

ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ЧАСТЬ 2)

Явелов И. С.

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

В июне 2008 года опубликована обновленная версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по анти тромботическому лечению и тромболи тической терапии. Два раздела этого документа посвящены профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений [1,2]. В сентя бре того же года появилась обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению тромбоэм болии легочной артерии [3]. Представленный ниже текст составлен на основе указанных рекоменда ций, являющихся наиболее авторитетными среди документов такого рода, которые в силу недавне го обновления отражают современное состояние проблемы.

Из-за несоответствия методик оценки кли нического значения и степени доказанности рекомендаций в документах, подготовленных указанными группами экспертов, от воспроизве дения цифровых и буквенных обозначений класса и уровня доказанности в этом изложении решено отказаться. При этом для подходов, признанных полезными, значение которых хорошо документи ровано, используются формулировки «показано», «необходимо», «хорошо доказана необходимость». Подходы, целесообразность которых менее оче видна, приводятся с формулировками «возмо жно использование», «вероятна целесообразность». В случаях, когда накопленные факты не позволяют прийти к определенным выводам, и рекомендации основаны в основном на соглашении экспертов, используются формулировки «можно предпо ложить», «не исключена целесообразность».

Вторая часть сообщения содержит данные о диагностике и лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболии ле гочной артерии (ТЭЛА).

1. Диагностика.

1.1. Диагностика ТГВ нижних конечностей.

Клиническая оценка. Для клинической диа гностики ТГВ нижних конечностей может быть использован индекс Wells (таблица 1) [4]. При кон структировании данного индекса каждому из кли нических проявлений, потенциально связанных с наличием ТГВ, присвоено определенное число баллов в соответствии с его диагностической зна чимостью. По сумме набранных баллов больные разделяются на группы с низкой, средней и высо кой вероятностью наличия ТГВ нижних конеч ностей. При этом очевидно, что подобный под ход, подходящий для массового использования, не должен подменять клиническое суждение ква лифицированного врача, основанное на глубоком знании проблемы и практическом опыте ведения больных.

Поскольку клинические данные не позволяют с уверенностью судить о наличии или отсутствии ТГВ нижних конечностей, диагностический по иск должен включать последующее лабораторное и инструментальное обследование.

Лабораторные методы обследования.

Д-димер. Роль Д-димера в отношении выявле ния ТГВ и ТЭЛА сопоставима (смотри раздел 1.2).

Инструментальные методы обследования.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. В настоящее время компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей явля ется основным способом диагностики венозного тромбоза и практически вытеснила венографию. Чувствительность компрессионной ультрасо нографии в отношении выявления ТГВ нижних конечностей превышает 90 %, специфичность со ставляет около 95 %.

Единственный надежный диагностический

Таблица 1

Индекс Wells, позволяющий оценить вероятность ТГВ нижних конечностей по клиническим данным [4]

Активный рак (в наличии или в предшествующие 6 месяцев)	+ 1
Паралич или недавняя иммобилизация нижних конечностей гипсом	+ 1
Постельный режим ≥ 3 суток или крупная операция <4 месяцев	+ 1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+ 1
Опухание всей ноги	+ 1
Разница в опухании икр >3 см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity	+ 1
Отек с ямкой на больной ноге	+ 1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+ 1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+ 1
Другой диагноз как минимум столь же вероятен	+ 1
низкая ($\approx 3\%$)	≤ 0
средняя ($\approx 17\%$)	1-2
высокая ($\approx 75\%$)	≥ 3

критерий ТГВ — неполная сжимаемость вены. Показатели, характеризующие кровоток, ненадежны.

Рентгеноконтрастная флебография. В настоящее время рентгеноконтрастная флебография обычно используется, когда не удается получить необходимую информацию при ультразвуковом исследовании, а также при инвазивном лечении венозного тромбоза. Основной недостаток флебографии дистальных вен нижних конечностей — трудность интерпретации венограмм, что зачастую приводит к несовпадению суждений разных специалистов.

1.2. Диагностика ТЭЛА.

Диагностика ТЭЛА тесно связана с необходимостью выбора подхода к ведению больного (объема необходимого лечения), что в свою очередь требует оценки прогноза заболевания (риска

возникновения клинически значимых неблагоприятных исходов). Эти задачи трудноразделимы и на практике должны решаться одновременно. Очевидно, что выбор надлежащего подхода к ведению больного имеет большее значение, чем формальное суждение о диагнозе.

Клиническая оценка. Первоначальная оценка больного с подозрением на ТЭЛА должна включать анализ клинических данных. Симптомов, патогномоничных для ТЭЛА, нет. Более характерные симптомы встречаются достаточно редко, а самые распространенные проявления неспецифичны. Поэтому суждение о наличии или отсутствии заболевания должно основываться на анализе совокупности клинических проявлений и носит вероятностный характер. В широкой врачебной практике рекомендуется использовать одну из систем оценки вероятности наличия ТЭЛА, диагностическое значение которых достаточно хорошо установлена — индекс Wells и модифицированный индекс Geneva (таблица 2). При конструировании данных индексов каждому из клинических проявлений, потенциально связанных с легочной тромбоэмболией, в соответствии с его диагностической значимостью присвоено определенное число баллов. По сумме набранных баллов больные распределяются на группы с низкой, средней и высокой вероятностью наличия легочной тромбоэмболии (возможно также упрощенное деление на группы с маловероятной и вероятной ТЭЛА). В отличие от модифицированного индекса Geneva, учитывающего только объективные симптомы и признаки, индекс Wells включает показатель, допускающий субъективное толкование (суждение о меньшей вероятности другого диагноза). Частота ТЭЛА, подтвержденной при дальнейшем обследовании, у больных из различных групп риска, сформированных на основании значения индексов Wells и Geneva, представлена в таблице 3.

Хотя применение указанных индексов упрощает подход к клинической диагностике легочной тромбоэмболии, оно не должно подменять суждение квалифицированного врача, основанное на глубоком знании проблемы и практическом опыте ведения больных.

Поскольку клинические данные не позволяют с уверенностью судить о наличии или отсутствии

Таблица 2

Индексы, позволяющие оценить вероятность ТЭЛА по клиническим данным

Индекс Wells		Модифицированный индекс Geneva		
		Возраст >65	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	Кровохарканье	2	1
Рак (активный или ≤6 мес назад)	1	Рак (активный или ≤1 год назад)	2	1
В постели ≥3 дней подряд или операция ≤4 недель назад	1,5	Операция под общим наркозом или перелом н/к ≤1 месяца назад	2	1
		Боль в ноге с одной стороны	3	1
Минимальный отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	3	Односторонний отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	4	1
		ЧСС 75-94	3	1
ЧСС >100	1,5	ЧСС ≥95	5	1
Другой диагноз менее вероятен	3			
низкая	0-1	низкая	0-3	
средняя	2-6	средняя	4-10	
высокая	>6	высокая	≥11	
ТЭЛА маловероятна	0-4	ТЭЛА маловероятна		≤2
ТЭЛА вероятна	>4	ТЭЛА вероятна		>2

Таблица 3

Диагностическое значение клинических индексов вероятности наличия ТЭЛА [5–8]

Вероятность	Величина индекса	Средняя частота ТЭЛА
Индекс Wells		
низкая	<2	4%
средняя	2-6	21%
высокая	>6	67%
маловероятна	≤4	15%
вероятна	>4	40%
Модифицированный индекс Geneva		
низкая	0-3	8%
средняя	4-10	29%
высокая	≥11	74%
маловероятна	≤2	11,5%
вероятна	>2	41,6%

легочной тромбоэмболии, диагностический поиск должен включать последующее лабораторное и инструментальное обследование.

Лабораторные методы обследования.

Д-димер. Повышение уровня Д-димера в крови свидетельствует об активации образования фибрина, составляющего структурную основу тромбов. Поэтому при нормальном уровне Д-димера вероятность выявления венозного тромбоза и ТЭЛА очень низкая.

Определение Д-димера возможно с помощью нескольких методов, которые могут быть подразделены на количественные и качественные (таблица 4). Наибольшую чувствительность обеспечивают количественные методы, основанные на иммуноферментном (ELISA) или иммунофлуоресцентном (ELFA) анализе. Высокой чувствительностью обладают и количественные экспресс методы, основанные на фотометрическом определении агглютинации частиц латекса. Практика показала, что, если с использованием количественных методов

определяется нормальный уровень Д-димера, то у больного с низкой и средней вероятностью заболевания по клиническим данным можно с высокой степенью надежности (более 95 %) исключить диагноз ТЭЛА. Подобные больные могут быть безопасно оставлены без антитромботического лечения, поскольку ожидаемая частота венозных тромбоэмболических осложнений в ближайшие 3 месяца очень низкая (менее 1 %).

Качественные и полуколичественные методы, основанные на визуальном определении агглютинации частиц латекса или эритроцитов, обладают меньшей чувствительностью (85–90 %) и они могут использоваться для исключения ТЭЛА только у больных с низкой вероятностью заболевания по клиническим данным (или маловероятным наличием ТЭЛА при использовании двух градаций вероятности ТЭЛА).

Вместе с тем уровень Д-димера повышается при любом активном образовании фибрина вне зависимости от локализации этого процесса и не может служить маркером наличия именно венозных тромбоэмболических осложнений из-за низкой специфичности (около 50 %). В частности, повышенный уровень Д-димера часто выявляется при раке, воспалении, инфекции, некрозе, расслоении аорты, а также у больных, находящихся в стационаре. Уровень Д-димера в крови нарастает с возрастом и физиологически растет по мере развития беременности. У таких больных из-за большой вариабельности показателя сложно определить пограничное значение Д-димера, которое обеспечивало бы приемлемое соотношение между чувствительностью и специфичностью теста. При неотложной диагностике у не госпитализированных больных нормальный уровень Д-димера позволяет исключить легочную тромбоэмболию и избежать дальнейшего обследования примерно в 30 % случаев (чтобы исключить одну тромбоэмболию надо провести исследование у 3-х подозрительных больных). Однако при наличии указанных выше обстоятельств, для исключения одной легочной тромбоэмболии придется провести обследование в среднем примерно у 10 подозрительных больных.

При высокой клинической вероятности ТЭЛА уровень Д-димера оказывается нормальным реже,

чем у больных с менее убедительными клиническими проявлениями заболевания, а отсутствие повышения его содержания в крови не позволяет безопасно исключить наличие ТЭЛА, даже если используются реактивы с высокой чувствительностью. Среди возможных причин — не 100 % чувствительность метода, что приобретает особое значение у больных с очень большим подозрением на наличие ТЭЛА. Кроме того, по некоторым данным чувствительность Д-димера снижается при увеличении возраста тромба (в частности, если после появления симптомов прошло около 2-х недель), что может стать причиной ложноотрицательных результатов [10].

Инструментальные методы обследования.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. У больных с подозрением на ТЭЛА выявления проксимального ТГВ достаточно, чтобы начать антитромботическое лечение. Чувствительность проксимальной компрессионной ультрасонографии в отношении ТЭЛА, выявляемой при многодетекторной спиральной компьютерной томографии, составляет около 40 %, специфичность — 99 %. Вероятность выявить проксимальный ТГВ у больных с подозрением на ТЭЛА возрастает при наличии местных симптомов венозного тромбоза.

Полагают, что у больных с подозрением на ТЭЛА можно ограничиться упрощенным протоколом исследования из четырех точек (на уровне паховой складки и в подколенной ямке). Полное исследование с оценкой дистальных вен способно повысить количество выявленных больных с ТГВ, но при этом специфичность метода в отношении диагностики ТЭЛА уменьшается, поскольку при тромбозе дистальных вен тромбоэмболия возникает реже.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей может использоваться для стратификации риска, поскольку выявление проксимального ТГВ свидетельствует о повышенном риске рецидива венозных тромбоэмболических осложнений.

Компьютерная томография вен нижних конечностей. Компьютерная томография вен нижних конечностей может выполняться одновременно с исследованием легких при одном внутривенном

Таблица 4

**Чувствительность и специфичность различных методов определения
уровня Д-димера в крови [9]**

Метод определения	ТГВ нижних конечностей		ТЭЛА	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
ELISA	94 (86–97)	53 (38–68)	95 (84–99)	50 (29–71)
• микропланшет	89 (76–95)	53 (37–68)	91 (73–98)	50 (29–72)
• мембрана				
ELFA	96 (89–98)	46 (31–61)	97 (88–99)	43 (23–65)
Латекс	93 (89–95)	53 (46–61)	95 (88–98)	50 (36–64)
• количественный	85 (68–93)	68 (53–81)	88 (66–97)	66 (43–83)
• полуколичественный	69 (27–93)	99 (94–100)	75 (25–96)	99 (92–100)
• качественный				
Определение в цельной крови	83 (67–93)	71 (57–82)	87 (64–96)	69 (48–84)

Примечания: в скобках указан 95 % доверительный интервал; ELISA — метод ферментной иммуносорбции; ELFA — метод ферментной иммунофлюоресценции.

введении контрастного вещества. Это позволяет повысить чувствительность в отношении выявления ТЭЛА с 83 до 90 % при сохранении высокой специфичности (около 95 %). При принятии решения о проведении данного исследования, следует соотнести значимость небольшого увеличения частоты выявляемости ТЭЛА с одной стороны и существенное возрастание радиационной нагрузки с другой.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Для оценки перфузии ткани легких следует использовать внутривенное введение агрегатов альбумина, помеченных технецием (Тс-99m). Для одновременной оценки предпочтительным представляется аэрозоли или микрочастицы карбона, помеченные Тс-99m, хотя не исключено применение и других радиоактивных носителей, таких как ксенон-133. Как правило, используют плоскостное изображение в шести проекциях. Для ТЭЛА характерна гипоперфузия нормально вентилируемых сегментов легких.

В некоторых учреждениях практикуется изолированное использование перфузионной сцинтиграфии легких, а в качестве суррогатной оценки вентиляции привлекается рентгенография грудной клетки. Этот подход может быть приемлем

только у больных с нормальной рентгенограммой легких, когда любой дефект перфузии можно рассматривать как несоответствие вентиляции и перфузии.

Результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких принято относить к четырем категориям — нормальный или почти нормальный, промежуточный (не диагностичный) и свидетельствующий о высокой вероятности ТЭЛА. Нормальный результат свидетельствует о крайне низкой вероятности ТЭЛА и больной не подвергается опасности, когда лечение антикоагулянтами не проводится.

Наличие характерных нарушений вентиляции и перфузии в одном сегменте свидетельствует о высокой вероятности ТЭЛА (по некоторым данным от 84 до 91 %) и достаточно для принятия решения о необходимости лечения антикоагулянтами. Не соответствие перфузии и вентиляции как минимум в двух сегментах обычно рассматривается как подтверждение наличия ТЭЛА. Вместе с тем у отдельных больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА может быть оправдано проведение дополнительного обследования.

Из-за большого количества не диагностичных (промежуточных) результатов при использовании

вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких часто требуются дополнительные методы обследования. Можно предполагать, что преодолеть этот недостаток способна однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ).

Не исключено, что не диагностичный результат вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА — приемлемый критерий для исключения этого диагноза, однако такой подход изучен недостаточно.

Компьютерная томография легких. Однодетекторная спиральная компьютерная томография легких имеет чувствительность около 70 % и специфичность около 90 % в выявлении ТЭЛА. При этом от 5 до 8 % исследований не информативны из-за артефактов, связанных с движениями грудной клетки, а также недостаточного заполнения сосудистого русла контрастным веществом. Соответственно, этот метод не позволяет с уверенностью исключить наличие ТЭЛА. Безопасно исключить ТЭЛА (и отказаться от лечения антикоагулянтами) при отрицательном результате однодетекторной спиральной компьютерной томографии можно только у больных с не высокой клинической вероятностью заболевания, когда при компрессионной ультразвукографии не найдено проксимального ТГВ.

Чувствительность и специфичность исследования заметно выше при многодетекторной спиральной компьютерной томографии. Отрицательного результата этого исследования достаточно, чтобы у больных с низкой и средней клинической вероятностью ТЭЛА отвергнуть этот диагноз и не проводить лечение антикоагулянтами. У больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным отрицательного результата многодетекторной спиральной компьютерной томографии может быть недостаточно (не исключены ложноотрицательные результаты) и, очевидно, стоит рассмотреть целесообразность выполнения вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких и/или легочной ангиографии, хотя данные о необходимости такого подхода не однозначны.

Выявления тромба вплоть до сегментарного уровня обычно достаточно для подтверждения диагноза ТЭЛА и принятия решения о необхо-

димости антитромботического лечения. Однако у больных с низкой клинической вероятностью наличия ТЭЛА и сегментарным тромбом, выявленным при многодетекторной спиральной компьютерной томографии, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования. При выявлении изолированного субсегментарного тромба может быть оправдано проведение ультразвукографии для поиска ТГВ нижних конечностей. Необходимость лечения больных с единственным субсегментарным тромбом, когда нет признаков ТГВ, не ясна.

Легочная ангиография. Легочная ангиография — надежный, но инвазивный метод диагностики. В настоящее время она используется в случаях, когда результаты неинвазивного обследования не позволили прийти к однозначному заключению или имеется противоречие между клинической оценкой вероятности наличия легочной тромбоэмболии и результатами неинвазивного обследования. Во время процедуры следует измерить давление в легочной артерии.

Прямая легочная ангиография с введением контрастного вещества в легочную артерию может приводить к гемодинамическим нарушениям, дыхательной недостаточности и стать причиной смерти у наиболее тяжелых больных. В настоящее время широко применяется более безопасная не инвазивная компьютерная легочная ангиография, способная предоставить как минимум такую же информацию.

Применение вентрикулографии для оценки выраженности дисфункции правого желудочка не рекомендуется из-за доступности более безопасных не инвазивных методик.

Ультразвуковое исследование сердца. У больных с подозрением на ТЭЛА, не имеющих артериальной гипотензии или шока, чувствительность ультразвуковое исследования сердца составляет около 60–70 %, специфичность — около 90 %. Соответственно, использование этого метода с диагностической целью в этой ситуации не рекомендуется. Основная цель ультразвукового исследования сердца у данной категории больных — оценка риска неблагоприятного исхода.

В редких случаях во время трансторакального ультразвукового исследования сердца удастся уви-

деть подвижный тромб в правых отделах сердца. Этой находки достаточно, чтобы подтвердить диагноз ТЭЛА и немедленно начать лечение. Прямая визуализация тромба в легочной артерии иногда возможна при чреспищеводном ультразвуковом исследовании.

Срочное ультразвуковое исследование сердца показано при подозрении на ТЭЛА у больных с длительной артериальной гипотензией или шоком. При этом могут быть решены следующие задачи:

- отвергнута ТЭЛА как причина нарушения гемодинамики, если не будет найдено ультразвуковых признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка;
- проведена дифференциальная диагностика с другими причинами артериальной гипотензии и шока (тампонада сердца, дисфункция клапанов сердца, инфаркт миокарда, гиповолемия)
- определены показания к агрессивному лечению ТЭЛА (тромболитическая терапия, эндоваскулярные и хирургические методы), если будут выявлены признаки перегрузки и дисфункции правого желудочка (как следствие и не прямое свидетельство острого повышения давления в легочной артерии) или подвижные тромбы в правых отделах сердца.

Критерии диагностики ТЭЛА.

Больные с подозрением ТЭЛА без стойкой артериальной гипотензии или шока (таблицы 5 и 6).

(1) Низкая вероятность ТЭЛА по клиническим данным.

Исключить наличие ТЭЛА позволяют:

- нормальный уровень Д-димера в крови по данным методик со средней или высокой чувствительностью;
- отрицательный результат многодетекторной спиральной компьютерной томографии;
- отрицательный результат одноклеточной спиральной компьютерной томографии в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии;
- норма при перфузионной сцинтиграфии легких;

— не диагностичный результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, особенно в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии.

Подтвердить наличие ТЭЛА позволяют:

- выявление сегментарного или более проксимального тромба в легочной артерии при спиральной компьютерной томографии;
- выявление проксимального ТГВ нижних конечностей при компрессионной ультрасонографии;
- возможно, высокая вероятность ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (однако в отдельных случаях может быть целесообразно дальнейшее обследование).

При изолированных субсегментных тромбах в легочной артерии по данным спиральной компьютерной томографии или изолированном дистальном ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования.

(2) Средняя вероятность ТЭЛА по клиническим данным.

Исключить наличие ТЭЛА позволяют:

- нормальный уровень Д-димера в крови по данным методик с высокой чувствительностью (если использовалась методика со средней чувствительностью, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования);
- отрицательный результат многодетекторной спиральной компьютерной томографии;
- отрицательный результат одноклеточной спиральной компьютерной томографии в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии;
- норма при перфузионной сцинтиграфии легких;
- недиагностичный результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких в сочетании с отрицательными результатами дополнительных исследований.

Подтвердить наличие ТЭЛА позволяют:

- выявление сегментарного или более проксимального тромба в легочной артерии при спиральной компьютерной томографии;
- выявление проксимального ТГВ нижних конечностей при компрессионной ультрасонографии;
- высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких.

При изолированных субсегментных тромбах в легочной артерии по данным спиральной компьютерной томографии желателно рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования. При изолированном дистальном ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования.

(3) *Высокая вероятность ТЭЛА по клиническим данным.*

Для исключения ТЭЛА при отрицательном результате спиральной компьютерной томографии у отдельных больных следует рассмотреть дальнейшее обследование.

Подтвердить наличие ТЭЛА позволяют:

- выявление сегментарного или более проксимального тромба в легочной артерии при спиральной компьютерной томографии;
- выявление проксимального ТГВ нижних конечностей при компрессионной ультрасонографии;
- высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких.

При изолированных субсегментных тромбах в легочной артерии по данным спиральной компьютерной томографии или изолированном дистальном ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии желателно рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования.

Больные с подозрением на ТЭЛА со стойкой артериальной гипотензией или шоком. Для диагностики ТЭЛА следует использовать спиральную компьютерную томографию или ультразвуковое исследование сердца у постели больного. Выбор

зависит от доступности метода обследования и состояния больного.

Диагностические алгоритмы. Подходы к диагностике ТЭЛА тесно связаны с принятием решения о целесообразности или нежелательности активного лечения заболевания. Поэтому они основаны, в том числе, на данных о безопасности отказа от активного лечения даже в тех случаях, когда полной уверенности в отсутствии ТЭЛА нет. Тем не менее, доказано, в последнем случае при отрицательных результатах ряда достаточно информативных методов обследования отказ от анти тромботического лечения не подвергнет больного повышенному риску рецидива заболевания.

(1) *Больные с подозрением на ТЭЛА без стойкой артериальной гипотензии или шока.* Основным способом выявления ТЭЛА является спиральная компьютерная томография. Однако поскольку у большинства больных с подозрением на ТЭЛА диагноз не подтверждается, использовать ее в качестве первого метода диагностики не рационально.

Первоначально следует оценить вероятность ТЭЛА по клиническим данным с использованием подходов, диагностическое значение которых хорошо установлено (индексы Wells, Geneva).

У больных с низкой и средней клинической вероятностью ТЭЛА следующим этапом должно служить определение Д-димера, предпочтительно методом с высокой чувствительностью, что позволит отвергнуть этот диагноз и избежать дальнейшего обследования примерно в 30 % случаев. Однако при этом следует учитывать, что у госпитализированных больных и в ряде других клинических ситуаций нормальные значения Д-димера встречается заметно реже. Определение Д-димера у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА считается не целесообразным.

Если возможно, при повышенном уровне Д-димера у больных с низкой и средней клинической вероятностью ТЭЛА или в качестве первого диагностического исследования у больных с высокой клинической вероятностью стоит рассматривать многодетекторную спиральную компьютерную томографию. В первом случае это исследование способно дать достаточную информацию для окончательного диагноза. Во втором

Таблица 5

Диагностические критерии, позволяющие подтвердить наличие ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

Диагностический критерий	Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным:		
	низкая	средняя	высокая
Признаки ТЭЛА на легочной ангиограмме	+	+	+
Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких	±	+	+
Проксимальный ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии вен нижних конечностей	+	+	+
Результаты спиральной компьютерной томографии легких: субсегментарное или более проксимальное поражение	±	+	+
субсегментарное поражение	±	±	±

Примечания: «+» — полученных данных достаточно, чтобы подтвердить диагноз ТЭЛА; «±» — полученные данные не дают полной уверенности в наличии ТЭЛА, желательно дальнейшее обследование.

Таблица 6

Диагностические критерии, позволяющие отвергнуть наличие ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

Диагностический критерий	Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным:		
	низкая	средняя	высокая
Нормальная легочная ангиограмма	+	+	+
Д-димер: не повышен (высокочувствительный способ определения)	+	+	—
не повышен (способ определения со средней чувствительностью)	+	—	—
Результаты вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких: норма	+	+	+
промежуточный результат («не диагностичный» — низкая или средняя вероятность наличия ТЭЛА)	+	—	—
«не диагностичный» результат вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких и отсутствие тромба по данным проксимальной компрессионной ультрасонографии	+	+	±
Результаты спиральной компьютерной томографии легких: норма при однодетекторном исследовании и отсутствие тромба по данным проксимальной компрессионной ультрасонографии	+	+	±
Норма при многодетекторном исследовании	+	+	±

Примечания: «+» — полученных данных достаточно, чтобы исключить диагноз ТЭЛА; «±» — полученные данные не дают полной уверенности в отсутствии ТЭЛА, желательно дальнейшее обследование; «-» — полученные данные не позволяют исключить ТЭЛА, необходимо дальнейшее обследование.

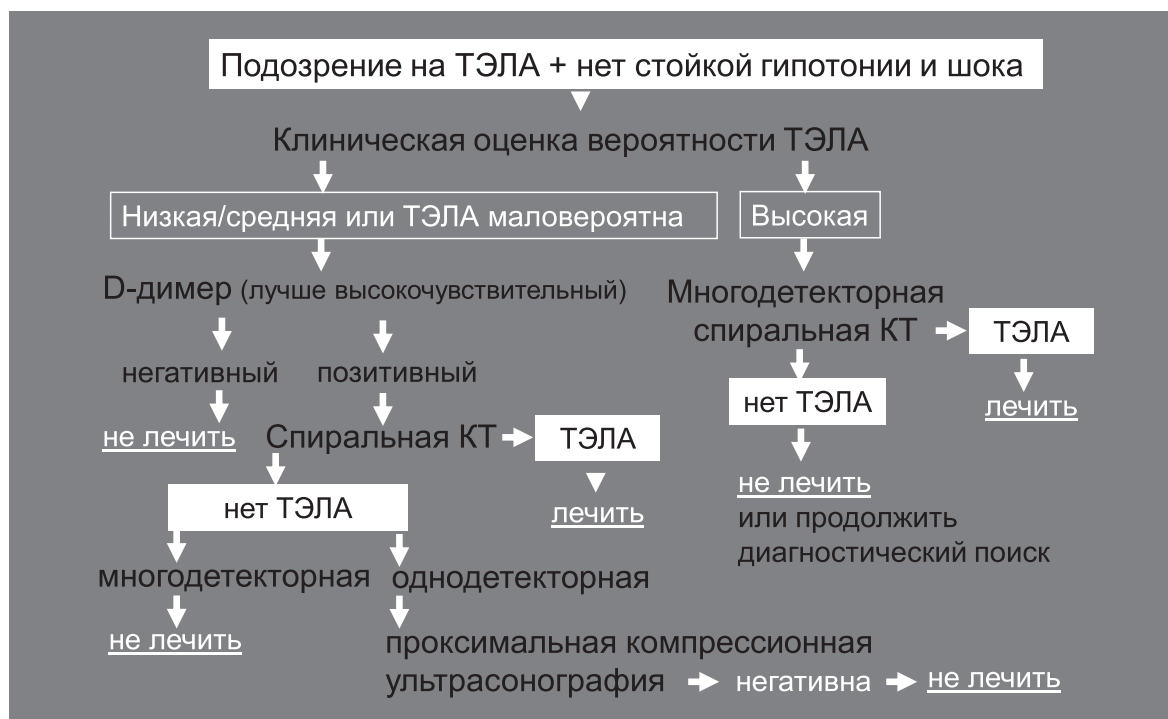


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о необходимости анти тромботического лечения ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

случае не исключен ложноотрицательный результат. Однако и здесь вероятность венозных тромбозмболических осложнений в ближайшие 3 месяца у больных, которых оставили без анти тромботического лечения, невелика. Данные о целесообразности и наборе тестов для дальнейшего обследования больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА и отрицательным результатом многодетекторной спиральной компьютерной томографии, остаются противоречивыми.

Если доступна многодетекторная спиральная компьютерная томография, до ее проведения может быть выполнена компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей, что позволит избежать рентгеноконтрастного исследования у части больных с проксимальным ТГВ. Очевидно, этот подход имеет особое значение у больных с относительными противопоказаниями к компьютерной томографии (почечная недостаточность, аллергия на контрастное вещество).

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является достоверным методом диагностики, однако ее проводят достаточно редко из-за большого количества не диагностических результатов. В тех лечебных учреждениях, где этот метод быстро доступен, его можно применять у больных с повышенным уровнем Д-димера, когда спиральная компьютерная томография противопоказана. При не диагностических результатах повысить надежность суждения о диагнозе позволяет оценка вероятности наличия ТЭЛА по клиническим данным (таблица 6). В качестве дополнительного способа исследования следует выбрать компрессионную ультрасонографию вен нижних конечностей.

Особенности диагностики ТЭЛА у беременных. Диагностический поиск следует начать с определения уровня Д-димера (его нормальный уровень позволяет исключить наличие ТЭЛА у части больных и избежать рентгенологического обследования). При повышенном уровне Д-димера следует



Рис. 2. Алгоритм принятия решения о необходимости анти тромботического лечения ТЭЛА у больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком

выполнить компрессионную ультрасонографию нижних конечностей. При отрицательном результате можно рассматривать целесообразность перфузионной сцинтиграфии легких, а если диагноз остается не ясным и после этого — спиральной компьютерной томографии, которая предпочтительнее легочной ангиографии из-за менее выраженного облучения плода.

(2) *Больные с подозрением на ТЭЛА со стойкой артериальной гипотензией или шоком.* В неотложной ситуации, угрожающей жизни больного, для предварительного суждения о диагнозе могут быть приемлемы не прямые свидетельства в пользу ТЭЛА, полученные с помощью ультразвукового исследования сердца (рисунок 2).

Однако как только состояние больного удастся стабилизировать, надо попытаться установить более определенный диагноз. Для этого обычно достаточно выполнить спиральную компьютерную томографию. Стандартную легочную ангиогра-

фию использовать нежелательно из-за высокого риска смерти у нестабильных больных и высокого риска кровотечений в случаях, когда будет проводиться тромболитическая терапия.

1.3. Диагностика не тромботической легочной эмболии

Из-за большого разнообразия характера эмболов клиническая диагностика не тромботической легочной эмболии затруднена. Выраженность нарушений гемодинамики зависит от тяжести эмболии.

Септическая легочная эмболия. Септическая легочная эмболия обычно проявляется лихорадкой, кашлем и кровохарканьем.

Жировая легочная эмболия. Жировая легочная эмболия обычно возникает при травме (перелом длинных костей) и некоторых операциях. Описаны также случаи ее возникновения при

внутривенной инфузии липидов и пропофола, при некрозе печени, пораженной жировой дистрофией. Помимо легочных симптомов (одышка, гипоксемия), для нее характерны лихорадка, а также гематологические, неврологические и кожные проявления (петехиальная сыпь). При тяжелой эмболии возникают острые проявления правожелудочковой недостаточности, однако обычно симптомы нарастают постепенно через 12–36 часов после повреждения.

Воздушная легочная эмболия. Тяжесть симптомов и смертность при воздушной эмболии зависят от объема и скорости введения воздуха. По некоторым данным смертельной дозой для взрослого является введение 200–300 мл воздуха (или 3–5 мл/кг) со скоростью 100 мл/сек. Гемодинамические нарушения возникают в результате обструкция выносящего тракта правого желудочка или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и фибрина, который образуется в полостях сердца.

Эмболия околоплодными водами. Эмболия околоплодными водами возникает очень редко и характеризуется высокой летальностью матери и плода. Тяжесть нарушений варьирует от легкой дисфункции органов до коагулопатии. Клинически характеризуется внезапным появлением одышки, цианоза и шока в родах с возможным последующим возникновением тяжелого отека легких. Диагноз ставится методом исключения.

Эмболия тальком. Эмболия тальком возникает при внутривенном введении некоторых препаратов, предназначенных для приема внутрь. В результате может возникнуть тромбоз и гранулема в просвете легочных сосудов.

Опухолевая легочная эмболия. Легочная эмболия фрагментами опухоли редко диагностируется при жизни. Рентгенологически она напоминает пневмонию, туберкулез или интерстициальное заболевание легких. Следует осуществлять поиск опухоли в сердце, печени.

Инородное тело в легочной артерии. Инородное тело в легочной артерии, правых отделах сердца или полую вену обычно является фрагментом обломившегося катетера, проводника, кава-фильтра или компонентом внутрисосудистого стента.

Другие редкие случаи легочной эмболии. Описаны случаи легочной эмболии хлопком, эхинококком, металлической ртутью, цементом.

2. Лечение и вторичная профилактика.

2.1. Общие принципы.

Подходы к использованию антикоагулянтов для раннего (острого) лечения и длительной вторичной профилактики ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА одинаковы.

Подходы к ведению больных с клинически выраженным и бессимптомным ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА одинаковы.

У всех больных с ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА следует использовать антикоагулянты, если к ним нет противопоказаний. Начать парентеральное введение антикоагулянтов необходимо как можно быстрее, при клиническом подозрении на ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА, не дожидаясь, пока в результате диагностического поиска характер заболевания и целесообразность такого лечения полностью определятся. Если в результате обследования станет очевидным, что ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА отсутствуют (или крайне маловероятны) и/или опасность неблагоприятных исходов столь низка, что активного лечения можно не проводить, антикоагулянты можно отменить и лечить больного в соответствии с уточненным диагнозом.

Инвазивное (эндоваскулярное и хирургическое) лечение показано отдельным больным с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, а также когда антитромботическое лечение противопоказано или оказалось недостаточно эффективным. Использовать эти методы у всех больных с ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА не рекомендуется.

Риск рецидива особенно высок в ближайшие 3 месяца. Однако у некоторых больных он может оставаться повышенным на протяжении длительного времени (иногда пожизненно). Поэтому ведение больных после ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА должно в обязательном порядке включать продленное использование антикоагулянтов.

Ряд мер позволяет положительно повлиять на последствия ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА, связанные с нарушениями кровообращения. Кроме того, у части больных имеются показания к симптоматическому лечению.

2.2. Лечение венозного тромбоза.

2.2.1. Общие принципы ведения больного.

При остром ТГВ нижних конечностей раннее расширение двигательной активности (если это возможно) предпочтительнее постельного режима. Показано, что раннее прекращение постельного режима в сочетании с компрессионной терапией у подобных больных способствует скорейшему исчезновению симптомов (боли и отека) и не повышает риск возникновения ТЭЛА.

2.2.2. Анти тромботическое лечение.

ТГВ нижних конечностей. Внутривенной инфузии лечебной дозы нефракционированного гепарина рекомендуется предпочесть подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина амбулаторно (если это возможно) или в стационаре (когда необходима госпитализация).

Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей. Оптимальные подходы к лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей не определены. Полагают, что лечение антикоагулянтами предпочтительнее хирургического.

При спонтанном тромбозе поверхностных вен нижних конечностей возможно подкожное введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина, а также доз низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, несколько больших профилактических¹, как минимум 4 недели. Не исключено, что альтернативой 4-х недельному подкожному введению антикоагулянтов могут служить антагонисты витамина К с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3). При этом следует соблюдать прави-

ла перехода с парентерального введения гепарина на прием антагонистов витамина К, изложенные в Приложении 2, включающих одновременное применение препаратов как минимум 5 суток.

По-видимому, нестероидные противовоспалительные препараты внутрь принимать не следует. Однако не исключено, что при тромбозе небольшого участка большой подкожной вены, удаленной от сафено-фemorального соустья, антикоагулянты не требуются и можно ограничиться контролем симптомов с помощью местного использования нестероидных противовоспалительных препаратов или их приема внутрь.

Острый ТГВ верхних конечностей. При остром ТГВ верхних конечностей рекомендуется использовать лечебные дозы низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина или фондапаринукса по тем же правилам, что и при ТГВ нижних конечностей.

В большинстве случаев системная или местная тромболитическая терапия не рекомендуется. Не исключено, что у отдельных больных, когда риск кровотечений низкий и недавно возникли тяжелые симптомы заболевания, может использоваться местная тромболитическая терапия при условии, что есть соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения подобных процедур.

Можно предполагать, что в большинстве случаев тромбоза, развившегося в связи с постоянным нахождением в вене катетера, последний удалять не следует, если он хорошо функционирует и сохраняется потребность в венозном доступе.

Тромбофлебит после внутривенных инъекций. При симптомах тромбофлебита после внутривенных инъекций возможен прием внутрь диклофенака или других нестероидных противовоспалительных препаратов, местное применение геля диклофенака или гепарина до полного исчезновения симптомов или вплоть до 2 недель. Системное введение антикоагулянтов не рекомендуется.

2.2.3. Симптоматическое медикаментозное лечение.

Больным с симптомами в связи с наличием проксимального ТГВ нижних конечностей пока-

¹ Более высокие, чем обычные профилактические, (промежуточные) дозы гепарина составляют для далтепарина 5000 МЕ подкожно 2 раза/сут, для эноксапарина подкожно 40 мг 2 раза/сут, для нефракционированного гепарина – подкожно 2 раза/сут с целью поддерживать анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл (10000 ЕД подкожно 2 раза/сут).

зано скорейшее начало компрессионной терапии. Необходимо использовать эластические чулки, обеспечивающих градиент давления на уровне лодыжки 30–40 мм рт. ст.

В остром периоде заболевания компрессионная терапия может быть начата с эластического бинтования нижних конечностей. Осуществимость такого лечения тесно связана со способностью больного и тех, кто о нем заботится, надевать и снимать компрессионный трикотаж.

2.2.4. Хирургическое лечение.

ТГВ нижних конечностей. Применение кава-фильтра у всех больных в дополнение к антикоагулянтам не рекомендуется. Кава-фильтр целесообразно устанавливать при остром проксимальном ТГВ нижних конечностей в случаях, когда применение полной дозы антикоагулянтов противопоказано из-за высокого риска кровотечений или в ближайшем будущем планируется крупная операция. При этом, как только риск кровотечений уменьшится, необходимо немедленно начать лечение полной дозой антикоагулянтов.

В ряде случаев, при наиболее тяжелых проявлениях ТГВ нижних конечностей, инвазивное лечение позволяет избежать ампутации.

У отдельных больных с острым илеофemorальным тромбозом, продолжительностью симптомов менее 14 суток и ожидаемой продолжительностью жизни больше 1 года, имеющих низкий риск кровотечений, можно использовать локальную тромболитическую терапию через катетер, если имеются соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения вмешательства. При этом ожидается уменьшение тяжести острых проявлений заболевания и частоты осложнений в последующем. После успешного локального тромболиза можно думать о целесообразности коррекции поражения вены с использованием баллонной ангиопластики или стентирования. Можно полагать, что сочетание локального тромболиза с фрагментацией и/или аспирацией тромба, когда есть соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения процедуры, предпочтительнее изолированного локального тромболиза, поскольку позволяет

уменьшить продолжительность лечения. После успешного локального тромболиза рекомендуется такая же интенсивность и продолжительность лечения антикоагулянтами, как и без него. Когда нет возможности выполнить локальную тромболитическую терапию, можно думать о системном введении фибринолитика (в периферическую вену).

Можно предполагать, что чрескожную тромбэктомии как единственное инвазивное вмешательство не следует использовать.

У отдельных больных с острым илеофemorальным тромбозом, продолжительностью симптомов менее 7 суток и ожидаемой продолжительностью жизни больше 1 года, можно использовать оперативную венозную тромбэктомии, если имеются соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения вмешательства. При этом ожидается уменьшение тяжести острых проявлений заболевания и частоты осложнений в последующем. Можно предполагать, что у больных, не имеющих высокого риска кровотечений, предпочтительнее локальный тромболизис через катетер. После успешной оперативной венозной тромбэктомии рекомендуется такая же интенсивность и продолжительность лечения антикоагулянтами, как и без него.

Острый ТГВ верхних конечностей. У больных с острым ТГВ верхних конечностей широкое применение инвазивного лечения (катетерная экстракция, хирургическая тромбэктомия, баллонная ангиопластика, стентирование, инвазивные вмешательства после тромболитической терапии, установка кава-фильтра в верхнюю полую вену) не рекомендуется. Можно предполагать, что при наличии соответствующих условий и опыта эти подходы могут использоваться у отдельных больных с первичным ТГВ верхних конечностей, когда лечение антикоагулянтами и тромболитиками оказалось безуспешным и сохраняются тяжелые симптомы. Можно предполагать, что в случаях, когда антикоагулянты противопоказаны и имеются явные клинические свидетельства прогрессирования ТГВ или клинически значимая легочная тромбоэмболия, целесообразна установка кава-фильтра в верхнюю полую вену.

У больных с риском возникновения посттромбофлебитического синдрома широкое применение эластической компрессии не предполагается.

2.2.5. Вторичная профилактика.

ТГВ нижних конечностей. Подходы к вторичной профилактике ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА одинаковы. Отличие заключается только в том, что возможность продления использования антикоагулянтов более 3-х месяцев у больных с первым, не спровоцированным эпизодом ТГВ нижних конечностей рекомендуется рассматривать только при проксимальном ТГВ, в то время как при изолированном дистальном ТГВ может быть достаточно трехмесячного лечения.

Для предупреждения посттромбофлебитического синдрома больным с симптомами в связи с наличием проксимального ТГВ нижних конечностей показано продолжать использование эластических чулков, обеспечивающих градиент давления на уровне лодыжки 30–40 мм рт. ст., как минимум 2 года (и дольше, когда имеются проявления посттромбофлебитического синдрома). Осуществимость такого лечения связана со способностью больного и тех, кто о нем заботится, надевать и снимать компрессионный трикотаж.

Острый ТГВ верхних конечностей. Рекомендуется продолжать использование лечебной дозы антикоагулянтов как минимум 3 месяца. В дальнейшем решение о длительности использования антикоагулянтов следует принимать по тем же правилам, что и при ТГВ нижних конечностей.

Можно предполагать, что если эпизод венозного тромбоза развился в связи с использованием постоянного катетера, который был удален, длительность использования антикоагулянтов не стоит сокращать до менее чем 3-х месяцев.

2.3. Лечение ТЭЛА.

2.3.1. Общие принципы ведения больного.

Выбор способов лечения ТЭЛА должен зависеть от риска неблагоприятного исхода (смерти в период госпитализации или в ближайший месяц). При этом первоначально следует оценить состояние гемодинамики, а затем проводить поиск

лабораторных и инструментальных признаков, свидетельствующих о высоком риске неблагоприятного исхода.

Клинические данные. С наиболее высоким риском смерти связано наличие шока и в несколько меньшей степени — длительной артериальной гипотензии (систолической АД ниже 90 мм рт. ст. или его снижение как минимум на 40 мм рт. ст. в течение более 15 минут, не объяснимое другими причинами).

Надежным признаком дисфункции правого желудочка может быть расширение яремных вен (если нет тампонады сердца или опухоли средостения). Другие клинические признаки либо субъективны (шум трикуспидальной регургитации, ритм галопа), либо обладают низкой чувствительностью (изменения на ЭКГ).

Инструментальные методы обследования.

Ультразвуковое исследование сердца. Наличие ультразвуковых признаков дисфункции правого желудочка свидетельствует об увеличенном риске смерти, который в этих случаях повышен более чем в 2 раза. При отсутствии дисфункции правого желудочка и артериальной гипотензии прогноз жизни, как правило, благоприятен.

Универсального определения дисфункции правого желудочка нет. В качестве критериев можно рассматривать его расширение, гипокинез свободной стенки, увеличение отношения размеров левого и правого желудочков выше 0,9, повышенную скорость струи регургитации через трикуспидальный клапан. Не исключено, что допустимо использование и других показателей. Поэтому говорить об отсутствии дисфункции правого желудочка можно только при полностью нормальном результате ультразвукового обследования. Другими, более редким маркерами повышенного риска смерти являются выявление шунтирования кров справа налево через открытое овальное окно и наличие тромба в правых отделах сердца.

Компьютерная томография легких. Спиральная компьютерная томография позволяет оценить отношение размеров левого и правого желудочков, причем по имеющимся данным результат более информативен для предсказания благоприятного течения заболевания, когда это отношение не выше 0,9.

Катетеризация правых отделов сердца. Широкое использование катетеризации правых отделов сердца для стратификации риска при острой ТЭЛА не рекомендуется.

Лабораторные методы обследования.

Маркеры некроза миокарда (сердечные тропонины). Одной из причин повышения уровня сердечных тропонинов (Т или I) при ТЭЛА может быть некроз миокарда правого желудочка. Повышенный уровень сердечных тропонинов свидетельствует об увеличенном риске смерти больных с нормальным уровнем АД. Если уровень тропонинов при поступлении в стационар не повышен, необходимо повторение анализа через 6–12 часов.

Мозговой натрийуретический пептид и его N-концевой фрагмент его предшественника. Уровень мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого фрагмента его предшественника растет при повышенном растяжении миокарда из-за высокого давления в легочной артерии и отражает тяжесть дисфункции правого желудочка.

По некоторым данным он несет прогностическую информацию, независимую от результатов ультразвукового исследования сердца. При этом наибольшую роль играют низкие уровни показателей, позволяющие выделить больных с благоприятным прогнозом.

Другие факторы риска. Помимо признаков, указанных выше, прогностическое значение имеет возраст, а также ряд факторов, характеризующих тяжесть проявлений легочной тромбоэмболии и состояние больного до ее появления. Их применение может обеспечить более точную индивидуальную оценку вероятности смертельного исхода. Предложены прогностические индексы с использованием различного сочетания этих факторов риска. Один из них приведен в таблице 7.

Стратификация риска. Для оценки риска смерти в стационаре или в ближайшие 30 суток рекомендуется учитывать признаки, представленные таблицей 8.

Для стратификации риска ранней смерти

Таблица 7

Клинические факторы риска смерти в ближайшие 30 суток при ТЭЛА

Фактор риска	Число баллов
Возраст	1 на каждый 1 год
Мужской пол	10
Рак	30
Сердечная недостаточность	10
Хроническое заболевание легких	10
ЧСС >110 в мин	20
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30
ЧСС ≥30 в мин	20
Температура <36° С	20
Дезориентация, заторможенность, ступор, кома	60
Насыщение артериальной крови кислородом <90 % (пульсовая оксиметрия)	20
Категории риска (ожидаемая общая смертность за 30 суток)	
Класс I = ≤65 баллов (0 %)	
Класс II = 66–85 баллов (1 %)	
Класс III = 86–105 баллов (3,1 %)	
Класс IV = 106–125 баллов (10,4 %)	
Класс V = >125 баллов (24,4 %)	
Низкий риск = классы I и II (0–1 %)	

Таблица 8

Маркеры риска ранней смерти при ТЭЛА

Клинические	Шок или стойкая артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст. или его снижение на 40 мм рт.ст. и более продолжительностью дольше 15 минут), при отсутствии других причин (остро возникшая аритмия, гиповолемия или сепсис)
Признаки дисфункции правого желудочка	• При ультразвуковом исследовании сердца: — расширение правого желудочка — гипокинез свободной стенки правого желудочка — признаки перегрузки правого желудочка давлением • При спиральной компьютерной томографии: — расширение правого желудочка • При оценке биомаркеров в крови: — повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (или N-концевого фрагмента его предшественника) • При катетеризации сердца: — высокое давление в правом желудочке (систолическое >60 мм рт.ст., диастолическое >15 мм рт.ст.)
Признаки повреждения миокарда	Повышенный уровень сердечного тропонина Т или I в крови

от ТЭЛА и выбора подхода к лечению рекомендуется использовать градации, приведенные в таблице 9.

В группу высокого риска ранней смерти следует относить больных с длительной (стойкой) артериальной гипотензией или шоком (ранее использовался термин «массивная» ТЭЛА). Больные, относящиеся к этой категории, имеют наиболее тяжелые проявления заболевания и нуждаются в неотложном агрессивном лечении. О высоком риске смерти свидетельствует также выявление тромбов в правых отделах сердца, особенно подвижных.

Гемодинамически стабильных больных обычно относят к группе не высокого риска. Среди них вероятность смерти более высока при наличии признаков дисфункции или перегрузки правого желудочка и/или повышенном уровне маркеров повреждения миокарда (ранее использовалось определение «субмассивная» ТЭЛА). Больные, относящиеся к этой категории, нуждаются в лечении в стационаре. Есть указания на то, что одновременное выявление свидетельств дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда свидетельствует о наиболее высоком риске ранней смерти.

Если все указанные признаки отсутствуют, риск ранней смерти следует расценивать как низкий (ранее говорили о «не массивной» ТЭЛА). Очевидно, многие такие больные быть рано выписаны, а в отдельных случаях не исключается амбулаторное лечение. При принятии подобного решения стоит использовать индексы, учитывающие наличие дополнительных факторов риска неблагоприятного исхода.

Определение выраженности тромбоэмболической окклюзии легочной артерии при легочной ангиографии, спиральной компьютерной томографии или сцинтиграфии легких не рекомендуется, поскольку по сравнению с учетом функциональных (гемодинамических) последствий тромбоэмболии имеет меньшее значение для оценки прогноза.

2.3.2. Анти тромботическое лечение.

Для начального лечения больных с серьезным подозрением на ТЭЛА (наличием стойкой артериальной гипотензии или шока, а в менее тяжелых случаях — с высокой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным) необходимо использовать парентеральное введение

Таблица 9

Стратификация риска ранней смерти от ТЭЛА

Риск смерти		Шок или стойкая артериальная гипотензия	Дисфункция правого желудочка	Повреждение правого желудочка
Высокий		+	(+)	(+)
Невысокий	средний	—	+ — +	— + +
	низкий	—	—	—

Примечание: * для отнесения больных в группу высокого риска ранней смерти от ТЭЛА достаточно только этого показателя.

антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний.

ТЭЛА не высокого риска (не массивная). У большинства больных без стойкой артериальной гипотензией или шока для начального лечения следует предпочесть низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс.

В случаях, когда тяжесть заболевания такова, что в ближайшее время могут потребоваться тромболитическая терапия или инвазивное вмешательство, показана внутривенная инфузия нефракционированного гепарина. У больных с выраженной почечной недостаточностью, высоким риском кровотечений также есть основания предпочесть внутривенную инфузию нефракционированного гепарина.

Особенности практического применения указанных препаратов обсуждаются в Приложении 1.

У отдельных больных с подтвержденной ТЭЛА и достаточно большой вероятностью неблагоприятного исхода (сократительной дисфункцией правого желудочка, повышенным уровнем сердечного тропонина или их сочетанием), возможно использование тромболитической терапии, если нет высокого риска кровотечения. Целесообразность ее широкого применения в данной клинической ситуации продолжает уточняться.

ТЭЛА высокого риска (массивная). У больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком следует начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина и как можно быстрее осуществить тромболитическую тера-

пию, если к ним нет противопоказаний. До начала тромболитической терапии необходимо получить доказательства связи симптомов с наличием ТЭЛА. Для этого желательно провести многодетекторную спиральную компьютерную томографию, однако если она не доступна или состояние больного не позволяет воспользоваться этим методом диагностики, можно ограничиться ультразвуковым исследованием сердца (рисунок 2). Серьезного клинического подозрения на ТЭЛА в сочетании с признаками перегрузки правого желудочка по данным ультразвукового исследования сердца достаточно, чтобы принять решение о проведении тромболитической терапии.

Если решение о необходимости тромболитической терапии принято, ее следует осуществить безотлагательно, поскольку состояние больного может внезапно ухудшиться. Ожидаемый эффект от введения фибринолитика — снижение давление в легочной артерии и увеличение сердечного индекса в ближайшие часы. Максимальное положительное воздействие ожидается при начале лечения в первые 48 часов, однако при соответствующих показаниях проведение тромболитической терапии возможно вплоть до 2 недель от начала заболевания. Для инфузии фибринолитика следует использовать периферическую вену, поскольку введение препаратов в легочную артерию не имеет преимуществ перед системным тромболитизмом и при этом связано с риском кровотечения из места введения катетера.

В качестве фибринолитиков можно использовать стрептокиназу, урокиназу или алтеплазу.

Рекомендуются следующие режимы введения стрептокиназы:

(1) внутривенно 250 тыс. МЕ в течение 30 минут, затем по 100 тыс. МЕ/час на протяжении 12–24 часов;

(2) внутривенная инфузия 1,5 млн. МЕ за 2 часа.

Во время введения стрептокиназы инфузию нефракционированного гепарина следует прекратить.

Рекомендуются следующие режимы введения урокиназы:

(1) внутривенно в дозе 4400 МЕ/кг в течение 30 минут с переходом на 4400 МЕ/кг в час в течение 12–24 часов;

(2) внутривенная инфузия 3 млн. МЕ за 2 часа.

Во время введения урокиназы инфузию нефракционированного гепарина следует прекратить.

Рекомендуются следующие режимы введения алтеплазы:

(1) внутривенно болюсом 10 мг, затем инфузия 90 мг за 2 часа;

(2) внутривенно 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) за 15 минут.

Во время введения алтеплазы инфузия нефракционированного гепарина может быть либо приостановлена, либо продолжена.

Есть свидетельства, что введение фибринолитика за 2 часа предпочтительнее более продолжительной инфузии. У больных с остановкой кровообращения может быть оправдано внутривенное болюсное введение фибринолитика.

В случаях, когда внутривенная инфузия нефракционированного гепарина во время введения фибринолитика не прерывается, необходимо контролировать АЧТВ, чтобы поддерживать его в границах терапевтического диапазона (обычно требуется временно уменьшить дозу нефракционированного гепарина из-за чрезмерного

Противопоказания к тромболитической терапии.

Абсолютные:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- повреждение или новообразование центральной нервной системы;
- тяжелая травма или оперативное вмешательство в предшествующие 10 дней;
- повреждение головы в предшествующие 3 недели;
- желудочно-кишечное кровотечение в предшествующие месяцы;
- продолжающееся кровотечение.

Относительные:

- переходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев;
- прием АВК;
- беременность и 1 неделя после родов;
- пункция сосудов, не поддающихся прижатию в предшествующие 5 суток;
- травматичная реанимация;
- рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД выше 180 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- активная пептическая язва;
- введение стрептокиназы более 5 суток назад (если ее планируется применять повторно).

Примечание: у больных с ТЭЛА, представляющей непосредственную угрозу жизни, абсолютные противопоказания могут стать относительными.

увеличения АЧТВ). Если при тромболитической терапии внутривенная инфузия нефракционированного гепарина будет прекращена, введение фибринолитика не стоит откладывать до получения результатов АЧТВ. После окончания тромболитической терапии следует определить АЧТВ. В случаях, когда оно не превышает верхнюю границу нормы для данной лаборатории более чем в 2,5 раза, можно возобновить инфузию нефракционированного гепарина без болюса с той же скоростью, что и до тромболиза. При чрезмерном увеличении АЧТВ возобновление инфузии нефракционированного гепарина следует отложить, пока оно не вернется в границы терапевтического диапазона (ближайшее определение — через 4 часа).

Подвижный тромб в правых отделах сердца. По некоторым данным при подвижном тромбе в правых отделах сердца тромболитическая терапия может быть альтернативой эмбоэктомии. Есть указания на то, что эффективность изолированного использования антикоагулянтов меньше.

Длительность парентерального введения антикоагулянтов. Вне зависимости от тяжести легочной тромбоэмболии длительность применения нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса должна составлять как минимум 5 суток при условии, что с первого дня лечения будет начат подбор дозы антагонистов витамина К. Методика перехода с парентерального введения антикоагулянтов на прием антагонистов витамина К изложена в Приложении 2.

В последующем необходимо достаточно длительное применение антикоагулянтов для профилактики рецидива заболевания.

Особенности лечения легочной тромбоэмболии у беременных. Средством выбора является использование лечебных доз нефракционированного гепарина (подкожное введение под контролем АЧТВ) или низкомолекулярного гепарина на протяжении всей беременности (последнее предпочтительно). Плановую стимуляцию родовой деятельности рекомендуется начинать не ранее, чем через 24 часа после подкожной инъекции лечебной дозы гепарина. У беременных с очень высоким риском рецидива (в частности, с прок-

симальным ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, возникшими в ближайшие 4 недели), перед родами можно перейти на внутривенную инфузию нефракционированного гепарина и прекратить ее за 4–6 часов до ожидаемых родов. В качестве альтернативы можно рассматривать установку временного каво-фильтра в нижнюю полую вену с его удалением после родов.

При использовании эпидуральной анестезии начало процедуры должно быть отложено как минимум на 12 часов после подкожной инъекции низкомолекулярного гепарина. Возобновлять инъекции низкомолекулярного гепарина можно через 12–24 часа после удаления эпидурального катетера.

При ТЭЛА высокого риска не исключена тромболитическая терапия (по крайней мере, с использованием стрептокиназы), однако при этом надо быть готовым к возникновению кровотечения из мочеполювого тракта. Применение тромболитической терапии в родах нежелательно за исключением чрезвычайно тяжелых случаев, когда немедленная хирургическая эмбоэктомия не доступна.

2.3.3. Симптоматическое медикаментозное лечение.

Поддержка правого желудочка. Лечение правожелудочковой недостаточности имеет важнейшее значение, поскольку она является ведущей причиной смерти больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком.

Сведения о целесообразности внутривенного введения жидкости противоречивы. С одной стороны, в небольшом клиническом исследовании показано, что у больных с острой ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД инфузия 500 мл декстрана способствовала повышению сердечного индекса. Однако введение избыточного количества жидкости может привести к перерастяжению правого желудочка, снижению его сократимости с падением сердечного выброса и поэтому не рекомендуется. Есть основания полагать, что инфузия жидкости нежелательна у больных с выраженным растяжением правого желудочка, а также сниженным АД.

Артериальную гипотензию следует устранить с помощью внутривенной инфузии вазопрессорных препаратов. Фактов для определенных рекомендаций по выбору конкретных лекарственных средств не достаточно. Так, не исключается применение норэпинефрина. При шоке возможна инфузия эпинефрина. У больных с низким сердечным выбросом и нормальным АД можно рассматривать целесообразность использования умеренных доз добутамина и/или допамина. Однако следует учитывать, что чрезмерное увеличение сердечного выброса способно усугубить тяжесть вентилиционно-перфузионных нарушений.

Вазодилататоры способны уменьшить давление в легочной артерии, однако при внутривенном введении этот эффект не ограничивается только легочными сосудами и может способствовать усугублению артериальной гипотензии. Поэтому существует интерес к ингаляционному введению вазодилататоров.

Есть сообщения о положительном эффекте левосимендана — кардиотонического препарата, обладающего свойствами вазодилататора.

Необходимо поддерживать синхронные сокращения правого предсердия и правого желудочка (устранять суправентрикулярные аритмии, осуществлять предсердно-желудочковую электрокардиостимуляцию при атриовентрикулярной блокаде высокой степени).

При наличии отечного синдрома показан подбор доз мочегонных, включая спиронолактон. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы не спровоцировать снижение выброса из правого желудочка из-за чрезмерного снижения преднагрузки. У больных с малым количеством отделяемой мочи может оказаться полезным внутривенная инфузия низких доз допамина (до 3 мкг/кг/мин).

Коррекция гипоксемии. При артериальной гипоксемии показана оксигенотерапия. В большинстве случаев бывает достаточно подачи кислорода через носовые катетеры. Одновременно для уменьшения потребности в кислороде необходимо уменьшить гипертермию и возбуждение.

В случаях, когда показана механическая искусственная вентиляция легких, необходимо приложить усилия, чтобы уменьшить ее гемоди-

намические последствия (рост давления в грудной полости со снижением венозного возврата). Для этого с особой осторожностью следует использовать положительное давление на выдохе и подбирать режимы вентиляции таким образом, чтобы плато давления в конце выдоха не достигало 30 мм рт. ст.

Устранение болевого синдрома и удушья. Средство выбора для устранения болевого синдрома и удушья — внутривенное введение морфина. Чтобы избежать передозировки, 10 мг препарата, разведенного как минимум в 10 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или дистиллированной воды, следует вводить дробно небольшими дозами до появления эффекта или неприемлемых побочных проявлений. При этом следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать усугубления гипоксемии и снижения сердечного выброса из-за подавления дыхательного центра и венодилатирующего действия морфина.

2.3.4. Хирургическое лечение.

Установка кава-фильтра в систему нижней полой вены. Применение кава-фильтра у всех больных с ТЭЛА в добавление к антикоагулянтам не рекомендуется. Нет доказательств необходимости установки кава-фильтра во всех случаях выявления флоттирующего проксимального ТГВ нижних конечностей. Планирующаяся тромболитическая терапия не является показанием к предварительной имплантации кава-фильтра.

Кава-фильтр целесообразно устанавливать в случаях, когда полная доза антикоагулянтов противопоказана из-за высокого риска кровотечений, а опасность рецидива ТЭЛА высокая (в частности, сразу после крупной операции, у беременных с распространенным ТГВ за несколько недель до родов). При этом, как только риск кровотечений уменьшится, необходимо начать использовать полную лечебную дозу антикоагулянтов. Показания к постановке кава-фильтра у беременных такие же, как при ее отсутствии.

По имеющимся данным несъемные кава-фильтры с одной способны снизить риск рецидива ТЭЛА и увеличивают вероятность ТГВ нижних конечностей с другой. Это обуславливает

необходимость длительного применения лечебных доз антикоагулянтов.

Съемные (временные) кава-фильтры с этой точки зрения могут оказаться предпочтительными, однако систематизированный опыт их использования невелик. Удалять эти устройства рекомендуется в течение 2-х недель после постановки.

Хирургическая эмболектomia, катетерная эмболектomia или фрагментация проксимального тромба в легочной артерии. Использовать хирургическую эмболектомию и эндоваскулярные вмешательства в легочной артерии у всех больных не рекомендуется. Их применение оправдано у отдельных наиболее тяжелых больных с ТЭЛА высокого риска (массивной), когда системная тромболитическая терапия невозможна из-за противопоказаний, не привела к уменьшению гемодинамических расстройств или критическое состояние больного не оставляет времени для проявления эффекта фибринолитика. В указанных случаях, а также при открытом овальном окне и мобильных тромбах в правых отделах сердца, рекомендуется эмболектomia. Данные о целесообразности одновременной установки кава-фильтра противоречивы.

Эндоваскулярные вмешательства (катетерная эмболектomia и или фрагментация тромбов в проксимальных отделах легочной артерии) могут рассматриваться как альтернатива хирургической эмболектомии. При отсутствии высокого риска кровотечений их можно сочетать с введением фибринолитика. Эндоваскулярные процедуры следует прекратить, как только будет достигнуто улучшение гемодинамических показателей вне зависимости от ангиографического результата. К необходимым условиям относится наличие соответствующего оборудования и достаточно опытного персонала.

В случаях, когда ТЭЛА возникла у больного с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, следует предпочесть легочную эндартерэктомию, которая должна выполняться в специализированном медицинском центре.

2.3.5. Вторичная профилактика.

Для уменьшения риска рецидива после эпизода ТЭЛА показано достаточно длительное исполь-

зование лечебных доз антикоагулянтов. При этом из-за возможности перорального приема средством выбора являются антагонисты витамина К. За редким исключением, подбор дозы антагонисты витамина К следует начать с первых суток лечения ТЭЛА.

У больных, получающих антагонистов витамина К, необходимо поддерживать МНО на уровне 2,5 (приемлем диапазон от 2 до 3) вне зависимости от продолжительности лечения. Поддерживать более высокие значения МНО (от 3,1 до 4,0) не рекомендуется. Если больной с не спровоцированным эпизодом ТЭЛА, нуждающийся в длительном применении антикоагулянтов, готов отказаться от лечения из-за необходимости частого определения МНО, после 3-х месяцев лечения обычной интенсивности (МНО от 2 до 3) рекомендуется перейти на менее интенсивное лечение (МНО от 1,5 до 1,9) с более редкими определениями показателя. Этот подход предпочтительнее, чем отказ от использования антагонистов витамина К, хотя и приведет к уменьшению эффективности вторичной профилактики.

При длительном применении антикоагулянтов у каждого больного необходимо периодически оценивать соотношение пользы и риска продолжения подобного лечения (в частности, не появились ли обстоятельства, делающие опасность кровотечений неприемлемо высокой).

В случаях, когда антагонистов витамина К использовать нельзя, единственной альтернативой является продолжение подкожного введения гепарина (предпочтение отдается венозных тромбоэмболических осложнений не ясны. После первоначального использования лечебных доз низкомолекулярного гепарина как минимум на протяжении 5 дней, эксперты предлагают продолжить введение лечебной дозы, уменьшить дозу до 75 % от лечебной или использовать дозы низкомолекулярного гепарина, несколько большие, чем обычные профилактические².

² Более высокие, чем обычные профилактические, (промежуточные) дозы гепарина составляют для далтепарина 5000 МЕ подкожно 2 раза/сут, для эноксапарина подкожно 40 мг 2 раза/сут, для нефракционированного гепарина — подкожно 2 раза/сут с целью поддерживать анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл (10000 ЕД подкожно 2 раза/сут).

Таблица 10

**Факторы риска отдаленного рецидива венозных тромбоэмболических осложнений
и крупных кровотечений при использовании антагонистов витамина К**

Факторы риска отдаленного рецидива венозных тромбоэмболических осложнений*	Факторы риска крупного кровотечения при длительном использовании антагонистов витамина К
Мужской пол	Возраст старше 75 лет
Антифосфолипидный синдром	Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (особенно не связанное с устранимой причиной)
Некоторые врожденные тромбофилии (дефицит протеинов С или S, гомозиготы по фактору V Лейдена, гомозиготы по варианту протромбина G20210A)	Не кардиоэмболический инсульт в анамнезе
Остаточный тромбоз в проксимальных венах нижних конечностей	Хроническое заболевание печени, почек или другие серьезные сопутствующие заболевания
	Одновременное использование антиагрегантов
	Отсутствие стабильного терапевтического уровня антикоагуляции
	Не оптимальное мониторингирование лечения

Примечание: * по некоторым данным, сохранение повышенного уровня Д-димера также можно рассматривать как основание для продления профилактики, однако нормализация Д-димера не позволяет с уверенностью судить о низкой вероятности рецидива заболевания.

У больных с ТЭЛА, вторичной по отношению к обратимому фактору риска (операция, травма, острое нехирургическое заболевание, использование эстрогенов), длительность применения антагонистов витамина К должна составлять 3 месяца.

При первом, не спровоцированном ТЭЛА, длительность применения антагонистов витамина К должна составлять как минимум 3 месяца. Затем следует оценить соотношение пользы и риска продолжения использования антикоагулянтов. В случаях, когда риск кровотечений низкий и удается достичь стабильного уровня антикоагуляции, рекомендуется продлить использование антагонистов витамина К на длительный (неопределенно долгий) срок. (При использовании антагонистов витамина К это предполагает возможность регулярно контролировать МНО и поддержание его значения в границах терапевтического диапазона). Может быть оправдан более индивидуализированный подход к определению длительности профилактики после обязательных 3-х месяцев лечения с учетом соотношения сохраняющегося риска рецидива венозных

тромбоэмболических осложнений и опасности серьезных кровотечений при продолжении использования лечебных доз антикоагулянтов у конкретного больного (таблица 10). Однако надежных схем принятия решения о прекращении или продлении профилактики не разработано. При принятии решения о продлении профилактики следует учитывать предпочтения больного.

При повторном эпизоде ТЭЛА необходимо длительное (неопределенно долгое) применение антагонистов витамина К.

У больных с раком в первые 3–6 месяцев после ТЭЛА показано применение низкомолекулярного гепарина (наиболее хорошо установлена эффективность подкожного введения далтепарина в дозе 200 МЕ/кг 1 раз/сут в первый месяц, затем примерно по 150 МЕ/кг 1 раз/сут)³. В последующем следует продолжать использовать низкомолекулярный гепарин или перейти на антагонисты

³ Эффективность и безопасность других низкомолекулярных гепаринов в полной лечебной дозе или дозе, составляющей 75–80 % лечебной, не определена.

витамина К и осуществлять вторичную профилактику неопределенно долго или, по крайней мере, до излечения рака.

После установки кава-фильтра рекомендует-ся такая же продолжительность использования антагонистов витамина К, как и без него. Однако по некоторым данным можно предполагать, что оправдана достаточно длительная (неопределенно долгая) профилактики, которая должна составлять, по меньшей мере, около 2 лет [11].

При ТЭЛА, возникшей во время беременности, подкожное введение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина следует осуществлять на протяжении всей беременности. После родов гепарин можно заменить на антагонисты витамина К (в том числе у женщин, кормящих грудью). Длительность применения антикоагулянтов после родов не определена. Различные группы экспертов предлагают продолжать лечение не менее 6 недель (и как минимум 6 месяцев после эпизода венозного тромбоза или легочной тромбоэмболии) или как минимум 3 месяца.

2.4. Лечение не тромботической легочной эмболии.

Септическая легочная эмболия. Показано лечение антибиотиками. В отдельных случаях следует устранить источник эмболизации (в частности, осуществить протезирование трикуспидального клапана, пораженного эндокардитом).

Жировая легочная эмболия. Лечение симптоматическое.

Воздушная легочная эмболия. Лечение основывается на прекращении поступления воздуха, уменьшении объема воздуха, попавшего в сосудистое русло и поддержке гемодинамики, когда это необходимо. Больного с предполагаемой воздушной легочной эмболией следует положить на левый бок головой вниз. Есть сообщения об успешном удалении больших пузырей газа иглой в процессе операции. Не исключена польза гипербарической оксигенации, особенно при газовой эмболии мозговых сосудов.

Эмболия околоплодными водами. Лечение симптоматическое.

Эмболия тальком. Лечение симптоматическое.
Опухолевая легочная эмболия. Лечение симптоматическое. Есть сообщения о некотором успехе химиотерапии.

Инородное тело в легочной артерии. Инородное тело часто удается удалить с помощью петель.

Другие редкие случаи легочной эмболии. Лечение симптоматическое.

3. Лечение последствий венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии.

3.1. Лечение последствий венозного тромбоза.

Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. При выраженном отеке ног, связанных с посттромбофлебитическим синдромом, вероятно целесообразность проведения курса перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. При небольших отеках ног возможно использование эластических компрессионных чулков.

У больных с венозными язвами, не заживающими на фоне местного лечения и эластической компрессии, возможно дополнительное использование перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Это лечение можно дополнить приемом пентоксифиллина внутрь в дозе 400 мг 3 раза/сут. В добавление к местному лечению и компрессионной терапии при не проходящих венозных язвах возможно использование рутозидов в форме микронизированной порошкообразной фракции флавоноида для приема внутрь или сулодексида (сначала внутримышечно, затем внутрь).

Применение гипербарической оксигенации при венозных язвах, по всей видимости, не целесообразно.

Посттромбофлебитический синдром верхних конечностей. При сохраняющихся отеках и боли для уменьшения выраженности симптомов возможно использование эластического бинтования или эластических компрессионных рукавов.

3.2. Лечение последствий ТЭЛА.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. У всех больных с хронической тром-

боэмболической легочной гипертензией рекомендуется пожизненное применение антагонисты витемина К с целевым МНО от 2 до 3.

У отдельных больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (центральное заболевание, наличие опытной команды необходимых специалистов) рекомендуется легочная тромбоэндартеректомия. При этом не исключена целесообразность установки постоянного кава-фильтра во время операции.

Показания к легочной тромбоэндартеректомии:

- одышка, соответствующая III или IV функциональному классам по NYHA;
- сопротивление легочных сосудов до операции выше $300 \text{ дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$;
- тромбы у стволе легочной артерии, доле-вых или сегментарных артериях, доступные для хирургического удаления;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией необходимо направить в специализированный центр, где есть возможность оценки целесообразности альтернативного лечения, включающего использование вазодилататоров (аналоги простациклина, антагонисты рецептора эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5) или баллонной легочной ангиопластики.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Правила использования антикоагулянтов прямого действия.

Для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА используется парентеральное введение нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса. Эти лекарственные средства не взаимозаменяемы. Каждое из них имеет специфические показания, дозы и особенности, связанные с началом введения и длительностью применения в тех или иных клинических ситуациях, связанные с изученностью конкретного препарата. Поэтому при выборе лекарственного средства необходимо убедиться в наличии у него

показаний к использованию у данной категории больных, рекомендуемой дозой и особенностями применения, изложенными в рекомендациях производителя. Это особенно важно при профилактике ТГВ вен нижних конечностей, где имеются существенные различия в доказательной базе и особенностях применения отдельных антикоагулянтов.

Дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса, применяемые для профилактики и лечения венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии, представлены в таблице 11. Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс выводятся почками, поэтому при выраженной почечной недостаточности необходимо либо уменьшить дозу этих препаратов либо предпочесть нефракционированный гепарин.

При использовании антикоагулянтов прямого действия необходимо контролировать гемоглобин, гематокрит и активно искать признаки кровотечения (таблица 12). Для выбора дозы, определения безопасности и выявления противопоказаний к использованию низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса имеет значение функция почек, которую следует оценивать по величине клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации.

Препараты гепарина.

Контроль антикоагулянтного действия. Для контроля антикоагулянтного действия лечебных доз нефракционированного гепарина следует использовать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В случаях, когда введение очень высоких доз не приводит к ожидаемому увеличению АЧТВ, следует определить активность против фактора свертывания Ха в крови

Методом контроля антикоагулянтного действия низкомолекулярных гепаринов является анти-Ха активность в крови. Определять этот показатель во всех случаях не рекомендуется. Коррекция дозы низкомолекулярных гепаринов с учетом достигнутого уровня анти-Ха активности в крови оправдана у больных с выраженным ожирением (масса тела более 150 кг или индекс массы тела выше 50 кг/м^2), тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Таблица 11

Антикоагулянты прямого действия для лечения венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии

Препарат	Рекомендуемые дозы
Нефракционированный гепарин	(1) Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/час (или 1250–1300 ЕД/час), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. Цель — поддержка АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или поддержание значений анти-Ха активности от 0,3 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода) (2) Внутривенно болюсом 5000 ЕД и подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг), затем подкожно 2 раза/сут с подбором дозы для поддержания значений АЧТВ через 6 часов после инъекции поддержание АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. (3) Внутривенно болюсом 333 ЕД/кг, затем подкожно 250 ЕД/кг 2 раза/сут без контроля АЧТВ.
Далтепарин	(1) подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут. (2) подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) 1 раз/сут.
Надропарин	(1) подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут. (2) подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) 1 раз/сут.
Эноксапарин	(1) подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут. (2) подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз/сут.
Фондапаринукс	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 5 мг 1 раз/сут при массе тела 50–100 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.

Примечания: препараты сгруппированы в соответствии с фармакологическими свойствами, низкомолекулярные гепарины перечислены по алфавиту. Препараты-аналоги низкомолекулярного гепарина можно использовать только в случаях, когда в надлежащих проспективных сравнительных клинических испытаниях по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений доказано, что эффективность и безопасность данного препарата-аналога существенно не отличается от оригинального препарата НМГ.

При беременности наилучший подход к дозированию низкомолекулярных гепаринов не определен. Возможны либо увеличение лечебной дозы в соответствии с нарастающим весом беременной, либо пересмотр дозы каждые 1–3 месяца с учетом анти-Ха активности. Предполагают, что уровень анти-Ха активности через 4–6 часов после подкожной инъекции лечебной дозы стоит поддерживать в пределах 0,6–1,0 ЕД/мл при введении суточной лечебной дозы за 2 приема и 1,0–2,0 ЕД/мл при ее введении 1 раз/сут.

Тромбоцитопения, вызванная гепарином. На фоне введения гепарина возможно уменьшение содержания тромбоцитов в крови. Обычно это доброкачественный феномен, который не имеет клинических последствий и проходит после прекращения использования гепарина. Од-

нако если содержание тромбоцитов уменьшится как минимум на 50 % от исходного уровня и/или будет составлять менее 100000 в мм³, можно подозревать возникновение иммунной тромбоцитопении и любое введение гепарина следует прекратить. При сильном подозрении на иммунную тромбоцитопению рекомендуется выполнить компрессионную ультрасонографию вен нижних конечностей для поиска ТГВ. Пока содержание тромбоцитов не станет превышать 150000 в мм³, следует использовать ингибиторы тромбина прямого действия (аргатробан, лепирудин, бивалирудин), однако в настоящее время в РФ эти препараты отсутствуют. Не исключено применение фондапаринукса, однако опыт его использования в данной ситуации ограничен. После восстановления содержания тромбоцитов в крови можно

Таблица 12

Лабораторные показатели, которые необходимо контролировать при использовании антикоагулянтов прямого действия

Показатель	Исходно*	Во время лечения**	При ухудшении состояния (необъяснимое снижение АД, кровотечение)
Гемоглобин	+	+	+
Гематокрит	+	+	+
Число тромбоцитов в крови	+	+***	—
Клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации	+	±****	—

Примечания:

* у острых больных забор крови на анализ следует осуществить до начала лечения, однако введение антикоагулянтов не стоит откладывать до получения результатов (особенно если период ожидания затягивается);

** при введении лечебных доз — ежедневно или хотя бы через день;

*** при применении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина;

**** при достаточно длительном введении низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса, если возможно заметное изменение функции почек.

Формулы расчета клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

<i>Расчет клиренса креатинина (мл/мин) по формуле Cockcroft-Gault</i>
Для мужчин: $(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})$.
Для женщин: $[(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})] \cdot 0,85$.
<i>Расчет скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD*</i>
Для мужчин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]})^{-1,154} \cdot (\text{возраст [в годах]})^{-0,203}$.
Для женщин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]})^{-1,154} \cdot (\text{возраст [в годах]})^{-0,203} \cdot 0,742$.
Для чернокожих: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]})^{-1,154} \cdot (\text{возраст [в годах]})^{-0,203} \cdot 1,21$.
<i>Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл</i>
Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л)/88.

Примечание: * существуют и другие формулы расчета скорости клубочковой фильтрации.

перейти на антагонисты витамина К, начиная его применение с низких доз (для варфарина не выше 5 мг/сут).

Имунная тромбоцитопения обычно возникает через 5–14 суток после начала использования гепарина, но может отмечаться и раньше у больных, недавно получавших препараты гепарина. Ее возникновение ожидается чаще при использовании нефракционированного гепарина, у женщин, а также у хирургических больных (по сравнению

с нехирургическими). Для своевременного выявления именной тромбоцитопении необходимо регулярно контролировать содержание тромбоцитов в крови (таблица 12):

- при ведении профилактических или лечебных доз гепарина — через день с 4-х по 14-е сутки лечения или до более ранней отмены препарата;
- при контакте с гепарином в ближайшие 3,5 месяца первое определение следует осу-

Таблица 13

Номограмма подбора дозы нефракционированного гепарина с использованием относительных изменений АЧТВ

АЧТВ во время внутривенной инфузии	Изменение дозы (МЕ/кг/час)	Дополнительные действия	Следующее определение АЧТВ
Менее 1,2 контрольной величины	+4	Болюс 80 ЕД/кг	Через 6 ч
1,2–1,5 контрольной величины	+2	Болюс 40 ЕД/кг	Через 6 ч
1,5–2,3 контрольной величины	0	0	Через 6 ч*
2,3–3,0 контрольной величины	—2	0	Через 6 ч
Более 3,0 контрольной величины	—3	Прекращение на 1 ч	Через 6 ч

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; контрольная величина — верхняя граница нормы для конкретной лаборатории; * повторять каждые 6 ч; в дальнейшем при стойких терапевтических значениях показателя перейти на определение 1 раз/сут (каждое утро).

существовать в ближайшие 24 часа после начала введения гепарина, а при любом ухудшении состояния в пределах получаса после внутривенного введения нефракционированного гепарина — немедленно.

Правила применения нефракционированного гепарина.

При использовании лечебных доз нефракционированного гепарина предпочтительно осуществлять внутривенную инфузию под контролем АЧТВ. При выборе величины начальной дозы (болюс и инфузия) рекомендуется учитывать массу тела больного. АЧТВ следует определить через 6 часов после начала лечения и через 6 часов после каждого изменения дозы. При стойких терапевтических значениях показателя (по крайней мере, при двух последовательных определениях) можно перейти на определение АЧТВ 1 раз/сут (каждое утро). Протокол (номограмма) подбора лечебной дозы нефракционированного гепарина представлена в таблице 13.

Цель лечения состоит в удлинении АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для данной лаборатории. Однако предварительно крайне желательно установить соответствие между выраженностью увеличения АЧТВ и уровнем анти-Ха активности в крови для реактивов и оборудования, применяемых в конкретной лаборатории, и в дальнейшем руководствоваться полученным результатом (целевая анти-Ха активность

составляет 0,3 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода). В случаях, когда для надлежащего увеличения АЧТВ требуется скорость инфузии выше 1667 ЕД/час (что соответствует суточной дозе 40000 ЕД), целесообразно определить анти-Ха активность в крови и не увеличивать дозу препарата, если значения этого показателя составляют как минимум 0,35 МЕ/мл.

При лечении ТГВ и ТЭЛА возможно подкожное введение достаточно высоких доз нефракционированного гепарина как под контролем АЧТВ, как и без такого контроля (таблица 11). Профилактические (низкие) дозы нефракционированного гепарина вводятся без контроля АЧТВ.

В случаях, когда необходимо срочно устранить антикоагулянтное действие нефракционированного гепарина, следует внутривенно медленно ввести протамина сульфат, 1 мг которого нейтрализует 100 ЕД нефракционированного гепарина. При определении необходимого количества протамина сульфата у больных, получающих внутривенную инфузию нефракционированного гепарина, следует учитывать дозу последнего, введенную в предшествующие 2–3 часа. Из-за короткого времени действия протамина сульфата (период полужизни в крови около 7 минут) для нейтрализации нефракционированного гепарина, введенного подкожно, может потребоваться длительная инфузия антидота.

Правила применения низкомолекулярных гепаринов. Препараты низкомолекулярного гепарина — отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства. Они вводятся под кожу живота 1 раз/сут или 2 раза/сут. При профилактике ТГВ и ТЭЛА используются фиксированные дозы препаратов, лечебная доза подбирается с учетом массы тела.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) целесообразно уменьшить лечебную дозу низкомолекулярного гепарина наполовину (в частности, уменьшить кратность введения эноксапарина в дозе 1 мг/кг с 2 раза/сут до 1 раза/сут). Возможно, при тяжелой почечной недостаточности стоит наполовину уменьшить и профилактическую дозу препаратов. Указанные подходы предложены для больных, получающих эноксапарин. Данных для рекомендаций по особенностям применения в этой ситуации других препаратов низкомолекулярного гепарина недостаточно.

Целесообразность снижения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина можно рассматривать у больных с низкой массой тела. При выраженном ожирении советуют увеличить профилактическую дозу на 25 %. Однако эти подходы не изучены в надлежащих клинических исследованиях.

Протамина сульфат не способен полностью нейтрализовать антикоагулянтное действие низкомолекулярных гепаринов. Если после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло не более 8 часов, рекомендуют ввести 1 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ (1 мг) эноксапарина. При продолжающемся кровотечении протамина сульфат следует ввести повторно в дозе 0,5 мг. Если после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло от 8 до 12 часов, первая доза протамина сульфата должна составлять 0,5 мг. В случаях, когда после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло более 12 часов, протамина сульфат может не потребоваться. Проверенных схем нейтрализации эффекта других низкомолекулярных гепаринов не предложено.

Фондапаринукс. Фондапаринукс вводится под кожу живота 1 раз/сут. При его использовании в обязательном порядке контролировать уровень

анти-Ха активности и количество тромбоцитов в крови не рекомендуется. Препарат противопоказан у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Антидот у фондапаринукса отсутствует. При неконтролируемом кровотечении у больных, получивших фондапаринукс, может быть эффективным рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa.

Приложение 2. Правила использования антагонистов витамина К.

При использовании антагонистов витамина К необходимо контролировать МНО, что подразумевает наличие тромбопластина с известным Международным индексом чувствительности.

Эффект антагонистов витамина К появляется медленно (в течение нескольких суток), поэтому они не подходят для раннего (острого) лечения тромбоэмболических осложнений, а также в случаях, когда необходимо быстрое появление профилактического действия. Кроме того, из-за медленного прекращения антитромботического эффекта препараты этой группы не следует использовать для краткосрочной дооперационной профилактики венозного тромбоза.

Предпочтение следует отдать варфарину. При недоступности варфарина следует использовать другие производные кумарина (в частности, аценокумарол).

Чтобы поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции во время перехода с парентеральных антикоагулянтов на варфарин, необходимо строго соблюдать два условия:

(1) длительность одновременного использования нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса и варфарина должна составлять не менее 5 суток;

(2) варфарин можно отменять не ранее, чем в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно 24 часа (два последовательных дня), будут получены близкие значения МНО, находящиеся в границах терапевтического диапазона (как минимум 2).

Порядок подбора дозы. В первые сутки или в первые двое суток у большинства больных следует использовать дозы варфарина

Таблица 14

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО (таблетки по 2,5 мг)

Первые два дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3 день	Утром определить МНО.	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО >4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
4–5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

от 5 до 7,5 мг. У лиц пожилого возраста, больных со сниженным интеллектом, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, заболеванием печени, недавней крупной операцией или принимающих препараты, повышающие чувствительность к варфарину, начальная доза не должна превышать 5 мг (подходят таблетки по 2,5 мг). У более молодых больных без тяжелой сопутствующей патологии можно начать подбор дозы с 10 мг. В дальнейшем доза варфарина выбирается в зависимости от МНО, первое определение которого следует осуществить после приема двух или трех начальных доз препарата. В последующем МНО необходимо определять ежедневно или один раз в несколько дней до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2–3 раза в неделю в первые 1–2 недели и затем реже в зависимости от стабильности МНО. После достижения стабильных терапевтических значений МНО, его следует определять не реже, чем каждые 4 недели (более частое определение МНО целесообразно у больных с неустойчивым ответом на антагонисты витамина К). Если требуется коррекция дозы препарата, следует повторить цикл более частого мониторингирования МНО, пока снова не будет достигнут стабильный ответ на подобранную дозу.

Одна из схем подбора дозы варфарина представлена в таблице 14.

При длительном использовании антагонистов витамина К контроль дозы может осуществляться медицинскими работниками или самим больным (при наличии портативного прибора для определения МНО).

Если у больных с подобранной дозой антагониста витамина К МНО выходит за границы терапевтического диапазона, необходимо выявить и по возможности устранить возможные причины (неточность определения МНО, интеркуррентные заболевания, выраженные изменения в диете и употреблении алкоголя, прием препаратов, влияющих на эффективность варфарина, недостаточная приверженность к лечению). Если при регулярном приеме варфарина МНО не достигает нижней границы терапевтического диапазона, обычно увеличивают совокупную недельную дозу на 10–20 % и чаще определяют МНО, пока оно не стабилизируется. В отдельных случаях более высокая доза варфарина может быть дана однократно с последующим более частыми определениями МНО и изменением общей недельной дозы или без него. Подходы к ведению больных со слишком высокими значениями МНО представлены в таблице 15.

Таблица 15

Ведение больных, получающих варфарин, при высоких значениях МНО или кровотечениях

Состояние	Вмешательство
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения.	Снизить или пропустить дозу варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если варфарин только немного выше верхней границы терапевтического диапазона, снижения дозы может не требоваться.
МНО ≥ 5 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Пропустить одну или 2 дозы варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить дозу и дать витамин К ₁ (1–2,5 мг внутрь), особенно если риск кровотечений повышен. Если требуется более быстрое устранение действия варфарина из-за необходимости неотложного хирургического вмешательства, можно дать витамин К ₁ (≤ 5 мг внутрь) с ожиданием, что снижение МНО произойдет в ближайшие 24 часа. Если МНО все еще остается высоким, можно дать дополнительную дозу витамина К ₁ (1–2 мг внутрь).
МНО ≥ 9 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Приостановить лечение варфарином и дать более высокую дозу витамина К ₁ (2,5–5 мг внутрь) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24–48 часов. Мониторировать МНО более часто и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина К ₁ . Возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Приостановить лечение варфарином и использовать витамин К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), дополненный свежемороженой плазмой, концентратом протромбинового комплекса или рекомбинантным фактором свертывания крови VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости витамин К ₁ можно повторить через 12 часов.
Угрожающее жизни кровотечение	Приостановить лечение варфарином и использовать свежемороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, дополненные витамином К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО.

Литература

1. Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S–453S.
2. Kearon C., Kahn S. R., Agnelli G., et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S–545S.
3. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2276–2315.
4. Wells P. S., Owen C., Doucette S., et al. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis? JAMA 2006; 295: 199–207.
5. Wells P. S., Anderson D. R., Rodger M., et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416–420.

6. *Le Gal G., Righini M., Roy P.-M., et al.* Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171.
7. *Klok F. A., Mos Inge C. M. Nijkeuter M., et al.* Simplification of the Revised Geneva Score for Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131–2136.
8. *Klok F. A., Kruisman E., Spaan J., et al.* Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 40–44.
9. *Righini M., Perriera A., De Moerloose P., Bounameaux H.* D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059–1071.
10. *De Bastos M., De Bastos M. R. D., Bogutchi T., et al.* Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079–2080.
11. The PREPIC Study Group. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism. The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.
12. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8, приложение 6: 1–20.