

ФАРМАКОЛОГИЯ: СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

3.1. Парентеральные прямые антикоагулянты

3.1.1. Нефракционированный гепарин

Гепарин был открыт в 1916 г. в лаборатории известного физиолога V.G. Howell студентом Jay Mclean, проводившим опыты на собаках с целью идентификации прокоагулянтных субстанций. В 1930 г. C. Best разработал метод экстракции гепарина из легких крупного рогатого скота. В 1939–1941 гг. G. Murrau и C. Clafoord независимо друг от друга провели первое клиническое испытание гепарина с целью профилактики послеоперационных тромбозов. До середины 1970-х гг. гепарин назначался только внутривенно, после исследований института Choay во Франции и британского хирурга V. Kakkar режим подкожного введения низких доз гепарина стал «золотым стандартом» в профилактике венозного тромбоза.

Фармакологические свойства гепарина. Гепарин — это гликозаминогликан, структурно близкий к дерматанам и хондроитинам, существующий в тканях в виде протеогликана. Представляет собой смесь кислых полисахаридных цепей с молекулярной массой от 4500 до 40000 Да. Входит в состав соединительной ткани, содержится во многих органах (печень, кишечник, легкие, мышцы, стенки артерий). Синтезируется, накапливается и секретируется в тучных клетках.

Антикоагуляционная активность основана на образовании комплекса гепарин — АТIII (основной механизм) и комплекса гепарин — гепариновый кофактор II. Комплекс гепарин — АТIII инактивирует мно-

жество ферментов коагуляции: тромбин, факторы Ха, IXa, XIa, XIIa. Особенно чувствительны к ингибированию тромбин и фактор Ха.

Гепарин принимает участие во многих процессах метаболизма, влияя на углеводный, белковый и жировой обмен. Он также увеличивает проницаемость сосудистой стенки, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, подавляет формирование остеобластов, активирует остеокласты.

Гепарин связывается с рецепторами на мембране тромбоцитов и, в зависимости от условий, может индуцировать или ингибировать агрегацию тромбоцитов. Связывание гепарина с плазменными белками (в первую очередь с фибриногеном), эндотелиальными клетками и макрофагами способствует редуцированию антикоагуляционной активности гепарина, проявлению вариабельности антикоагуляционного ответа и феномену гепаринорезистентности.

Антитромботический эффект гепарина, помимо АТIII-опосредованной активности, проявляется также во влиянии на стимуляцию секреции TFPI эндотелиальными клетками сосудов.

Продолжительность эффекта гепарина повышается непропорционально увеличению дозы: период полураспада увеличивается с 30 мин после внутривенного болюса 25 ЕД/кг до 60 мин при внутривенном болюсе 100 ЕД/кг.

После подкожного введения гепарина максимальная его концентрация в плазме наблюдается через 30–60 мин, биодоступность составляет менее 50 %. Клиренс гепарина включает фазу быстрой нейтрализации, обусловленную прикреплением к рецепторам эндотелиальных клеток и макрофагам, и фазу медленной нейтрализации, реализуемую через ренальный механизм.

Прикрепление гепарина к плазменным белкам, эндотелиальным клеткам и белкам, выделяемым тромбоцитами, приводит к вариабельности антикоагуляционного ответа на гепарин и явлениям гепаринорезистентности. Диагноз гепаринорезистентности можно выставить пациентам, которым для достижения значений АЧТВ терапевтического диапазона требуются высокие дозы гепарина (> 35000 ЕД/сут). Гепаринорезистентность развивается приблизительно у 25 % пациентов с венозной тромбозом, ее основные причины:

- дефицит АТIII;
- повышенный клиренс гепарина;
- увеличение содержания белков, с которыми связывается гепарин;
- повышение уровня фактора VIII, фибриногена, фактора 4 тромбоцитов.

Таблица 3.1. Дозирование гепарина с учетом массы тела пациента

АЧТВ, с	Изменение дозы
Начальная доза	80 ЕД/кг болюсно, затем инфузия 18 ЕД/кг/ч
АЧТВ < 35	80 ЕД/кг болюсно и увеличение скорости инфузии на 4 ЕД/кг/ч
АЧТВ от 35 до 45	40 ЕД/кг болюсно и увеличение скорости инфузии на 2 ЕД/кг/ч
АЧТВ от 46 до 70	Не меняется
АЧТВ от 71 до 90	Уменьшение скорости инфузии на 2 ЕД/кг/ч
АЧТВ > 90	Приостановить инфузию на 1ч, уменьшить ее скорость на 3 ЕД/кг/ч

Лабораторный мониторинг применения гепарина. Наиболее простым методом лабораторного мониторинга служит контроль АЧТВ. Терапевтический диапазон АЧТВ — повышение его значений в 1,5–2,5 раза выше нормы. В табл. 3.1 представлен порядок дозирования гепарина на основании контроля АЧТВ.

Терапию гепарином можно также контролировать по уровню анти-Ха активности (терапевтический диапазон, обеспечивающий адекватную антикоагуляцию без увеличения риска возникновения кровотечения, — 0,3–0,7 ЕД/мл).

Показания к применению гепарина:

- профилактика и лечение венозной тромбоэмболии;
- профилактика и лечение ТЭЛА;
- лечение острых и хронических коагулопатий (ДВС-синдром);
- фибрилляции предсердий с эмболией;
- тромбопрофилактика при операциях на сердце и крупных сосудах;
- тромбопрофилактика и лечение периферической артериальной эмболии;
- противосвертывающее средство при искусственном кровообращении, процедурах диализа;
- противосвертывающее средство в образцах крови для лабораторных исследований.

Гепарин используется для антикоагулянтной терапии при беременности. В данной ситуации он является антикоагулянтом выбора, т. к. варфарин противопоказан во время беременности из-за его тератогенного действия. Гепарин не проникает через плаценту и не вызывает антикоагулянтного эффекта у плода. Однако он может увеличить риск возникновения кровотечения в родах, поэтому его введение прекращают незадолго до начала родов или планового оперативного

родоразрешения. Возможно применение гепарина в период лактации (грудного вскармливания), т. к. он практически не выделяется с молоком (инструкция к препарату).

Противопоказания к применению гепарина:

- тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 70 тыс./мкл);
- наличие в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении;
- активное кровотечение;
- подозреваемые внутричерепные кровоизлияния.

Режимы применения

- Для профилактики тромбоэмболических осложнений гепарин применяется подкожно в дозе 5000 ЕД каждые 8–12 ч; у больных с более высоким риском более адекватен 8-часовой режим введения.
- Для лечения венозной тромбоэмболии гепарин применяется по следующей схеме (уровень доказательности — I): 5000 ЕД внутривенно болюсно с последующей внутривенной инфузией 1680 ЕД/ч.
- При нестабильной стенокардии или остром инфаркте миокарда без проведения тромболитической терапии гепарин вводится 5000 ЕД внутривенно болюсно, а затем 32 000 ЕД за 24 ч инфузионно (уровень доказательности — I). Если при инфаркте миокарда проводится тромболитическая терапия, то гепарин вводится 5000 ЕД внутривенно болюсно, а затем 24 000 ЕД за 24 ч инфузионно (уровень доказательности — I).

В табл. 3.2 представлен алгоритм подбора дозы гепарина при проведении диализных технологий.

Таблица 3.2. Дозирование нефракционированного гепарина (НФГ) во время проведения диализных процедур

АЧТВ, с	Коррекция дозы НФГ
< 35	Болюс 1000–2500 ЕД. Увеличение инфузии на 200 ЕД/ч
35–49	Болюс 1000 ЕД. Увеличение инфузии на 50–100 ЕД/ч
50–65	Без изменений
66–75	Уменьшение инфузии на 50–100 ЕД/ч
76–90	Уменьшение инфузии на 100–200 ЕД/ч в течение 30–60 мин
> 90	Уменьшение инфузии на 200 ЕД/ч в течение 1–2 ч

Таблица 3.3. Осложнения гепаринотерапии

Проявления	Возможные причины
Кровотечение	Антикоагулянтный эффект
Аллергические реакции	Дегрануляция тучных клеток при контакте с гепарином
Тромбоцитопения	Формирование антител к фактору 4 тромбоцитов
Остеопороз	Ингибция остеобластов
Артериальные тромбозы	Агрегация тромбоцитов
Гипонатриемия	Ингибция высвобождения альдостерона
Гепаринорезистентность	Повышение уровня фактора 4 тромбоцитов, белков острой фазы, снижение уровня АТIII

Осложнения терапии. Основные осложнения представлены в табл. 3.3.

Гепарин-ассоциированные кровотечения в среднем развиваются у 5 % пациентов, получающих терапевтические дозы гепарина. Развитие кровотечений зависит в большей степени от общей суточной дозы, а не от метода введения гепарина. Риск геморрагий увеличивается при одновременном назначении антитромбоцитарных препаратов, тромболитиков и других препаратов, потенцирующих антикоагулянтный эффект гепарина. Риск геморрагических осложнений повышается при почечной недостаточности, пептической язве, открытой раневой поверхности (после операции), пожилом возрасте или сопутствующем гемостатическом дефекте.

Гепарин-индуцированный остеопороз. Уменьшение плотности костной ткани наблюдается у 30 % пациентов, получающих гепарин в течение 1 мес. и более. Гепарин, связывая кальций, приводит к остеопорозу, уменьшая остеогенез и увеличивая резорбцию костей. Вызванный гепарином остеопороз разрешается долго (возможно потому, что гепарин связывается с костной тканью). Необходим контроль концентрации общего и/или ионизированного кальция при длительной терапии гепарином.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Развивается при терапии гепарином у 1–5 % пациентов. I тип ГИТ вызван прямым проагрегационным эффектом гепарина. Характеризуется умеренной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов > 100 тыс./мкл) и не требует специфической терапии.

ГИТ типа II развивается спустя 4–14 дней после начала введения гепарина и имеет иммунный патогенез — развитие аутоантител против комплекса фактора 4 тромбоцитов и гепарина. Антитела активируют тромбо-

циты, систему комплемента, вызывают повреждение эндотелиоцитов с экспозицией TF и коллагена, тем самым способствуя развитию тромбозов. Тромбоцитопения в этом случае существенная (часто < 100 тыс./мкл). Необходима немедленная отмена гепарина и продолжение антикоагулянтной терапии альтернативными антитромботическими препаратами, например рекомбинантным гирудином, данапароидом или фондапаринном.

3.1.2. Низкомолекулярные гепарины

Наличие клинических проблем при терапии гепарином (непредсказуемые абсорбция и биодоступность при подкожном введении, осложнения) стало причиной разработки и внедрения в практику НМГ. Низкомолекулярные гепарины получают путем химической или ферментативной переработки гепарина с целью уменьшения размера полисахаридных цепей, в результате чего образуются вещества с низкой молекулярной массой (приблизительно 4000–5000 Да) (табл. 3.4).

Фармакологические свойства. Подобно НФГ, антикоагулянтный эффект НМГ проявляется через их взаимодействие с АТIII. Однако вследствие более короткой длины своей полисахаридной молекулы НМГ в комплексе с АТIII инактивируют преимущественно фактор Ха и проявляют значительно меньшую способность ингибировать тромбин.

Преимущества НМГ по сравнению с НФГ:

- более высокая биодоступность при подкожном введении (примерно 90 % против 30 % для НФГ);
- более предсказуемый терапевтический эффект;
- более длительный период полураспада при подкожном введении (6 против 1,5 ч);
- менее выраженное связывание с рецепторами мембраны тромбоцитов и тромбоцитарным фактором 4;

Таблица 3.4. Препараты группы низкомолекулярных гепаринов

Наименование	Молекулярная масса, Да	Анти-Ха/анти-IIa
Далтепарин	5819	2,5
Парипарин	5000	2,3
Наропарин	4855	3,3
Эноксапарин	4371	3,9
Ванипарин	3600	8

ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА. СТАНДАРТЫ И ПРОТОКОЛЫ

4.1. Антитромботическая и тромболитическая терапия. Клиническое руководство Американского колледжа специалистов торакальной медицины (АССР), 2016 г.

4.1.1. Первичная антикоагуляция при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей

Пациентам с объективно подтвержденным ТГВ рекомендуется короткий курс НМГ подкожно (уровень доказательности — IA), НФГ внутривенно (уровень доказательности — IA), подкожное введение НФГ (уровень доказательности — IA) или фондапаринукс подкожно (уровень доказательности — IA).

Пациентам с клиническим подозрением на ТГВ рекомендуется лечение антикоагулянтами до получения диагностических результатов (уровень доказательности — IC).

Пациентам с острым ТГВ рекомендуется начальное лечение с помощью НМГ, НФГ или фондапаринукса в течение как минимум 5 дней до достижения МНО не менее 2,0 за 24 ч (уровень доказательности — IC).

Пациентам с острым ТГВ рекомендуется начальное лечение с помощью ОАК в комбинации с НМГ, НФГ или фондапаринуксом в первый день лечения вместо отложенной терапии с помощью ОАК (уровень доказательности — IA).

Пациентам с острым ТГВ при назначении внутривенного введения НФГ рекомендуется после первой внутривенной болюсной инъекции (80 ЕД/кг или 5000 ЕД) продолжать терапию непрерывными инфузиями (начальная доза — 18 ЕД/кг/ч или 1300 ЕД/ч) с коррекцией дозы для достижения и поддержания пролонгированного АЧТВ, показатели которого соответствовали бы уровню гепарина в сыворотке крови (0,1–

0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности. Подобный метод рекомендуется вместо использования болюсных внутривенных инъекций на протяжении всего курса лечения или же назначения препаратов без мониторинга показателей коагуляции крови (уровень доказательности — IC).

Пациентам с острым ТГВ при назначении подкожного введения НМГ рекомендована первая доза 17 500 ЕД или же дозировка по массе тела, исходя из расчета 250 ЕД/кг дважды в день, с коррекцией дозы для достижения и поддержания пролонгированного АЧТВ, показатели которого соответствовали бы уровню гепарина в сыворотке крови (0,1–0,7 МЕ/мл анти-Ха-активности, определяемой через 6 ч после инъекции). Подобный метод рекомендуется вместо начального лечения с меньшей первой дозой (уровень доказательности — IC).

Пациентам с острым ТГВ при назначении неконтролируемого подкожного введения НФГ рекомендуемая начальная доза — 333 ЕД/кг с последующей дозой 250 ЕД/кг дважды в день вместо дозирования без учета массы тела (уровень доказательности — IC).

Пациентам с острым ТГВ рекомендуется в качестве начального лечения подкожное введение НМГ один или два раза в день, если это возможно — амбулаторно (уровень доказательности — IC) или в случае необходимости — стационарно (уровень доказательности — IA), вместо лечения путем внутривенного введения НФГ.

Пациентам с острым ТГВ при назначении лечения НМГ рекомендуется вместо общепринятого мониторинга проводить контроль уровня анти-Ха (уровень доказательности — IA).

Пациентам с острым ТГВ и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется проводить лечение НФГ вместо НМГ (уровень доказательности — IIC).

4.1.2. Селективный и системный тромболитизис для острого тромбоза глубоких вен

Некоторым пациентам с распространенным острым проксимальным ТГВ (т. е. подвздошно-бедренным ТГВ, с продолжительностью клинической картины 14 дней, хорошим функциональным статусом, вероятной продолжительностью жизни не менее 1 года), у которых риск кровотечения низкий, рекомендуется применять селективный тромболитизис для уменьшения выраженности острой симптоматики и посттромботических осложнений в случае доступности средств и специалистов соответствующей квалификации (уровень доказательности — IIB).

Рекомендуется преимущественно использовать фармакомеханический тромболитизис (т. е. с фрагментацией и/или аспирацией тромба)

вместо селективного метода для сокращения периода лечения по условиям доступности средств и квалифицированного персонала (*уровень доказательности — IIC*).

После успешного селективного тромболитического лечения пациентам с острым ТГВ рекомендуются те же дозировки и длительность антикоагулянтной терапии, что и для пациентов, не подвергавшихся селективному тромболитическому лечению (*уровень доказательности — IC*).

В некоторых случаях пациентам с распространенным проксимальным ТГВ (т. е. продолжительностью клинической картины 14 дней, с хорошим функциональным статусом, вероятной продолжительностью жизни не менее 1 года) и низким риском кровотечения рекомендуется применять системный тромболитический препарат для уменьшения выраженности острой симптоматики и посттромботических осложнений, если селективный тромболитический препарат недоступен (*уровень доказательности — IC*).

4.1.3. Венозная тромбэктомия и фильтры полых вен при остром тромбозе глубоких вен

Некоторым пациентам с острым подвздошно-бедренным ТГВ (с продолжительностью клинической картины менее 7 дней, с хорошим функциональным статусом, вероятной продолжительностью жизни не менее 1 года) рекомендуется для уменьшения выраженности острой симптоматики и посттромботических осложнений использовать оперативную венозную тромбэктомию при доступности квалифицированного персонала и необходимых средств (*уровень доказательности — IIB*). Если же риск кровотечения невысок, то при выборе метода лечения преимущество отдадут селективному тромболитическому лечению (*уровень доказательности — IIC*).

Пациентам, перенесшим оперативную венозную тромбэктомию, рекомендуется такая же дозировка и длительность антикоагулянтной терапии, что и для пациентов, не подвергавшихся венозной тромбэктомии (*уровень доказательности — IC*).

Пациентам с ТГВ не рекомендуется дополнительно к лечению антикоагулянтами использовать фильтры полых вен (*уровень доказательности — IA*).

Пациентам с острым проксимальным ТГВ в случае невозможности проведения терапии антикоагулянтами по причине риска кровотечения рекомендуют установку фильтра нижней полых вен (*уровень доказательности — IC*).

Пациентам с острым ТГВ, у которых уже установлены фильтры нижней полых вен в качестве альтернативы использованию антикоагулянтов,

рекомендуется провести впоследствии стандартный курс лечения антикоагулянтами, если у них отсутствует риск кровотечения (*уровень доказательности — IC*).

4.1.4. Длительность антикоагулянтной терапии

Пациентам с проксимальным ТГВ или ТЭЛА рекомендуется долгосрочная (3 мес.) антикоагулянтная терапия (*уровень доказательности — IB*).

Больным с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, не имеющим онкологического процесса, для долгосрочной (первые 3 мес.) антикоагулянтной терапии предлагается использовать НОАК: дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан — вместо терапии ОАК — антагонистами витамина К (*уровень доказательности — IIB*). В случае невозможности применения НОАК рекомендуется терапия ОАК вместо НМГ (*уровень доказательности — IIC*).

Больным с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, имеющим онкологический процесс, для долгосрочной (первые 3 мес.) антикоагулянтной терапии предлагается использовать НМГ вместо ОАК (*уровень доказательности — IIB*) и НОАК (*уровень доказательности — IIC*).

Нет никакой необходимости изменять выбор антикоагулянта после первых 3 мес. антикоагулянтной терапии (*уровень доказательности — IIC*).

Пациентам с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными хирургическим вмешательством, рекомендуется антикоагулянтная терапия: 1) в течение 3 мес. (*уровень доказательности — IB*); 2) в течение более длительного периода времени (6, 12 или 24 мес.) (*уровень доказательности — IB*); 3) бессрочно (*уровень доказательности — IB*).

Пациентам с проксимальным ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными хирургическим транзиторным фактором, рекомендуется антикоагулянтная терапия: 1) в течение 3 мес. (*уровень доказательности — IB*); 2) в течение более длительного периода времени (6, 12 или 24 мес.) (*уровень доказательности — IB*). Предлагается антикоагулянтная терапия в течение более 3 мес. у пациентов с низким и умеренным риском кровотечения (*уровень доказательности — IIB*) и терапия длительно — не более 3 мес., если существует высокий риск кровотечения (*уровень доказательности — IB*).

Пациентам с изолированным дистальным ТГВ голени, спровоцированным хирургическим вмешательством или нехирургическим транзиторным фактором, рекомендуется антикоагулянтная терапия: 1) в течение 3 мес. (*уровень доказательности — IIC*); 2) в течение более

Таблица 4.1. Шкалы индивидуальной оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений (шкала по Caprini)

Группа факторов риска весом в 1 балл	
▶ Планируемые мелкие операции	
▶ Перенесенные крупные операции (меньше 1 мес. назад)	
▶ Варикозное расширение вен	
▶ Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе	
▶ Отечность нижних конечностей (на момент обследования)	
▶ Ожирение (индекс массы тела больше 25 кг/м ²)	
▶ Острый инфаркт миокарда	
▶ Застойная сердечная недостаточность (меньше 1 мес.)	
▶ Сепсис (меньше 1 мес.)	
▶ Серьезные заболевания легких, включая пневмонию (меньше 1 мес.)	
▶ Нарушение функции легких	
▶ Пациенты терапевтического профиля на постельном режиме	
Группа факторов риска весом в 2 балла	
▶ Артроскопические оперативные вмешательства	
▶ Злокачественные опухоли (в настоящий момент или в прошлом)	
▶ Крупные хирургические вмешательства (больше 45 мин)	
▶ Лапароскопические операции (больше 45 мин)	
▶ Строгий постельный режим (больше 72 ч)	
▶ Гипсовая иммобилизация (меньше 1 мес.)	
▶ Центральный венозный доступ	
Группа факторов риска весом в 3 балла	
▶ Перенесенные тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии	
▶ Семейный анамнез тромбозов	
▶ Полиморфизм V фактора свертывания крови (фактора Лейдена)	
▶ Полиморфизм протромбина 20210A	
▶ Повышение в крови уровня гомоцистеина	
▶ Наличие волчаночного антикоагулянта	
▶ Повышение титра антикардиолипиновых антител	
▶ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	
▶ Другие виды врожденной или приобретенной тромбофилии	
Группа факторов риска весом в 5 баллов	
▶ Плановая артропластика крупных суставов нижних конечностей	
▶ Переломы костей бедра, таза и голени (меньше 1 мес.)	
▶ Инсульт (меньше 1 мес.)	
▶ Множественные травмы (меньше 1 мес.)	
▶ Острое повреждение спинного мозга (паралич) (меньше 1 мес.)	

Таблица 4.2. Степени риска в зависимости от количества баллов или вида хирургического вмешательства (по Caprini в модификации ACCP, 2012)

Сумма баллов факторов риска	Вероятность ВТЭО	Уровень риска
0–1	< 10 %	Низкий
2	10–20 %	Умеренный
3	20–40 %	Высокий
5 и больше	20–40 %	Очень высокий риск

Таблица 4.3. Шкала Wells (оценка вероятности тромбоза глубоких вен голени у хирургических пациентов) (адаптировано из рекомендаций ACCP, 2012)

Симптомы и признаки	Балл
Злокачественное новообразование (активное или пассивное лечение в течение последних 6 мес.)	1
Парез или иммобилизация нижней конечности	1
Постельный режим более 3 сут на протяжении последних 4 нед.	1
Отек нижних конечностей	1
Отек одной голени (разница окружности голеней более 3 см)	1
При пальпации зоны отека остаются пальцевые вдавления	1
Расширение вен кожи нижних конечностей и передней брюшной стенки	1
Умеется другой диагноз, объясняющий выявленные изменения (не тромбоз глубоких вен голени)	-2

Вероятность ТГВ голени оценивается путем суммирования баллов. При сумме более 3 баллов риск высокий (75 %), 1–2 балла — умеренный (17 %), менее 1 балла — низкий (менее 3 %).

4.3.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических больных

У хирургических больных медикаментозная профилактика может быть начата за некоторое время до операции или вскоре после нее. Рекомендуемый подход зависит от выбранного препарата и характера оперативного лечения. Чем меньше срок между началом действия антикоагулянта и окончанием операции, тем больше эффективность

5.5. Тромбoproфилактика в онкологии (Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, 2015)

Взаимосвязь между тромбозом и раком подтверждается рядом клинических признаков:

- идиопатический (первичный) ТГВ зачастую служит ранним прогностическим фактором скрытого рака;
- при раке увеличен риск симптоматического и рецидивирующего ТГВ.

Гистопатологическими признаками, связывающими тромбоз и рак, служат опухолевые тромбы, адгезия тромбоцитов на опухоли, отложение фибрина и связанных с опухолью воспалительных клеток, отложение фибрина и связанных с опухолью эндотелиальных клеток.

Опухолевые клетки обладают разнообразием прокоагулянтных свойств, включая экспрессию клетками TF, секрецию цистеинового ракового прокоагулянта, секрецию косвенных прокоагулянтных циткинов, таких как интерлейкины -1 и -8, фактор некроза опухоли и сосудистый фактор роста эндотелия. Они также активизируют тромбоциты и через экспрессию интегрина формируют адгезию тромбоцитов с эндотелием кровеносных сосудов.

Под влиянием опухолевых клеток уменьшается секреция эндотелиальной клеткой t-PA и экспрессия тромбомодулина, увеличивается синтез PAI-1. Наблюдается повышенное количество активированных моноцитов/макрофагов в кровотоке рядом с опухолью. Эти клетки экспрессируют TF на своей поверхности как часть иммунного ответа организма на опухоль и/или как ответ на секрецию продуктов опухоли.

Таким образом, триада Вирхова при онкозаболеваниях выглядит так:

- функциональное и морфологическое повреждение целостности сосудистой стенки;
- изменение реологических свойств (характеристик) крови;
- гиперкоагуляция.

5.5.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии

Профилактика ВТЭО показана всем больным со злокачественными новообразованиями, которым планируется хирургическое лечение.

Ее характер определяется степенью риска ВТЭО. Она включает медикаментозные и механические способы. Во всех случаях необходима активизация больных.

Планируя меры профилактики ВТЭО, следует учитывать возможность наличия бессимптомного и малосимптомного тромбоза у существенной части онкохирургических больных. В связи с этим рекомендуется выполнять ультразвуковое компрессионное дуплексное сканирование вен бассейна нижней полой вены у всех онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение, с максимальным приближением исследования к дате операции для исключения бессимптомных эмболоопасных тромбозов.

Профилактику ВТЭО следует начать до операции или как можно скорее после нее; вопрос о предпочтении пред- или послеоперационного начала профилактики должен решаться индивидуально хирургом с учетом объема хирургического вмешательства и риска геморрагических осложнений.

Решение о необходимости предоперационной профилактики с использованием антикоагулянтов необходимо принимать индивидуально в зависимости от локализации возможной кровопотери и длительности иммобилизации больного. При угрозе развития кровотечения из опухоли, предполагаемой массивной интраоперационной кровопотери, даже при наличии известных факторов риска тромботических осложнений, от введения антикоагулянтов до операции целесообразно отказаться и начать медикаментозную профилактику в возможно более ранние сроки после операции.

При наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов следует использовать механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, ППК, венозный насос для стопы). У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться. В случаях, когда показаны механические меры профилактики ВТЭО, начать их использование следует до операции, продолжать во время нее и в последующем вплоть до полного восстановления двигательной активности.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии. Особенности использования профилактики в периоперационном периоде зависят от:

- характера опухолевого процесса (локализация и распространенность опухоли, стадия и длительность заболевания);
- характера и объема предстоящего оперативного вмешательства;

- риска геморрагических осложнений;
- характера проведенного противоопухолевого лечения (химио-, гормоно-, фотодинамическая, лучевая терапия);
- наличия дополнительных факторов риска ВТЭО (ВТЭО в анамнезе, сопутствующие заболевания и состояния);
- наличия дополнительных факторов риска геморрагических осложнений;
- особенностей двигательной активности больного.

При крупном хирургическом вмешательстве по поводу онкологического заболевания профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов должна проводиться у всех больных при отсутствии противопоказаний.

Профилактика с использованием профилактической дозы НМГ или НМГ показана при выполнении лапаротомии, лапароскопии или гистерэктомии, продолжающихся более 30 мин. Вместе с тем при наличии других предрасполагающих факторов возможно проведение профилактики и при менее длительных процедурах.

Наличие у онкологического пациента хотя бы одного дополнительного фактора риска ВТЭО значительно увеличивает вероятность развития осложнений и наступления неблагоприятного исхода, поэтому служит показанием к профилактике с использованием антикоагулянтов. Если у онкологического пациента риск геморрагических осложнений превышает риск ВТЭО, то профилактика антикоагулянтами не проводится, но назначается как можно раньше после устранения угрозы развития кровотечения.

В онкохирургии следует придерживаться следующих правил:

1. При низком риске ВТЭО и планировании небольших по объему онкохирургических операций, сопровождающихся ранней активизацией пациентов в день операции или на первые сутки после операции (резекция щитовидной железы, мастэктомия, широкое иссечение меланомы и т.п.), достаточно ранней активизации больных.
2. При умеренном риске ВТЭО и планировании стандартных полостных или внеполостных хирургических вмешательств показано периоперационное парентеральное введение профилактических доз НФГ или НМГ.
3. При выполнении длительных и травматичных абдоминальных, торакальных, онкоурологических, онкоортопедических операций, а также при высоком риске тромботических осложнений при внеполостных операциях показано парентеральное введение профилактических доз НФГ или НМГ.

4. При планировании обширных травматичных операций с предполагаемой массивной кровопотерей предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии факторов риска развития ВТЭО. Введение антикоагулянтов может быть начато в ближайшие сутки послеоперационного периода при отсутствии признаков послеоперационных кровотечений. При высоком риске геморрагических осложнений до ликвидации угрозы кровотечения разумно использовать НФГ, вводимый через инфузомат.
5. При длительной послеоперационной иммобилизации (свыше 3 сут) ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены необходимо повторить перед активизацией больного даже в случае проведения профилактики антикоагулянтами.

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в неоперационной онкохирургии. Все онкохирургические больные, которые оперируются в неотложном порядке, относятся к группе высокого риска ВТЭО. В зависимости от обстоятельств профилактика ВТЭО может быть начата как до, так и после операции. Механические способы профилактики ВТЭО следует начать до операции.

При наличии **срочных показаний к операции** и возможной длительности предоперационной подготовки не менее 6 ч следует проводить тромбопрофилактику в полном объеме (механическая и медикаментозная), аналогично таковой при плановых вмешательствах.

При наличии **экстренных показаний к операции** (как правило, по поводу перитонита или кровотечения) до- и интраоперационная тромбопрофилактика сводится к механической профилактике (эластичная компрессия нижних конечностей). Введение антикоагулянтов должно начинаться как можно раньше в послеоперационном периоде, не позднее 12 ч с момента окончания операции. В случае проведения экстренного вмешательства по поводу продолжающегося кровотечения медикаментозная тромбопрофилактика возможна лишь при верифицированном достижении окончательного хирургического гемостаза и минимальном риске рецидива кровотечения.

Длительность профилактики венозных тромбозмболических осложнений в онкохирургии. Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться не менее 7–10 суток после операции. Целесообразность продления профилактики вплоть до пожизненной продемонстрирована после крупных операций по поводу

ГЛАВА 7

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В 2014 г. были представлены новые рекомендации ESC по диагностике, лечению и профилактике ТЭЛА. Новое руководство ESC акцентирует внимание на современных доступных и надежных методах диагностики ТЭЛА, прогнозировании риска, эффективных и безопасных методах лечения. В руководстве более четко обозначен рекомендуемый алгоритм обследования, причем он приведен в зависимости от стратификации риска.

7.1. Актуальность проблемы тромбоэмболии легочной артерии

ТЭЛА занимает по частоте развития третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний с встречаемостью 100–200 случаев на 100 000 пациентов (Heit J.A., 2008). Она может привести к летальному исходу в острой фазе процесса или к хроническому заболеванию легких и инвалидности. В целом ТЭЛА — одна из основных причин смертности, заболеваемости и госпитализации в Европе. Так, на основе опубликованных статистических данных, в 2007 г. в шести странах Европейского союза (с общим населением 454,4 млн человек) более 317 000 случаев смерти были обусловлены ТЭЛА (Cohen A.T. et al., 2007).

Смертность при ТЭЛА достигает 30 %, однако адекватная тактика ведения пациента с точной диагностикой и своевременным назначением оптимального лечения позволяет снизить этот показатель до 2–8 %. Примерно у 10 % больных ТЭЛА развивается молниеносно и приводит к гибели в течение часа после появления первых симптомов. Большинство этих фатальных случаев остаются нераспознанными и диагностируются только на аутопсии. Распространенность ТЭЛА у умерших пациентов в больницах составляет примерно 12–15 % по данным аутопсий, и этот показатель остается стабильным на протяжении по крайней мере последних четырех десятилетий.

ТЭЛА рассматривается в тесной связи с ТГВ нижних конечностей — эти два заболевания в настоящее время все чаще расцениваются как проявления единого патологического процесса, который принято называть синдромом венозного тромбоэмболизма. Это связано с тем, что в 70–90 % случаев причиной ТЭЛА служит ТГВ, и наоборот, у половины пациентов с ТГВ нижних конечностей имеются тромбоэмболические поражения легочных сосудов (чаще асимптомные). Значительно реже источниками тромбов для малого круга кровообращения становятся верхняя полая вена и ее притоки, а также полости правых отделов сердца; такие тромбоэмболии чаще носят ятрогенный характер и обычно обусловлены тромбозом вен после инвазивных процедур (особенно часто источником тромбоза и эмболий из системы верхней полой вены становятся подключичные катетеры и постоянные венозные катетеры для проведения химиотерапии).

Факторы риска ТГВ/ТЭЛА (адаптировано из ESC, 2014).

Факторы, ассоциированные со значительным повышением риска ТЭЛА:

- перелом нижней конечности;
- госпитализация по поводу сердечной недостаточности или фибрилляции/трепетания предсердий в течение последних 3 мес.;
- протезирование тазобедренного или коленного сустава;
- перенесенные обширные травмы;
- перенесенный в течение последних 3 мес. инфаркт миокарда;
- перенесенные ранее эпизоды ТЭЛА;
- повреждения позвоночника.

Факторы, ассоциированные с умеренным повышением риска ТЭЛА:

- артроскопическое вмешательство на коленном суставе;
- системные заболевания соединительной ткани;
- трансфузии крови;
- установленный центральный венозный катетер;
- химиотерапия в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность;
- применение эритропоэзстимулирующих препаратов;
- использование эстрогензамещающей терапии (зависит от препарата) или оральных контрацептивов;
- процедура искусственного оплодотворения (особенно в I триместре беременности);
- инфекции (особенно пневмонии, инфекции мочевого тракта, ВИЧ);

- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- онкологические заболевания (особенно с метастазированием; наиболее высокий риск имеется при гематологических опухолях, раке легкого, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и головного мозга);
- перенесенный инсульт с параличами;
- тромбоз поверхностных вен;
- повышенная склонность к тромбообразованию (тромбофилия).

Факторы, ассоциированные с небольшим повышением риска

ТЭЛА:

- постельный режим длительностью более 3 дней;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;
- иммобилизация в положении сидя (например, при длительной поездке в автомобиле или длительном авиаперелете);
- возраст;
- перенесенные лапароскопические операции (например, холецистэктомия);
- ожирение;
- беременность (особенно в III триместре и в течение 6–12 нед после родов);
- варикозная болезнь нижних конечностей.

Острая ТЭЛА проявляется заметной симптоматикой только в том случае, когда окклюзия охватывает более 30–50 % легочного артериального русла. Клиника определяется гемодинамическими нарушениями; дыхательная недостаточность и гипоксия вторичны. Крупные и/или множественные эмболы приводят к резкому возрастанию сосудистой резистентности легочного русла, в связи с чем значительно увеличивается преднагрузка на правые отделы сердца. Это может стать причиной внезапной смерти в результате остановки сердца. У других пациентов в такой ситуации могут развиваться системная гипотензия, шок и смерть от острой правожелудочковой недостаточности.

В случае адекватного срабатывания компенсаторных механизмов пациент не погибает сразу, однако при отсутствии лечения достаточно быстро нарастают вторичные гемодинамические нарушения, особенно при рецидивировании тромбоз эмболии в ближайшие часы. Имеющиеся кардиоваскулярные заболевания существенно ухудшают компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы и ухудшают прогноз пациента. Кроме того, у многих пациентов происходит шунтирование крови справа налево через открытое овальное окно, в связи с чем усугубляется гипоксемия, возрастает риск парадоксальной эмболизации большо-

го круга кровообращения и развития инсульта. В более легких случаях малкие эмболы, поражающие преимущественно небольшие дистальные сосуды, гемодинамические изменения мало выражены, а клинические проявления включают главным образом кровохарканье, плеврит и другие симптомы, которые известны как признаки «инфаркта легкого».

7.2. Диагностика и стратификация риска при тромбоз эмболии легочной артерии

Быстрая и корректная диагностика ТЭЛА — краеугольный камень ведения этой патологии, поскольку чем раньше установлен диагноз, тем более эффективным может быть лечение.

До 2008 г. было принято подразделять ТЭЛА на массивную, субмассивную и немассивную. Массивной ТЭЛА считалась, когда она приводила к обструкции более 50 % объема сосудистого русла легких и проявлялась главным образом симптомами шока или системной гипотензии. Субмассивная ТЭЛА диагностировалась при обструкции значительного объема сосудистого русла легких, но менее 50 %, и проявлялась симптомами правожелудочковой недостаточности. Немассивная ТЭЛА имела место при обструкции мелких, преимущественно дистальных ветвей; в клинической картине гемодинамика стабильна, признаков правожелудочковой недостаточности нет, симптоматика указывает на инфаркт легкого.

Под массивной ТЭЛА подразумевалось поражение, обуславливающее шок и/или системную гипотензию (снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. или падение АД на ≥ 40 мм рт. ст. в течение не менее чем 15 мин, вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом). В других случаях устанавливался диагноз немассивной ТЭЛА, а для подгруппы с немассивной тромбоз эмболией, но с признаками гипокинезии правого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) предлагалось использовать термин «субмассивная ТЭЛА».

С 2008 г. термины «массивная», «субмассивная» и «немассивная ТЭЛА» признаны «вводящими в заблуждение», некорректными. В настоящее время предлагают использовать стратификацию больных на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделять подгруппы умеренного и низкого риска (табл. 7.1). Высоким риском считается риск ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после ТЭЛА), превышающий 15 %; умеренным — до 15 %; низким — менее 1 %. Для определения риска ESC рекомендует ориентироваться на три группы маркеров: клинические маркеры, маркеры дисфункции правого желудочка и маркеры повреждения миокарда (см. табл. 7.1).

Таблица 7.1. Рекомендуемая ESC (2014) стратификация риска при тромбоэмболии легочной артерии

Группы риска ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 сут после ТЭЛА)	Маркеры риска			повреждения миокарда
	клинические	дисфункции правого желудочка		
	Шок Гипотензия (снижение систолического АД < 90 мм рт. ст. или падение АД на ≥ 40 мм рт. ст. в течение не менее чем 15 мин, вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом)	ЭхоКГ-признаки дилатации, гипокинезии или перегрузки правого желудочка Дилатация правого желудочка по результатам КТ Повышение в крови содержания мозгового натрийуретического пептида (BNP) Повышение давления в полостях правых отделов сердца по результатам катетеризации сердца		Положительный тест на тропонин Т или I
Высокого (> 15 %)	+	¹		¹
Невысокого (< 15 %)				
Умеренного (до 15 %)	-	+	+	+
Низкого (< 1 %)	-	-	-	-

¹ При наличии клинических маркеров высокого риска (шока, гипотензии) подтверждения принадлежности к группе высокого риска за счет маркеров дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда не требуется.

Таким образом, уже при быстром обследовании у постели больного можно определить, относится пациент к группе высокого риска ранней смерти или нет. При дальнейшем обследовании тех, у кого нет клинических признаков высокого риска (шока, гипотензии), можно оценить риск более точно. Такой подход позволяет в максимально ранние сроки определиться с тактикой ведения больных и своевременно назначить жизнеспасующее лечение больным высокого риска.

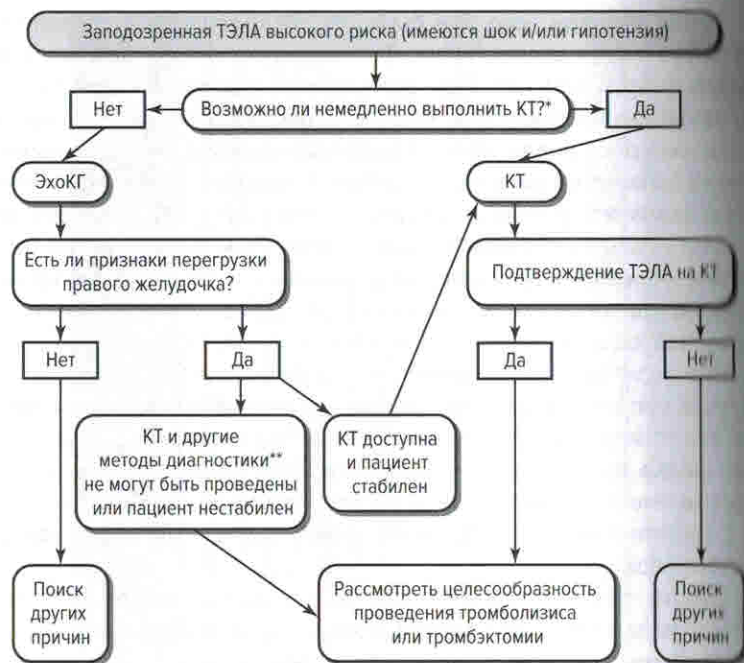
Этот подход оправдан в связи с тем, что в 90 % случаев диагноз ТЭЛА с большой вероятностью дальнейшего подтверждения можно заподозрить только по клиническим признакам. Такие симптомы, как внезапная одышка, тахипноэ, боль в грудной клетке, обморок, хотя и неспецифичны, однако имеют место практически у всех больных с ТЭЛА, и, сопоставив их с имеющимися факторами риска (иммобилизация, послеоперационный период, наличие венозных катетеров и др.), врач редко ошибется, заподозрив тромбоэмболию. Однако следует помнить, что в значительной доле случаев ТЭЛА происходит вне связи с какими-либо предрасполагающими факторами (идиопатическая тромбоэмболия).

Вместе с тем ни клинические признаки, ни стандартные методы обследования (обычные лабораторные тесты, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки) не дают возможности ни подтвердить, ни исключить диагноз ТЭЛА. К чувствительным и специфичным методам диагностики этой патологии относятся определение D-димера, ЭхоКГ, КТ, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиография, а также методы диагностики ТГВ нижних конечностей (ультрасонография, КТ-венография).

ESC (2014) предлагает следующий алгоритм обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска (рис. 7.1).

Для обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА невысокого риска рекомендуется другой алгоритм (рис. 7.2).

Таким образом, алгоритм диагностики ТЭЛА основан преимущественно на использовании КТ (чувствительного, неинвазивного и относительно доступного метода обследования), однако предварительно необходимо исключить пациентов, которым КТ не потребуются (для больных высокого риска — с помощью ЭхоКГ, для больных невысокого риска — с помощью оценки вероятности ТЭЛА и определения уровня D-димера). В общих чертах этот алгоритм разделяется на ступеньки, каждая из которых позволяет четко и быстро сортировать пациентов, избегать у большинства ненужных и дорогостоящих методов обследования, а для тех, кто нуждается в немедленной помощи, точно и достоверно устанавливать диагноз ТЭЛА.



* Возможность проведения КТ определяется не только ее доступностью, но и состоянием пациента: если он нестабилен, его обследование должно ограничиться методами, позволяющими проводить диагностику у постели больного.

** При наличии ЭхоКГ-признаков перегрузки правого желудочка диагноз ТЭЛА могут подтвердить спиральная КТ, трансэзофагеальная ЭхоКГ; большое значение имеет также выявление тромбоза глубоких вен (венозная компрессионная ультрасонография).

Рис. 7.1. Алгоритм диагностики при тромбоэмболии легочной артерии высокого риска (Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, European Heart Journal, 2014)

На сегодня КТ признана экспертами ESC наиболее приемлемым методом подтверждения наличия тромба в легочных сосудах, рекомендованным для рутинной клинической практики. У больных высокого риска достаточно обычной (однодетекторной) КТ, чтобы подтвердить или исключить ТЭЛА (уровень доказательности — IC), однако у больных невысокого риска рекомендуется использовать мультidetекторную КТ: она позволяет более четко визуализировать сегментарные и субсегментарные ветви легочной артерии и достоверно подтвер-



* По шкале M.W. Rogers и P.S. Wells (2001) или Женевской шкале (2006).

** Или однодетекторная КТ, но с обязательным подтверждением негативных результатов, отсутствием тромбов в глубоких венах нижних конечностей (с помощью венозной компрессионной ультрасонографии).

Рис. 7.2. Алгоритм диагностики при тромбоэмболии невысокого риска (Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, European Heart Journal, 2014)

дить или исключить ТЭЛА (уровень доказательности — IA). Если нет возможности использовать мультidetекторную КТ, у таких пациентов либо устанавливается диагноз ТЭЛА при положительных результатах однодетекторной КТ (уровень доказательности — IA), либо требуется двойной контроль для исключения ТЭЛА: негативные результаты однодетекторной КТ сопоставляются с данными венозной компрессионной ультрасонографии, и если оба метода обследования не обнаружат тромбов, только тогда диагноз ТЭЛА можно снять (уровень доказательности — IA).

Из представленных алгоритмов видно, что ЭхоКГ предпочтительна как один из первоочередных методов диагностики для пациентов высокого риска. Как и уровень D-димера у больных невысокого риска, ЭхоКГ играет роль «сортировочного» метода обследования: она