavilova TV, Goncharova NS, Karelkina EV, Karpova DV, Nifontov EM, Novikov VK, Simakova MA, Yakovlev AN, Moiseeva OM. 2019 European guidelines on the diagnostics and management of acute pulmonary thromboembolism: the comments from the experts of the Russian Cardiology Society and the Russian Respiratory Society. Arterial'naua Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):584–603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

Ключевые изменения в рекомендациях по острой тромбоэмболии легочной артерии

О. М. Моисеева

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

На конгрессах Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) 2019 года представлены новые рекомендации по диагностике и лечению острой легочной эмболии, которые стали логическим продолжением рекомендаций 2014 года. Вместе с тем изменения коснулись ключевых моментов, которые долгое время оставались спорными [1]:

- диагностической ценности фиксированных и скорректированных по возрасту значений уровня D-димеров;
- безопасности основных лучевых методов диагностики острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с учетом их информативности;
- принципов оценки степени тяжести острой ТЭЛА и ее прогноза, критериев гемодинамической нестабильности пациента и роли ранней диагностики дисфункции правого желудочка (ПЖ) в стратификации риска;
- алгоритмов ведения пациентов в острой фазе заболевания, принципах выбора оптимальной тактики лечения с учетом клинических шкал риска, сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ;
- перспективы применения прямых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы антивитаминам К (АВК) препаратам;
- необходимости повторного обследования через 3–6 месяцев для выявления факторов риска, повышающих вероятность рецидива ТЭЛА, и обоснования продления антикоагулянтной терапии;

▪ возможности назначения редуцированных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для продленной антикоагулянтной терапии после первых 6 месяцев лечения;

▪ особенностей ведения пациентов с острой ТЭЛА на фоне беременности и у пациентов с онкологическими заболеваниями;

▪ определения посттромбоэмболического синдрома, критериев хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной болезни, а также алгоритмов лечения данной патологии.

Благодаря анализу полученных с 2014 года данных и накопленному опыту в ESC/ERS рекомендациях 2019 года сформулированы более четкие с практической точки зрения алгоритмы принятия решений ведения пациентов с острой легочной эмболией в зависимости от тяжести состояния, прогноза заболевания и риска развития рецидива. В настоящем обзоре эксперты Российского кардиологического общества и Российского респираторного общества представят свои комментарии к основным изменениям Европейских рекомендаций с позиции доказательной медицины и клинической практики.

Список литературы

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019;1–61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Обновленная информация о лабораторной и лучевой диагностике острой тромбоэмболии легочной артерии

Д. В. Карпова, Т. В. Вавилова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Повышение уровня D-димера в плазме крови больных с острыми тромботическими событиями связано с активацией процессов фибринообразования и фибринолиза. Определение D-димера (высокочувствительным количественным методом) имеет доказанное значение для исключения венозных тромбоэмболических событий при слабой или умеренной клинической вероятности и использует-

ся в соответствии с рекомендованным алгоритмом [1, 2]. Точка отсечения (cut-off) определена как 500 мкг/л FEU (фибриногеновых единиц). Одновременно с внедрением данных рекомендаций в клиническую практику стали накапливаться сведения о повышении уровня D-димера у лиц > 50 лет даже вне тромбоэмболического события или подозрения на последнее. Эти факты логично объясняются

увеличением распространенности соматической патологии, в том числе хронических воспалительных процессов, с возрастом. Воспаление сопровождается внесосудистым формированием и отложением фибрина, который и является источником D-димеров, циркулирующих в кровотоке. На основании многочисленных исследований и клинико-лабораторных сопоставлений стало понятно, что фиксированная точка отсечения теряет свою диагностическую ценность в старшей возрастной группе, при воспалении, у госпитализированных больных, беременных и при обострении соматической патологии за счет снижения специфичности результатов измерения до 10% в возрасте старше 80 лет [3]. В Рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2019 года впервые появилось указание на возможность коррекции количественных значений точки отсечения D-димера в соответствии с возрастом и клинической вероятностью (класс рекомендаций IIa, уровень B) [4]. Эти рекомендации основаны на данных международного проспективного наблюдательного исследования, в ходе которого у 3346 больных была успешно использована валидированная ранее формула расчета точки отсечения для острой ТЭЛА: $\text{возраст} \times 10 \text{ мкг/л}$ для пациентов старше 50 лет. Лицам с уровнем D-димера ниже «возрастной» точки отсечения не выполнялась компьютерная томография (КТ) и не назначалась антикоагулянтная терапия. Срок наблюдения составил 3 месяца. Количество пациентов, у которых ТЭЛА была исключена, увеличилось с 6,4 до 30% без накопления ложноотрицательных результатов [5]. Использование D-димера в диагностике ТЭЛА ассоциировано и с ее клинической вероятностью. Основная доказательная база получена в рамках проспективного наблюдения за 2946 пациентами с использованием шкалы YEARS: 3 критерия шкалы Well's (отчетливые признаки тромбоза глубоких вен, кровохарканье, диагноз ТЭЛА наиболее вероятен) и уровень D-димера [6]. ТЭЛА исключалась при отсутствии клинических признаков и при уровне D-димера $< 1000 \text{ нг/мл}$ или при наличии 1 и более признаков, а также при уровне D-димера $< 500 \text{ нг/мл}$. При наблюдении в течение 3 месяцев только у 0,61% больных был поставлен диагноз ТЭЛА. КТ удалось избежать у 48% против 34% при использовании шкалы Well's и фиксированной точки отсечения в 500 нг/мл [7].

Таким образом, Рекомендации 2019 года подтвердили необходимость обязательного (класс рекомендаций I, уровень A) использования D-димера в диагностических целях для амбулаторных пациентов или у больных, доставленных в приемное отделение, при условии низкой или умеренной

клинической вероятности ТЭЛА. Предпочтение отдается высокочувствительному методу измерения, а фиксированная точка отсечения концентрации D-димера в стандартном алгоритме должна быть заменена на уровень, адаптированный к возрасту у лиц старше 50 лет (IIa B) и соотношенный с клинической вероятностью (IIa B). Необходимо отметить, что в рекомендациях не обозначены единицы измерения (фибриногеновые FEU или D-димерные DDU), что оставляет некоторую недосказанность и сложность в практическом использовании теста при наличии тест-систем, работающих с DDU единицами измерения в нг/мл .

Крайне актуальным в эру высокой доступности и широкой распространенности КТ-исследований остается вопрос о радиационной безопасности, поднятый в рамках новых рекомендаций по диагностике и лечению острой ТЭЛА. В качестве примера приводится ряд североамериканских исследований, где верификация диагноза среди пациентов, проходящих диагностическое обследование по поводу ТЭЛА, составила всего 5% по сравнению с 50% в начале 1980-х годов, что обусловлено избыточным назначением необоснованных диагностических процедур. Надо полагать, что и в нашей стране данные могут быть аналогичными. Поэтому в новых рекомендациях выбор диагностического метода основан на двух ключевых моментах: безопасности, с одной стороны, и высокой чувствительности и специфичности, с другой стороны.

Безусловно, КТ-ангиопульмонография (КТ-АПГ) по-прежнему остается одним из основных методов диагностики, особенно когда речь идет о гемодинамически нестабильных пациентах. Остальные категории пациентов требуют применения других алгоритмов обследования. С точки зрения оценки безопасности лучевых методов диагностики отмечено, что эффективная доза при вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в среднем составляет 2 мЗв, при КТ-АПГ — 3–10 мЗв, при инвазивной АПГ — 10–30 мЗв [4]. Кроме того, обращается особое внимание на значительное повышение эффективной дозы на молочные железы при КТ-АПГ у молодых женщин, в особенности беременных и кормящих, что служит веским основанием использовать перфузионную сцинтиграфию легких у данной категории пациентов. В целом новые рекомендации предлагают более активно использовать вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию легких у пациентов без гемодинамических нарушений, выделяя ее в отдельную диагностическую стратегию. Помимо молодых, беременных и кормящих подобный выбор

особенно актуален для пациентов низкого риска, а также для пациентов с аллергией на рентгеноконтрастные препараты или имеющих тяжелую почечную недостаточность. К сожалению, в большинстве наших медицинских учреждений вентиляционная сцинтиграфия легких недоступна. Поэтому, согласно новым рекомендациям, допустимо проведение только перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с отсутствием изменений на рентгеновском снимке. Также в качестве альтернативы может быть рассмотрена однофотонная эмиссионная КТ в сочетании с низкодозной бесконтрастной КТ легких (ОФЭКТ/КТ).

Помимо важной диагностической информации, данные, полученные при КТ-АПГ, могут применяться и с прогностической целью, при использовании оценки соотношения конечно-диастолического диаметра ПЖ и левого желудочка (ЛЖ). Поэтому в описании протокола КТ-АПГ врач-рентгенолог обязательно должен указывать величину данного показателя.

Что касается магнитно-резонансной томографии (МРТ) легочной артерии, то она по-прежнему не рекомендуется для исключения острой ТЭЛА в силу низкой чувствительности метода и малой доступности в отделениях неотложной помощи, а также в связи с высоким процентом непоказательных в отношении диагностики МРТ-сканов. Также не рекомендуется в дополнение к КТ-АПГ проводить КТ-венографию.

Отдельно следует отметить, что рутинное проведение контрольных КТ-исследований пациентам с подтвержденным диагнозом ТЭЛА не рекомендуется. В качестве стратегии обследования пациентов предлагается проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких только через 3–6 месяцев адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов, предъявляющих жалобы и имеющих соответствующие отклонения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). В случае выявления вентиляционно-перфузионного несоответствия пациент должен быть направлен в экспертный центр легочных гипертензий для дальнейшего диагностического поиска. Но, как уже было сказано ранее, в силу того, что вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является методом ограниченной доступности в нашей стране, она может быть заменена проведением перфузионной сцинтиграфии в сочетании с рентгенологическим исследованием легких. Также мы считаем допустимым в данном случае проведение контрольной КТ-АПГ, минуя сцинтиграфию, с учетом того, что этот метод имеет высокий класс рекомендаций у пациентов с подозрением на хроническую тромбоэмболическую

легочную гипертензию (ХТЭЛГ). В последние годы в многочисленных исследованиях показаны высокая чувствительность и специфичность двухэнергетической КТ (Dual Energy CT) у пациентов с острой и хронической легочной эмболией, а также хорошая сопоставимость получаемых данных с данными перфузионной сцинтиграфии. Таким образом, при наличии технической возможности мы считаем важным проведение КТ-АПГ именно в таком формате с обязательной оценкой карт распределения йода в паренхиме легких, что позволяет одновременно оценить состояние паренхимы легких, артериально-го русла и выявить «перфузионные» дефекты.

Список литературы

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl): e419S-e496S. doi:10.1378/chest.11-2301
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Под ред. Л. А. Бокерия, И. И. Затевакина, А. И. Кириенко. Флебология. 2015;4(2):2–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Ed. by L Bokeria, I Zatevakhin, A Kiriyenko. Phlebology. 2015;4(2):2–52. In Russian].
3. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med. 2000;109(5):357–361.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019; ehz405. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
5. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. J Am Med Assoc. 2014;311(11):1117–1124.
6. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. 2017;390(10091):289–297.
7. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. Blood Adv. 2018;2(22):3226–3256.
8. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and multi-energy CT: principles, technical approaches, and clinical applications. Radiology. 2015;276(3):637–653.

Стратификация риска при острой тромбоэмболии легочной артерии — ключевой момент в выборе стратегии лечения

М. А. Симакова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В Рекомендациях 2019 года, как и в версии 2014 года, стратегия лечения определяется в зависимости от риска развития неблагоприятного исхода в первые 30 дней после эпизода острой ТЭЛА. По мере расширения лечебных возможностей, в том числе внедрения эндоваскулярных методов лечения, становится крайне важной максимальной объективизация принадлежности больного к той или иной группе риска с целью выбора наиболее эффективного подхода в лечении. В этой связи новые рекомендации формулируют несколько новых тезисов.

Во-первых, в новых рекомендациях четко сформулированы критерии гемодинамической нестабильности больного с выделением трех основных клинических вариантов: остановки кровообращения, обструктивного шока и персистирующей гипотензии. Наличие любого из этих состояний позволяет отнести пациента в группу высокого риска и автоматически обсуждать тактику первичной реперфузии. При отсутствии нестабильности гемодинамики в дебюте заболевания рекомендуется дальнейшая стратификация риска острой ТЭЛА, поскольку это имеет значение для принятия решения о возможности ранней выписки больного из стационара. Для разделения пациентов между категориями промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска экспертами по-прежнему рекомендована комбинированная оценка признаков дисфункции ПЖ с учетом данных ЭхоКГ, КТ-АПГ, уровня биомаркеров повреждения миокарда (тропонин I) и сердечной недостаточности (натрийуретический пропептид), а также с учетом сопутствующей патологии и наличия отягощающих состояний (шкала PESI).

Вторым, не менее важным аспектом новых рекомендаций является более пристальное внимание к дисфункции ПЖ, наличие которой у пациентов из группы промежуточного риска указывает на необходимость тщательного мониторинга гемодинамики для своевременной диагностики декомпенсации с целью применения спасительной реперфузионной терапии. Пациенты с отсутствием признаков дисфункции ПЖ и/или имеющие нормальные уровни сердечных биомаркеров по-прежнему принадлежат к категории промежуточно-низкого риска. Принципиально новым положением является рекомендация оценки дисфункции ПЖ у пациентов с исходно «низким риском», вычисленным на основании

шкалы оценки клинического состояния — шкала PESI (таблица 5.7 новых рекомендаций). Эта рекомендация сформулирована на основании результатов метаанализа, включавшего в себя 21 когортное исследование с оценкой 3295 пациентов с острой ТЭЛА «низкого риска» по данным индекса PESI-I-II или sPESI-0. В этой группе у 34 % больных имелись признаки дисфункции ПЖ, по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ, что увеличивало риск смерти по любой причине в 4,19 раза (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,39–12,58). Повышение уровня тропонина I также было ассоциировано с сопоставимым увеличением риска смерти [1]. Таким образом, продемонстрировано явное несоответствие в оценке прогноза гемодинамически стабильных больных при использовании клинических прогностических шкал и при использовании признаков дисфункции ПЖ. Поэтому до выяснения клинических последствий подобных расхождений в оценке прогноза пациентов с признаками дисфункции ПЖ или повышением маркеров поражения миокарда экспертами рекомендовано, несмотря на низкий индекс PESI или sPESI, равный 0, относить больных к категории промежуточно-низкого риска.

Важным моментом в Рекомендациях 2019 года, на наш взгляд, является более точное определение понятия дисфункции ПЖ, к критериям которого эксперты относят такие простые для выполнения ЭхоКГ показатели, как соотношение диаметров конечно-диастолических размеров ПЖ и ЛЖ ≥ 1 и TAPSE (систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана) < 16 мм. Актуализирована роль КТ-АПГ как метода, позволяющего выявить дисфункцию ПЖ. Такой показатель, как увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ ≥ 1 , по данным метаанализа 49 клинических исследований с включением более чем 13000 пациентов с ТЭЛА, продемонстрировал связь с повышением риска смертности от всех причин в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) 2,5, 95 % ДИ 1,8–3,5) и с пятикратным повышением риска смерти вследствие ТЭЛА (ОШ 5,0, 95 % ДИ 2,7–9,2) [2].

На наш взгляд, оправданным было бы добавление в критерии стратификации риска такого простого лабораторного показателя, как уровень лактата в периферической крови, который увеличивается до появления клинических признаков нестабильности гемодинамики и является признаком тяжести

кислородной недостаточности в периферических тканях. В крупном многоцентровом проспективном исследовании у пациентов с острой ТЭЛА показано, что уровень лактата более 2 ммоль/л ассоциирован с развитием внутрибольничных осложнений и может использоваться как дополнительный критерий отнесения пациента к группе промежуточно-высокого риска, требующей более тщательного мониторингирования состояния и, возможно, более агрессивной лечебной тактики [3]. Данный подход обсуждается в недавно опубликованной работе американских экспертов, объединенных в рабочую группу PERT-consortium (The Pulmonary Embolism Response Team Consortium), созданную для оптимизации подходов на диагностике и лечении пациентов с острой ТЭЛА [4].

Лечение тромбозов ветвей легочной артерии в остром периоде

А. Н. Яковлев, В. К. Новиков

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Гемодинамические и респираторные нарушения у пациентов с ТЭЛА являются основной причиной развития неблагоприятных исходов. Поэтому неотложная медицинская помощь прежде всего должна быть направлена на их коррекцию. Вместе с тем посвященный этим вопросам раздел клинических рекомендаций, опубликованных в 2014 году, весьма лаконичен и касается лишь отдельных аспектов оказания помощи, на основании доказательств, полученных в единичных небольших по объему выборки исследованиях, которых недостаточно, чтобы сформулировать рекомендации с определенным классом и уровнем доказательности. В новой версии рекомендаций данный раздел существенно переработан.

В тексте рекомендаций впервые появляется формальный критерий, необходимый для решения вопроса о назначении ингаляции увлажненного кислорода, — уровень сатурации менее 90%. В отношении респираторной поддержки рассматривается широкий спектр методов — от высокопоточной ингаляции кислорода и неинвазивной вентиляции легких до управляемой искусственной вентиляции легких (ИВЛ), но предпочтение, по мнению экспертов, следует отдавать неинвазивным методам. Рекомендации по расчету дыхательного объема (6 мл/кг) и допустимому уровню пикового давления в дыхательных путях (30 мм рт. ст.) при проведении ИВЛ остаются прежними.

В 2019 году в клинических рекомендациях впервые появился раздел, посвященный лечению

Список литературы

1. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902–910.
2. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128(7):747–759.
3. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax.* 2015;70(4):333–338.
4. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Diagnosis treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037.

правожелудочковой недостаточности у больных с легочной эмболией. При этом основные стратегии представлены в виде таблицы: прежней остается рекомендация использовать умеренную нагрузку объемом (инфузия не более 500 мл кристаллоидов за 15–30 минут). Несмотря на то, что в повседневной клинической практике необходимость использования катехоламинов у пациентов с нестабильной гемодинамикой обычно не вызывает сомнений, впервые рекомендация по использованию вазопрессорной (норадреналин 0,1–1,0 мкг/кг/мин) и инотропной (добутамин 2–20 мкг/кг/мин) с классом IIa, уровнем доказательности «C» появилась в клинических рекомендациях по лечению легочной эмболии только сейчас. Любопытно, что результаты исследований, на которые ссылаются европейские эксперты, опубликованы около 30 лет назад [1, 2].

Также впервые рекомендуется рассматривать возможность применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (IIb C) в комбинации с проведением хирургической эмболектomie или катетерными методами лечения, в случаях рефрактерного шока или остановки кровообращения, и эта позиция основана на результатах нескольких недавно опубликованных исследований. При этом на сегодняшний день данные об эффективности изолированного использования ЭКМО противоречивы. В случае развития остановки кровообращения рекомендуется проведение расширенного комплекса реанимационных мероприятий в соответствии с действующими рекомендациями.

Проведение тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА и обструктивным шоком относится к рекомендациям I класса, разрешено использовать рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, стрептокиназу и урокиназу. Наилучшие результаты достигаются в первые 48 часов с момента появления симптомов, однако системный тромболизис при наличии показаний может применяться вплоть до 14-х суток заболевания.

Класс рекомендаций по использованию хирургической эмболектomie и катетерных методов (аспирационной, механической, реолитической тромбэктomie и комбинированных техник) повышен с уровня IIb до IIa. Однако доказательства эффективности данных методов получены преимущественно из регистровых исследований, и отдаленные результаты изучены недостаточно.

Наконец, новой позицией в рекомендациях является использование мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов высокого риска и, в отдельных случаях, промежуточного риска, исходя из доступных ресурсов и уровня экспертизы в каждом конкретном стационаре (класс рекомендации IIa). Данная рекомендация базируется на современном системном видении организации экстренной помощи и может быть реализована с привлечением специалистов на удаленной основе, то есть с использованием телемедицинских технологий [4].

Таким образом, новые рекомендации по лечению легочной эмболии содержат детализированное описание подходов к лечению обструктивного шока (гемодинамической поддержки, восстановления перфузии) и поддерживают командный подход к лечению наиболее тяжелых пациентов.

При оказании экстренной помощи пациентам групп наиболее высокого риска время жестко лимитировано. Поэтому ответственность при принятии клинических решений чрезвычайно высока. Это определяет необходимость формирования простых алгоритмов диагностики и лечения, позволяющих использовать подходы с доказанной эффективностью у максимального числа пациентов с минимальными временными задержками. В Рекомендациях 2014 года алгоритм оказания помощи больным высокого риска (с шоком или артериальной гипотензией) ориентирован на отбор больных для реперфузионного лечения по результатам КТ с единственной альтернативой в виде ЭхоКГ оценки признаков острой перегрузки правых камер в случае, если КТ недоступна. Аналогичный алгоритм приводится и в новой редакции рекомендаций. Однако в приложении к основному тексту представлен более детализированный алгоритм, в котором при подозрении на ТЭЛА высокого риска рекомендует-

ся регистрация электрокардиограммы, выполнение ЭхоКГ и немедленное начало инфузии нефракционированного гепарина, ингаляции кислорода, внутривенное введение жидкости в объеме 200–500 мл и, при необходимости, инфузии вазопрессоров и/или инотропов и респираторной поддержки в качестве первого этапа оказания помощи. Если стабилизации состояния пациента добиться не удастся, следует рассматривать возможность подключения ЭКМО. Затем предполагаются верификация диагноза с помощью КТ и проведение реперфузионной терапии: системного тромболизиса либо хирургического лечения (эмболектomie или катетерных методов лечения).

Таким образом, в модифицированной версии алгоритма детально описан практический подход к лечению наиболее тяжелых пациентов с ТЭЛА, направленный на первоначальную стабилизацию состояния пациента, точную диагностику и выбор наиболее подходящего метода реперфузионного лечения. Обратной стороной является отсутствие компромиссов в отношении требований к возможностям стационаров, оказывающих экстренную помощь пациентам с ТЭЛА высокого риска — в соответствии с алгоритмом необходимо наличие доступных в режиме 24/7 хорошо оснащенного реанимационного отделения, службы ультразвуковой диагностики, КТ, ангиографической лаборатории, возможности проведения ЭКМО, кардиохирургического отделения с возможностью выполнения экстренных вмешательств. По-видимому, это означает очередной шаг в сторону от нозологического подхода к организации экстренной помощи на региональном уровне — все тяжелые и нестабильные пациенты должны направляться в учреждения, располагающие всеми ключевыми современными технологиями диагностики и лечения, доступными в круглосуточном режиме.

Главной иллюстрацией Рекомендаций 2019 года, отражающей их структуру и основные позиции, является схематическое представление стратегии оказания помощи пациенту с острой ТЭЛА в зависимости от результатов стратификации риска. В сравнении с Рекомендациями 2014 года данная схема имеет два существенных отличия. Во-первых, из стратегии исключена диагностическая часть — речь идет о подходах к лечению у пациентов с уже установленным диагнозом острой легочной эмболии. Во-вторых, первоначальную стратификацию между группами промежуточного и низкого риска предлагается проводить не на основании оценки только по шкалам PESI или sPESI, как ранее, а на основании комбинации признаков, включающих, помимо названных шкал, также наличие или

отсутствие дисфункции ПЖ и оценку по шкале Hestia, учитывающей общий риск и коморбидность (в частности, геморрагический риск, болевой синдром, нарушения функции почек и печени, иные показания к госпитализации продолжительностью более суток) [5].

Пациенты, не имеющие клинических признаков тяжести заболевания (оценка по шкалам), других оснований для госпитализации и ограничений в доступности медицинской помощи на амбулаторном этапе, могут быть выписаны на амбулаторное лечение. В случае наличия факторов, ограничивающих доступность амбулаторной помощи (включая необходимую социальную поддержку), рекомендуется госпитализация.

При наличии критериев тяжести заболевания и/или дисфункции ПЖ дальнейшая стратификация риска между группами промежуточно-высокого и промежуточно-низкого рисков осуществляется на основании оценки уровня тропонина. Все пациенты из вышеперечисленных групп риска должны быть госпитализированы, а больные с повышением уровня тропонина — находиться под мониторным наблюдением. Пациенты с нестабильной гемодинамикой на ранних этапах оценки должны быть выделены в отдельную когорту, нуждающуюся в гемодинамической поддержке и реперфузионной терапии в кратчайшие сроки.

Важнейшим первым шагом новой стратегии, отличающим ее от предыдущей версии клинических рекомендаций, является назначение антикоагулянтной терапии всем пациентам с верифицированной ТЭЛА, независимо от группы риска, включая пациентов низкого риска, которые должны быть выписаны на амбулаторное лечение.

В целом можно заключить, что новая версия рекомендаций в части лечения пациентов с легочной эмболией в остром периоде стала более детализированной, более ориентированной на практические аспекты оказания помощи с использованием всего спектра доступных современных технологий.

Список литературы

1. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60(2):132–135.
2. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):130–136.
3. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation*. 2018;123:43–50.
4. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016;133(1):98–103.
5. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–1507.

Принципы наблюдения и лечения больного в отдаленные сроки после тромбоза легочной артерии

Е. М. Нифонтов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Новые рекомендации ESC/ERS предписывают назначение антикоагулянтов всем больным ВТЭО на срок 3 месяца и более. В отличие от формулировки «не менее 3 месяцев» это настраивает на обязательный поиск аргументов в пользу продленной терапии.

Продление антикоагулянтной терапии по истечении 3-месячного периода обязательной антикоагуляции, рекомендуемой любому пациенту с установленным диагнозом венозной тромбоза, должно определяться риском ее рецидива. Новые рекомендации предлагают классифицировать факторы риска рецидива венозных тромбозов (ВТЭ) в соответствии с высоким, средним или низким риском рецидива (таблица 11 полнотекстовой версии рекомендаций) со ссылкой на результаты обсервационного исследования с отменой антико-

агулянтов в сроки от 6 недель до 6 месяцев после эпизода ВТЭ и наблюдением в течение 2 лет [1] и систематического обзора, включающего когортные проспективные и рандомизированные исследования с наблюдением в течение 1–2 лет после отмены трехмесячной терапии антикоагулянтами [2], которая в обоих случаях представлена практически исключительно антагонистами витамина К.

Отмечено, что чем выше риск первичного эпизода ВТЭ, тем ниже риск рецидива повторного события; и наоборот, чем менее значимым является фактор риска, на фоне которого произошло событие, тем выше риск рецидива. Так, низкий риск рецидивов (менее 3 % в год) ожидается у больных, имеющих в момент развития первичного эпизода венозной тромбоза большие обратимые (транзиторные) факторы, связанные с более чем 10-кратным

повышением риска по сравнению с пациентами без фактора риска. Наличие обратимых (транзиторных) факторов, связанных с менее чем 10-кратным увеличением риска первичной венозной тромбоэмболии, указывает на средний риск рецидива (3–8% в год). Средний риск рецидива имеют и больные, имеющие постоянные (персистирующие) факторы риска (без онкологического заболевания), например, воспалительное заболевание кишечника или аутоиммунные заболевания в активной фазе. К этой же группе риска рецидива отнесены и лица без установленных факторов риска первичной тромбоэмболии. Высокий риск рецидива ТЭЛА (более 8% в год) имеют больные с активным онкологическим процессом, а также перенесшие один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭ в отсутствие основного обратимого (транзиторного) фактора и лица с антифосфолипидным синдромом.

Следует подчеркнуть, что приведенные в качестве примеров факторы риска ВТЭ не соответствуют перечню риск-факторов ВТЭО, которые представлены в 3-м разделе рекомендаций. Факторы риска ВТЭО в этих двух разделах имеют существенные различия по своим позициям и уточняющим характеристикам, поэтому не могут быть отождествлены. Очевидно, что не все факторы риска ВТЭО достаточно оценены с позиций риска рецидивов. В частности, касательно вопроса тромбофилий, относящихся к группе факторов умеренного риска ВТЭ, определенных рекомендаций не сформулировано. Предшествующие исследования показали, что поиски лабораторных маркеров тромбофилии мало что дают для прогнозирования рецидивов ВТЭ [1]. Между тем «исследование тромбофилического статуса» необоснованно широко применяется в клинической практике. Нередко результаты исследований, выявляющие молекулярно-генетические предикторы тромбофилий с низкой пенетрантностью, отождествляются с диагнозом «тромбофилия», в то время как собственно состояние свертывающей системы крови не может оцениваться из-за проводимой антикоагулянтной терапии, что приводит к неоправданному назначению антикоагулянтов на длительный срок. С другой стороны, высокопенетрантные варианты тромбофилий, особенно при их сочетании с провоцирующими факторами, требуют пролонгированной, иногда пожизненной антикоагулянтной терапии.

Нужна ясная позиция и в выборе антикоагулянта. Хотелось бы, чтобы этот вопрос получил квалифицированную оценку в рекомендациях и не ограничивался бы только антифосфолипидным синдромом, при выявлении которого рекомендуется длительная терапия антагонистами витамина К,

так как прямые оральные антикоагулянты оказались менее эффективными в предотвращении рецидивов ВТЭ [3].

Система стратификации на основе рисков рецидива кажется привлекательной, однако она не предлагается к практическому использованию, и в рекомендациях по срокам антикоагулянтной терапии нет ссылки на высокий, средний или низкий риск рецидива. Возможно, по мере накопления сведений о рисках рецидива ВТЭ при преимущественном применении новых оральных антикоагулянтов система стратификации рисков будет усовершенствована, что существенно упростит принятие практических решений.

На сегодняшний день лечение пероральными антикоагулянтами в течение неопределенного срока рекомендовано пациентам, имеющим рецидив ВТЭ, не связанный с основным обратимым (транзиторным) фактором риска, оно может быть рассмотрено пациентам с первым эпизодом ТЭЛА без выявленного фактора риска, с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с малым обратимым (транзиторным) фактором риска, или если первый эпизод связан с постоянным (персистирующим) фактором риска.

Термины «спровоцированный» или «неспровоцированный» эпизод ВТЭ не рекомендованы к использованию, поскольку потенциально вводят в заблуждение и затрудняют принятие решения относительно продолжительности антикоагулянтной терапии.

При проведении продленной терапии должны учитываться риски кровотечений, и не стоит пренебрегать возможностью уменьшения дозы антикоагулянта по истечении 6 месяцев терапии, что опирается на доказательную базу, касающуюся применения апиксабана и ривароксабана [4, 5].

Список литературы

1. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523–526.
2. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk-factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710–1716.
3. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–1371.
4. Angelli G, Buller HR, Curto M, Gallus AS, Jonson M, Porcari A et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708.
5. Weitz G, Lensing AWA, Prins MN, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211–1222.

Прямые оральные антикоагулянты и возможность применения редуцированных доз для продленной антикоагулянтной терапии

Т. В. Вавилова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Антикоагулянтная терапия является основным методом консервативного лечения ТЭЛА, носит пролонгированный характер и аналогична таковой при тромбозе глубоких вен. В последнее десятилетие выбор препаратов для перорального применения существенно расширился и был дополнен новой группой — прямыми ингибиторами факторов свертывания крови (ПОАК; в аббревиатуре Рекомендации ESC/ERS 2019 года — NOAC (s) — Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (s), которые могут быть препаратами выбора вместо антагонистов витамина К (АВК) (группа монокумаринов — варфарин)). Более того, проведенные клинические исследования, подкрепленные реальной клинической практикой и анализом регистров, позволили вывести эту группу препаратов на первое место и отдавать им предпочтение в лечении ТЭЛА. Во многих клинических рекомендациях, в том числе и в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО 2015 года зафиксирована данная тактика [1]. Что же нового несут в себе ESC/ERS рекомендации 2019 года по диагностике и лечению острой ТЭЛА? ПОАК однозначно определены как препараты выбора для лечения ТЭЛА при отсутствии противопоказаний к их назначению. В качестве альтернативы рассматриваются АВК препараты (класс I, уровень А) [2]. Отдельно рассматриваются ситуации ТЭЛА высокого риска и отдельные случаи промежуточного риска, клиническое решение при которых должно приниматься в составе междисциплинарной команды в зависимости от ресурсов и опыта, доступных в каждом лечебно-профилактическом учреждении (класс II, уровень А).

Более строгие правила представлены в разделе «Что делать и что нельзя делать на основании данных рекомендаций» ('what to do' and 'what not to do' messages from the Guidelines), все позиции раздела имеют I или III класс рекомендаций, а также уровень доказанности А: ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан) предпочтительны в выборе лечебной тактики при острой ТЭЛА по сравнению с АВК-препаратами. Однако их нельзя использовать при тяжелой почечной недостаточности и при наличии антифосфолипидного синдрома.

Длительность антикоагулянтной терапии — один из основных тактических вопросов в лечении первого эпизода ТЭЛА. В Российских клинических

Рекомендациях 2015 года лечебная тактика определена расплывчато и описана следующим образом: «Общая продолжительность лечения антикоагулянтами зависит от наличия и характера факторов, предрасполагающих к рецидиву заболевания, наличия ВТЭО в анамнезе, распространенности тромбоза и ряда других обстоятельств (таблица 5). Она должна составлять не менее 3–6 месяцев» [1]. Не вполне четко прописана длительность терапии при наличии обратимого фактора риска или неспровоцированной ТЭЛА. Наконец, обозначена возможность продленной антикоагулянтной терапии после первого неспровоцированного эпизода ТЭЛА на неопределенно долгий срок «при низком риске кровотечений и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции (уровень 1 В)».

Рекомендации ESC/ERS 2019 года на основании накопившейся доказательной базы уделяют большое внимание и вносят определенность в вопрос длительности антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, посвящая ей отдельную главу. Задачи антикоагулянтной терапии разделены на 2 части: лечение в острой фазе ТЭЛА, на сроке 6 месяцев и предупреждение повторных эпизодов на длительный срок. Отмечено, что если у пациента с первым эпизодом ВТЭ в варианте ТЭЛА и тромбоза глубоких вен заболевание рецидивирует как ТЭЛА, то оно имеет двукратно повышенный риск фатального исхода по сравнению с рецидивом тромбоза глубоких вен [3, 4]. Сравнение различных режимов длительности терапии выполнено в исследованиях Landmark [5, 6]. Результаты показали, что частота рецидивов сопоставима в группах, получавших терапию в течение 3–6 месяцев или более, и польза от продленного приема антикоагулянтов частично нивелировалась увеличением риска кровотечений. Фокус был направлен на выделение группы пациентов, нуждающихся в продленной или неопределенно долгой антикоагулянтной терапии. Решающее значение для оптимизации выбора тактики и обеспечения приверженности терапии имеет вовлечение пациента в процесс принятия решений. Таким образом, в рекомендациях рассмотрены два одновременных подхода: оценка риска повторного эпизода ТЭЛА и определение риска кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов.

В наблюдениях за больными, перенесшими ТЭЛА, рецидивы отмечены примерно в 2,5 % слу-

чаев в год при наличии преходящего фактора риска по сравнению с 4,5% у лиц без определенного фактора риска (в том числе рака, известной тромбофилии или какого-либо транзиторного триггера). Анализ рандомизированных исследований последних 15 лет позволил разделить больных в соответствии с риском повторного эпизода на 5 групп: I — ВТЭО возникли в связи с «большим» преходящим или обратимым фактором риска (чаще опасное хирургическое вмешательство или травма); II — указанный эпизод может быть частично объяснен присутствием малого преходящего или обратимого, либо постоянного, но не онкологического фактора; III — указанный эпизод развился в отсутствие идентифицируемого фактора риска; IV — один или более эпизодов ВТЭО в анамнезе и выявленными фоновыми большими протромботическими факторами, например, антифосфолипидным синдромом; V — наличие активного злокачественного новообразования. Последнее обстоятельство формирует также и существенный риск кровотечений.

Отдельно обозначено мнение экспертов относительно тромбофилии. К клинически значимым в развитии ТЭЛА и последующих рецидивов отнесены подтвержденный дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеина С и протеина S, гомозиготное носительство мутаций — гена фактора V (Leiden) и гена протромбина G20210A. На основании этого рассмотрена целесообразность тестирования на наличие указанных позиций (плюс наличие антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта) у лиц, перенесших ТЭЛА в возрасте < 50 лет, при условии отсутствия идентифицируемого фактора риска, и особенно при наличии семейной истории ВТЭО [7]. В таких случаях тестирование может помочь принять решение о необходимости длительной антикоагулянтной терапии. В то же время на сегодняшний день нет доказательств клинической пользы продленного лечения антикоагулянтами для носителей гетерозиготного варианта фактора V Лейден или протромбин 20210GA. К сожалению, в рекомендациях не указаны сроки проведения тестирования в соответствии с фазой ТЭЛА и не обозначена опасность получения ложноположительных результатов (за исключением генетического анализа) в остром периоде тромбоэмболии и на фоне антикоагулянтной терапии.

В рекомендациях приведены некоторые предиктивные модели определения риска повторного эпизода ТЭЛА (шкала Vienna, HERDOO2, DASH tool, DAMOVES, Ottawa), но польза их клинического применения окончательно не определена.

Риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии присущ в большей мере АВК-препаратам

(примерно 3% в год), но на 40% снижен при использовании ПОАК [8]. К основным доказанным факторам риска отнесены: возраст > 75 лет, предшествующие кровотечения (не ассоциированные с устранимыми или курабельными причинами) или анемия, активный раковый процесс, ранее перенесенный инсульт (геморрагический или ишемический), хроническая болезнь почек или печени, сопутствующая антиагрегантная терапия или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, другие тяжелые острые или хронические заболевания, недостаточный контроль антикоагулянтной терапии (если необходимо). В рекомендациях представлены шкалы оценки риска кровотечений (OBRI, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLED, Kuiper и другие), которые могут быть использованы наряду с выявлением и оценкой отдельных причин в момент начала лечения антикоагулянтами. Также указана необходимость регулярно (например, один раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 месяцев у пациентов с высоким риском) переоценивать риски кровотечений. Оценка риска должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых факторов и суммарно может повлиять на принятие решений о продолжительности и режиме/дозе приема антикоагулянтов после острой ТЭЛА.

Однозначно новым является четкое указание на возможность применения сниженных доз ПОАК (апиксабана и ривароксабана) для продленной антикоагулянтной терапии при наличии риска рецидива, низкого риска кровотечений и с учетом предпочтений пациента. Рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии (кроме онкологических больных) суммированы в таблице 8.4. новых европейских рекомендаций [2].

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО). Под ред. Л. А. Бокерия, И. И. Затевахина, А. И. Кириенко. Флебология. 2015;4(2):2–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Ed. by L. Bokeria, I. Zatevakhin, A. Kiriyenko. Phlebology. 2015;4(2):2–52. In Russian].
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019;1–61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2010;152(9):578–589.
4. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2007;147(11):766–774.

5. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jengo P, Duhamel E et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2015;314(1):31–40.

6. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139(1):19–25.

7. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory

criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):809–813.

8. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice — efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(5):565–575.

Тактика ведения при венозных тромбозах у пациентов с онкологическим заболеванием

Н. С. Гончарова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Наличие онкологического заболевания ассоциировано с увеличением риска ВТЭ в 4–7 раз по сравнению с общей популяцией [1] и регистрируется у 4–18% пациентов в год с активным онкологическим процессом [2]. Согласно стратификации факторов риска ВТЭ не только онкологическое заболевание, но и текущая химиотерапия относятся к группе факторов умеренного риска (ОШ 2–9) [3]. Риск ВТЭ различается в зависимости от характера онкологического процесса и локализации. С наибольшим риском ВТЭ, который дополнительно увеличивается в 2 раза при метастазировании, ассоциированы рак поджелудочной железы, легких, яичников, желудка, миеломная болезнь. Онкологическое заболевание у пациентов с ТЭЛА является одним из наиболее значимых факторов, усугубляющих тяжесть ТЭЛА и увеличивающих риски неблагоприятных исходов в течение 30 дней после тромботического эпизода, в связи с чем онкопатология внесена в качестве самостоятельного фактора риска PESI в существующие рекомендации. Наличие активного онкологического процесса входит в пересмотренную шкалу Geneva клинической оценки вероятности ТЭЛА. Об «активном» онкологическом заболевании можно говорить при наличии одного из следующих критериев: обнаружение рака в течение последних 6 месяцев; наличие признаков рецидивирования/прогрессирования онкологического заболевания; факт лечения по поводу онкологического заболевания [4]. У онкологических больных, наряду с высоким риском тромбообразования, существует и повышенный риск кровотечения, обусловленный как инвазивным опухолевым ростом с деструкцией тканей, так и сопутствующей химиотерапией и тромбоцитопенией.

Оценка уровня D-димеров в диагностике ТЭЛА низкой вероятности у пациентов с онкологическим

заболеванием имеет низкую специфичность, поскольку уровень D-димера исходно зачастую повышен и ассоциирован с активностью процесса и метастазированием. Остается неясным, насколько ориентирование на возраст-зависимые уровни D-димеров увеличат диагностическую чувствительность и специфичность исключения ТЭЛА, ассоциированной с онкопатологией [5].

В Рекомендациях 2019 года не выделяют отдельной стратегии ведения пациентов с ТЭЛА высокого риска, ассоциированной с онкопатологией. Тем не менее проведение тромболитической терапии у пациентов с онкологическим заболеванием следует обсуждать индивидуально с учетом наличия противопоказаний и, в первую очередь, в связи с высоким риском кровотечений. Наличие опухоли или метастазов в центральную нервную систему является абсолютным противопоказанием к проведению системного тромболизиса [6]. Данных о результатах тромбэктомии из легочной артерии при ТЭЛА высокого риска у онкологических пациентов также крайне мало.

За последние 5 лет опубликованы результаты нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, посвященных применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ), ПОАК и АВК непосредственно у онкологических пациентов с ВТЭ, что нашло отражение в новых Рекомендациях 2019 года. По данным метаанализа 2015 года, включавшем 10 РКИ с участием 3242 онкологических пациентов с ВТЭ, пролонгированная терапия НМГ превосходила АВК и сопровождалась значимым снижением риска рецидива ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями на 40% при сопоставимом уровне риска кровотечений [7]. Поэтому НМГ по-прежнему остаются «золотым стандартом» в лечении и профилактике

рецидива ВТЭ в течение 6 месяцев после первичного события с увеличением уровня доказанности В до А (класс рекомендаций IIa) [3]. Тем не менее абсолютное число рецидивов венозных тромбозов даже на фоне терапии НМГ остается довольно высоким (7–9%) по сравнению с пациентами без онкопатологии (1,5–3%), получающих пероральные антикоагулянты.

В настоящее время завершено несколько РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности ПОАК против НМГ у онкологических пациентов с ВТЭ. Несмотря на то, что в исследованиях Nokusai-VTE и SELECT-D, где эффективность эдоксабана и ривароксабана сравнивалась с дальтепарином, не выявлено преимуществ при применении этих препаратов в отношении профилактики рецидива ВТЭ и более низкого риска кровотечений по сравнению с терапией НМГ [8, 9], результаты этих РКИ впервые позволили сформулировать рекомендации по применению ПОАК и, в частности, ривароксабана и эдоксабана, у пациентов с ВТЭ на фоне онкопатологии (таблица 8.6). Пациентам с острой ТЭЛА и онкологическим заболеванием, в особенности с опухолями желудочно-кишечного тракта, рекомендуется продолжать терапию НМГ в течение ≥ 3 –6 месяцев. Аналогичный подход следует использовать при невозможности пероральной терапии вследствие проблем с приемом или всасыванием препарата, а также у пациентов с тяжелым поражением почек. Кроме того, при совместном назначении ПОАК с рядом химиотерапевтических и антиангиогенных лекарственных препаратов может снижаться эффективность последних и увеличиваться риск кровотечений из-за повышения концентрации ПОАК в сыворотке крови, в частности Р-гликопротеиновый транспорт и метаболический путь с участием CYP3A4 подавляется гормональными препаратами, ингибиторами тирозинкиназы и, напротив, индуцируется доксорубицином, винбластином [6]. Кроме того, для большинства ПОАК, за исключением дабигатрана, антидоты пока не вошли в клиническую практику.

У пациентов с ожидаемым низким риском кровотечения и при отсутствии опухолей желудочно-кишечного тракта выбор между НМГ и ПОАК определяется лечащим врачом с учетом предпочтений пациента.

Уже после выхода настоящих рекомендаций в октябре 2019 года опубликованы результаты РКИ ADAM VTE, в котором оценивалась эффективность терапии апиксабаном по сравнению с дальтепарином у 300 онкологических пациентов с ВТЭ. Результаты данного исследования существенно отличаются от предшествующих РКИ с примени-

ем ПОАК. Так, рецидив ВТЭ наблюдался в 0,7% случаев в группе апиксабана по сравнению с 6,3% в группе дальтепарина (ОР 0,099; 95% ДИ, 0,013–0,780, $p = 0,0281$). Частота больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений составляла 6% и не различалась между группами. Возможно, более низкая частота больших кровотечений в данном исследовании была обусловлена меньшим числом пациентов с раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта (4,8% в группе апиксабана и 2,7% в группе дальтепарина) по сравнению с РКИ SELECT-D [10]. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты РКИ ADAM VTE, количество пациентов в РКИ небольшое, что не позволяет сделать определенные выводы об эффективности и безопасности терапии апиксабаном в качестве вторичной профилактики ВТЭ у онкологических пациентов.

Продолжаются РКИ у онкологических пациентов с ВТЭ по оценке эффективности предотвращения рецидива ВТЭ и безопасности в отношении больших кровотечений, такие как CANVAS ($n = 940$), в котором будет сравниваться терапия любыми ПОАК с терапией НМГ/фондапаринуксом с или без АВК в течение 6 месяцев (NCT02744092); РКИ CASTA-DIVA ($n = 200$), в котором пациенты будут получать ривароксабан либо дальтепарин в течение 3 месяцев (NCT02746185), РКИ CONKO-011 ($n = 450$) по сравнению ривароксабана и НМГ в течение 3 месяцев лечения (NCT02583191). Ожидаются результаты РКИ CARAVAGGIO с включением 1126 онкологических пациентов с ВТЭ, в котором сравнивается терапия апиксабаном и дальтепарином [11].

Интересными для обсуждения представляются данные метаанализа, которые не вошли в Рекомендации 2019 года, но в которых отмечена большая частота рецидива ВТЭ у пациентов, получавших АВК (9,6%), по сравнению с НМГ (8,4%) или ПОАК (4,9%) без существенного отличия в частоте больших кровотечений (4,1; 4,3; 4,9% соответственно) [12].

В последних Рекомендациях 2019 года предложена шкала прогнозирования рецидива ВТЭ в течение первых 6 месяцев от момента первого эпизода тромбоза, которая включает в себя такие параметры, как рак молочной железы (–1 балл), стадия метастазирования I или II (–1 балл), женский пол, рак легких и предшествующие ВТЭ (+1 балл при наличии каждого параметра). Пациенты с суммой баллов ≤ 0 имеют низкий риск ($\leq 4,5\%$), тогда как пациенты с суммой баллов ≥ 1 имеют высокий риск ($\geq 19\%$) рецидива ВТЭ [13]. Спустя 3–6 месяцев антикоагулянтную терапию можно продолжить, ис-

пользуя НМГ, или перевести пациента на пероральные антикоагулянты. При отсутствии убедительных доказательств решение о продолжении терапии НМГ или переводе на терапию АВК или ПОАК следует принимать индивидуально после оценки успеха противораковой терапии, предполагаемого риска рецидива венозного тромбоза, риска кровотечений и предпочтений пациента. Обязательно периодически переоценивать соотношение риска и пользы продолжения антикоагулянтной терапии. Возможно, что после излечения онкологического заболевания риск рецидива ВТЭ снижается и антикоагулянты можно отменить. Однако эти критерии не всегда понятны.

Установка кава-фильтра у онкологического пациента может обсуждаться при невозможности антикоагулянтной терапии вследствие активного кровотечения или чрезмерного риска кровотечения или рецидивирования ВТЭ на фоне оптимальной антикоагулянтной терапии.

Список литературы

1. Agnelli G, Verso M, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl.1):316–324.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019;1–61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
4. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480–1483.
5. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FW, Bossuyt PM et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):831–836.
6. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e452–e466.
7. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;136(3):582–589.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–624.
9. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023.
10. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2019. doi:10.1111/jth.14662
11. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(9):1668–1678.
12. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thrombosis Research.* 2018;170:175–180. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.023
13. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126(4):448–454.

Ведение пациенток с тромбозом легочной артерии во время беременности

Е. В. Карелкина

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ВТЭ и, в частности, ТЭЛА являются одними из наиболее распространенных причин материнской летальности в развитых странах [1]. Возникновение физиологической гиперкоагуляции на фоне эндотелиальной дисфункции и активации системы цитокинов [2] предрасполагает к патологическому тромбообразованию, которое, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе, в результате чего страдают и мать, и плод. По сравнению с небеременными женщинами риск тромбообразования во время беременности возрастает до десяти раз, достигая максимума в по-

слеродовом периоде [3, 4]. В Российской Федерации отмечается рост показателя материнской смертности вследствие ТЭЛА от 0,51 на 100 тыс. рожденных живыми в 2014 году до 0,64 в 2016 году [5].

По сравнению с предыдущими Европейскими рекомендациями 2014 года раздел, посвященный диагностике ТЭЛА во время беременности, значительно расширен, а также подвергся некоторому пересмотру, что, вероятно, связано как с развитием диагностических возможностей за прошедший период, так и накопленным опытом в ведении данной группы пациентов. Впервые разработан

и представлен графически алгоритм обследования беременной женщины при подозрении на ТЭЛА, при этом сделан отдельный акцент на предпочтительном использовании методов современной визуализации, позволяющих добиться максимально низкого уровня облучения как матери, так и плода. Как и в Европейских рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией 2018 года, обследование при подозрении на ТЭЛА рекомендовано начинать с выполнения рентгенографического исследования грудной клетки и ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей с компрессионными пробами. При отсутствии признаков патологических изменений рекомендовано продолжить диагностический поиск с помощью лучевых визуализирующих методик. Еще несколько лет назад в литературе и, в том числе, в самих Рекомендациях 2014 года обсуждались повышенные риски проведения КТ-АПГ в связи с дополнительной экспозицией молочных желез, повышающей пожизненный риск развития онкологии. В связи с этим преимущество отдавалось перфузионной сцинтиграфии легких как диагностическому методу выбора. В Рекомендациях 2019 года отмечено, что в настоящее время появились методы, позволяющие уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. К ним относятся уменьшение анатомического охвата сканирования, снижение киловольтаж, использование альтернативных методов реконструкции, а также сокращение периода мониторинга контрастного компонента. В связи с этим при использовании современных методов КТ-визуализации доза экспозиции на материнскую грудь оценивается как средняя доза и составляет 3–4 мГр, а влияние на риск развития рака у матери при использовании таких технологий оценивается как незначительное (по данным литературы, риск возникновения рака в течение жизни увеличивается на 1,0003–1,0007). Таким образом, избегать выполнения КТ-АПГ только на основании увеличения вероятности развития рака груди у матери не является обоснованным. Отмечено, что обе методики, как перфузионная сцинтиграфия легких, так и КТ-АПГ, сопоставимы по уровню информативности и безопасности и одинаково могут быть рекомендованы для исключения ТЭЛА во время беременности, а выбор методики обследования должен определяться наличием опытных специалистов и имеющимися ресурсами медицинских учреждений. Также обсуждаются возможности использования таких методик, как вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких и МРТ с гадолинием. Однако в связи с недостаточным количеством данных по безопасности их использование у беременных не рекомендуется.

Также, по-прежнему, рутинно не рекомендовано выполнение инвазивной АПГ в связи с высокой экспозицией плода (2,2–3,7 мЗв).

Вопрос диагностической значимости D-димера во время беременности до сих пор остается открытым и дискуссионным. Как известно, во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение «исключения» венозной тромбоэмболии почти у четверти беременных женщин. В настоящих рекомендациях предлагается выполнять оценку уровня D-димера вместе со стратификацией риска для исключения ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде (IIa B), однако не обозначаются пороговые значения, на которые следует ориентироваться.

Раздел лечения ТЭЛА у беременных не претерпел существенных изменений, никакой дополнительной информации по антикоагулянтной терапии, которую можно было бы использовать во время беременности, не появилось, и в силе остаются Рекомендации 2014 года: рекомендовано использование НМГ, имеющих, по сравнению с нефракционированными гепаринами (также безопасными для применения во время беременности), более предсказуемую фармакокинетику и более благоприятный профиль рисков. Что касается рекомендованных доз — используются аналогичные дозировки, применяемые у небеременных пациенток, рассчитанные на основании массы тела на начало беременности с частотой введения один или 2 раза в сутки. В настоящее время нет данных о клинической пользе и вреде частых корректировок дозы НМГ на основе массы тела во время беременности, а мониторинг анти-Ха активности не рекомендован для рутинного применения, за исключением ситуаций, сопровождающихся наличием специфических факторов высокого риска (рецидивирующее ВТЭ, почечная недостаточность и экстремальные значения массы тела). Что касается родоразрешения, то у женщин, получающих терапевтическую НМГ, особое внимание следует уделять плановым родам, рекомендуется перевод с НМГ на нефракционированный гепарин в сроки ≥ 36 часов до предполагаемого родоразрешения. Введение нефракционированного гепарина следует прекратить за 4–6 часов до предполагаемого родоразрешения, а значение активированного частичного тромбопластинового времени должно быть в пределах нормы. До сих пор отсутствуют данные по оптимальным временным интервалам возобновления терапии НМГ после родоразрешения, сроки будут зависеть от способа родоразрешения и оценки рисков тромбоза/кровотечений мультидисциплинарной бригадой. Терапию

НМГ не следует возобновлять менее чем через 4 часа после удаления эпидурального катетера.

После родоразрешения антикоагулянтная терапия рекомендована на срок не менее 6 недель, с минимальной общей продолжительностью лечения 3 месяца. Как НМГ, так и варфарин могут назначаться кормящим матерям. Использование препаратов группы ПОАК по-прежнему противопоказано к применению у беременных и кормящих женщин.

Впервые в рекомендациях обсуждаются возможности тромболитической терапии: беременным с ТЭЛА высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболиза или даже хирургической тромбэктомии (Па С). Как правило, в остром периоде лечения ТЭЛА высокого риска применяется нефракционированный гепарин, тромболитическая терапия не рекомендована в перипартальном периоде, за исключением жизнеугрожающей ТЭЛА. Что касается показаний к имплантации кава-фильтра во время беременности, то они аналогичны для небеременных пациенток, но надо отметить, что опыт их использования во время беременности ограничен, а риск, связанный с процедурой, может быть выше, чем у небеременных.

Отдельный акцент сделан на необходимости привлечения междисциплинарной бригады в планирование тактики ведения женщин с ТЭЛА в до-, пери- и послеродовом периоде. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ТЭЛА у данной категории пациенток, а выработка согласованного и регламентированного подхода к оказанию медицинской помощи позволяет (если позволяют сроки) обеспечить эффективный путь оказания медицинской помощи.

Появился более подробный раздел, посвященный эмболии околоплодными водами — редкого состояния, возникающего во время беременности или сразу после родов, схожего по симптоматике с ТЭЛА, и также являющегося одной из основных причин материнской летальности. Сделан акцент

на трудностях диагностики и на том, что решающее значение в диагностике этого состояния играют осведомленность врача о данной патологии, на том, что это всегда клинический диагноз исключения, и на необходимости агрессивной тактики лечения для улучшения возможных исходов.

В заключение хочется отметить, что оценка риска возникновения тромботических осложнений необходима каждой женщине как на этапе планирования, так и во время беременности, что позволит снизить или предотвратить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Также не может не радовать тенденция появления или более подробного освещения патологии у беременных в современных рекомендациях, и, несмотря на то, что накопление информации происходит медленно, уже сейчас имеются алгоритмы, которые можно использовать в практике.

Список литературы

1. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. *Chest*. 2016;150(3):572–596.
2. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*. 2018;49(3):397–412.
3. Middeldorp S, Ankum WM. Venous thromboembolism after induced abortion: the shorter the pregnancy, the lower the risk? *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e271–e272.
4. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121(19):3953–3961.
5. Куликов А. В., Шифман Е. М., Заболотских И. Б., Синьков С. В., Шулуто Е. М., Беломестное С. Р. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации. 2018. 32 с. Письмо Минздрава РФ от 06.12.2019 № 15–4.10.2–7862. [Kulikov AV, Shifman EM, Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Shulutko EM, Belomestnoye SR. Anesthesia and intensive therapy in women taking anticoagulants for prevention and management of venous thromboembolic complications in obstetrics practice. Clinical guidelines. 2018. 32 p. The letter of the Ministry of Health of the Russian Federation 06.12.2019 № 15–4.10.2–7862. In Russian].

Отдаленные последствия тромбоэмболии легочной артерии

С. Н. Авдеев

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

В новом руководстве ECS/ERS предлагается комплексная модель ведения пациента после перенесенной тромбоэмболии. В течение первых месяцев после перенесенного эпизода ТЭЛА проходимость легочного сосудистого русла восстанавли-

вается у подавляющего большинства пациентов, поэтому нет необходимости в проведении рутинных ангиографических исследований [1]. ХТЭЛГ является относительно редким событием, согласно данным проведенных наблюдательных исследований,

заболеваемость ХТЭЛГ в течение первых двух лет после ТЭЛА варьирует в диапазоне от 0,1 до 9,1 % (в одном из тщательно выполненных исследований заболеваемость ХТЭЛГ после тромбоэмболии составила 3,7 на 1000 пациенто-лет).

Однако, несмотря на невысокую частоту развития ХТЭЛГ, значительная доля пациентов, перенесших ТЭЛА, в ближайшие 3 года отмечают одышку и снижение переносимости физических нагрузок, то есть в большинстве случаев одышка и снижение физической выносливости не связаны с крупными резидуальными тромбами в легочных артериях, прогрессирующей легочной гипертензией или дисфункцией ПЖ [2]. Пропорция таких пациентов через 6 месяцев после острого эпизода тромбоэмболии составляет от 20 до 75 %, а у 47 % пациентов отмечается снижение максимальной аэробной способности (определяемой как пиковое потребление кислорода < 80 % от должных величин). Проведенные исследования дают основания полагать, что основной причиной одышки после эпизода ТЭЛА у большинства пациентов является декондиционирование скелетной мускулатуры, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, а также повышенный индекс массы тела [3].

ХТЭЛГ является крайне неблагоприятным событием, предрасполагающим к высокой летальности пациентов. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежит фибротическая трансформация тромбов в легочных артериях, которые приводят к фиксированной механической обструкции легочных артерий, а также ремоделирование микроваскулярного русла, которые в совокупности являются причиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления [4]. Клиническая картина ХТЭЛГ напоминает картину легочной артериальной гипертензии, хотя имеются некоторые особенности (чаще отмечается кровохарканье). Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимо подтверждение прекапиллярной легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. и давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.) и сегментарного дефекта перфузии (предпочтительно по данным вентиляционно-перфузионного сканирования). Относительно недавно было предложено новое понятие — хроническая тромбоэмболическая легочная болезнь, то есть состояние, при котором у пациентов с резидуальными тромбами в легочных артериях и выраженными симптомами нет легочной гипертензии. В настоящее время в ряде хирургических центров таким пациентам также проводится тромбэндартерэктомия, после которой отмечается значительное улучшение состояния больных.

В новом руководстве ECS/ERS также подчеркивается, что вентиляционно-перфузионное сканирование сохраняет свою роль как метод первой линии диагностики ХТЭЛГ, так как его чувствительность (96–97 %) и специфичность (90–95 %) для выявления ХТЭЛГ очень высоки.

Основной терапией при ХТЭЛГ является хирургическая операция — тромбэндартерэктомия (ТЭАЭ), которая проводится только в специализированных центрах (в среднем периоперационная летальность при ТЭАЭ составляет около 4,7 % и даже ниже — в центрах с высоким объемом таких операций) [5]. По данным международных регистров, ТЭАЭ значительно улучшает прогноз больных ХТЭЛГ (трехлетняя выживаемость составляет 89 % у оперированных пациентов и 70 % — у неоперированных) [6].

В новом руководстве ECS/ERS особое внимание уделено относительно новому методу лечения пациентов ХТЭЛГ — баллонной легочной ангиопластике (БЛАП). Данная процедура рассматривается только у неоперабельных пациентов. Суть метода заключается в устранении обструкции субсегментарных артерий, малодоступных для прямых хирургических вмешательств (обычно требуется до 4–10 процедур). По данным регистра 7 японских центров, БЛАП приводит к снижению среднего давления в легочной артерии от 43 до 24 мм рт. ст. [7].

Среди фармакологических препаратов в настоящее время практически во всех странах мира для терапии ХТЭЛГ (неоперабельной или резидуальной) используется один препарат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [8]. В перспективе возможно одобрение и других препаратов. В частности, недавно в исследовании II фазы антагонист рецепторов эндотелина мацитентан у пациентов с ХТЭЛГ продемонстрировал возможность снижения легочного сосудистого сопротивления и повышения физической выносливости [9].

В новом руководстве ECS/ERS предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения за пациентами после эпизода ТЭЛА. Через 3–6 месяцев после острой тромбоэмболии рекомендовано провести обследование пациентов на предмет наличия (или появления) одышки и ограничения физической активности, а также оценить возможность рецидива венозных тромбоэмболий, рака и кровотечений вследствие антикоагулянтной терапии [10]. У пациентов с персистирующей одышкой и физическими ограничениями рекомендован следующий шаг обследования — трансторакальная ЭхоКГ. У пациентов с высокой вероятностью легочной гипертензии по данным ЭхоКГ или промежуточной вероятностью легочной гипертензии в сочетании

с повышенными уровнями NT-proBNP или наличием факторов риска ХТЭЛГ, показан следующий шаг — вентиляционно-перфузионное сканирование. В случае обнаружения дефектов перфузии пациентов необходимо направить в экспертный центр ХТЭЛГ для определения дальнейшей тактики обследования и лечения. У пациентов без одышки, но с факторами риска развития ХТЭЛГ, необходимо предусмотреть дальнейшие плановые визиты, а также поведение ЭхоКГ.

Список литературы

1. den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):26–34.
2. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017;151(5):1058–1068.
3. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients following massive and submassive pulmonary embolism. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(5):e006841.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792.
5. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635–1645.
6. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):702–710.
7. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(11):e004029.
8. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319–329.
9. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X et al. MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785–794.
10. Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, Kjellstrom B. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med.* 2018;6:2050312117749159.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ORCID: 0000-0002-5999-2150;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: vavilova_tv@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8537-3639;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-6954-7096;

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: karelkina_ev@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-3655-9709;

Карпова Дарья Викторовна — врач отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нифонтов Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Новиков Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: novikov_vk@almazovcentre.ru;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: maria.simakova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Яковлев Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ острого коронарного синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5656-3978;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

Author information

Sergey N. Avdeev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Pulmonology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head, Clinical Department, Pulmonology Research Institute, ORCID: 0000-0002-5999-2150;

Tatyana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Faculty Department of Laboratory Medicine and Genetics, Institute of the Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: vavilova_tv@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8537-3639;

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-6954-7096;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karelkina_ev@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-3655-9709;

Darya V. Karpova, MD, Department of Computer Tomography, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny M. Nifontov, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of Internal Diseases with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with the Clinics, Pavlov University;

Vladimir K. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of the Cardiovascular Surgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: novikov_vk@almazovcentre.ru;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: maria.simakova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Alexey N. Yakovlev, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Acute Coronary Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5656-3978;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Head, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847.