



## 14-я школа тромбoproфилактики: от теории к практике

**14 ноября при поддержке Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, ГУ «Институт сердца» МЗ Украины, Ассоциации анестезиологов Украины, Ассоциации специалистов по аритмологии и электрофизиологии сердца и компании «Берлин-Хеми» состоялась научно-практическая конференция «Школа тромбoproфилактики».**

Следует отметить, что мероприятие, уже ставшее традиционным и популярным среди профильных специалистов, задействованных в решении проблемы тромбоза, осложненных (ТЭО), характеризовалось мощной технической поддержкой и проводилось в необычном формате интерактивных лекций и диалога в режиме реального времени: выступления ряда докладчиков, прозвучавшие в столичной аудитории, транслировались в г. Луганске, и наоборот. Участники смогли задать интересующие вопросы экспертам, обсудить практические моменты с коллегами из регионов, а также выразить собственную точку зрения посредством интерактивного голосования, что, несомненно, стало одним из важнейших параметров объективной оценки мнений. Как отметил один из выступающих, разнородность взглядов присутствующих в зале на проблему ТЭО отражает существующие вследствие ее сложности разногласия экспертов на международном уровне и отсутствие единства в подходах.

Приятно отметить высокий научный потенциал мероприятия, его иллюстративное обеспечение, готовность специалистов делиться собственными наработками, активность практикующих врачей: вместительный зал был полностью заполнен даже после четырех часов оживленной работы, не предполагающей перерывов.

В рамках мероприятия было презентовано семь докладов, касавшихся различных аспектов проблемы венозного тромбоза (ВТЭ).

### Регуляция агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии

Заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный рассмотрел принципы функционирования системы гемостаза, аспекты диагностики нарушений ее работы и подходы к интенсивной терапии.



Классическая концепция системы гемостаза рассматривает следующие ее компоненты: сосудисто-тромбоцитарное звено (первичный гемостаз), систему ферментативной коагуляции (вторичный гемостаз), антикоагулянтную систему и фибринолитическую систему. В последнее десятилетие концепция процесса свертывания крови подверглась пересмотру.

Считается, что в инициации свертывания крови основную роль играет взаимодействие тканевого фактора, эндотелия сосудов и тромбоцитов.

Современная стратегия интенсивной терапии нарушений в системе гемостаза предполагает комплексное воздействие на основные элементы регуляции агрегатного состояния крови – эндотелий сосудистой стенки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания крови.

Ферментативная коагуляция протекает в три стадии:

- формирование активной протромбиназы;
- усиление протромбиновой активности;
- превращение фибриногена в фибрин.

Современная модель вторичного гемостаза (М. Hoffman и соавт., 2001) включает три фазы:

- инициации, или стартового сигнала (образуется комплекс «тканевый фактор/фактор VIIa» на поверхности субэндотелия в месте повреждения, что сопровождается продукцией тромбина);
- усиление процесса (под воздействием тромбина активируется целый ряд коагуляционных факторов);
- распространение процесса (формируются теназные (VIIa/IXa) и протромбиназные (Va/Xa/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый тромбиновый взрыв и образование стабильного сгустка фибрина).

В диалектическом единстве со свертывающей находится антикоагулянтная система крови; в норме их активность сбалансирована. К первичным антикоагулянтам относят гепарин, АТ III, протеины С и S, APC, тромбомодулин, ингибитор внешнего пути свертывания.

Антиподом свертывающей системы крови является фибринолитическая (главный ее компонент – фермент плазмин (фибринолизин), содержащийся в плазме в виде профермента). Фибринолитическая система также имеет два пути активации – внешний (за счет тканевых киназ)

и внутренний (путем образования комплекса Ха с калликреином и высокомолекулярным кининогеном).

Выступающий подробно рассмотрел лекарственные средства, стимулирующие и угнетающие систему первичного и вторичного гемостаза, антикоагулянтную, фибринолитическую системы, акцентировал внимание на дозировках, свойствах указанных средств и особенностях их применения, а также отметил, что на современном этапе с целью профилактики ВТЭ – наиболее опасных нарушений системы гемостаза – широко используются низкомолекулярные гепарины (НМГ), в частности бемипарин (Цибор, «Берлин-Хеми»).

НМГ характеризуются рядом преимуществ в сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ):

- удобны в применении (подкожно 1-2 раза в сутки);
- не требуют рутинного лабораторного мониторинга;
- в меньшей степени связываются с белками плазмы и клетками эндотелия, что обеспечивает более предсказуемый антикоагулянтный эффект;
- реже сопровождаются возникновением тромбоцитопении.

Докладчик представил схемы тромбoproфилактики (ТПФ), использующиеся в Донецком клиническом территориальном медицинском объединении:

- при низком уровне риска (0-1 балл по шкале Caprini): более раннее и активное расширение двигательного режима;
- у пациентов среднего риска (2 балла): бемипарин 2500 МЕ за 12 ч до операции, затем через 8-12 ч после операции 1 раз в сутки либо тугое эластичное бинтование;
- у больных с высоким риском (?3 баллов): бемипарин 3500 МЕ за 12 ч до операции, затем через 8-12 ч после операции 1 раз в сутки либо тугое эластичное бинтование.

«Те важные проблемы, с которыми мы сталкиваемся, не могут быть решены на том же уровне мышления, на котором мы находились, когда их создавали», – процитировал гениального Альберта Эйнштейна профессор В.И. Черный, заметив, что данное высказывание как нельзя лучше подходит для описания современной ситуации в области ТПФ.

### Подходы к проведению ТПФ в свете последних рекомендаций АССР

В 2012 г. в журнале CHEST были опубликованы новые рекомендации АССР касательно проведения ТПФ. Поскольку согласительный документ очень объемный, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер тезисно осветил основные его положения.



Несмотря на то что в последнее время клиницисты уделяют особое внимание вопросам ТПФ, ТЭО остаются достаточно частыми и ассоциируются с высоким уровнем летальности, в частности среди пациентов хирургических и отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Высокая инцидентность послеоперационной ВТЭ и доступность эффективных методов ТПФ обуславливают целесообразность профилактических мероприятий у всех больных хирургического профиля. При определении лечебной тактики в первую очередь необходимо провести оценку вероятности ВТЭ и кровотечений с помощью шкалы Caprini. На основании полученных данных выделяют три группы: высокого (частота тромбоза вен голени – 40-80%, тромбоз проксимальных вен – 10-30%, летальной ТЭЛА – 1-5%), умеренного (соответствующие показатели 10-40; 2-10 и 0,1-0,7%) и низкого риска (<10; <1 и <0,01% соответственно).

Профилактика ТГВ может осуществляться путем использования механических методов (к сожалению, перемежающаяся пневматическая компрессия в Украине на сегодняшний день малодоступна, преимущественно применяются эластические чулки), фармакотерапии или проведения некоторых видов анестезии (эпидуральной или спинальной).

• При очень низком риске ВТЭ применяют только раннюю мобилизацию и/или механические методы; фармакотерапия не показана.

- При умеренном риске ВТЭ – без высокого риска кровотечений: используют НМГ, НФГ или механические методы;
- с высокой вероятностью развития геморрагических осложнений и их тяжелых последствий: разрешены только механические методы коррекции.

• При высоком риске ВТЭ – без высокого риска кровотечений: рекомендуются НМГ, НФГ; механические методы только в комплексе с фармакологическими средствами (при высоком риске ВТЭ у пациентов, которым выполнено вмешательство по поводу онкопатологии, не имеющих высокого риска кровотечений, рекомендуется продлить фармакологическую ТПФ до 4 нед);

– при высоком риске кровотечений с серьезными последствиями: предлагается использовать только механическую профилактику с целью снижения риска ВТЭ до предела, когда станет возможным назначение лекарственных средств.

• При высоком риске ВТЭ и без высокого риска кровотечений, когда НМГ и НФГ недоступны или противопоказаны, предлагаются фондапаринукс, ацетилсалициловая кислота (АСК) или механические методы.

Установлено, что увеличение продолжительности ТПФ уменьшает риск симптоматического и бессимптомного тромбоза глубоких вен (ТГВ) в среднем на 50%; в ряде работ продемонстрировано снижение вероятности проксимального ТГВ на 75% (Е.А. Akl et al., 2008).

Также докладчиком были озвучены подходы относительно необходимости и способов прерывания приема антитромботических средств накануне оперативных вмешательств. В частности, больным, получающим bridging-терапию НФГ в терапевтической дозе внутривенно, предлагается приостановить введение препарата за 4-6 ч перед операцией (уровень доказательств 2С).

Больным, получающим bridging-терапию НМГ в терапевтической дозе подкожно, предлагается заменить последнюю дооперационную дозу НМГ приблизительно за 24, а не за 12 ч перед операцией (2С).

Пациентам, получающим bridging-терапию НМГ в терапевтической дозе подкожно и нуждающимся в операции, которая ассоциируется с высоким риском кровотечения, предлагается возобновить прием НМГ в терапевтической дозе через 48-72, а не через 24 ч после вмешательства (2С).

В завершение докладчик коснулся вопросов выполнения ТПФ у больных онкологического и терапевтического профиля, а также находящихся в критическом состоянии, перечислил преимущества антикоагулянта бемипарина (Цибора, «Берлин-Хеми»), акцентировав внимание на его анти-Ха активности.

### Хирургическое лечение ТЭЛА

Член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт сердца», доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров посвятил выступление практическим аспектам хирургического лечения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), предоставив тематические фото- и видеоматериалы, иллюстрирующие интересные клинические случаи из собственной практики.



По мнению докладчика, особая опасность ТЭЛА, особенно мелких ветвей, заключается в бессимптомном течении (почти в 80% случаев она клинически немая), что предопределяет высокую частоту выявления данного состояния в терминальной стадии.

Легочная артерия (ЛА) характеризуется очень быстрой перекалибровкой (с 3 см на выходе до миллиметровых капилляров на расстоянии 10-15 см),

что повышает риск эмболии мелкими тромбами (менее 1 мм) в области бифуркаций. Установлено, что более чем в 90% случаев тромбы попадают в ЛА из глубоких вен бедра.

Диагностический алгоритм ТЭЛА предполагает тщательный сбор анамнеза с учетом факторов риска – ФР (особенно приема оральных контрацептивов, иммобилизации, ожирения, травм, воспалительных заболеваний кишечника, антифосфолипидного синдрома, сердечной недостаточности), времени появления симптоматики (о начале пассивной тромбозации свидетельствуют появление одышки, снижение насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии); проведение электрокардиографии; при перегрузке правых отделов сердца также рекомендуется эхокардиография сердца; выполнение ангиопульмонографии (при сопоставимой стоимости и дозе облучения имеет преимущества в отношении информативности перед компьютерной томографией: идентифицирует тромбы размером <1 мм, тогда как КТ – только локализирующиеся в долевых и сегментарных ветвях).

«Ангиография предпочтительна также с учетом существующих условий для измерения давления в ЛА прямым способом; кроме того, при обнаружении массивной эмболии существуют условия для безотлагательной постановки кава-фильтра. В практике нашего отделения положительные решения по постановке кава-фильтров принимаются практически в 100% случаев. Данная манипуляция проста в выполнении, занимает всего 10 мин и препятствует рецидиву ТЭЛ», – прокомментировал выступающий.



Он также заметил, что, как правило, давление в правых отделах сердца при впервые возникшей массивной тромбоэмболии  $\leq 60$  мм рт. ст.; если данный показатель выше, следует предположить наличие хронической легочной гипертензии (ЛГ).

В настоящее время в хирургическом лечении ТЭЛА используются следующие методики: установка интравенозного кавафильтра, тромболитическая терапия (ТЛТ), тромбэктомия из ЛА, тромбэктомия из ЛА в сочетании с восстановительными операциями на трехстворчатом клапане (ТСК).

«Наш клинический опыт свидетельствует о результативности ТЛТ стрептокиназой и альтеплазой при тромбоэмболии ствола и главных ветвей ЛА, а также при сочетании ее с ТГВ; противопоказана ТЛТ в раннем послеоперационном периоде, на фоне постинсультного состояния, при существовании в организме любой кровотоковой поверхности — язвы, геморроя и пр. Оптимальный срок — 2 нед, однако нами успешно применялся данный метод в течение 3 нед, накоплено несколько наблюдений относительно использования ТЛТ одновременно с непрямым массажем сердца у больных с остановкой сердца. Тромбэктомия проводится в условиях остановки сердца, подключения искусственного кровообращения, механическим путем открывается ЛА и удаляются тромбы (свежие тромбы удаляются безо всяких сложностей). У больных с перегрузкой правых отделов сердца есть ряд нюансов, которые необходимо учитывать при выполнении хирургической манипуляции: после интубации при проведении общего обезболивания остановка сердца наступает очень быстро, что предполагает полную предоперационную подготовку и самого пациента, и операционной бригады», — поделился практическим опытом профессор Б.М. Тодуров.

Если эмболия прошла незамеченной или под видом пневмонии, развивается постэмболическая ЛГ, тромбы имеют высокую степень организации, существуют в виде белых соединительнотканых тяжелей, заполняющих сегментарные и субсегментарные ветви ЛА. Часто такие больные госпитализируются в стационар после ухудшения состояния вследствие присоединения сопутствующей патологии, у них диагностируется повышение давления в ЛА, правожелудочковая недостаточность, гепатомегалия. По мнению докладчика, в данной клинической ситуации целесообразно оперативное вмешательство (в условиях практически полной остановки кровообращения и гипотермии, иногда до  $14^{\circ}\text{C}$ , так как удаление тромбов является трудновыполнимой, длительной, деликатной и кропотливой работой). Как правило, оно обеспечивает снижение ЛГ более чем в 2 раза, что разрывает порочный круг, провоцирующий возникновение рецидивов эмболии.

При недостаточности ТСК с целью нормализации давления в ЛА после тромбэктомии проводят также его пластику (вшивается опорное кольцо, стягивающее створки клапана и восстанавливающее его состоятельность), при супрасистемном давлении в ЛА также выполняется клеевая пластика.

Докладчик сфокусировал внимание аудитории на возможности так называемой парадоксальной эмболии: у 10% пациентов сохраняется открытым овальное окно, через которое возможно попадание эмболов в системный кровоток. В этой популяции больных повышена вероятность развития инсульта, некроза почек, ишемии нижних конечностей и пр.

В целом оперативное вмешательство показано, если ТЛТ невозможна или ТЭЛА существует более 3 нед.

#### ТПФ в хирургической практике

Факторы риска ВТЭ и общие подходы к ТПФ в хирургической практике осветил главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Хирургия», академик НАНУ Украины, заведующий кафедрой хирургии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Петр Дмитриевич Фомин.



Проблема ВТЭ подобна айсбергу: в 80% случаев данное состояние протекает бессимптомно (клинически немое). В Украине статистики относительно частоты ВТЭ нет. Ежегодно выполняется примерно 5 млн хирургических вмешательств в условиях стационара и столько же амбулаторно; следовательно, повышенный риск ВТЭ отмечается практически у каждого пятого жителя страны. Как указал П.Д. Фомин, данные главных областных хирургов, основанные на данных секционных исследований, позволяют судить о высокой частоте летальных исходов, обусловленных ТЭЛА.

Наряду с общеизвестными ФР (ожирение, иммобилизация более 3 дней, случаи ВТЭ в анамнезе, онкопатология, беременность и послеродовой период, прием оральных контрацептивов, заместительная гормонотерапия, так называемый синдром эконом-класса (длительные авиа- и наземные путешествия), оперативное вмешательство, травма, коморбидные состояния и пр.) важное значение имеет возраст: у 20-летних пациентов с незначительными вмешательствами

вероятность ТЭО составляет 0,8%, тогда как в популяции больных 60 лет, которым выполняются аналогичные манипуляции, — 18,3%.

С максимальным риском ВТЭ ассоциируются вмешательства на предстательной железе и протезирование коленного сустава.

Риск ВТЭ увеличивается в 6 раз на фоне хирургического лечения; в 10 — при иммобилизации, парезе нижних конечностей, беременности, острых воспалительных заболеваниях; в 7 — у пациентов, имеющих злокачественные новообразования; в 4 — в популяции больных застойной сердечной недостаточностью; в 2-3 — на фоне ожирения; почти в 12 раз повышается вероятность ВТЭ при катетеризации бедренной вены по сравнению с подключичной.

Риск ВТЭ зависит от типа опухоли (характеризуется высокими показателями в случае опухоли матки, мозга, печени, прямой кишки, предстательной железы), количества ФР (если присутствует один ФР, вероятность ВТЭ равна 11%, два — 24%, три — 36%; если пациент имеет четыре ФР, то у него практически гарантированно возникнет ВТЭ). Длительность сохранения повышенной вероятности ВТЭ варьирует от 7-10 дней у больных хирургического профиля до 4 и больше недель у онкологических пациентов.

При низком риске ВТЭ в качестве ТПФ рекомендуются физические методы, среднем, высоком и очень высоком — антикоагулянтная терапия (АКТ). Согласно действующим рекомендациям большинству больных показано использование антикоагулянтов в виде моно- или комбинированной терапии.

В ряде исследований доказаны преимущества НМГ в сравнении с НФГ, в том числе у онкобольных. «Следует учитывать, что повышенный риск ВТЭ у пациентов после выполненного вмешательства сохраняется в течение нескольких недель, что обосновывает пролонгацию ТПФ после выписки из стационара. Метаанализ работ с участием 1037 онкологических больных, посвященных изучению эффективности пролонгированной ТПФ, подтвердил ее преимущества в отношении частоты ТГВ, ТЭЛА, геморрагических осложнений», — заметил профессор П.Д. Фомин.

При видеолароскопических вмешательствах системная ТПФ не рекомендуется (1А); если присутствуют дополнительные ФР, используют эластическую компрессию и/или НМГ (1С).

Особое внимание докладчик уделил НМГ бемипарину. Препарат характеризуется высокой анти-Ха-активностью, результативен в ТПФ после ортопедических вмешательств, зарегистрирован для профилактики ВТЭ у пациентов умеренного и высокого риска (в дозе 2500 и 3500 МЕ соответственно), обладает онкопротекторным влиянием.

«Я убежден, что степень риска ВТЭ и кровотечений определяется не только экстренностью и характером патологии и вмешательств, адекватными ТПФ, но и индивидуальным мастерством хирурга, тщательным контролем качества гемостаза и минимальной инвазивностью операции», — резюмировал докладчик.

#### Современные возможности диагностики и лечения ТГВ

Ведущий научный сотрудник отдела хирургии сосудов ГУ «Институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Лариса Михайловна Чернуха рассмотрела современные возможности диагностики и лечения ТГВ. Проблема ТГВ является мультидисциплинарной и требует вдумчивого подхода к решению, базирующегося как на теоретических сведениях, так и на практическом опыте.



Частота ТГВ составляет 100-200 случаев на 100 тыс. населения в год; в последние годы регистрируются эпизоды ТГВ у детей и подростков. Установлено, что в случае отсутствия адекватного лечения ТГВ спустя 1-2 года осложнения в виде посттромботической болезни развиваются в среднем у 20-40% больных.

Типичная клиническая картина ТГВ включает увеличение объема конечности, усиление венозного рисунка, локальную болезненность, цианоз конечности. Следует учитывать, что существуют контингенты больных, у которых характерная симптоматика ТГВ отсутствует (например, пациенты, перенесшие резекцию желудка, иммобилизованные больные с минимальной нагрузкой на нижние конечности). Дифференциальную диагностику ТГВ необходимо проводить с тромбозом, посттромботической болезнью, разрывом кисты Бейкера, гематомами голени, лимфедемой, лимфангиитом (рожистым воспалением), компартмент-синдромом, системными отеками различного генеза, внешней венозной компрессией, артериовенозной фистулой.

Клиническую вероятность возникновения ТГВ можно определить при помощи шкалы P.S. Wells и D.R. Anderson (1997): наличие каждого из ее параметров оценивается в 1 балл, суммарный показатель  $\geq 2$  баллов свидетельствует о высоком риске ТГВ.

Лабораторным маркером тромботического процесса является D-димер — специфический продукт деградации

поперечнощитого фибрина, входящего в состав тромба, образующийся в процессе его лизиса. Вещество представляет собой конечный продукт фибринолиза, его концентрация в сыворотке крови пропорциональна активности данного процесса и количеству лизируемого фибрина; уровень D-димера  $>0,5$  мкг/мл относится к наиболее достоверным маркерам ТГВ (чувствительность колеблется от 87 до 96%), однако следует учитывать возможность его повышения при сепсисе, остром инфаркте миокарда, онкологической патологии, системных заболеваниях, при беременности и после выполнения оперативных вмешательств, что несколько уменьшает диагностическую ценность данного параметра.

«В целом можно сделать вывод о том, что повышенный уровень D-димера не подтверждает ТГВ, однако концентрация  $<0,5$  мкг/мл позволяет исключить этот диагноз», — подытожила докладчик.

К наиболее часто используемым инструментальным методам относятся цветное дуплексное ангиосканирование (ЦДАС), рентгеноконтрастная флебография (РКФ) и магнитно-резонансная флебография (МРФ).

ЦДАС позволяет:

- подтвердить факт наличия ТГВ;
- оценить распространенность процесса (количество пораженных сегментов, проксимальные границы тромба);
- определить форму тромба (окклюзивный, неокклюзивный, флотирующий); последний характеризуется высокой степенью организации, подвижен, свободно вращается, ассоциируется с максимальным риском ТГВ;
- установить степень зрелости тромба (свежий, стадия организации, стадия реканализации просвета вены);
- выполнять динамическое наблюдение (возможные исходы процесса — прогрессирование, спонтанное рассасывание тромба, его организация с последующей реканализацией просвета сосуда или полной его окклюзией, рецидив тромбоза);
- выявить возможные причины тромбообразования и особенности развития процесса;
- осуществлять дифференциальную диагностику.

К недостаткам ЦДАС можно отнести низкую чувствительность методики в отношении обнаружения тромбов на начальной стадии образования. «Именно тромбы, по конституции схожие с кистом, представляют наибольшую опасность в плане ТЭЛА. Обязательное условие обследования — осмотр бессимптомной конечности (ТГВ регистрируют в 5-10% случаев)», — напомнила выступающая.

РКФ признана золотым стандартом, информативна при определении проксимальных границ тромба, показана пациентам, которым предстоит венозная тромбэктомия и другое, однако неинформативна в случае дефекта наполнения на ранних стадиях организации тромба или при давно существующем (так называемом старом) тромбе. Кроме того, почти у 20% пациентов возникают осложнения при выполнении процедуры.

Оптимальным на сегодня методом диагностики ТГВ считается МРФ, что постепенно находит отражение в согласительных документах.

Современная стратегия лечения ВТЭ предполагает прерывание коагуляционного каскада и восстановление проходности магистральных вен с помощью АКТ, предотвращение ТЭЛА путем хирургических и эндоваскулярных вмешательств, профилактику рецидива тромбоза с помощью регионарной ТЛТ, хирургической, механической тромбэктомии с использованием устройств Angiojet, Trellis.

Также Л.М. Чернуха выделила несколько важных положений, содержащихся в рекомендациях Американского венозного форума (AVF) и CHEST 2012 г. (они несколько отличаются, что неудивительно, учитывая дискуссионность и полярность существующих стратегий лечения).

• Согласно указаниям AVF пациентам с диагностированным венозным тромбозом следует рекомендовать краткосрочную терапию НМГ или как альтернативу НФГ внутривенно (1А), затем перевести их на прием непрямого антикоагулянта (1А).

• Согласно CHEST (2012) у пациентов с острым изолированным ТГВ нижних конечностей без наличия тяжелых симптомов и ФР рекомендуется серийная визуализация глубоких вен в течение 2 нед, а не АКТ (2С); в случае тяжелой симптоматики или присутствия ФР рекомендуется АКТ, а не серийная визуализация глубоких вен (2С).

• По мнению экспертов AVF, НМГ имеют преимущества перед НФГ при инициальной терапии ТГВ (1А).

• При инициации АКТ у больных с дистальным ТГВ рекомендуется придерживаться подходов, указанных для проксимального ТГВ (1В).

• У пациентов с острым проксимальным ТГВ нижних конечностей рекомендуется использование антикоагулянтов в качестве монотерапии по сравнению с системной ТЛТ (1С; CHEST, 2012).

• Согласно указаниям AVF, предпочтительнее катетеруправляемый тромболитический (КУТ) для лечения проксимальных тромбозов, особенно илеофemorальных тромбозов у активных пациентов с низким риском кровотечений; от системного тромболитического лучше воздержаться (2В).

Продолжение на стр. 12.





## 14-я школа тромбoproфилактики: от теории к практике

Продолжение. Начало на стр. 10.

**!** Как свидетельствуют результаты ряда работ, терапевтическая эффективность КУТ существенно выше в сравнении с таковой АКТ, однако в силу значительного количества ограничений и противопоказаний (ТЛТ может быть выполнена лишь у 1 больного из 5) первенство на рекомендательном уровне сохраняет АКТ.

• CHEST (2012) предписывает применение антикоагулянтов в качестве монотерапии, а не КУТ у пациентов с острым проксимальным ТГВ (2С).

«Сторонник агрессивной хирургической тактики швейцарский флеболог Во Eklouf сетует, что если 80-летние пациенты могут успешно лечиться с помощью только чулков и антикоагулянтов, то молодой девочке труднее объяснить, что ей, возможно, придется всю жизнь носить компрессионные чулки с целью профилактики посттромботической болезни. Однако необходимо учитывать, что операция целесообразна у пациентов с сохраненной двигательной активностью и не рекомендуется больным, соблюдающим постельный режим. Единственной категорией пациентов, у которых рациональность агрессивной хирургической тактики не подвергается сомнению, являются больные с синдромом Мея-Тернера», — обозначила докладчик.

CHEST (2012) рекомендует у пациентов с острым проксимальным ТГВ применение антикоагулянтов в монотерапии, венозной тромбэктомии (2С). Доказательная база по применению методов чрескожной механической тромбэктомии (Angiojet, Trellis, Ekos) на сегодня ограничена.

На основании доступных данных можно сделать вывод, что ТЛТ в сравнении с АКТ имеет лучшие непосредственные результаты, но не влияет на частоту ТЭЛА и уровень смертности, ассоциируется с большим риском геморрагических осложнений.

Количество данных по применению механической тромбэктомии ограничено, но есть указания на возможное повреждение клапанов; также прослеживается отсутствие влияния на вероятность развития ТЭЛА. Как подчеркивает A.G. Comegota, на данном этапе каждый специалист должен самостоятельно принимать решения с учетом данных литературы и низкого уровня доказательности рекомендаций в современных консенсусах.

### Перспективы применения НМГ у пациентов онкологического профиля в свете новых данных

На преимуществах использования НМГ у пациентов онкологического профиля акцентировал внимание **заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной.**



С онкопатологией связаны ВТЭ (ТГВ, ТЭЛА, тромбоз спланхических вен), артериальный тромбоз и системные синдромы (ДВС-синдром, тромбоцитопеническая пурпура и др.). В последние годы установлено, что наряду с компонентами триады Вирхова важную роль в развитии ТЭО играют так называемые нейтрофильные внеклеточные ловушки; данный факт активно обсуждается в научном кругу.

Различия в частоте ТЭО у онкологических пациентов и больных, не имеющих новообразований, разительны: и по частоте ТГВ, и в контексте вероятности рецидивов ВТЭ, и относительно риска развития кровотечений большей опасности подвергаются пациенты со злокачественными опухолями, в особенности получающие химиотерапию.

Максимальный риск ВТЭ регистрируют на этапе госпитализации и лечения, после наступления ремиссии его вероятность снижается (так называемый светлый промежуток), но в случае прогрессирования процесса снова достигает высоких показателей.

В украинском согласительном документе предлагается проведение ТПФ с использованием НМГ в течение как минимум 28 дней; в рекомендациях АССР (2008) у онкологических пациентов рекомендуется осуществлять ТПФ с помощью НМГ продолжительностью как минимум 3 мес (1А) или как можно дольше НМГ или антагонистами витамина К в случае активного процесса (1С).

В 2008 г. группой ученых под руководством И.И. Лесного было выполнено сравнительное испытание по оценке эффективности и безопасности бемипарина и надропарина при длительной ТПФ после хирургических вмешательств у онкогинекологических пациентов (n=60). Пациентам 1-й группы назначали ТПФ надропаринном за 2 ч до и в течение 28 дней после операции в дозе 0,3 мл подкожно 1 раз в сутки; участникам 2-й группы — бемипарин спустя 6 ч после вмешательства в течение 28 дней в дозе 3500 ЕД подкожно 1 раз в сутки. Диагностический алгоритм включал доплеровское исследование глубоких вен

нижних конечностей, оценку анти-Ха-активности, уровня АТ III, растворимого фибринмономерного комплекса (РФМК).

Анализ частоты развития тромботических и геморрагических осложнений показал более высокую эффективность ТПФ бемипарином (отмечен 1 случай ТГВ, эпизоды фатальной/нефатальной ТЭЛА не зарегистрированы, тогда как на фоне приема надропарина ТГВ возник у 4 участников, 1 пациент умер вследствие ТЭЛА) и сопоставимую частоту геморрагических осложнений. Также прием бемипарина ассоциировался с высокой активностью АТ III, что свидетельствует о более выраженном антикоагулянтном эффекте данного препарата. Кроме того, данные исследования позволили сделать вывод о необходимости пролонгированного введения НМГ в послеоперационном периоде (значения РФМК приближались к норме на 28-й день лечения только у 50% участников), что созвучно с итогами работы Agnelli (2006), продемонстрировавшей, что 40% случаев ВТЭ произошли через 21 и больше дней после операции (а у 45% пациентов, впоследствии имевших осложнения, ТПФ была завершена ранее, чем через 21 день).

Современные представления о возможном влиянии АКТ, в том числе НМГ, на улучшение выживаемости онкологических пациентов довольно противоречивы. Например, исследование АВЕЛ было досрочно приостановлено по причине явных клинических преимуществ в группе приема бемипарина.

Метаанализ 11 испытаний, посвященный оценке результативности и безопасности АКТ у больных, имеющих новообразования, подтвердил ассоциированное с АКТ (включая НМГ) снижение уровня смертности, улучшение выживаемости без развития ВТЭ, но на фоне увеличения вероятности кровотечений; результативность АКТ варьировала в зависимости от типа опухоли. На данном этапе антикоагулянты не рекомендованы к использованию в качестве антинеопластических препаратов — необходимо их дальнейшее, более пристальное и глубокое, изучение.

Одним из обсуждаемых сегодня тезисов является возможная противоопухолевая активность антикоагулянтов. Одна из работ заключалась в сравнении влияния бемипарина и ультра-НМГ RO-14 на ангиогенез, индуцированный опухолью, и пролиферацию эндотелия; использовали клетки мелкоклеточного рака легких, рака молочной железы, лейкоза, оценили их рост на специальных питательных средах. Установлено, что при влиянии НМГ сосудистая сеть не образовывалась.

Доказано, что опухолевые клетки посредством тканевого фактора способствуют образованию тромбина и фибрина, что в результате усиливает ангиогенез и повышает вероятность метастазирования; НМГ блокируют этот процесс на начальных стадиях, нейтрализуют гепариназу и селестины.

«На данном этапе АКТ не может использоваться с целью улучшения выживаемости пациентов онкологического профиля. Однако испытания in vitro подтверждают противоопухолевые эффекты НМГ, что предопределяет необходимость выполнения дальнейших исследований в данной области», — подчеркнул профессор И.И. Лесной.

Следует отметить, что результаты интерактивного голосования, оценивавшего мнение аудитории относительно влияния НМГ на выживаемость онкологических больных, стали едва ли не единственным пунктом, по которому взгляды присутствовавших специалистов совпали: убеждены в наличии онкопротекторных эффектов НМГ 96% клиницистов.

### Интенсивная терапия и профилактика ТЭЛА в условиях ОРИТ

Доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук **Михаил Владимирович Бондарь** посвятил доклад интенсивной терапии и профилактике ТЭЛА в условиях ОРИТ.



«Два слова характеризуют заболеваемость и смертность в США по причине ТЭО — существенные и неприемлемые», — так описал ситуацию относительно данной патологии известный американский ученый К.М. Moser. К сожалению, несмотря на успехи современной науки, частота ТЭО по-прежнему остается достаточно высокой во всем мире», — охарактеризовал ситуацию по проблеме докладчик.

Доказано, что даже частичное рассасывание тромба ассоциируется со значимым улучшением состояния больного. В качестве интенсивной терапии пациентов с ТЭЛА используют ТЛТ, АКТ и тромбэктомии из ЛА.

АКТ предполагает введение НФГ или НМГ. Следует отметить, что фармакодинамика НФГ зависит от наличия в организме гепариннейтрализующих белков; связывание с этими структурами определяет низкие биодоступность и управляемость действия НФГ. Снижение уровня АТ III

(в частности на фоне тяжелой патологии печени, ДВС-синдрома) может обуславливать резистентность к гепарину; адекватная интенсивная терапия способствует восстановлению чувствительности.

Подкожное введение НМГ является эффективной альтернативой внутривенному введению НФГ (при условии, что отсроченность начала их действия не спровоцирует ухудшение состояния пациента). Стандартная доза эноксапарина — 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч, бемипарина — 115 МЕ/кг 1 раз в сутки. Рекомендуемая длительность курса — 5-7 дней.

Контроль антикоагулянтной активности НМГ осуществляют с помощью определения концентрации анти-Ха-фактора: при профилактике у пациентов умеренного риска она должна находиться в пределах 0,2-0,3 МЕ/мл, высокого риска — 0,4-0,7 МЕ/мл, при лечении ТЭО средней тяжести — 0,7-1,0 МЕ/мл, тяжелых ТЭО — превышать 1 МЕ/мл.

В настоящее время среди НМГ, зарегистрированных в Украине, максимальный уровень анти-Ха-активности имеет бемипарин. Принципиально важна также его способность влиять на активность системы протеина С (протеин S, тромбомодулин) — естественного антикоагулянта, ингибирующего факторы VIIIa и Va, способствующего образованию плазмина и активации фибринолиза.

В работе Ф.С. Глумчера и соавт. (2012) отмечалась тенденция к увеличению уровня протеина С, АТ III на фоне приема бемипарина, в том числе на 5-й день послеоперационного периода.

ТЛТ пациентам с ТЭЛА показана в случае жизнеугрожающих состояний, нестабильной гемодинамики, правожелудочковой недостаточности, остановки кровообращения. Во время проведения ТЛТ следует избегать инвазивных процедур, обеспечивать минимально возможное количество венозных доступов, накладывать давящие повязки на места непункций, контролировать эффективность гемостаза в случае небольших кровотечений. В случае массивных кровотечений ТЛТ приостанавливают. Необходимо помнить: после начала ТЛТ транспортировка пациента запрещена.

Проведение медикаментозной ТЛТ часто сопряжено с отсроченным парадоксальным прокоагулянтным эффектом, что предопределяет необходимость продолжения проведения АКТ.

К абсолютным противопоказаниям к выполнению ТЛТ относят продолжающееся кровотечение (за исключением менструального), наличие злокачественной внутричерепной опухоли, аномалии сосудов мозга (артериовенозные мальформации), подозрение на разрыв аорты, ишемический инсульт 3-месячной давности (но не 3-часовой), внутричерепные кровоизлияния в анамнезе, тяжелую закрытую черепно-мозговую травму и травму лицевого черепа в течение последних 3 мес; выделяют достаточно широкий спектр относительных ограничений (в том числе травматическую или длительную (более 10 мин) сердечно-легочную реанимацию, беременность, обострение язвенной болезни желудка и пр.).

Необходимо отметить, что интубация трахеи и перевод больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) не решает проблему тяжелой гипоксии: у каждого 3-го пациента с ТЭЛА после интубации и перевода на ИВЛ происходит остановка кровообращения в результате повышения нагрузки на правый желудочек.

Докладчик также перечислил клинические критерии, позволяющие рассмотреть вопрос об оперативном вмешательстве, проанализировал основные тезисы отечественного согласительного документа относительно проведения ТПФ, в частности подчеркнул, что постановка кавафильтра целесообразна в случае доказанного проксимального ТГВ, наличия противопоказаний к использованию АКТ, при подготовке к проведению обширного вмешательства, сопряженного со значительным риском кровотечений.

Также докладчик представил данные относительно преимуществ бемипарина в сравнении с эноксапаринном и тинзапаринном в отношении соотношения анти-Ха/анти-Па активности: в условиях in vitro данный показатель составил 8:1; 4,3:1 и 2:1 соответственно; in vivo — 38:1; 16,3:1 и 2,2:1 (A. Gomez-Outes et al., 2008). Кроме того, показаны преимущества бемипарина по степени регрессии тромба у больных с ТГВ (72,4%), что ассоциируется с меньшей опасностью рецидива ТГВ/ТЭЛА.

М.В. Бондарь традиционно дополнил выступление творческими нотками: вниманию аудитории был представлен алгоритм диагностики и лечения ТЭЛА в стихотворной форме.

«Приятно, что иницированное компанией мероприятие остается полезным и интересным для клиницистов. Наши дальнейшие усилия будут сосредоточены на оптимизации его формата, обеспечении максимальной информативности, — поделился планами **продакт-менеджер по рецептурной группе препаратов компании «Берлин-Хеми» Сергей Тарасенко.** — Важно, чтобы результаты профилактики ВТЭ улучшались в целом, вне зависимости от того, какие методы будут использоваться врачами с этой целью».

Подготовила **Ольга Радучич**