

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

М.В. Котельников¹, Н.Ю. Котельникова¹, Ю.К. Новиков², П.В. Новиков³

¹КГ МСЧ ГУВД; ²кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ; ³кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Петр Вячеславович Новиков sobstvennost@rambler.ru

В обзоре подведен итог многолетней работы по улучшению диагностики и лечения венозных тромбозов. Приведены данные по эффективности и возможности снижения летальности от венозных тромбозов с помощью основных методов лечения: гепаринотерапии, терапии непрямыми антикоагулянтами, тромболитиками, селективных ингибиторов фактора Ха, имплантации кава-фильтров. Описаны значение наиболее информативных методов диагностики тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и ограничения в их применении. В основе предлагаемых алгоритмов диагностики ТЭЛА лежит прежде всего умение практикующих врачей анализировать особенности клинического течения этого опасного заболевания. Результаты применения предлагаемых алгоритмов позволяют утверждать, что в настоящее время существуют реальные возможности своевременной диагностики и соответственно адекватного лечения ТЭЛА.

Ключевые слова: антикоагулянты, эмболектомия, тромболитик, селективный ингибитор фактора Ха, кава-фильтры, тромбоз легочной артерии

PULMONARY EMBOLISM: DIAGNOSIS IMPROVEMENT AND APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY

M.V. Kotelnikov¹, N.Yu. Kotelnikova¹, Yu. K. Novikov², P.V. Novikov³

¹Clinical Hospital, Medical Sanitary Unit, Chief Directorate of Ministry of Internal Affairs;

²Department of Pulmonology, Faculty for Postgraduate Education, Russian State Medical University;

³Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

The review summarizes the results of long-term efforts to improve the diagnosis and treatment of venous thromboembolism. It gives data on the efficiency of treatment and the possibility of reducing mortality from venous thromboembolism, by using the basic treatments: heparin therapy, indirect anticoagulant therapy, thrombolysis, selective factor Xa inhibitors, and cava filter implantation. The importance of the most informative methods for the diagnosis of pulmonary thromboembolism (PTE) and limitations in their use are described. Practitioners' abilities to analyze the clinical features of this menacing disease primarily underlie the proposed algorithms for the diagnosis of PTE. The results of using the proposed algorithms allow one to hold that there are currently real possibilities for the timely diagnosis and accordingly adequate treatment of PTE.

Key words: anticoagulants, embolectomy, thrombolysis, selective factor Xa inhibitor, cava filters, pulmonary thromboembolism

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается одним из наиболее угрожаемых и трудно диагностируемых заболеваний. Летальность от нелеченной ТЭЛА составляет 30%. Примерно у трети больных, перенесших венозную тромбоз (ВТЭ), в течение 10 лет развиваются рецидивы заболевания [1]. В поисках путей решения этой сложной проблемы в клиническую практику внедряют все новые методы диагностики и лечения ВТЭ.

Современные алгоритмы диагностики ТЭЛА

Использование высокочувствительных и специфических инструментальных методов в первую очередь

направлено на снижение летальности. Эти алгоритмы основаны на двухэтапном обследовании больных.

В первый этап обследования включается определение клинической вероятности наличия у больного ТЭЛА и уровня D-димера крови, проведение электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ).

Для оценки вероятности развития ТЭЛА по клиническим данным, как правило, используют количественный (балльный) анализ различных симптомов, предложенный M. Rodger и P.S. Wells [2]. Однако такой подход имеет два существенных недостатка. Во-первых, чтобы воспользоваться этим анализом, клиницист должен предположить возможность развития ТЭЛА у больного,

а именно этот момент в диагностике и является самым слабым звеном, приводящим в дальнейшем к установлению неправильных диагнозов и возникновению летальных исходов. Во-вторых, этот анализ имеет существенное значение прежде всего для проведения научных исследований и практически не применяется в рутинной клинической практике. Примерно теми же недостатками отличаются другие подходы, например стратификация вероятности ТЭЛА по факторам риска и клиническим синдромам [3].

Уровень D-димера крови определяют с целью исключения диагноза ТЭЛА. Метод имеет несомненное клиническое значение. Нормальные показания D-димера позволяют исключить диагноз ТЭЛА с вероятностью, близкой к 100%. Однако низкая специфичность метода не позволяет использовать его в целях подтверждения диагноза ТЭЛА [4].

ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, ЭхоКГ проводят прежде всего с целью исключения заболеваний, сходных по своим клиническим проявлениям с ТЭЛА.

В зависимости от результатов I этапа обследования все больные стратифицируются на три группы: высокой, средней и низкой вероятности развития ТЭЛА.

На II этапе проводят инструментальные обследования, позволяющие окончательно подтвердить или исключить диагноз ТЭЛА: вентиляционно-перфузионную скintiграфию легких (ВПСЛ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) с ангиографией, ангиопульмонографию (АПП). Все перечисленные методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью (табл. 1) и позволяют установить диагноз ТЭЛА с высокой степенью достоверности [5–7].

Таблица 1. Чувствительность и специфичность основных инструментальных методов диагностики ТЭЛА

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %
СКТ	95,2	92
ВПСЛ	91	80
АПП	98	95

На рис. 1, 2 представлены наиболее часто применяемые алгоритмы диагностики ТЭЛА с использованием ВПСЛ и СКТ легких с контрастированием.

Однако применяемые алгоритмы, несмотря на свою высокую чувствительность и специфичность, не могут решить проблемы снижения летальности от ТЭЛА по трем объективным обстоятельствам:

1) каждый пятый из умерших от ТЭЛА больных погибает в течение первого часа от начала заболевания, не дождавшись какой-либо медицинской помощи [1];

2) среди пациентов, умерших от ТЭЛА, при жизни предположительный диагноз ТЭЛА устанавливается только в 30–45% случаев [8–11]. Остальные больные

умирают, не получив адекватной антикоагулянтной терапии (АКТ);

3) внедрение в клиническую практику высокочувствительных и специфичных инструментальных методов диагностики ТЭЛА (ВПСЛ, СКТ с ангиографией легких, АПП) не решает проблемы ранней (хотя бы предположительной) диагностики заболевания, которая возможна только на основе анализа клинических данных.

Очевидно, что наиболее эффективным путем снижения летальности от ТЭЛА является разработка подхода к осуществлению ранней диагностики ТЭЛА по клиническим данным, позволяющего практикующим врачам начать эмпирическую АКТ на этапе установления предположительного диагноза. Однако именно на этом этапе клиницисты сталкиваются с самыми большими трудностями, обусловленными полиморфизмом клинических проявлений заболевания, отсутствием патогномичных симптомов. В табл. 2 представлены чувствительность и специфичность симптомов, наиболее часто встречающихся у больных с подозрением на ТЭЛА.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность наиболее часто встречаемых симптомов у больных с подозрением на ТЭЛА (М.В. Котельников, 2006)

Клинические проявления ТЭЛА	Чувствительность, %	Специфичность, %
Диспноэ	80	59
Тахипноэ	70	68
Загрудинные боли	12	8
Плевральные боли	52	43
Кашель	20	25
Кровохарканье	11	7
Синкопе	19	11
Тахикардия (>100 уд/мин)	26	23
Признаки ТГВ*	15	10
Лихорадка	7	17
Цианоз	11	9
СКТ	95,2	92
ВПСЛ	91	80

*ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Действительно, любой из приведенных выше симптомов может быть проявлением очень большого числа различных заболеваний, прежде всего сердца и легких, многие из которых встречаются значительно чаще, чем ТЭЛА. В результате прижизненной диагностики ТЭЛА правильный диагноз устанавливают

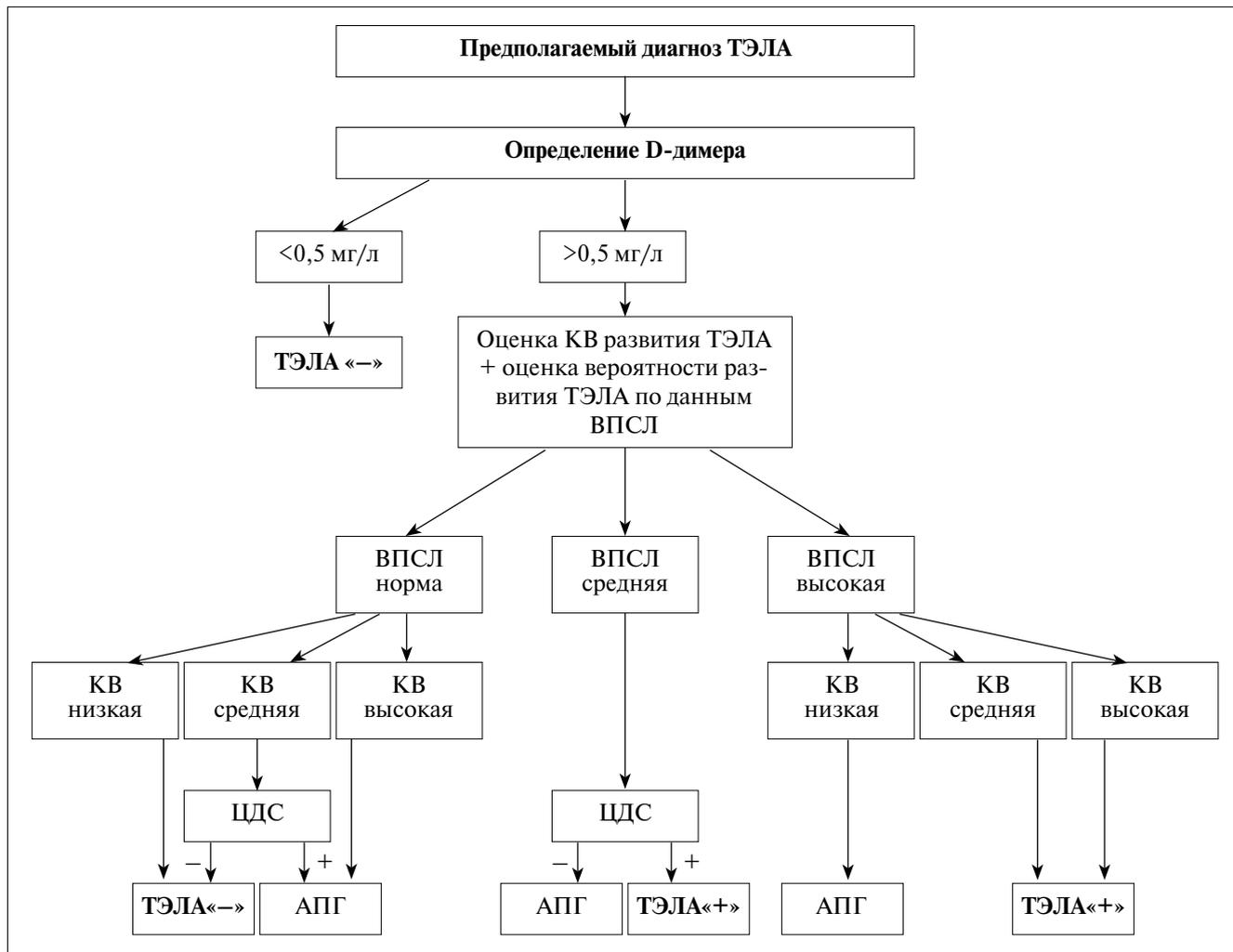


Рис. 1. Алгоритм проведения дифференциальной диагностики ТЭЛА на основе сопоставления клинической вероятности развития ТЭЛА с результатами ВПСЛ легких (М.В. Котельников, 2006): КВ – клиническая вероятность; ВПСЛ средняя (высокая) – средняя (высокая) вероятность развития ТЭЛА по данным ВПСЛ; ЦДС – цветное доплеровское сканирование; ТЭЛА «+» – диагноз ТЭЛА верифицирован; ТЭЛА «-» – диагноз ТЭЛА исключен; СН – сердечная недостаточность

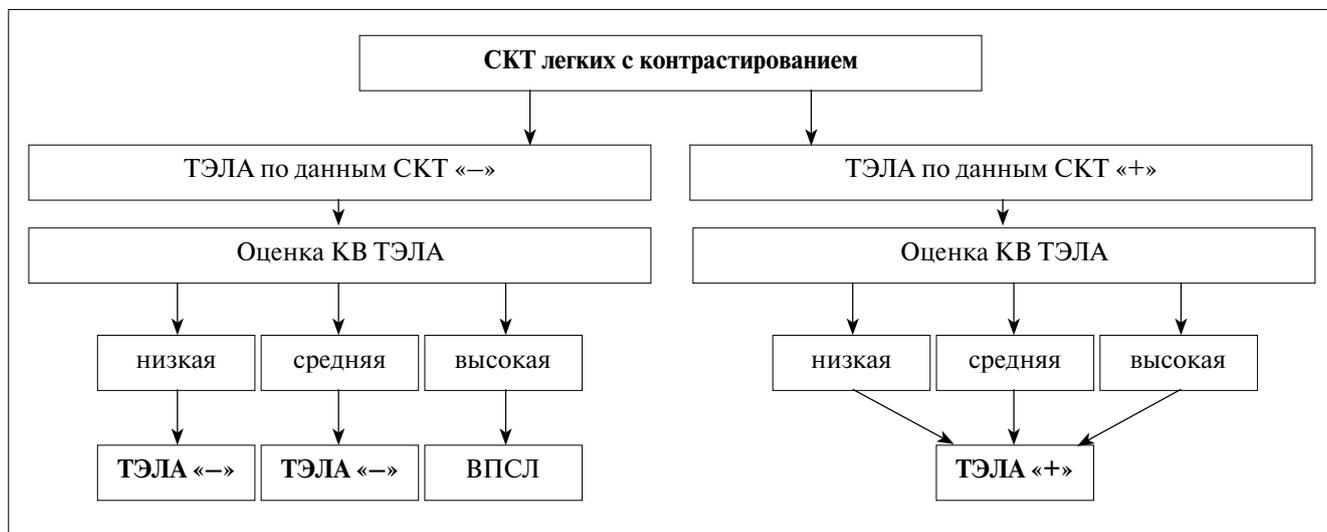


Рис. 2. Алгоритм проведения дифференциальной диагностики ТЭЛА на основе сопоставления клинической вероятности развития ТЭЛА с результатами СКТ легких с контрастированием (М.В. Котельников, 2006)

только в 70% случаев, а гипердиагностика имеет место в 65% наблюдений [12].

С учетом принципиального значения существующей проблемы была предпринята попытка выделения синдромокомплексов, характеризующихся высокой чувствительностью, специфичностью и позволяющих свести к минимуму процент недиагностируемых ТЭЛА и гипердиагностики.

Во многих исследованиях показано, что примерно в 90% случаев ТЭЛА манифестирует с диспноэ, болей в груди или синкопе [6, 13–16]. Безусловно, у всех больных с такой манифестацией заболевания опытный клиницист должен проводить дифференциальный диагноз с ТЭЛА. Однако все три симптома (диспноэ, боли в груди, синкопе) имеют низкую специфичность, что и приводит к возникновению большого числа диагностических ошибок.

Ситуация кардинально меняется при выявлении у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА (диспноэ, боли в груди или синкопе) выпота в плевральной полости и/или легочной гипертензии.

Выпот в плевральную полость диагностируют у 30–50% больных с ТЭЛА. Около 80% выпотов – экссудаты, имеющие, как правило, геморрагический характер, остальные 20% – трансудаты. Количество выпотов в плевральных полостях обычно бывает незначительным и часто не получает должной оценки клиницистов. Тем не менее именно выявление выпота в плевральной полости и определение его характера может быть ключевым синдромом в постановке диагноза ТЭЛА.

Принципиальной особенностью плевральных выпотов у больных с ТЭЛА является отсутствие в большинстве случаев очаговых и инфильтративных изменений, зарегистрированное при проведении рентгенографии или СКТ легких. Инфарктные пневмонии и, следовательно, инфильтративные изменения при рентгенографии легких развиваются только у 10% пациентов с ТЭЛА.

В случае диагностики плеврального выпота у больных с подозрением на ТЭЛА необходимо проведение диагностической плевральной пункции. Определение характера выпота (трансудат/экссудат, характер экссудата) – важнейшая дополнительная информация, необходимая для проведения дифференциального диагноза с заболеваниями, сходными по своей клинической картине с ТЭЛА. Возможно выявление следующих вариантов синдромокомплексов, позволяющих с высокой степенью вероятности диагностировать ТЭЛА:

- 1) подозрение на наличие ТЭЛА, обусловленное клиническими данными (диспноэ, боли в груди или синкопе), отсутствие очаговых и инфильтративных изменений, установленное при проведении рентгенографии легких, и выявление трансудата в плевральной полости;
- 2) подозрение на наличие ТЭЛА, обусловленное клиническими данными (диспноэ, боли в груди

или синкопе), отсутствие очаговых и инфильтративных изменений, отмеченное при проведении рентгенографии легких, и выявление геморрагического экссудата в плевральной полости.

Вероятность диагностирования ТЭЛА при выявлении трансудата в плевральной полости и отсутствии очаговых и инфильтративных изменений (по данным рентгенографии) составляет 90,9%. Частота встречаемости этого синдромокомплекса среди пациентов с ТЭЛА – 8,8%. Дифференциальный диагноз следует проводить с сердечной недостаточностью, гипоальбуминемией и циррозом печени, что в большинстве случаев не представляет сложностей.

При обнаружении геморрагического экссудата в плевральной полости и отсутствии очаговых и инфильтративных изменений при проведении рентгенографии вероятность наличия ТЭЛА составляет 94,4%. Частота встречаемости этого синдромокомплекса среди больных с ТЭЛА – 30,1%. Дифференциальный диагноз проводят с раком легких, коллагенозами, хронической почечной недостаточностью, травмой, синдромом Дресслера, асбестозом.

Выявление негеморрагического экссудата в плевральной полости при отсутствии очаговых и инфильтративных изменений легких (по данным рентгенографии) имеет гораздо меньшее диагностическое значение. Вероятность наличия ТЭЛА составляет только 40%. Синдромокомплекс у пациентов с ТЭЛА встречается в 2% случаев. Для уточнения диагноза необходимо применение традиционных инструментальных методов диагностики ТЭЛА: ВПСЛ, СКТ с ангиографией, АПГ. Дифференциальный диагноз следует проводить со злокачественными заболеваниями, в том числе с метастатическим поражением легких и плевры, инфекционными и воспалительными заболеваниями брюшной полости, заболеваниями соединительной ткани, эндокринными заболеваниями и поражениями лимфатической системы.

Оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики больных с клиническим подозрением на ТЭЛА при отсутствии очаговых и инфильтративных изменений в легких (по данным рентгенографии) и наличии выпота в плевральной полости представлен на рис. 3.

Таким образом, выявление у пациентов с подозрением на ТЭЛА, обусловленным клиническими данными, синдрома отсутствия очаговых и инфильтративных изменений (при рентгенографии легких) и выпота в плевральную полость позволяет диагностировать ТЭЛА у 38,9% больных уже на самом раннем этапе постановки диагноза. Вероятность установления правильного диагноза сопоставима с результатами основных инструментальных методов исследования: ВПСЛ, СКТ с контрастированием, АПГ (табл. 3).



Рис. 3. Алгоритм проведения дифференциальной диагностики ТЭЛА при выявлении синдрома отсутствия очаговых и инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии и выпота в плевральную полость (М.В. Котельников). ТЭЛА? – необходима дальнейшая дифференциальная диагностика с ТЭЛА

Легочная гипертензия развивается в острой стадии симптоматических ТЭЛА примерно в 80% случаев. Чаще всего она спонтанно регрессирует параллельно с реканализацией сосудистого русла легких.

В связи с наличием большого числа различных патологических состояний, сопровождающихся развитием легочной гипертензии, установление ее генеза часто оказывается сложной клинической задачей. Однако обнаружение у больных с подозрением на ТЭЛА, обусловленным клиническими данными, синдрома отсутствия очаговых и инфильтративных изменений в легких (по данным рентгенографии легких) и

Таблица 3. Сопоставимость чувствительности и специфичности синдрома отсутствия очаговых и инфильтративных изменений (при рентгенографии легких) и выпота в плевральную полость с основными инструментальными методами диагностики ТЭЛА (М.В. Котельников, 2006)

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %
Симптомокомплекс:		
подозрение на ТЭЛА по клиническим данным, отсутствие очаговых и инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии, наличие транссудата в плевральной полости	8,8	90,9
подозрение на ТЭЛА по клиническим данным, отсутствие очаговых и инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии, выявление геморрагического экссудата в плевральной полости	30,1	94,4
Метод диагностики:		
ВПСЛ	91	80
СКТ с контрастированием	95,2	92
АПГ	98	95

легочной гипертензии резко сужает диагностический поиск и позволяет построить рациональный алгоритм дифференциальной диагностики ТЭЛА. После проведения ЭхоКГ и исключения заболеваний левых отделов сердца, которые могут быть причиной развития легочной гипертензии, вероятность диагностирования ТЭЛА составляет 88,2%. Частота встречаемости этого синдромокомплекса среди больных с ТЭЛА – 54%.

Дифференциальный диагноз в этом случае следует проводить с хронической обструктивной болезнью легких, интерстициальными заболеваниями легких, нарушениями дыхания во время сна, альвеолярной гиповентиляцией, длительным пребыванием на большой высоте. Реже возникает необходимость проведения дифференциального диагноза с миелолифферативными заболеваниями, сдавлением легочных сосудов, заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, тромботическими легочными эмболиями.

Оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики больных с клиническим подозрением на ТЭЛА, отсутствием очаговых и инфильтративных изменений в легких (по данным рентгенографии) и наличием легочной гипертензии представлен на рис. 4.

Таким образом, сочетание типичной клинической манифестации ТЭЛА (диспноэ, боли в груди, синкопе) с отсутствием очаговых и инфильтративных изменений в легких (по данным рентгенографии) и легочной гипертензией при отсутствии заболеваний левых отделов сердца (по данным ЭхоКГ) позволяет диагностировать ТЭЛА с высокой вероятностью, сопоставимой с результатами применения ВПСЛ, СКТ с ангиографией и АПГ (табл. 4).

История развития АКТ

Ключевым событием в решении проблемы снижения летальности от ВТЭ следует считать 1960 г., когда были опубликованы результаты первого и единственно-

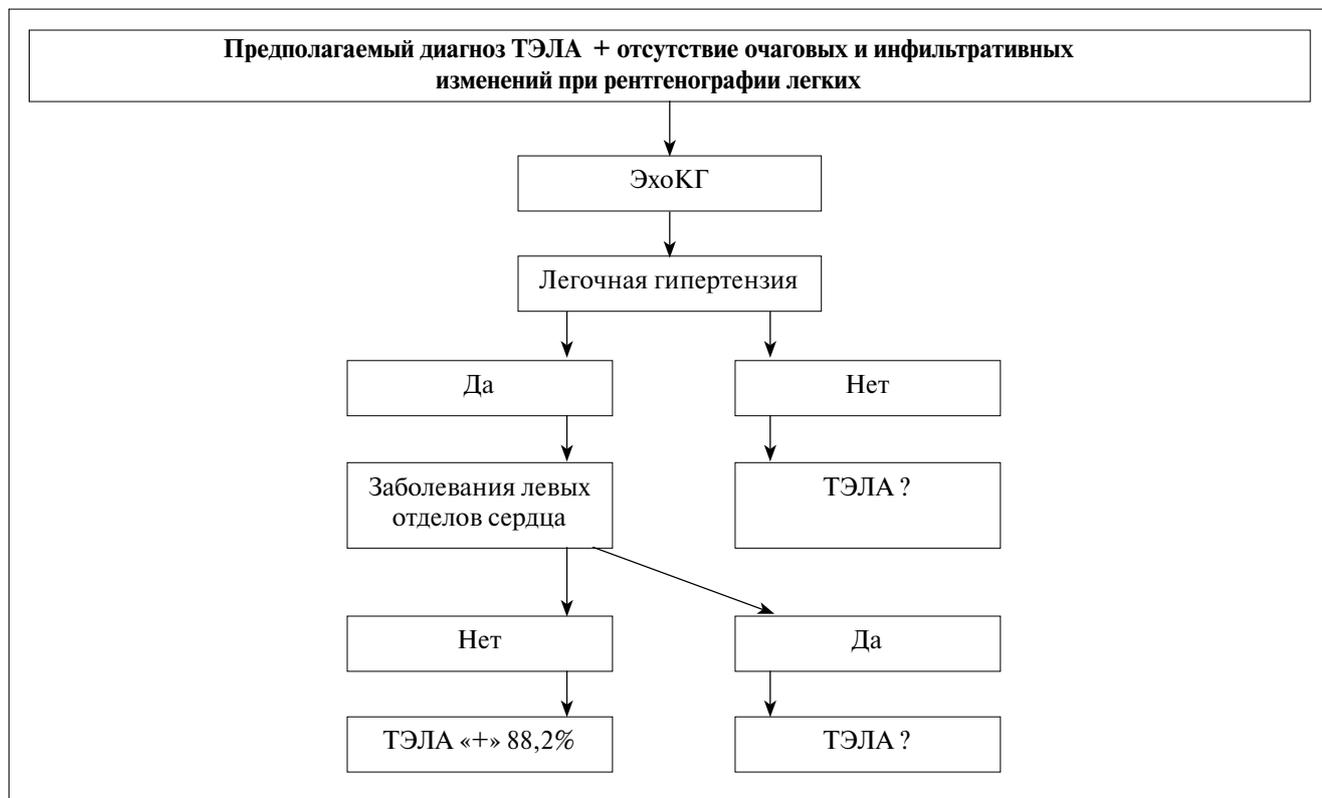


Рис. 4. Алгоритм проведения диагностики ТЭЛА при выявлении синдрома отсутствия очаговых и инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии и наличия легочной гипертензии (М.В. Котельников)

го исследования D.W. Barritt и соавт. [17], сравнивающих эффективность использования АКТ нефракционированным гепарином (НФГ), применяемым внутривенно (в/в), в сочетании с оральным антикоагулянтом (ОАК), и плацебо у пациентов с ВТЭ. В группе, получавшей НФГ в/в + ОАК, у всех больных было достигнуто выраженное клиническое улучшение без развития летальных

исходов, в группе плацебо — зарегистрировано 5 случаев смерти пациентов. Снижение летальности составило 25%. Именно с этого момента терапия НФГ в/в + ОАК была признана наиболее эффективным методом лечения ВТЭ, позволяющим сократить число развития летальных исходов от ТЭЛА в 3–6 раз [18].

Таблица 4. Соотносимость чувствительности и специфичности синдрома отсутствия очаговых и инфильтративных изменений при рентгенографии легких и наличия легочной гипертензии с основными инструментальными методами диагностики ТЭЛА (М.В. Котельников)

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %
Симптомокомплекс:	54	88,2
подозрение на ТЭЛА по клиническим данным, отсутствие очаговых и инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии, наличие легочной гипертензии		
Метод диагностики:		
ВПСЛ	91	80
СКТ с контрастированием	95,2	92
АПГ	98	95

Дальнейшие усилия были направлены на поиски оптимальных схем терапии НФГ и ОАК. В результате проведения большого числа исследований к началу 1990-х годов были определены оптимальные дозы НФГ и ОАК (увеличение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальными значениями — для гепарина и международное нормализованное отношение в интервале от 2 до 3 — для ОАК), необходимые для обеспечения достижения их оптимального терапевтического эффекта при минимальном риске развития кровотечений [19–21]. Внедрение этих схем АКТ в клиническую практику позволило снизить частоту возникновения объективно подтвержденных рецидивов ВТЭ у пациентов с проксимальными тромбозами (подколенный, бедренный или подвздошный) в течение 3 мес с 47 до 2% [22].

Принципиальным этапом явилось определение эффективности проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ТЭЛА и показаний к ее применению. Уже в первых работах, появившихся в начале 70-х годов, была подтверждена возможность

Таблица 5. Сравнительная эффективность использования ТЛТ и НФГ-терапии у больных с массивными и немассивными ТЭЛА [35]

Показатель	Массивные ТЭЛА			Немассивные ТЭЛА		
	ТЛТ n/N (%)	НФГ n/N (%)	ОР (95% ДИ)	ТЛТ n/N (%)	НФГ n/N (%)	ОР (95% ДИ)
Рецидив ТЭЛА или смерть	12/128 (9,4)	24/126 (19)	0,45 (0,22–0,92)	23/246 (5,3)	12/248 (4,8)	1,07 (0,5–2,3)
Рецидив ТЭЛА	5/128 (3,9)	9/126 (7,1)	0,61 (0,23–0,62)	5/246 (2)	7/248 (2,8)	0,76 (0,28–2,08)
Смерть	8/128 (6,2)	16/126 (12,7)	0,47 (0,2–1,1)	8/246 (3,3)	6/248 (2,4)	1,16 (0,44–3,05)
Большие кровотечения	28/128 (21,9)	15/126 (11,9)	1,98 (1–3,92)	6/246 (2,4)	8/248 (3,2)	0,67 (0,24–1,86)

Примечание. Здесь и в табл. 6: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

достижения выраженного клинического эффекта, максимально быстрого восстановления кровотока в окклюзированной легочной артерии, уменьшения легочной гипертензии и постнагрузки на правый желудочек в первые часы проведения ТЛТ [23, 24]. Однако этот положительный эффект не способствовал снижению летальности у пациентов с ТЭЛА по сравнению с данным показателем у больных, получавших НФГ, и сопровождался увеличением количества серьезных кровотечений [22, 25–34]. Только в 2004 г. стали доступны результаты метаанализа, выполненного S. Wan и соавт. [35], суммировавшими данные 11 рандомизированных исследований с общим числом больных, равным 748 (табл. 5), в котором была продемонстрирована возможность снижения летальности у пациентов с массивными ТЭЛА (нарушения гемодинамики), получавшими ТЛТ. У больных с немассивными ТЭЛА (стабильная гемодинамика) каких-либо различий в числе случаев смертей и рецидивов ТЭЛА между группами, получавшими ТЛТ или гепаринотерапию, не зафиксировано [35]. На основании результатов данного метаанализа и были определены показания к проведению ТЛТ у больных с массивными ТЭЛА. Степень доказанности этих показаний пока оставляет желать лучшего [18].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) впервые были использованы при осуществлении профилактики ТГВ у хирургических больных в 1982 г. в исследовании V.V. Каккаг. В последующие годы было проведено большое количество исследований для выявления преимуществ использования НМГ перед НФГ [36, 37]. Однако только после опубликования результатов крупного метаанализа 14 рандомизированных исследований больных с ТГВ и 12 рандомизированных исследований пациентов с ТЭЛА удалось показать возможность снижения смертности от ВТЭ при применении НМГ по сравнению с НФГ [38]. Результаты этого метаанализа представлены в табл. 6.

Следует подчеркнуть, что снижение летальности при лечении НМГ обеспечивается прежде всего большей приверженностью к лечению пациентов и медицинского персонала, а также наличием возможности пролонгации терапии в амбулаторных условиях [39].

Применение кава-фильтров

Большие надежды были связаны с внедрением в клиническую практику в конце 1960-х годов кава-фильтров. Однако по мере накопления опыта применения этого метода лечения клиницисты стали отмечать возникновение значительного числа осложнений, в том числе тромбирование самого кава-фильтра и превращение его в источник эмболии, дислокацию кава-фильтра, увеличение числа развития рецидивов ТГВ ниже места установления кава-фильтра [40–42]. Окончательное значение этого метода лечения и показания к его применению были определены после опубликования результатов исследования H. Decousus и соавт. в 1998 г. [43]. В исследовании приняли участие 400 пациентов с ТГВ и ТЭЛА. В 200 случаях была проведена стандартная АКТ, у других 200 больных, помимо назначения стандартной АКТ, был установлен постоянный кава-фильтр. Через 2 года наблюдения никакой разницы в показателях смертности между двумя группами выявлено не было. Результаты исследования позволили сформулировать современные показания к постановке кава-фильтров: неэффективность проводимой АКТ или противопоказания к ее осуществлению [18].

В настоящее время активно изучают возможности установления временных кава-фильтров. Уже накоплен достаточно большой опыт в применении этого метода ле-

Таблица 6. Сравнительная эффективность терапии НМГ и НФГ [38]

Показатель	НМГ, %	НФГ, %	ОР (95% ДИ)
ТГВ:			
рецидивы ВТЭ	4,3	5,6	0,75 (0,55–1,01)
большие кровотечения	1,3	2,1	0,60 (0,39–0,93)
смертность	6,4	8	0,78 (0,62–0,99)
ТЭЛА:			
рецидивы ВТЭ	3	4,4	0,68 (0,42–1,09)
большие кровотечения	1,4	2,3	0,67 (0,36–1,27)
смертность	4,7	6,1	0,77 (0,52–1,15)

чения. Тем не менее на сегодняшний день каких-либо серьезных данных, свидетельствующих о возможности снижения летальности от ВТЭ с помощью постановки временных кава-фильтров, не получено. Показания к установлению временных кава-фильтров на данном этапе аналогичны показаниям к постановке постоянных кава-фильтров.

Применение современных антикоагулянтных препаратов

Сегодня в клинической практике начали использоваться или проходят различные фазы испытания все новые антикоагулянтные средства. Наиболее «продвинутыми» препаратами являются прямые селективные ингибиторы фактора Ха: фондапаринукс, индрапаринукс, ривароксабан, апиксабан, дабигатран. В результате проведенных исследований выявлены определенные преимущества этой группы препаратов, связанные с возможностью сокращения кратности введения (индрапаринукс — 1 раз в неделю), развитием меньшего числа кровотечений по сравнению с НМГ (фондапаринукс), возможностью приема оральных форм (ривароксабан). Однако рассматривать эти препараты как средства, способные обеспечить дальнейшее снижение летальности от ТЭЛА, пока нет оснований [44–46].

Таким образом, после внедрения в клиническую практику метода НФГ + ОАК, позволившего принципиально снизить летальность от ТЭЛА, дальнейшее внедрение других новых методов лечения ВТЭ (НМГ, ТЛТ, имплантация постоянных или временных кава-фильтров, применение новых антикоагулянтных препаратов) не привело к существенному улучшению прогноза заболевания. По данным международного кооперативного (52 госпиталя в 7 странах) регистра ICOPER, в который были включены 2454 больных ТЭЛА, 3-месячная летальность от ТЭЛА составляет 17,5%, причем в 40% случаев причиной смерти стала непосредственно ТЭЛА [22].

Заключение

Использование описанных выше алгоритмов обследования больных с клиническим подозрением на ТЭЛА позволяет, во-первых, обратить внимание практикующих врачей на особенности клинического течения ТЭЛА и, следовательно, уменьшить число недиагностированных случаев заболевания, а во-вторых, избежать необходимости применения инвазивных, малодоступных, дорогостоящих методов инструментальной диагностики ТЭЛА.

Опыт использования данных синдромокомплексов позволяет сформулировать «золотые правила» диагностики ТЭЛА:

- при выявлении у больного диспноэ, боли в груди или синкоп неясной этиологии необходимо проведение дифференциальной диагностики с ТЭЛА;
- при диагностировании у больного диспноэ, боли в груди или синкопе в обязательном порядке следует исследовать плевральные полости на предмет наличия в них выпота;
- при обнаружении выпота в плевральных полостях показано осуществление диагностической плевральной пункции с целью определения характера выпота;
- при наличии диспноэ, боли в груди или синкопе неясной этиологии необходимо установить степень легочной гипертензии.

Не следует забывать о том, что описанные синдромокомплексы не являются основанием для отказа от проведения таких принципиальных для диагностики ТЭЛА исследований, как определение D-димера и исследование вен нижних конечностей (цветное дуплексное сканирование/флебография), которые дают важную дополнительную информацию, определяющую тактику ведения больных с ВТЭ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Heit J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(Suppl 2):3–13.
2. Rodger M., Wells P.S. Diagnosis of pulmonary embolism. *Thrombos Res* 2001;103:225–38.
3. Thomas M.H. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):1–14.
4. Verhaeghe R., Agnelli G., Becattini C. et al. Therapeutic aspects of pulmonary embolism. *Therapeutic aspects of pulmonary embolism. Eur Resp Monograph* 2004;27:25–32.
5. Musset D., Rosso J., Petiptrets P. et al. Acute pulmonary embolism: diagnostic value of digital subtraction angiography. *Radiology* 1986;166:455–9.
6. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753–9.
7. Van Erkel A.R., Van Rossum A.B., Bloem J.L. et al. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996;201:29–36.
8. Goldhaber S.Z., Hennekens C.H., Evans D.A. et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;73:822–6.
9. Rubinstein I., Murray D., Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148(6):1425–6.
10. Morgenthaler T., Ryu J. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995;70:417–24.
11. Lilibeth A., Pined M.D., Vasanthakumar S. et al. FCCP clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:791–5.
12. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301–36.
13. Stein P.D., Saltzman H.A., Weg J.G. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723–4.
14. Meignan M., Rosso J., Gauthier H. et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:159–64.
15. Ryu J.H., Olson E.J., Pellikka P.A.

Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:873–9.

16. Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A. et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598–603.

17. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309–12.

18. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401–28.

19. Hull R., Delmore T., Genton E. et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855–8.

20. Hull R., Delmore T., Carter C. et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189–94.

21. Hull R., Hirsh J., Jay R. et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676–81.

22. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–9.

23. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H. et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;33:616.

24. Tibbitt D.A., Davies J.A., Anderson J.A. et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1:343–7.

25. Boumanameaux H., Vermynen J., Collen D. Thrombolytic treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in patient with pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1985;103:64–6.

26. Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism: Plasminogen

Activator Italian Multicenter Study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520–6.

27. Goldhaber S.Z., Vaughan D.E., Markis J.E. et al. Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 1986;2:886–9.

28. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293–8.

29. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507–11.

30. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J.A. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24–30.

31. Kanter D.S., Mikkola K.M., Patel S.R. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241–5.

32. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882–8.

33. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:239–45.

34. Meyer G., Gisselbrecht M., Diehl J.L. et al. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998;105:472–7.

35. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–9.

36. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight

heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis: an updated meta-analysis. *Drugs* 1996;52 Suppl 7:30–7.

37. Van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001100.

38. Quinlan D.J., McQuillan A., Eikelboom J.W. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175–83.

39. Levine M.N., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677–81.

40. Crochet D.P., Stora O., Ferry D. et al. Vena Tech-LGM filter: long term results of a prospective study. *Radiology* 1993;188:857–60.

41. Greenfield L.J., Michna B.A. Twelve-year clinical experience with the Greenfield vena cava filter. *Surgery* 1988;104:706–12.

42. Streiff M.B. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000;95:3669–77.

43. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998;338:409–15.

44. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A., PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92(10):1212–20.

45. Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E. et al. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006;114:2374–81.

46. Mahaffey K.W., Becker R.C. The scientific community's quest to identify optimal targets for anticoagulant pharmacotherapy. *Circulation* 2006;114:2313–6.