

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)  
*Отдел учебно-методической работы*

**Глущенко В.А., Добрынина Ю.А., Донских Р.В.,  
Иванченко А.В., Лупарева О.В., Нюхлов Е.С.,  
Рогачев М.В., Розенгард С.А., Рязанкина А.А.,  
Сапронова Т.Н., Соколович Е.Г., Карицкий А.П.**

## **Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных**

*Учебное пособие*

Санкт-Петербург  
2024

УДК:616.14-005.755-006.6-08(07)  
ББК:54.102я7

Глущенко В.А., Добрынина Ю.А., Донских Р.В., Иванченко А.В., Лупарева О.В., Нюхлов Е.С., Рогачев М.В., Розенгард С.А., Рязанкина А.А., Сапронова Т.Н., Соколович Е.Г., Карицкий А.П. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2024. – 50 с.

ISBN 978-5-6048250-6-8

Рецензент: Шлык И. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебное пособие предназначено для обучающихся в системе среднего (сестринское дело), высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 3 от 26 марта 2024 г.

ISBN 978-5-6048250-6-8

© Глущенко В.А. Коллектив авторов, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Этиология и патогенез венозных тромбозомболических осложнений	9
Глава 2. Факторы риска венозных тромбозомболических осложнений	12
Глава 3. Клиническая картина венозных тромбозомболических осложнений	18
Глава 4. Диагностика венозных тромбозомболических осложнений	20
4.1. Лабораторные исследования для верификации диагноза ТЭЛА	23
4.2. Инструментальные диагностические исследования для верификации диагноза ТЭЛА	23
4.3. Алгоритм диагностики ТЭЛА	24
4.4. Стратификация риска у больных с подтвержденной ТЭЛА	27
Глава 5. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений	29
5.1. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у хирургических больных	29
5.1.1. Медикаментозные способы профилактики ВТЭО	30
5.1.2. Физические способы профилактики ВТЭО	31
5.2. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в процессе противоопухолевой лекарственной терапии	32
5.3. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в процессе лучевой терапии	34
5.4. Имплантация кавафилтра в нижнюю полую вену как мера профилактики ТЭЛА у онкологических больных	34
Глава 6. Лечение венозных тромбозомболических осложнений	36
6.1. Консервативное лечение венозных тромбозомболических	

осложнений у онкологических больных	36
6.1.1. Системный тромболизис	36
6.1.2. Острая стадия	38
6.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбоэмболического осложнения	40
6.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза	41
Контрольные вопросы	42
Тестовые задания	44
Список литературы	48

## Список сокращений

АВК	– антагонисты витамина К
АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфат
АПГ	– ангиопульмонография
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭ	– венозные тромбоэмболии
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ДЛА	– давление в легочной артерии
ЕОК	– Европейское общество кардиологов
ЗОЖ	– здоровый образ жизни
ИМ	– инфаркт миокарда
КТ	– компьютерная томография
ЛА	– легочная артерия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛСС	– легочное сопротивление сосудов
ЛЭ	– легочная эмболия
МНО	– международное нормализованное отношение
НМГ	– низкомолекулярные гепарины
НФГ	– нефракционированный гепарин
ПЖ	– правый желудочек
ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
рТАП	– рекомбинантный тканевый активатор плазминогена
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗАС	– ультразвуковое ангиосканирование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФП	– фибрилляция предсердий
ФР	– факторы риска
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

PERC – Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (критерии исключения тромбоэмболии легочной артерии)

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index (индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии)

## Введение

В Российской Федерации ежегодно впервые выявляется более 500 тыс. больных со злокачественными новообразованиями, а на учете состоит около 3 млн человек. Из их числа в течение первого года после постановки диагноза умирают около половины больных, и второй по частоте причиной смерти являются венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО).

ВТЭО – собирательное понятие, к которым относятся тромбоз глубоких вен, тромбоз подкожных вен, тромбозфлебит и тромбозмболия легочных артерий. Тромбозы вен представляют собой одну из самых важных причин инвалидности и смертности онкологических больных [Шакарьянц Г.А. и соавт., 2020] Риск ВТЭО у этой категории в 2-20 раз выше, чем у пациентов без злокачественных новообразований. По данным зарубежных исследований в течение 2 лет от постановки диагноза частота венозных тромбозмболий (ВТЭ) составляет от 0,8 до 8% в общей популяции онкологических пациентов. В недавнем исследовании показано, что у 18% онкологических больных отмечены бессимптомные ВТЭ, что увеличивало в 2,4 раза риск смертности в течение 9 мес. после обнаружения. Наиболее часто ВТЭО встречаются у больных с новообразованиями головного мозга, легких, матки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка, почек. Смертность в группе онкологических больных, страдающих венозной тромбозмболией, составляет 26% против 4% без нее.

Наличие онкологического заболевания ассоциировано с увеличением риска ВТЭО в 4-7 раз по сравнению с общей популяцией и регистрируется у 4-18% пациентов в год с активным онкологическим процессом [Федоткина Ю.А., 2019] Согласно стратификации факторов риска ВТЭО не только онкологическое заболевание, но и текущая химиотерапия относятся к группе факторов умеренного риска. Риск ВТЭО различается в зависимости от характера онкологического процесса и локализации. С наибольшим риском ВТЭ, который дополнительно увеличивается в 2 раза при метастазировании, ассоциированы рак поджелудочной железы, легких, яичников, желудка, миеломная

болезнь. Онкологическое заболевание у пациентов с ТЭЛА является одним из наиболее значимых факторов, усугубляющих тяжесть ТЭЛА и увеличивающих риски неблагоприятных исходов в течение 30 дней после тромботического эпизода, в связи с чем онкопатология внесена в качестве самостоятельного фактора риска PESI (Pulmonary Embolism Severity Index).

ВТЭО развивается у 10-20% онкологических больных при жизни и выявляются при аутопсии у 30-50%.

Таким образом, вопросы тромбопрофилактики при онкологическом заболевании являются актуальными как для отдельно взятого пациента, так и для здравоохранения в целом.

# Глава 1.

## Этиология и патогенез венозных тромбозмболических осложнений

В клинической практике тромботические эпизоды часто сопровождают текущий онкологический процесс или служат его первым проявлением.

Впервые патогенетическую связь двух состояний описал французский врач Арман Труссо в 1865 г. [Суворин П.А. и соавт, 2017]. Безусловно, за прошедшие 150 лет были глубоко изучены молекулярные основы патогенеза паранеопластических тромбозов.

Было выяснено, что в основе развития тромбоза при опухолевом заболевании лежит триада Вирхова, компонентами которой являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и гиперкоагуляция в современном понимании [Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А., 2019].

Первые две составляющие возникают вследствие длительной иммобилизации пациента, сдавления или инвазии сосудов опухолевой тканью, повреждения эндотелия под действием химио- и лучевой терапии, а также за счет механического воздействия установленных катетеров.

Паранеопластическая гиперкоагуляция представляет собой следствие активного взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками организма – эндотелием, тромбоцитами, моноцитами. Многие клетки опухоли продуцируют тканевый тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза). Борьба организма сопровождается ростом содержания фактора некроза опухоли, интерлейкинов,  $\gamma$ -интерферона, оказывающих провоспалительное действие и способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства.

Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтов в кровоток, так и эндотелий. Сам по себе рост опухоли может приводить к сдавлению сосудов и их инфильтрации и как

следствие – к замедлению кровотока и созданию условий для тромбообразования.

В значительной мере увеличивает риск тромбоза оперативное вмешательство.

Немаловажную роль в предрасположенности к развитию ВТЭО играют генетические дефекты, среди которых наиболее распространенным является полиморфизм фактора V (Лейденовская мутация). Фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина.

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности и уровня естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными в процессе цитостатической терапии.

Кроме этого применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов (интерлейкина 6 и 1), что усугубляет гиперкоагуляцию.

Кроме того, опухолевые клетки способны активировать систему коагуляции, продуцируя и выделяя тканевой фактор ингибитор активатора плазминогена I, раковый прокоагулянт, АДФ, тромбин. Помимо этого, клетки опухоли способны продуцировать воспалительные цитокины, молекулы адгезии и другие факторы, участвующие в процессах метастазирования, которые также способствуют тромбообразованию.

Патогенез ассоциированной с раком гиперкоагуляции представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Патогенез ассоциированной с раком гиперкоагуляции [Хороненко В.Э., 2021].

## Глава 2.

### Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений

Рак является хорошо известным и признанным фактором риска тромбозмболических осложнений, однако известно несколько других факторов риска, повышающих риск развития ВТЭО при злокачественных новообразованиях. По сравнению с общей популяцией, у пациентов с опухолями в 4-7 раз выше вероятность развития ВТЭО, что вносит значительный вклад в их заболеваемость и смертность.

Тромбоз, по сути, представляет собой вторую по значимости причину смерти онкологических больных, поэтому онкологические пациенты должны периодически оцениваться на предмет риска ВТЭО.

У онкологических больных артериальные и венозные тромбозы считаются клиническими проявлениями многофакторного системного заболевания и являются результатом факторов риска, которые можно разделить на связанные с опухолью, с пациентом и с лечением (табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска развития ВТЭО у больных  
злокачественными новообразованиями  
[Хороненко В.Э., 2021]

<b>Факторы риска</b>	
Связанные с пациентом	<p><b>Клинические:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст старше 40 лет;</li> <li>• индекс массы тела <math>\geq 35 \text{ кг/м}^2</math></li> <li>• постельный режим (более 3 суток), длительное положение лежа;</li> <li>• ТГВ или ТЭЛА в анамнезе;</li> <li>• сердечная, дыхательная недостаточность;</li> <li>• инфаркт миокарда в анамнезе;</li> <li>• инсульт;</li> <li>• катетер в центральной вене;</li> <li>• беременность и ближайший послеродовый период;</li> <li>• контрацептивы или гормональная заместительная терапия;</li> <li>• сдавление вен (опухолью, гематомой и др.);</li> <li>• инфекции;</li> <li>• варикозная болезнь</li> </ul>

	<p><b>Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фибриноген &gt; 400 мг/мл;</li> <li>• D-димер &gt; 0,5 мкг/мл</li> </ul>
	<p><b>Другие:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• количество тромбоцитов &gt; 350 × 10<sup>9</sup>/л;</li> <li>• количество лейкоцитов &gt; 11 × 10<sup>9</sup>/л;</li> <li>• гемоглобин &lt; 100 г/л; лечение эритропоезином</li> </ul>
Связанные с опухолью	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализация и гистологический тип опухоли</li> <li>• Поздняя стадия</li> <li>• Длительность заболевания (менее 3 мес.)</li> <li>• Биомаркёры (высокий уровень D-димера, фибриногена, фибрин-мономера, P-селектина, C-реактивного белка, тканевого фактора)</li> </ul>
Связанные с лечением	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза)</li> <li>• Химиотерапия</li> <li>• Лучевая терапия</li> <li>• Катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер)</li> </ul>

Перечень факторов, предрасполагающих к возникновению ВТЭО, достаточно широк. Точно предсказать, у кого из пациентов произойдет развитие ВТЭО, невозможно. Тем не менее, вполне обосновано обсуждать различную степень вероятности этих событий, исходя из значимости того или иного фактора риска [Paramo J.A., 2014]

Сильными провоцирующими факторами являются тяжелая травма, в том числе – переломы нижних конечностей, ортопедические вмешательства, а также повреждения спинного мозга. Еще одним хорошо известным фактором риска является онкологическая патология.

Риск ВТЭО зависит от распространенности, локализации рака, а также от проводимой противоопухолевой терапии (наиболее неблагоприятными в отношении ВТЭО являются опухоли поджелудочной железы, желудка, легких, головного мозга, а также гематологические типы рака).

У женщин репродуктивного возраста одним из наиболее частых факторов риска является использование оральных контрацептивов, содержащих эстрогены. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты, назначаемые с целью контрацепции, увеличивают риск ВТЭО в 2-6 раз, однако абсолютное число случаев венозной тромбоземболии, возникающих на фоне использования данных препаратов, невелико.

Еще одним распространенным провоцирующим фактором для ВТЭО является инфекция, а также переливание крови и введение стимуляторов эритропоэза.

Известна взаимосвязь артериальных и венозных тромбозов. Так, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск развития ВТЭО. И наоборот, больные, перенесшие ВТЭО, имеют более высокую вероятность развития инфаркта, инсульта и тромбоза периферических артерий. В этой связи можно говорить об общности факторов риска, таких как курение, гипертензия, диабет, гиперлипидемия.

Вероятность развития ВТЭО при различных предрасполагающих факторах представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Вероятность развития ВТЭО  
при различных предрасполагающих факторах  
[Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской  
ассоциации кардиологов, 2021]**

<b>ФР высоких градаций</b> (вероятность повышена более чем в 10 раз)	<b>ФР средних градаций</b> (вероятность повышена в 2-9 раз)	<b>ФР низких градаций</b> (вероятность повышена менее чем в 2 раза)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Протезирование тазобедренного / коленного сустава</li> <li>• Тяжелая травма</li> <li>• Госпитализация в связи с ХСН / ФП &lt;3 мес. назад</li> <li>• ИМ &lt;3 мес. назад</li> <li>• Анамнез ВТЭО</li> <li>• Повреждение спинного мозга</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артроскопическая операция на коленном суставе</li> <li>• Перелом нижней конечности</li> <li>• Катетер в центральной вене</li> <li>• Рак (особенно с метастазированием)</li> <li>• Химиотерапия</li> <li>• Выраженная сердечная / дыхательная недостаточность</li> <li>• Лекарства, стимулирующие эритропоэз</li> <li>• Оральные контрацептивы / гормональная заместительная терапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постельный режим &gt;3 суток</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Артериальная гипертензия</li> <li>• Длительное положение сидя (напр., авиaperелет &gt;3 часов)</li> <li>• Пожилой возраст</li> <li>• Лапароскопическая операция</li> <li>• Ожирение</li> <li>• Беременность</li> <li>• Варикоз вен нижних конечностей</li> </ul>

В клинической практике для оценки индивидуального риска развития венозных тромбозомболических осложнений у пациентов хирургического профиля (ВТЭО) применяется шкала Каприни (табл. 3).

Таблица 3

Шкала Каприни (Caprini risk score, Caprini Risk Assessment Model)  
 [Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской  
 ассоциации кардиологов, 2021]

1 балл	2 балла
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст 41-60 лет</li> <li>• Отек нижних конечностей</li> <li>• Варикозное расширение вен</li> <li>• Индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Малое хирургическое вмешательство</li> <li>• Сепсис (давностью до 1 мес.)</li> <li>• Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес.)</li> <li>• Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия</li> <li>• Беременность и послеродовый период (до 1 мес.)</li> <li>• В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (<math>\geq 3</math>), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития</li> <li>• Острый инфаркт миокарда</li> <li>• ХСН (давность до 1 мес.)</li> <li>• Воспалительное заболевание толстой кишки</li> <li>• Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес.</li> <li>• ХОБЛ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст 61-74 года</li> <li>• Артроскопическая хирургия</li> <li>• Злокачественное новообразование</li> <li>• Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин.)</li> <li>• Постельный режим более 72 часов</li> <li>• Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)</li> <li>• Катетеризация центральных вен</li> <li>• Большая хирургия (длительностью более 45 мин)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>3 балла</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 75 лет</li> <li>• Личный анамнез ВТЭО</li> <li>• Семейный анамнез ВТЭО</li> <li>• Мутация типа Лейден</li> <li>• Мутация протромбина 20210А</li> <li>• Гипергомоцистеинемия</li> <li>• Гепарин-индуцированная тромбоцитопения</li> <li>• Повышенный уровень антител к кардиолипину</li> <li>• Положительный тест на волчаночный антикоагулянт</li> <li>• Другие врожденные или приобретенные тромбофилии</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Стратификация рисков</b></p> <p><b>0 баллов</b> – очень низкий риск (менее 0,5%)</p> <p><b>1-2 балла</b> – низкий риск (около 1,5%)</p> <p><b>3-4 балла</b> – умеренный риск (около 3%)</p> <p><b>5 и более баллов</b> – высокий риск (около 6%)</p>	<p style="text-align: center;"><b>5 баллов</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инсульт (давностью до 1 мес.)</li> <li>• Множественная травма (давностью до 1 мес.)</li> <li>• Эндопротезирование крупных суставов</li> <li>• Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)</li> <li>• Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)</li> </ul>

Шкала риска Хорана (Khorana) позволяет определить риск развития ВТЭО у онкологических пациентов в зависимости от типа рака и других факторов (табл. 4).

Таблица 4

Шкала Хорана (Khorana) оценки риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих химиотерапию [Khorana A. et al.. 2008]

<b>Фактор риска</b>	<b>Баллы</b>
Локализация опухоли (первичный очаг):	
•высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
•низкий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевой пузырь, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропозтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
<b>Вероятность развития ТГВ и ТЭЛА</b>	
Низкий риск	0
Умеренный риск	1-2
Высокий риск	3

Онкологические больные, находящиеся на интенсивной химиотерапии, подвергаются высокому риску развития ВТЭО. Злокачественные опухоли приводят к повышению риска тромбоза в 4,1 раза, в то время как на фоне химиотерапии он увеличивается в 6,5 раза.

Присоединение ТГВ и ТЭЛА у онкологических больных вызывает необходимость длительного лечения антикоагулянтами, может приводить к прерыванию химиотерапии, повышает риск кровотечений на антикоагулянтах, снижает качество жизни, увеличивает медицинские затраты.

Смертность таких больных повышается в 2 раза по сравнению с пациентами без тромботических осложнений. Данную шкалу можно применять у пациентов при солидных опухолях и лимфомах, которые начинают курс химиотерапии.

Данную шкалу не рекомендовано применять у пациентов с опухолями головного мозга или миеломами. Шкала Хорана не предназначена для диагностики (например, клинического подозрения на ТГВ

или ТЭЛА), а только для прогнозирования возможного будущего риска ВТЭО.

**Оценка результата.** Показано, что вероятность развития тромбоза в течение 2-5 месяцев от начала химиотерапии среди пациентов с низким риском, выявленных по шкале Хорана, составляет 0,3-0,8%, с умеренным риском – 1,8-2%, а в группе высокого риска – 6,7-7,0%. [Otten H.M. et al., 2004] Своевременное выявление таких больных позволит вовремя проводить медикаментозную и немедикаментозную профилактику

### Глава 3.

## Клиническая картина венозных тромбозмболических осложнений

Для ТЭЛА наиболее характерны одышка, боль в грудной клетке, потеря сознания, кровохарканье, артериальная гипоксемия. Выраженность клинических проявлений зависит от тяжести ТЭЛА, предшествующего состояния сердечно-сосудистой системы и наличия сопутствующей патологии.

В ряде случаев ТЭЛА протекает с незначительными клиническими проявлениями или вовсе бессимптомно [Erythropoulou-Kaltsidou A., Alkagiet S., Tziomalos K., 2020]

Боль может быть связана с местными нарушениями малого круга кровообращения, поражением плевры или нарушением коронарного кровообращения. ТЭЛА может вызывать типичную стенокардию также вследствие ишемии правого желудочка; в то время как плевритная боль в груди может быть следствием раздражения плевры вследствие инфаркта легкого, вторичного по отношению к эмболизации малых дистальных отделов легочной артерии.

Одышка имеет многофакторное происхождение и возникает в результате бронхоспазма или вазоспазма, нарушений малого круга кровообращения, обездвиженности или уменьшения дыхательной экскурсии диафрагмы, ателектаза и/или инфаркта легкого, циркуляторной гипоксии или нарушения сердечной функции. У пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью или заболеванием легких ухудшение одышки может быть единственным симптомом, указывающим на ТЭЛА. Клинически гипоксия проявляется цианозом.

Гипербилирубинемия может возникнуть при одновременном застое в печени. Одышка, боль в груди и кашель являются наиболее частыми симптомами ТЭЛА, тогда как лихорадка, тахикардия, аномальные легочные признаки и коллапс периферических сосудов являются наиболее частыми физикальными проявлениями. Реже наблюдаются цианоз, кровохарканье, обмороки и различные проявления острого легочного сердца.

### ***Варианты клинической манифестации ТЭЛА***

1. *Внезапная одышка неизвестного генеза* – если обнаруживаются тахипноэ, тахикардия при отсутствии патологии со стороны дыхательной системы, признаки острой правожелудочковой недостаточности при этом отсутствуют.
2. *Острое легочное сердце* – если есть признаки острой правожелудочковой недостаточности, артериальная гипотензия, тахипноэ, тахикардия.
3. *Инфаркт легкого* – клинический вариант течения ТЭЛА, в случае которого в зависимости от локализации тромбоза различают: массивную ТЭЛА, субмассивную и тромбозомболию мелких ветвей ЛА.

Клинических проявлений и признаков, специфичных для ТЭЛА, нет – все они могут встречаться при других заболеваниях, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Поэтому, ориентируясь на клинику, можно только в той или иной степени заподозрить наличие ТЭЛА, но для подтверждения или исключения диагноза необходимы дополнительные методы лабораторной и инструментальной диагностики [Konstantinides S.V. et al., 2019].

## Глава 4. Диагностика венозных тромбоэмболических осложнений

Задачи диагностики

- Необходимость подтверждения ТЭЛА, т.к. методы лечения ее достаточно агрессивны и без строго объективной необходимости их применять нежелательно.
- Установление локализации тромбоэмболов в легочных сосудах.
- Оценка объема эмболического поражения сосудистого русла и выраженности гемодинамических нарушений с целью определения тактики лечения.
- Определение локализации источника тромбоэмболии для предупреждения ее рецидивов.

Диагностика легочной эмболии является сложной задачей, поскольку симптомы и признаки неспецифичны, а диагностические тесты не являются на 100% чувствительными и специфичными, поэтому перед формированием плана лабораторно-инструментальных исследований необходимо провести оценку вероятности наличия ТЭЛА.

В целом, чем больше факторов, предрасполагающих к возникновению тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, а также симптомов и признаков, характерных для ТЭЛА, тем более вероятно ее наличие. Для оценки вероятности наличия ТЭЛА по клиническим данным рекомендуется использовать валидированные индексы – индекс Wells или модифицированный индекс Geneva (табл. 5).

Итогом клинической оценки должно явиться суждение о низкой, средней или высокой вероятности наличия ТЭЛА.

Возможно также разделение больных на две группы – тех, у кого ТЭЛА по клиническим данным вероятна, и тех, у кого она маловероятна.

Таблица 5

Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным: индексы Wells и модифицированный индекс Geneva  
 [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2015;  
 Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов, 2021]

Индекс Wells		Модифицированный индекс Geneva	
	Количество баллов		Количество баллов
	Оригинальная версия	Упрощенная версия	Упрощенная версия
ТТВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1	1
Кровохарканье	1	1	1
Злокачественное новообразование (активное или $\leq 6$ месяцев назад)	1,5	1	1
Операция или иммобилизация $\leq 4$ недель назад	1,5	1	1
Клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей	3	1	1
ЧСС $>100$ в минуту	1,5	1	1
Другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1	2
<b>Вероятность ТЭЛА</b>	Сумма баллов	<b>Вероятность ТЭЛА</b>	Сумма баллов
- низкая	0-1	- низкая	0-3
- средняя	2-6	- средняя	4-10
- высокая	$\geq 7$	- высокая	$\geq 11$
- ТЭЛА маловероятна	0-4	- ТЭЛА маловероятна	0-5
- ТЭЛА вероятна	$\geq 5$	- ТЭЛА вероятна	$\geq 6$
			$\geq 3$

Шкалы Wells и Geneva являются важным диагностическим инструментом при использовании в комплексном алгоритме. В сочетании с нормальным уровнем D-димера и/или отрицательным результатом УЗИ сосудов «низкая вероятность» по шкале Wells или Geneva может безопасно исключать наличие у пациентов тромбоза.

Для отделений неотложной помощи при подозрении на тромбоз эмболию легочной артерии с целью предотвращения ненужных диагностических исследований были предложены Критерии исключения легочной эмболии PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria). Они представляют собой переменные, значимо связанные с отсутствием ТЭЛА.

Правило PERC имеет восемь критериев:

1. Возраст <50 лет.
2. Частота пульса <100 ударов в минуту.
3. Насыщение оксигемоглобином  $\geq 95$  процентов.
4. Отсутствие кровохарканья.
5. Никакого использования эстрогена.
6. Отсутствие предшествующего ТГВ или ТЭЛА.
7. Отсутствие одностороннего отека ног.
8. Отсутствие операций/травм, требующих госпитализации, в течение предшествующих четырех недель.

У пациентов, которые соответствуют всем восьми критериям, вероятность ТЭЛА достаточно низка, поэтому дальнейшее диагностическое тестирование даже не следует начинать.

Следует отметить, PERC действителен только в клинических условиях с низкой распространенностью ТЭЛА (<15%). В больницах с более высокой распространенностью ТЭЛА (>15%) подход, основанный на PERC, имеет существенно меньшую прогностическую ценность. Поэтому его не следует использовать у пациентов со средней или высокой степенью подозрения на ТЭЛА или у стационарных пациентов с подозрением на ТЭЛА.

#### **4.1. Лабораторные исследования для верификации диагноза ТЭЛА**

У пациентов перед хирургическим вмешательством и перед началом первого курса противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени.

Расширенная диагностическая панель может включать определение уровня D-димера.

D-димер – специфический продукт деградации фибрина, входящий в состав тромба. Уровень D-димера в плазме повышается при наличии острого тромба в связи с одновременной активацией систем свертывания крови и фибринолиза.

Нормальные показатели D-димера позволяют исключить ТЭЛА с вероятностью, близкой к 100%.

При этом D-димер не является патогномичным для венозной тромбоэмболии, так как появляется и при других состояниях (инфаркт миокарда, рак, воспаление, инфекция, некроз, расслоение аорты, беременность).

Применение экспресс-теста на D-димер не требует дополнительного оборудования, поэтому его применение удобно в амбулаторных условиях, отрицательный результат исключает диагноз ТЭЛА.

#### **4.2. Инструментальные диагностические исследования для верификации диагноза ТЭЛА**

Многодетекторная (мультиспиральная) КТ-пульмонография рекомендуется как метод выбора для визуализации легочных артерий у больных с подозрением на ТЭЛА.

Нормальный результат КТ-пульмонографии позволяет с достаточной степенью надежности исключить ТЭЛА у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна). При несовпадении

клинической оценки (высокая вероятность ТЭЛА) и отрицательных результатов КТ-пульмографии следует рассмотреть дополнительное диагностическое обследование.

Для верификации диагноза ТЭЛА рекомендуется учитывать дефекты наполнения сегментарных и более проксимальных ветвей легочных артерий.

Клиническое значение дефектов наполнения субсегментарных ветвей легочных артерий не ясно; кроме того, эти находки плохо воспроизводятся при оценке разными специалистами.

При КТ-пульмографии наряду с оценкой легочного сосудистого русла рекомендуется учитывать отношение конечно-диастолического диаметра правого желудочка к диаметру левого желудочка, измеренное в поперечной или четырехкамерной позиции. Данный показатель отражает расширение ПЖ, которое следует учитывать при стратификации раннего риска смерти при ТЭЛА.

Больным рекомендуется выполнять ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) бассейна нижней полой вены перед операцией для выявления бессимптомных венозных тромбозов, с максимальным приближением исследования ко времени вмешательства.

Также рекомендуется выполнение УЗАС бассейна в послеоперационном периоде перед активизацией больного, если профилактические мероприятия выполнялись не в полном объеме.

### **4.3. Алгоритм диагностики ТЭЛА**

Диагностический алгоритмы для пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска (шок или гипотензия) и для ведения пациентов без шока или гипотензии с подозрением на ТЭЛА представлены на рисунках 2 и 3.



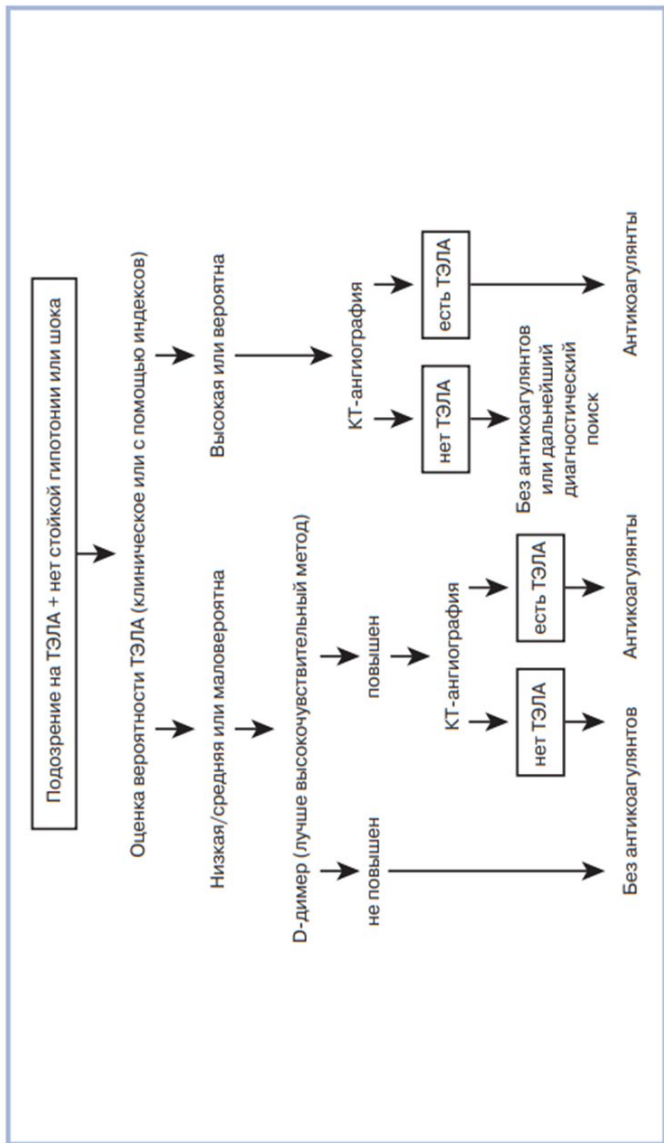


Рис. 3. Диагностический алгоритм для ведения пациентов без шока или гипотензии с подозрением на ТЭЛА [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2015].

#### 4.4. Стратификация риска у больных с подтвержденной ТЭЛА

После подтверждения ТЭЛА необходимо определить риск летального исхода во время госпитализации или в течение ближайшего месяца (табл. 6).

Таблица 6

Вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток:  
индекс PESI (The Pulmonary Embolism Severity Index)

[Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2015; Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов, 2021]

Прогностические факторы	Количество баллов	
	Первоначальная версия	Упрощенная версия
Возраст	Значение возраста в годах	1, когда >80 лет
Мужской пол	10	Не оценивается
Злокачественное образование	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническое заболевание легких	10	
Частота сердечных сокращений $\geq 110$ в минуту	20	1
Систолическое АД <100 мм рт. ст.	30	1
Частота дыхательных движений >30 в минуту	20	Не оценивается
Температура тела <36°C	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом <90%	20	1
<b>Сумма баллов и смертность в ближайшие 30 суток</b>		
	<b>Класс I</b> ( $\leq 65$ баллов) – очень низкая ожидаемая смертность (0-1,6%). <b>Класс II</b> (66-85 баллов) – низкая ожидаемая смертность (1,7-3,5%).	<b>0 баллов</b> – ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0-2,1%) <b><math>\geq 1</math> балла</b> – ожидаемая смертность 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%)

	<p><b>Класс III</b> (86-105 баллов) – умеренная ожидаемая смертность (3,2-7,1%).</p> <p><b>Класс IV</b> (106-125 баллов) – высокая ожидаемая смертность (4,0-11,4%).</p> <p><b>Класс V</b> (&gt;125 баллов) – очень высокая ожидаемая смертность (10,0-24,5%).</p>	
--	--	--

При этом важно учесть, как тяжесть проявлений ТЭЛА, как таковой, так и особенности, присущие данному больному (сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, которые отмечались до возникновения текущего эпизода ТЭЛА).

Для стратификации риска у больных с ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, следует рассмотреть оценку функции правого желудочка визуализирующими методами или определение уровня биомаркёров в крови даже при низкой сумме баллов по индексу PESI или отсутствию факторов риска по упрощенному индексу PESI.

## **Глава 5.**

### **Профилактика**

#### **венозных тромбозмболических осложнений**

Достаточно четко критерии тромбопрофилактики определены для госпитализированных пациентов и пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО. Новая таргетная терапия, которая проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, не уменьшает риск развития ВТЭО. Использование антикоагулянтной терапии для медикаментозной профилактики ВТЭО затруднено, потому что у пациентов с онкологическими заболеваниями почти в 6 раз выше риск развития кровотечений по сравнению с основной популяцией.

Также имеют значение потенциальные лекарственные взаимодействия, осложнения в виде рвоты, тромбоцитопении, нарушения функции почек. Таким образом, хотя во многих рандомизированных исследованиях первичная профилактика ВТЭО и оказалась успешной, стратегия профилактики должна быть направлена прежде всего на пациентов высокого риска развития ВТЭО.

Рутинное проведение первичной медикаментозной профилактики ВТЭО онкологическим больным не рекомендовано без выполнения стратификации риска. Проведение первичной медикаментозной профилактики ВТЭО рекомендовано трем категориям пациентов: находящимся на стационарном лечении, пациентам, которым планируется хирургическое лечение, и амбулаторным пациентам, получающим химиотерапию.

### **5.1. Профилактика**

#### **венозных тромбозмболических осложнений**

#### **у хирургических больных**

Рассмотрим методы профилактики венозных тромбозмболических осложнений у хирургических больных.

### 5.1.1. Медикаментозные способы профилактики ВТЭО

Всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, рекомендуется медикаментозная тромбопрофилактика при отсутствии прямых противопоказаний: активное кровотечение, высокий риск кровотечения или другие противопоказания [Сомонова О.В. и соавт., 2021]. Следует использовать низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин или фондапаринукс натрия (табл. 7).

Таблица 7

Парентеральные антикоагулянты,  
применяемые для профилактики ВТЭО

[Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2015; Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов, 2021]

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к <sup>1,4,5</sup>	Режимы введения <sup>2,3</sup>
Низкомолекулярные гепарины: <ul style="list-style-type: none"> <li>• бемипарин натрия</li> <li>• далтепарин натрия</li> <li>• надропарин кальция</li> <li>• эноксапарин натрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3500 МЕ анти-Ха активности 1 р/сут</li> <li>• 5000 МЕ анти-Ха активности 1 р/сут</li> <li>• 2850-5700 МЕ анти-Ха активности 1 р/сут</li> <li>• 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 р/сут</li> </ul>	за 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Гепарин натрия	5000 ЕД 3 р/сут	
Фондапаринукс натрия <sup>6</sup>	2,5 мг 1 р/сут	через 6-24 часов после операции

**Примечания:**

<sup>1</sup>Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска (табл. 1).

<sup>2</sup>При наличии дополнительных факторов риска (табл. 1) профилактика тромботических осложнений может начинаться за 5-7 дней до операции.

<sup>3</sup>В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения, при высоком риске кровотечения начинать

*фармакологическую тромбопрофилактику можно с 2-3 суток после операции*

*<sup>4</sup>У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин) доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.*

*<sup>5</sup>У пациентов с низкой массой тела дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг – увеличить в 1,5 раза.*

*<sup>6</sup>Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен пациентов с низким уровнем тромбоцитов.*

Продолжительность профилактики различна:

- после большого хирургического вмешательства длительность фармакологической тромбопрофилактики должна составлять не менее 7-10 дней;
- после открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО рекомендуется продленная профилактика НМГ до 4 недель. В случае менее высокого риска ВТЭО решение о длительности тромбопрофилактики должно приниматься индивидуально.

### **5.1.2. Физические способы профилактики ВТЭО**

Механические способы являются дополнением к медикаментозным методам. К физическим способам профилактики относятся:

- ношение эластичных чулок, обеспечивающих оптимальное распределение компрессии нижних конечностей;
- эластическое бинтование;
- перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей;
- сокращение продолжительности постельного режима;
- максимально ранняя активизация пациентов;
- использование простейших тренажеров, имитирующих ходьбу, и лечебной гимнастики.

## 5.2. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

Рутинное проведение фармакологической профилактики ВТЭО у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, не рекомендуется.

Пациентам с высоким риском ВТЭО следует рассмотреть тромбопрофилактику с помощью апиксабана, ривароксабана или НМГ при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий (табл. 8).

Таблица 8

Парентеральные антикоагулянты,  
рекомендованные в процессе противоопухолевой лекарственно  
терапии с целью первичной профилактики ВТЭО  
[Хороненко В.Э., 2021]

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: <ul style="list-style-type: none"> <li>• далтепарин натрия</li> <li>• надропарин кальция</li> <li>• эноксапарин натрия</li> </ul> Фондапаринукс натрия <sup>4</sup>	Дозы антикоагулянтов, п/к <sup>3</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5000 МЕ анти-Ха активно-сти 1 р/сут</li> <li>• 2850-5700 МЕ анти-Ха активности 1 р/сут</li> <li>• 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 р/сут</li> <li>• 2,5 мг 1 р/сут</li> </ul>	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1-2 дня после окончания каждого курса лечения
Прямые оральные антикоагулянты: <ul style="list-style-type: none"> <li>• апиксабан</li> <li>• ривароксабан</li> </ul>	Дозы антикоагулянтов, таблетки <sup>1,2</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• по 2,5 мг 2 р/сут</li> <li>• по 20 мг или 10 мг 1 р/сут</li> </ul>	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение 2-х недель после её завершения

**Примечания:**

*Исследование коагулограммы, включающей определение АЧТВ, протромбинового времени, концентрации фибриногена и, возможно, Д-димера, целесообразно проводить до начала первого курса и каждые последующих 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии.*

<sup>1</sup>У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с

нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, СКФ 15-29 мл/мин предпочтительнее НМГ.

<sup>2</sup>ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУР3А4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус, доксорубицин, винбластин) или повышающими активность СУР3А4 и Р-гликопротеина (наклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

<sup>3</sup>Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. При наличии дополнительных факторов риска фармакологическую тромбопрофилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более. Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела <50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2850 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия - в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия - в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности, аписабан - в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан - в дозе 10 мг в сутки.

<sup>4</sup>Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов.

Факторы высокого риска ВТЭО:

- оценка риска по Шкале Хорана (Khorana) ( $\geq 3$  балла) до начала нового курса химиотерапии;
- длительная иммобилизация;
- клинически значимая активная инфекция;
- компрессия опухолью крупных вен;
- герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см;
- местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы; злокачественные опухоли головного мозга, высокий уровень D-димера.

Решение о проведении фармакологической профилактики ВТЭО должно сопровождаться обсуждением пользы и риска развития кровотечения, стоимости и длительности профилактики. Пациентам с множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и / или дексаметазоном, рекомендуется

фармакологическая тромбопрофилактика с помощью ацетилсалициловой кислоты или НМГ при низком риске ВТЭО или НМГ при высоком риске ВТЭО.

### **5.3. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в процессе лучевой терапии**

Медикаментозная тромбопрофилактика рекомендуется онкологическим больным, получающим лучевую терапию, при наличии дополнительных факторов риска.

Принципы профилактики ВТЭО аналогичны таковым для больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию.

Следует использовать ПОАК, НМГ или АВК.

### **5.4. Имплантация кавафильтра в нижнюю полую вену как мера профилактики ТЭЛА у онкологических больных**

Современные кавафильтры являются атромбогенными и обладают высокими фильтрационными свойствами, случаев прохождения через них клинически опасных тромбозмболов не отмечено. Вместе с тем кавафильтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбозмболы. Целью перекрытия поллой вены является механическое предотвращение попадания ВТ в легочную артерию. Большинство устройств, применяемых в настоящее время, устанавливаются чрескожным путем, и их можно удалить через несколько недель или месяцев, или же оставить на месте в течение длительного периода при необходимости.

Показаниями для имплантации кавафильтра онкологическим больным являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;

- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии или ее неэффективность, на фоне которой происходит прогрессирование тромбоза с формированием эмболоопасного тромба;
- эмболоопасный тромб значительных размеров проксимальной локализации (в бедренной, подвздошной или нижней полой вене), представляющий угрозу массивной тромбоэмболии легочных артерий;
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим лечением. Решение об установке кавафилтра должно приниматься индивидуально.

Противопоказания к имплантации кавафилтра онкологическому больному:

- двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
- распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

Осложнения, связанные с кавафилтрами, довольно распространены и могут быть серьезными. По данным систематического литературного обзора пенетрация венозной стенки во время 1699 (19%) из 9002 процедур имплантации кавафилтра; среди данных случаев в 19% был поврежден смежный орган и в более чем 8% случаев развивалась соответствующая симптоматика. Летальные осложнения были редкими (2 случая), но у 5% пациентов потребовалось хирургическое вмешательство, такое как удаление филтра оперативным путем, эндоваскулярная имплантация стента или эмболизация, эндоваскулярное удаление постоянного стента, чрескожная нефростомия или постановка стента в мочеточник. Кроме того, описаны такие осложнения, как перелом стента и/или эмболизация, и ТГВ, порой распространяющийся вверх до полой вены.

## **Глава 6. Лечение венозных тромбозмболических осложнений**

Рассмотрим возможные варианты лечения тромбозмболических осложнений.

### **6.1. Консервативное лечение венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных**

Консервативное лечение венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных представлено следующими вариантами.

#### **6.1.1. Системный тромболитизис**

Тромболитическая терапия ведет к более быстрому уменьшению обструкции легочной артерии, снижению давления в легочной артерии (ДЛА) и ЛСС у пациентов с ТЭЛА по сравнению с монотерапией НФГ. Эти положительные изменения сопровождаются уменьшением дилатации ПЖ по данным ЭхоКГ. Наибольший эффект терапии наблюдается при инициации терапии в течение 48 ч от момента начала симптоматики, однако тромболитизис может быть полезным и у пациентов в течение 6-14 дней от начала симптомов ТЭЛА.

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, определяемой по наличию дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина, влияние тромболитической терапии изучалось в РКИ РЕИТНО (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [Konstantinides S.V. et al., 2019]. Применение тромболитической терапии ассоциировалось со значительным снижением риска декомпенсации гемодинамики или коллапса, но одновременно сопровождалось повышением риска тяжелого интра- и экстракраниального кровотечения.

В РКИ РЕИТНО 30-дневная летальность была низкой в обеих группах, однако по данным метаанализа в группе пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, получавших тромболитическую терапию, смертность от всех причин и летальность, связанная с ТЭЛА, снизились на 50-60%. Ускоренное внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП) 100 мг за 2 ч является предпочтительным в сравнении с пролонгированной инфузией тромболитиков первого поколения (стрептокиназа и урокиназа). Предварительные данные об эффективности и безопасности применения более низких дозировок рТАП требуют убедительного подтверждения, прежде чем будут даны новые рекомендации.

НФГ можно назначать во время инфузии альтеплазы, но следует прекратить введение гепарина при инфузии стрептокиназы или урокиназы. Также проводились исследования с применением ретеплазы, десмотеплазы, тенектеплазы, однако ни один из этих препаратов до сих пор не одобрен к применению у пациентов с острой ТЭЛА.

Остается неясным, влияет ли раннее применение тромболитической терапии у пациентов с острой ТЭЛА (промежуточного и высокого риска) на клиническую симптоматику, ограничение функциональных возможностей и развитие ХТЭЛГ в долгосрочной перспективе.

В РКИ РЕИТНО при длительном наблюдении ( $41,6 \pm 15,7$  мес.) у 33% пациентов сохранялась небольшая симптоматика, преимущественно одышка. Однако большинство пациентов (85% в группе тенектеплазы и 96% в группе плацебо), перенесших ТЭЛА, имели низкую или промежуточную вероятность персистирования или появления ЛГ по данным ЭхоКГ, согласно определению рекомендации ЕОК. Поэтому результаты данного исследования не поддерживают роли тромболитической терапии в предотвращении долгосрочных последствий перенесенной ТЭЛА промежуточного риска, хотя подобные выводы лимитированы наличием данных длительного наблюдения только у 62% пациентов.

В таблице 9 представлены препараты, используемые для тромболитической терапии.

### Препараты для тромболитика

[Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2015; Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов, 2021]

Препараты	Дозировка
Алтеплаза	В/в 1 мг/кг массы тела (но не более 100 мг): болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг массы тела за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч). Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и парентеральным введением антикоагулянтов.
Проурокиназа рекомбинантная (Пууролаза)	В/в: болюс 2 000 000 МЕ и последующая инфузия 6 000 000 МЕ в течение 30-60 мин. Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и в/в введением НФГ.
Стрептокиназа	В/в инфузионно 1 500 000 МЕ за 30-60 мин. Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и парентеральным введением антикоагулянта, включая фондапаринукс.
Тенектеплаза	В/в болюсно за 5-10 сек.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 мг при массе тела &lt;60 кг,</li> <li>• 35 мг при массе тела 60-70 кг,</li> <li>• 40 мг при массе тела 70-80 кг,</li> <li>• 45 мг при массе тела 80-90 кг,</li> <li>• 50 мг при массе тела ≥ 90 кг.</li> </ul> Применяется в сочетании с АСК, клопидогрелом и парентеральным введением антикоагулянта.

#### 6.1.2. Острая стадия

Рекомендуется начинать лечение с назначения низкомолекулярных гепаринов, гепарина натрия, фондапаринукса или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). НМГ предпочтительнее НФГ в первые 5-10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

В таблице 10 представлены антикоагулянты для лечения острого тромбоза.

Таблица 10

## Антикоагулянты для лечения острого тромбоза

[Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2015;  
Клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов, 2021]

Препараты	Первоначальное лечение		Длительность	Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов, п/к			
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • надропарин кальция форте • эноксапарин натрия	100 МЕ/кг 2 р/сут 200 МЕ/кг 1 р/сут 86 МЕ/кг 2 р/сут или 172 МЕ/кг 1 р/сут 100 МЕ/кг 2 р/сут или 150 МЕ/кг 1 р/сут	30 дней	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ в дозе 75-80% от первоначальной, т.е. 150 МЕ/кг 1 р/сут, ИЛИ</li> <li>• аписабан по 5 мг 2 р/сут, ИЛИ</li> <li>• ривароксабан по 20 мг 1 р/сут</li> </ul>	
Гепарин натрия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• болос в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в час до целевых значений АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше нормы</li> <li>• внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 р/сут</li> </ul>	5-7 дней	<ul style="list-style-type: none"> <li>• варфарин под контролем МНО на уровне 2-3, ИЛИ</li> <li>• аписабан по 10 мг 2 р/сут 7 дней, затем по 5 мг 2 р/сут</li> <li>• ривароксабан по 15 мг 2 р/сут 21 день, затем по 20 мг 1 р/сут</li> </ul>	
Фондапаринукс натрия	5-10 мг 1 р/сут	5-9 дней	<ul style="list-style-type: none"> <li>• варфарин под контролем МНО на уровне 2-3, ИЛИ</li> <li>• аписабан по 10 мг 2 р/сут 7 дней, затем по 5 мг 2 р/сут, ИЛИ</li> <li>• ривароксабан по 15 мг 2 р/сут 21 день, затем по 20 мг 2 р/сут</li> </ul>	
Прямые оральные антикоагулянты: • аписабан • ривароксабан • дабигатран этексилат (после начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней)	Дозы антикоагулянтов, таблетки <sup>2</sup> : по 10 мг 2 р/сут по 15 мг 2 р/сут по 150 мг 2 р/сут	7 дней 21 день	<ul style="list-style-type: none"> <li>• по 5 мг 2 р/сут</li> <li>• по 20 мг 1 р/сут</li> <li>• по 150 мг 2 р/сут</li> </ul>	

Рекомендуется продолжать лечение антикоагулянтами не менее 6 месяцев. НМГ и ПОАК предпочтительнее АВК. АВК могут быть альтернативой при неприемлемости НМГ и ПОАК. Решение о продлении терапии (>6 мес.) с помощью НМГ, ПОАК или АВК следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения.

Основанием для продления антикоагулянтной терапии являются:

- активный онкологический процесс (давность выявления онкологического заболевания в предшествующие 6 месяцев, рецидив онкологического заболевания, местнораспространенный или метастатический рак, противоопухолевое лечение в предыдущие 6 месяцев);
- высокий риск рецидива (тромбофилия, неполная реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла, сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ при выписке из стационара, повышенный уровень Д-димера на фоне применения антикоагулянтов или через 1 месяц после их отмены).

Назначение продленной терапии должно основываться на регулярной оценке индивидуального риска и пользы.

## **6.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбоза**

При рецидиве тромбоза на фоне длительной терапии АВК с МНО в пределах субтерапевтических значений (<2) рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия, или НМГ, или фондапаринуксом натрия или ПОАК (ривароксабаном или аписабаном). При рецидиве тромбоза у больного, длительно получающего АВК при значении МНО 2-3, необходимо:

- выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины, или гепарин натрия, или фондапаринукс натрия, или апиксабан, или ривароксабан);
- изменить дозу антагониста витамина К с целью увеличения МНО до 3,5.

При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20-25 %, или перевести больного на фондапаринукс натрия, или перевести пациента на ПОАК, или имплантировать кавафилтёр в дополнение к лечению антикоагулянтами.

### **6.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза**

Катетер-ассоциированный тромбоз рекомендуется лечить НМГ или НМГ с последующим переводом на АВК не менее 3 месяцев, антикоагулянтную терапию необходимо продлить, если катетер оставлен в центральной вене.

Для пациентов с катетер-ассоциированным тромбозом катетер следует удалить в следующих случаях:

- 1) если он не функционирует,
- 2) антикоагулянты противопоказаны,
- 3) при неэффективности антикоагулянтной терапии,
- 4) при тромбозе конечностей или распространенном тромбозе.

## Контрольные вопросы

1. Во сколько раз риск ТЭЛА у онкологических пациентов больше, чем у пациентов другого профиля?
2. Среди онкологических пациентов какие нозологии отличаются повышенным риском ВТЭО?
3. Как часто ВТЭО обнаруживаются при жизни у онкологических пациентов?
4. Кто впервые обнаружил связь ВТЭО и онкологического процесса?
5. Что лежит в основе тромбоза при опухолевом процессе?
6. Какие компоненты содержит в себе триада Вирхова?
7. Что представляет собой паранеопластическая гиперкоагуляция?
8. Какие генетические факторы вносят вклад в предрасположенность к ВТЭО?
9. Какие основные механизмы активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения?
10. Назовите основные факторы риска развития ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями.
11. Что отражает шкала Хорана?
12. Назовите основные клинические признаки ТЭЛА.
13. Назовите этиологию одышки при ТЭЛА.
14. Перечислите варианты клинической манифестации ТЭЛА.
15. Какие индексы используются для оценки вероятности наличия ТЭЛА по клиническим данным?
16. Какие существуют критерии исключения легочной эмболии?
17. Какие используются лабораторные методы подтверждения ТЭЛА?
18. Что является «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА?
19. Какие прогностические факторы входят в расчет индекса PESI?
20. Назовите возможные варианты профилактики ВТЭО.
21. Что относится к физическим способам профилактики ВТЭО?

22. Какова длительность фармакологической тромбопрофилактики после большого хирургического вмешательства?
23. Какие парентеральные антикоагулянты рекомендуются в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО?
24. Что является показанием для имплантации кавафилтра онкологическим больным?
25. Какие существуют противопоказания к имплантации кавафилтра онкологическому больному?
26. Какие могут возникнуть осложнения, связанные с кавафилтром?
27. Какие препараты используются для системного тромболитика?
28. Какими препаратами следует начинать лечение острого тромбоза?
29. Какова рекомендуемая продолжительность лечения антикоагулянтами при остром тромбозе?
30. В каких случаях следует удалить катетер у пациентов с катетер-ассоциированным тромбозом?

## Тестовые задания:

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Тромбоэмболия в легочной артерии вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышение ЦВД	+
б	понижение ЦВД	
в	уравновешивание ЦВД	

2. Наиболее частым источником тромбоэмболии легочной артерии является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вены верхних конечностей	
б	вены нижних конечностей	+
в	вены таза	

3. Тромбоэмболия в легочной артерии вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышение сердечного выброса	
б	повышение сердечного вброса	
в	снижение сердечного выброса	+

4. Для лечения ТЭЛА применяют эти препараты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тромболитики	+
б	анальгетики	
в	стероиды	

5. Тромбоэмболия в легочной артерии вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижение давления	
б	повышение сердечного выброса	
в	коллапс	+

6. При эмболии легочной артерии на ЭКГ отмечается перегрузка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	левого и правого предсердия	
б	правых отделов сердца	+
в	левых отделов сердца	

7. Что является одним из факторов риска тромбоэмболии легочной артерии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксигенотерапия	
б	мобилизация конечностей	
в	иммобилизация конечностей	+

8. Наиболее частым условием, предрасполагающим к развитию легочной эмболии, является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
б	доказанный тромбоз глубоких вен	+
в	синдром Рейно	
г	лечение нестероидными противовоспалительными препаратами	

9. Что является одним из факторов риска тромбоэмболии легочной артерии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оперативное не вмешательство	
б	мануальная терапия	
в	оперативное вмешательство	+

10. Патология, считающаяся «болезнью прикованных к постели»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	застойная сердечная недостаточность	
б	тромбоэмболия легочной артерии	+
в	гипостатическая болезнь	

11. Что является одним из факторов риска тромбоэмболии легочной артерии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	постельный режим	+
б	ЗОЖ	
в	оксигенотерапия	

12. Через какое время обычно развивается инфаркт легкого при тромбоэмболии легочной артерии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	6-8 часов	
б	спустя 1-2 суток	+
в	2-4 часа	

13. Какое изменение на ЭКГ не дает основание заподозрить ТЭЛА

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	признаки гипертрофии левого желудочка	+
б	признаки гипертрофии левого предсердия	
в	глубокий зубец S в I отведении, глубокий зубец Q и отрицательный зубец T в III отведении	

14. Укажите ранний признак тромбоэмболии легочной артерии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	интенсивная боль в грудной клетке	
б	остро возникающая синюшность лица, шеи	+
в	гипотензия	

15. Какое изменение на ЭКГ не дает основание заподозрить ТЭЛА

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	подъем сегмента ST в грудных отведениях	+
б	снижение сегмента ST в грудных отведениях	
в	глубокий зубец S в I отведении, глубокий зубец Q и отрицательный зубец T в III отведении	

16. Назовите препараты, которые используются для тромболитической терапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	непрямые антикоагулянты	
б	стрептаза	+
в	реополиглюкин	

17. ЭКГ-признаком, не характерным для ТЭЛА, является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синусовая тахикардия	
б	мерцание предсердий	
в	синусовая брадикардия	+

18. При поражении каких сосудов легких показано и эффективно проведение только консервативной антикоагулянтной и тромболитической терапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ствола легочной артерии	
б	мелких сосудов	+
в	главных ветвей легочной артерии	

19. Провоцирующими факторами для развития ТЭЛА является все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тромбоза поверхностных вен голени	
б	длительного постельного режима	
в	длительного авиаперелета	+

20. Если при эмболии легочной артерии выключено менее 45% сосудистого русла легких, какая это форма эмболии легочной артерии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хроническая	
б	острая	+
в	затяжная	

## Список литературы

1. Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227-235. DOI: 10.17116/flebo201913031227.
2. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Саидова М.А., Шахматова О.О., Явелов И.С. Диагностика и лечение тромбоза легочной артерии: клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов (2021) // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 6-43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>.
3. Соимова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2021. – Т. 12. – С. 159-170.
4. Суворин П.А., Хороненко В.Э., Жарков П.А., Баскаков Д.С. Профилактика венозных тромбозов у онкологических больных // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 6, №1. – С. 71-75.
5. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбозов у онкологических больных // Атеротромбоз. – 2019. – №1. – С. 8-24.
6. Хороненко В.Э. Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии / под ред. А. Д. Каприна. – Москва: Молодая гвардия, 2021. – 376 с.
7. Шакарьянц Г.А., Буданова Д.А., Лобастов К.В., Хабарова Н.В., Кириченко Ю.Ю., Беленков Ю.Н. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбозов у онкологических больных // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 71-79. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n904.

8. Agnelli G., Verso M., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 316-324.

9. Erythropoulou-Kaltsidou A., Alkagiet S., Tziomalos K. New guidelines for the diagnosis and management of pulmonary embolism: Key changes // *World J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 161-166. doi:10.4330/wjc.v12.i5.161.

10. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism // *CMAJ.* – 2003. – Vol. 168, № 2. – P.183-194.

11. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, № 10. – P. 4902-4907.

12. Kline J.A., Mitchell A.M., Kabrhel C., Richman P.B., Courtney D.M. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, № 8. – P. 1247-1255.

13. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart. J.* – 2019. – P. 1-61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

14. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Somerfield M.R., Falanga A. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014 // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 654-658. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351

15. Otten H.M., Mathijssen J., ten Cate H., Soesan M., Inghels M., Richel D.J., Prins M.H. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, № 2. P. 190-194. doi: 10.1001/archinte.164.2.190. PMID: 14744843.

16. Paramo J.A. Scores and Algorithms in Haemostasis and Thrombosis / Practical Manual / J.A. Paramo, H.B. Marsel, G. Lip, P. Marco, J.C. Reverter. – Madrid: Grupo Accion Medica, 2014. – 62 p.

17. Posch F., Konigsbrugge O., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants // Thromb. Res. – 2015. – Vol. 136, № 3. – P. 582-589.

18. Vyas V., Goyal A. Acute Pulmonary Embolism / StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32809386.

ISBN 978-5-6048250-6-8



9 785604 825068

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,  
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10  
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32  
Подписано в печать 24.04.24  
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.



