

Е.С. Гринфельд

# Современные подходы к лечению венозной тромбоземболии

**Венозная тромбоземболия (ВТЭ) продолжает оставаться одной из центральных клинических проблем, которые приходится решать врачам. Термин венозной тромбоземболии включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА).**

**Иллюстрацией того, насколько актуальна эта клиническая проблема, являются статистические данные, опубликованные в США, где ежегодно с той или иной формой венозной тромбоземболии выявляют более 100 человек на 100 тыс. населения.**

**Подлинная же цифра заболеваемости намного выше. Существенное количество случаев остается недиагностированным. Доказательством тому служат результаты вскрытий, показывающие наличие ВТЭ.**

**По статистике ВТЭ является причиной 10% смертей в стационаре. Хочется также отметить, что если пациент выживает, то смертность в течение трех лет после первого эпизода тромбоземболии составляет от 19% до 30%.**

В основе патофизиологии ВТЭ лежит триада Вирхова — застой крови, повреждение эндотелия сосудов и увеличение вязкости крови.

Говоря о факторах риска (ФР) ВТЭ, необходимо провести четкую линию между врожденными и приобретенными факторами. Очень часто наличие нескольких ФР играет роковую роль в возникновении ВТЭ.

У пациентов с врожденными ФР ВТЭ обычно диагностируют в молодом возрасте. Рецидивы среди этой группы пациентов не являются редкостью. К врожденным ФР относятся:

- лейденская мутация (наиболее часто встречающаяся патология);
- мутация гена протромбина;
- недостаточность протеина S;
- недостаточность протеина C;
- недостаточность антитромбина III (АТIII);
- дисфибриногенемия и другие редко встречающиеся формы.

Существует большое количество приобретенных ФР. При этом необходимо отметить пожилой возраст, когда значительно увеличиваются шансы «приобрести» ВТЭ. Так, например, в возрастной группе до 20 лет ежегодная заболеваемость составляет всего 5 случаев на 100 тыс. населения. В то же время в возрастной группе 80 лет и старше эта цифра уже превышает 500 случаев на 100 тыс. населения ежегодно.

По степени влияния на возникновение ВТЭ ФР можно разделить на три категории.

К факторам высокого риска относятся:

- переломы конечностей, особенно бедра;
- операции по замене тазобедренного и коленного суставов;
- большая полостная операция;
- серьезная травма;
- повреждение спинного мозга.

К ФР средней степени относятся:

- артроскопические операции на колене;
- использование центральных венозных катетеров;
- химиотерапия;
- застойная сердечная недостаточность;
- любые злокачественные заболевания;
- использование оральных контрацептивов;

К факторам низкого риска относятся:

- постельный режим дольше, чем три дня;
- длительная неподвижность из-за многочасового авиаперелета или продолжительная езда на автомобиле;
- беременность;
- наличие варикозно расширенных вен нижних конечностей.

С давних времен известно, что некоторые люди имеют склонность к тромбообразованию.

Лишь относительно недавно появились лабораторные тесты, позволяющие определять врожденные дефекты коагуляции. В связи с доступностью лабораторных тестов возникает вопрос, какая категория

пациентов может получить реальную пользу от этих тестов. Существуют многочисленные доводы за и против их широкого использования. Надо сказать, что по сей день не существует клинических исследований, которые могли бы однозначно ответить на этот вопрос. Главный вопрос, на который нужно ответить клиницисту, повлияет ли знание того, что данный пациент имеет врожденный генетический дефект гиперкоагуляции, на ход и продолжительность его лечения.

Скрининг населения на врожденные ФР венозной тромбоземболии является бесполезным и очень дорогостоящим мероприятием. Значительная часть людей, имеющих генетические дефекты типа лейденской мутации или недостаточность протеина С или S, никогда не заболевают венозной тромбоземболией.

По мнению экспертов, пациенты с ВТЭ и семейной историей венозной тромбоземболии должны быть протестированы на 5 главных врожденных дефектов тромбофилии.

Родственникам первого колена этих пациентов такие тесты тоже могут быть предложены. Рекомендуется проведение скрининговых тестов у пациентов, у которых ВТЭ возникла во время беременности или приема оральных контрацептивов. Тромбоз в бассейне портальной вены, мезентериальных вен или вызванный приемом варфарина, некроз кожи наводят на мысль о недостаточности протеина С, S или антитромбина. В этих случаях проведение теста также показано.

Некоторые авторы предлагают проведение скрининговых тестов у пациентов моложе 50 лет, у которых диагностирована идиопатическая ВТЭ, иными словами, у тех, у кого не удалось найти приобретенные факторы риска. Следует также добавить, что генетические исследования на лейденскую мутацию, антифосфолипидные антитела или мутацию гена протромбина можно проводить, когда пациент получает антикоагулянты (например, варфарин). При этом тестирование на дефицит протеинов S и C должно быть отсрочено на 10-14 дней после окончания приема варфарина. В противном случае результаты этих исследований могут быть неточными.

Лечение венозной тромбоземболии осуществляется с помощью антикоагулянтов. Исключение составляют пациенты с острым кровотечением или с высоким риском его развития.

Существует несколько классов антикоагулянтов, используемых для лечения венозной тромбоземболии. К ним относятся нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ), а также ингибиторы фактора Ха и прямые ингибиторы тромбина, которые используются при лечении гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ).

Все эти препараты применяются в качестве первой линии лечения венозной тромбоземболии. Их применение приводит к быстрому началу антикоагуляции.

Большинство пациентов нуждаются в варфарине, который применяется в течение нескольких месяцев после установки

диагноза венозной тромбоземболии. В определенных случаях варфарин используется пожизненно.

НФГ был до недавнего времени основным средством для лечения венозной тромбоземболии. Лишь в 1996 году НМГ были разрешены для лечения тромбоземболии глубоких вен вне стационара.

Подбор дозы НФГ производится на основе номограмм, которые базируются на массе тела пациента. В начале дается нагрузочная доза из расчета 80 единиц/кг идеальной массы тела. Затем продолжают внутривенное введение гепарина из расчета 18 единиц/кг/ч. Этот режим существенно снижает частоту рецидивов тромбоземболии у пациентов с венозным и артериальным тромбозом. При этом производится постоянный мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Опираясь на существующие протоколы внутривенных введений НФГ, в зависимости от величины АЧТВ скорость инфузии может быть снижена, увеличена или введение может быть совсем прекращено на 1-2 ч, если АЧТВ значительно увеличено. Подкожные инъекции также являются приемлемым способом введения НФГ.

Отмечено, что это менее популярный способ введения, чем внутривенный. Существует ряд протоколов для подкожного введения НФГ. Примером этому служит протокол, когда изначально вводят 250 единиц/кг каждые 12 ч. Коррекция дозы производится в соответствии с результатами АЧТВ, которое необходимо начинать измерять через 6 ч после введения второй дозы. Целью антикоагуляции является увеличение принятого в каждой конкретной лаборатории контрольного АЧТВ в 1,5-2,5 раза. С целью достижения этой величины доза обычно корректируется на 10-30% каждый раз. После изменения дозы АЧТВ нужно проверить через 6 ч после инъекции. По достижении терапевтического уровня АЧТВ необходимо проверять каждые 3-4 дня.

Основными недостатками, терапии НФГ являются возникновение ГИТ примерно в 3% случаев, деминерализация костей, переменная биодоступность, а главное — необходимость нахождения в стационаре для внутривенной инфузии и проведения частых лабораторных тестов.

В последние годы НМГ получили широкое признание, их использование продолжает расти. Главной причиной этого является удобство их применения. Они вводятся подкожно 1-2 раза в сутки. Их фармакокинетика и биодоступность намного более предсказуемы, чем у НФГ.

К тому же их применение вызывает ГИТ только в 1% случаев. В отличие от НФГ применение НМГ не требует какого-либо лабораторного мониторинга в большинстве клинических сценариев.

В последние годы были проведены два больших клинических исследования для оценки эффективности и безопасности НМГ по сравнению с НФГ. Оба эти исследования проводились с участием пациентов с ТГВ. В одном проекте эноксапарин сравнивался с НФГ. Результаты этого исследования подтвердили, что эноксапарин

столь же хорошо предотвращал рецидивы венозной тромбоземболии, как и НФГ. При этом он не вызывал увеличения частоты кровотечений или повышения смертности. Во втором проекте применялся надропарин, который тоже сравнивался с НФГ. И здесь не было найдено никаких различий в отношении частоты рецидивов венозной тромбоземболии, возникновения кровотечений или повышения смертности. Интересные данные были получены по результатам метаанализа, проведенного Gould и его коллегами, который основывался на результатах 11 клинических исследований. Во всех этих проектах НМГ сравнивались с НФГ при лечении пациентов с диагностированным ТГВ. Метаанализ выявил преимущества НМГ перед НФГ в отношении снижения смертности (на 30%). При этом частота рецидивов венозной тромбоземболии и кровотечений была сопоставима в обеих группах.

Особое место занимают НМГ в лечении венозной тромбоземболии у пациентов с диагностированным раком. Как известно, злокачественные опухоли являются важным фактором риска венозной тромбоземболии.

Было замечено, что у значительного количества пациентов с венозной тромбоземболией лечение варфарином зачастую не предотвращает рецидивы. В связи с этим было проведено клиническое исследование CLOT. Исследователи распределили пациентов с диагностированным раком и острой венозной тромбоземболией на две группы. Одна группа получила лечение НМГ дальтепарином 200 единиц/кг/сут в течение одного месяца, а затем 150 единиц/кг/сут еще на 5 месяцев. Другая группа получала дальтепарин 5-7 дней и затем варфарин в течение 6 месяцев. Было отмечено, что в этот период частота рецидивов венозной тромбоземболии в первой группе составила 8%, тогда как во второй группе — 15,8%. Риск возникновения кровотечений был практически одинаковым в обеих группах.

НМГ однозначно более эффективны для предотвращения рецидивов тромбоземболии среди пациентов с диагностированным раком. Однако следует отметить, что использование низкомолекулярных гепаринов сопряжено с их более высокой стоимостью по сравнению с варфарином. К тому же пациентам необходимо делать подкожные инъекции 1 или 2 раза в сутки.

НМГ также широко используются для лечения ТЭЛА. В США пациенты с диагностированной ТЭЛА обычно госпитализируются. В данном случае госпитализация — это вынужденная мера. Как известно, ТЭЛА является состоянием, опасным для жизни. Госпитализированные пациенты находятся под постоянным контролем медицинского персонала. В первую очередь осуществляется постоянное наблюдение за гемодинамическим состоянием и дыханием. В связи с этим НМГ одобрены в США для лечения ТЭЛА только в стационаре. Ряд крупных клинических исследований доказали, что НМГ по эффективности не уступают и даже превосходят НФГ в отношении предотвращения рецидивов венозной тромбоземболии. При этом применение НМГ не приводило к повышению риска крупных кровотечений и смертности. Необходимо отметить, что в этих клинических исследованиях принимали участие пациенты со стабильным гемодинамическим состоянием. Этот аспект является очень важным с точки зрения выбора антикоагулянта для пациентов с ТЭЛА и гипотонией. По мнению

экспертов, НМГ являются препаратами выбора при лечении ТЭЛА у гемодинамически стабильных пациентов. В то же время НФГ должен применяться в случае ТЭЛА и гипотонии.

Существует еще несколько клинических ситуаций, когда применение НФГ предпочтительно. К ним относится повышенный риск массивного кровотечения. НФГ является препаратом короткого действия. Его эффект быстро исчезает после прекращения введения. К тому же имеется эффективный антидот – протамин.

Второй случай – необходимость введения тромболитиков. В данной ситуации введение антикоагулянта обычно прекращается и затем вводится тромболитик. Использование НФГ (из-за его короткого периода действия) после прекращения инфузии позволяет избежать чрезмерной антикоагуляции и, соответственно, осложнений.

Прямые ингибиторы тромбина – еще один класс антикоагулянтов, которые используются для лечения венозной тромбоэмболии. К этому классу относятся такие препараты, как аргатробан, лепаирудин, бивалирудин, дезирудин. Все эти препараты не являются первой линией лекарств, используемых для лечения ВТЭ. Их используют в случаях, когда необходимо лечить тромбоз у пациентов с ГИТ.

Такие препараты, как тканевой активатор плазминогена tPA, стрептокиназа, урокиназа, являются тромболитическими, они используются для растворения тромбов у пациентов с диагностированной ТЭЛА. После анализа данных нескольких клинических исследований стало очевидно, что использование этих препаратов вместе с НФГ существенно сократило количество летальных исходов, а также рецидивов ТЭЛА. Вместе с тем эта комбинация существенно увеличила число серьезных кровотечений по сравнению с использованием только гепарина.

В клинической практике тромболитизис используется как крайняя мера при лечении пациентов с ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны (выраженная гипотония) или имеют острую правожелудочковую недостаточность.

За последние 25 лет получили широкое распространение кава-фильтры. Их используют для лечения пациентов с диагностированной ТЭЛА, ТГВ или с высоким риском данных заболеваний. В современной практике кава-фильтры применяются в двух клинических ситуациях: когда антикоагулянтная терапия противопоказана, а также у пациентов с рецидивами ВТЭ, несмотря на адекватную антикоагуляцию.

В последнее время стали активно использоваться временные кава-фильтры. Их можно достаточно легко удалить, когда надобность в них отпадает. Это особенно актуально для лечения больных с временными противопоказаниями для антикоагуляции.

Как уже отмечалось, начальное лечение острой ВТЭ начинается с парентерального введения гепаринов, а также фондапаринукса или прямых ингибиторов тромбина. Наряду с этими препаратами в большинстве клинических случаев также используется варфарин. Его обычно применяют в течение 3–6 месяцев после установки диагноза. У пациентов с врожденными ФР и рецидивами ВТЭ варфарин может применяться пожизненно. Применение варфарина значительно снижает число рецидивов ВТЭ.

Варфарин действует на витамин К-зависимую гаммакарбоксилазу факторов свертывания II, VII, IX и X. Проходит 5 суток от момента начала приема варфарина до того, как наступает его полное терапевтическое действие. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сут.

Некоторые клиницисты используют более высокие дозы (например, 10 мг/сут). И хотя используются более высокие дозы варфарина, существует значительный риск чрезмерной антикоагуляции (МНО > 3). Исследования показали, что применение 5 мг в качестве начальной терапии может привести к скорейшему достижению МНО в диапазоне 2–3, что является оптимальным терапевтическим интервалом.

Важным вопросом является продолжительность лечения варфарином пациентов с диагностированной ВТЭ. Перед тем как перейти к практическим рекомендациям, хотелось бы сконцентрировать внимание на некоторых статистических данных. Известно, что риск возникновения рецидива ВТЭ среди пациентов, получивших лечение варфарином в течение 3 месяцев после спровоцировавшего (операция, травма) эпизода, составляет примерно 3–5% в год.

В то же время рецидивы ВТЭ после 6-месячного курса лечения варфарином среди пациентов с неспровоцированным эпизодом тромбоэмболии достигает 10% в год, а у пациентов со злокачественными опухолями достигает 20% в год.

Вместе с тем у 1–4% пациентов в год, получающих варфарин, развивается массивное кровотечение, которое становится летальным в 9–13% случаев. Достаточно часто бывает трудно найти грань между длительностью лечения и предотвращением осложнений этого лечения. Специалисты из клиники г. Кливленд рекомендуют схему лечения ВТЭ варфарином, представленную в таблице.

Эластичные чулки являются важной составной частью лечения потенциальных осложнений тромбоэмболии глубоких вен. Как известно, посттромботический синдром возникает у 40% пациентов с ВТЭ проксимального отдела нижних конечностей. Обычно это симптомы венозного застоя, включая кожные язвы. По результатам недавних клинических исследований, использование эластичных чулков может сократить риск этих осложнений на 50%.

Таблица. Продолжительность терапии варфарином (схема)

Показание/Фактор риска	Продолжительность лечения
<b>Факторы высокого риска</b>	
Операция в течение последних 3 месяцев	3 месяца
Госпитализация	
Эпизод длительной неподвижности	
<b>Факторы низкого риска</b>	
Длительный перелет	6 месяцев
Лечение эстрогенами	
Небольшая травма	
Короткий эпизод неподвижности	Пожизненно МНО 2-3 в первые 6 месяцев, затем 1,5-2,0
Неспровоцированный повторный эпизод тромбоэмболии	
Злокачественные опухоли	
Антифосфолипидные антитела	
Дефицит протеина С	
Дефицит протеина S	
Недостаточность антитромбина	
Лейденская мутация фактора V	
G 2021 OA-протромбиновая мутация	
Кава-фильтр	

#### Литература

- Bauer M.D., Kenneth, Gregory Y.H. Lip M.D. «Evaluation of the patient with established venous thrombosis.» UpToDate 1 May 2009. n. pag. Web. 16 Sep. 2009.
- Jaffer M.D., Amir, Daniel Brotman M.D., Franklin Michota M.D. «Current and emerging options in the management of venous thromboembolism.» Cleveland Clinic Journal of Medicine Apr. 2005: S14-S23. Print.
- Landaw M.D., Stephen, Kenneth Bauer M.D. «Approach to the diagnosis and therapy of deep vein thrombosis.» UpToDate 1 May 2009. n. pag. Web. 15 Sep. 2009.
- Valentine M.D., Karen, Russell Hull. «Anticoagulation in acute pulmonary embolism.» UpToDate 1 May 2009. n. pag. Web. 20 Sep. 2009.

Статья напечатана в сокращении.  
«Русский медицинский журнал», т. 18,  
№ 3, 2010 г.

# Этимологические термины в хирургии

## Синдром Бургаве

**Спонтанный разрыв всех слоев стенки грудного отдела пищевода был впервые описан в 1724 г. голландским врачом Германом Бургаве (Herman Boerhaave). У его пациента, барона Жана Геррита Вассенаера (Jan Gerrit van Wassenaeer), grand-адмирала Голландского флота, вызвавшего у себя рвоту после обильного приема пищи, внезапно появилась острая боль в левой половине грудной клетки и одышка. Спустя 18 часов после появления симптомов grand-адмирал скончался. На вскрытии обнаружен поперечный разрыв дистального отдела пищевода (встречается значительно реже, чем продольный разрыв), частички пищи (жареная утка и оливковое масло), газ и жидкость в левой плевральной полости, а также гнойный медиастенит. Первый случай выздоровления пациента с синдромом Бургаве (СБ) был описан N.W. Frink в 1947 году, его пациент выжил благодаря дренированию плевральной полости. Первую успешную операцию по восстановлению разрыва пищевода при СБ выполнил в том же году N.R. Barrett.**

Это тяжелое заболевание встречается достаточно редко и составляет около 15% всех случаев разрыва или перфорации пищевода. Чаще СБ наблюдается у мужчин, чем у женщин (соотношение от 2:1 до 5:1 по данным разных авторов). Большинство пациентов с этой патологией – лица в возрасте 50–70 лет, приблизительно 40% – злоупотребляющие алкоголем. Единичные случаи СБ описаны у новорожденных, заболевание практически не встречается у детей старше года и подростков.

СБ следует отличать от синдрома Меллори-Вейсса, причиной которого в большинстве случаев также является сильная рвота. Однако синдром Меллори-Вейсса – это разрыв только слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода и пищеводно-желудочного перехода, в то время как СБ – трансмуральный разрыв пищевода.

Наиболее частой локализацией разрыва при СБ является левая заднелатеральная стенка пищевода в его нижней трети (на 2–3 см проксимальнее пищеводно-желудочного перехода). Разрыв в преобладающем большинстве случаев носит продольный характер.

Предрасполагающим фактором к развитию СБ являются патологические изменения в мышечном слое стенки пищевода (эзофагит, пищевод Барретта, язвенные и рубцовые дефекты и др.), а наиболее частой причиной разрыва служит интенсивная рвота после обильного употребления пищи, жидкости или алкоголя (иногда для описания СБ используют термин «банкетный пищевод», точно характеризующий основные факторы риска). Также СБ может развиваться в результате надсадного кашля, приступов эпилепсии, родов. То есть основным механизмом является резкое повышение давления в пищеводе, в то время как случаи травматического повреждения пищевода (проглатывание инородных тел, ятрогенные травмы и др.) большинство авторов не относят к СБ (недаром в определении СБ есть характеристика «спонтанный»).

Классическая клиническая картина СБ представлена триадой Маклера: рвота, сильная боль в груди и подкожная эмфизема в области грудной клетки и шеи. Подкожная эмфизема отмечается у 28–66% пациентов в самом начале заболевания, у остальных может развиваться позже. Больные с разрывом верхних отделов пищевода могут также жаловаться на боль в области шеи и верхнего отдела грудной клетки, при разрыве в средней и нижней трети – на боль в межлопаточной области и эпигастрии. Максимальная выраженность боли отмечается при глотании. Кровавая рвота при СБ не наблюдается, что помогает дифференцировать эту патологию от синдрома Меллори-Вейсса. Могут отмечаться такие симптомы, как одышка, тахипноэ, одышка, цианоз, лихорадка, гипотензия, у трети пациентов развивается шок. При обширных разрывах пищевода нередко возникает пневмо- и гидропневмоторакс, при присоединении бактериальной инфекции – медиастенит, пневмонит, перикардит, эмпиема, сепсис.

Диагностика СБ затруднена в связи с вариабельностью клинической картины и редкостью этой патологии, а следовательно, и отсутствием настороженности врачей. Так, большинство пациентов с СБ поступает в стационар с диагнозом острого коронарного синдрома.

Отклонения в результатах лабораторных исследований не специфичны. Может отмечаться лейкоцитоз со сдвигом формулы

в сторону незрелых форм лейкоцитов и повышение гематокрита вследствие потери жидкости (развития гидропневмоторакса).

Торакцентез помогает в уточнении диагноза, в содержимом плевральной полости могут быть обнаружены частички пищи, желудочный сок, амилаза, слущенные клетки эпителия ротовой полости, более низкие показатели pH и др.

Патологические изменения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки обнаруживаются у 90% пациентов, в том числе признаки пневмоторакса, гидропневмоторакса, пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы, расширение средостения.

Подтвердить диагноз СБ и определить локализацию разрыва пищевода (от этого зависит выбор оперативного доступа) помогают такие методы исследования, как эзофагография (как правило, с водорастворимым контрастом, с барием – только при недостаточной информативности исследования с водорастворимым контрастом) и компьютерная томография.

Эзофагоскопию используют редко, так как при этом исследовании существует риск увеличения размера разрыва пищевода и дополнительного поступления воздуха в средостение и плевральную полость.

**Основной метод лечения при СБ – хирургическое вмешательство. Операция должна быть проведена как можно раньше, в любом случае не позднее 24 часов после появления первых симптомов. Средний показатель послеоперационной летальности при своевременном проведении операции составляет приблизительно 30% (наиболее высокий среди всех перфораций желудочно-кишечного тракта). Он значительно повышается при проведении операции позже 24 часов (до 50%) и позже 48 часов (до 90%), а без лечения погибают практически все больные с СБ.**

Оптимальный оперативный доступ при СБ – левосторонняя торакотомия; если разрыв пищевода распространяется на его дистальный отдел, может потребоваться выполнение лапаротомии. Производится ушивание дефекта пищевода атрауматической иглой, а при наличии гнойного воспаления – дополнительное укрепление шва прядью сальника, участком диафрагмы, дном желудка, бычьим перикардом, мышечным лоскутом, плеврой, а также активное дренирование средостения и плевральных полостей в послеоперационном периоде. Для разгрузки пищевода и энтерального питания целесообразно наложить гастро- или еюностому.

Ряд авторов считает, что оптимальным методом лечения СБ при отсутствии признаков сепсиса и длительности заболевания не более 48 часов является эндоскопическое вмешательство (Schipper et al., 2008), что позволяет повысить выживаемость больных с 81% при открытом хирургическом вмешательстве до практически 100%.

Для восстановления объема циркулирующей крови проводят инфузионную терапию, обязательно назначают антибиототики широкого спектра действия.

Подготовила **Наталья Мищенко**