

Е.Н. Кривошеева, А.Л. Комаров, Р.М. Шахнович, И.С. Федотенков, Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР ПАЦИЕНТА С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И СУБМАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Представлен клинический разбор больного с впервые развившимся неспровоцированным эпизодом венозных тромбоэмболических осложнений. Обсуждаются проблемы диагностики тромбоэмболии легочной артерии, потребность в тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии средневысокого риска. Даны рекомендации по диагностике антифосфолипидного синдрома в соответствии с современными принципами. Рассматриваются вопросы антикоагулянтного лечения.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, антикоагулянтное лечение, антифосфолипидный синдром.

E.N. Krivosheeva, A.L. Komarov, R.M. Shakhnovich, I.S. Fedotchenkov, E.P. Panchenko

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute of the National Medical Research Centre of Cardiology, Federal State Budget Organization of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

CLINICAL ANALYSIS OF A PATIENT WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SUB-MASSIVE PULMONARY EMBOLISM

The article presents a clinical analysis of the patient with a newly developed unprovoked episode of venous thromboembolic events. It discusses the challenges in the diagnosis of pulmonary embolism, the need for thrombolytic therapy in patients with pulmonary arterial thromboembolism of medium risk. The guidelines for diagnosis of antiphospholipid syndrome in accordance with modern principles are provided. It also considers the issues of anticoagulant treatment.

Keywords: venous thromboembolic events, pulmonary embolism, thrombolytic therapy, anticoagulant treatment, antiphospholipid syndrome.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) объединяют тромбоз глубоких вен и наиболее тяжелое проявление – тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭО – это широко распространенное заболевание с высоким риском смертности – более 300 тыс. случаев в год в странах Европы [1]. В США более 250 тыс. человек ежегодно госпитализируют по поводу ВТЭО [2]. В России ежегодно регистрируется 35–40 случаев легочной эмболии на 100 тыс. чело-

век [3]. Осложнением тромбоза глубоких вен (обычно нижних конечностей) является посттромбофлебитический синдром, отдаленное осложнение ТЭЛА – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. С высокой частотой происходит рецидивирование ВТЭО – от 4 до 8% в течение первых 6 мес., достигая 30% в последующие 10 лет [4, 5].

Низкая специфичность клинических симптомов ТЭЛА и рутинных инструментальных методов обследования, поздняя диагностика

заболевания и, как следствие, отсутствие начала раннего лечения, рецидивирование ВТЭО с высокой частотой – основные проблемы, которые обсуждаются в настоящем клиническом разборе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной М., 44 года, доставлен в блок интенсивного наблюдения (БИН) НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с направительным диагнозом «острый коронарный синдром» в январе 2018 г., с жалобами на одышку, дискомфорт в грудной клетке, ощущение учащенного сердцебиения. Из факторов риска у пациента имелись выраженное ожирение (ИМТ 45 кг/м²), артериальная гипертензия, сахарный диабет. Считает себя больным в течение 5 дней, когда без видимых причин стала беспокоить боль в области правой голени, усиливающаяся при ходьбе, покраснение и отечность голени пациент отрицает. Через 4 дня ночью обратил внимание на общее недомогание, некоторую нехватку воздуха. Утром при переносе тяжестей внезапно возникли одышка и учащенное сердцебиение. Вечером того же дня при ходьбе на расстояние до 10 м повторно

развился эпизод выраженной одышки, появился дискомфорт в области грудной клетки, в связи с чем вызвана бригада СМП. По данным электрокардиографического исследования (ЭКГ), выполненного бригадой СМП, регистрировались синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 95 в мин, обращали на себя внимание зубец S в отведении I, подъем сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V1–3 (рис. 1). Артериальное давление (АД) – 168/90 мм рт. ст. По данным пульсоксиметрии в машине скорой помощи сатурация кислородом снижена до 85%. В БИН пациенту выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), выявлена легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 60 мм рт. ст., увеличение правых отделов сердца – переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) 3,5 см, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, глобальная сократимость левого желудочка удовлетворительная. В клиническом анализе крови уровень лейкоцитов у верхней границы нормы – $10,8 \cdot 10^9$ /л, по данным биохимического анализа крови повышен уровень высокочувствительного тропонина – 151 пг/мл (норма – 0–34,2), уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) у верхней границы нормы – 99,7 пг/мл (норма – 0–100), клиренс креатинина – 111 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ. При рентгенографии грудной клетки выявлено нарушение легочной гемодинамики – венозный застой легких 1 степени. Острый коронарный синдром был исключен. С учетом одышки, тахикардии, снижения сатурации, легочной гипертензии и дилатации правого желудочка по данным ЭхоКГ, болезненности правой голени наиболее вероятным диагнозом представлялась ТЭЛА с возможным источником эмболии в глубоких венах правой нижней конечности. Согласно европейским рекомендациям [6], вероятность ТЭЛА по клиническим признакам предлагается оценивать с помощью

РИСУНОК 1. Динамика ЭКГ

11 января 2018 г.



16 января 2018 г.



ТАБЛИЦА 1. Оценка вероятности ТЭЛА по клиническим данным (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [6])*

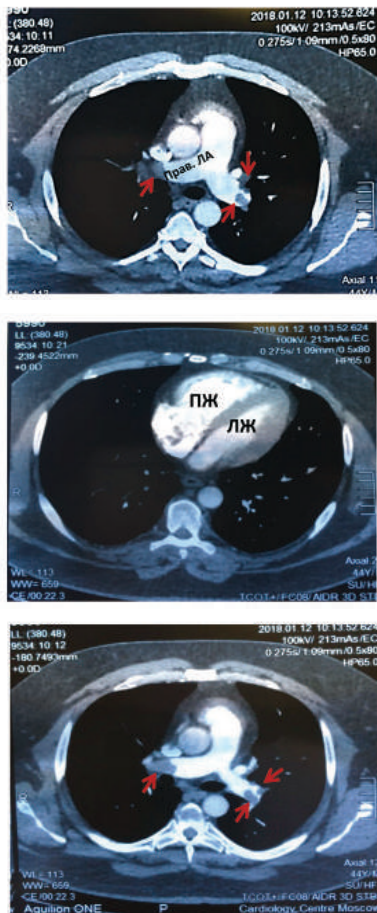
ИНДЕКС WELLS (ПОЛНАЯ И УПРОЩЕННАЯ ВЕРСИИ)			МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИНДЕКС GENEVE (ПОЛНАЯ И УПРОЩЕННАЯ ВЕРСИИ)		
ПОКАЗАТЕЛИ	БАЛЛЫ		ПОКАЗАТЕЛИ	БАЛЛЫ	
			Возраст >65	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	1	Кровохарканье	2	1
Активное злокачественное новообразование	1	1	Активное злокачественное новообразование	2	1
Операция в последние 4 недели или иммобилизация	1,5	1	Операция или перелом нижних конечностей в течение последнего месяца	2	1
			Боль в одной ноге	3	1
Клинические признаки тромбоза глубоких вен конечностей	3	1	Болезненная пальпация по ходу глубоких вен нижних конечностей и односторонний отек +	4	1
ЧСС >100	1,5	1	ЧСС 75-94	3	1
Другой диагноз менее вероятен	3	1	ЧСС ≥95	5	2
Трехуровневая шкала клинической вероятности (по сумме баллов)					
низкая	0-1	—	низкая	0-3	0-1
средняя	2-6	—	средняя	4-10	2-4
высокая	≥7	—	высокая	≥11	≥5
Двухуровневая шкала клинической вероятности (по сумме баллов)					
ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1	ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥5	≥2	ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

* ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ЧСС – частота сердечных сокращений.

индекса Wells или модифицированного индекса Geneva (табл. 1). На основе данных шкалы у обсуждаемого пациента была средняя вероятность ТЭЛА. На основании европейских [6] и российских рекомендаций [3] диагноз ТЭЛА у пациента без гипотонии и шока может быть подтвержден данными компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий (КТ-ангиографии) (при выявлении сегментарных или более проксимальных тромбов), вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии с высокой вероятностью и компрессионной

ультрасонографии (при проксимальном тромбозе). При выявлении субсегментарных тромбов по данным КТ-ангиографии возможно дообследование. При обнаружении дистального тромбоза при компрессионной ультрасонографии дополнительное обследование необходимо.

Заранее отметим, что на следующий день по данным МСКТ-пульмонографии у пациента выявлены множественная двусторонняя эмболия правой и левой легочных артерий и их ветвей с распространением до субсегментарного

РИСУНОК 2. МСКТ-пульмонография

ЛА – легочная артерия, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, стрелками указаны множественные тромбы в ветвях легочной артерии.

Cito!

Исследование выполнено в 10 ч.

Информированное согласие пациента на проведение исследования с в/в введением контрастного препарата получено. Побочных реакций не было.

При проведении ангиопульмонографии определяются двусторонняя тромбоэмболия ЛА и ее ветвей с распространением до субсегментарного уровня.

Справа. В главной ветви ЛА определяется седловидный тромб толщиной 1,8 см. Тромботические массы распространяются на верхнедолевую ветвь (субтотальная обтурация просвета) и сегментарные ветви, вызывая окклюзию ветви С3 сегмента на всем протяжении и окклюзию дистального сегмента С2. Субсегментарные ветви С1 сегмента контрастированы.

Виден протяженный тромб в сегментарной ветви С4 (субтотальная обтурация просвета), тромботические массы в медиальных ветвях С5 сегмента.

Протяженные тромботические массы в нижнедолевой ветви обтурируют 80% просвета и распространяются на устья сегментарных ветвей С8-10 сегментов. Контрастирование субсегментарных ветвей снижено.

Слева. В главной ветви виден седловидный тромб толщиной 0,7 см. Тромботические массы обтурируют 90% просвета верхнедолевой ветви и распространяются на сегментарную ветвь С3 (протяженный тромб) и начальные отделы С1 и С2. Тромботические массы обтурируют ¼ просвета нижнедолевой ветви и распространяются на начальные отделы С4, С6 и С8-10. Субсегментарные ветви нижней доли контрастированы.

Незначительное расширение ЛА (ЛА – 3,0 см, ПЛА – 2,5 см, ЛЛА – 2,6 см). Расширение правого желудочка (исследование выполнено без кардиосинхронизации).

В легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений.

Заключение. Субмассивная двусторонняя ТЭЛА.

уровня, а также расширение правого желудочка (ПЖ) (рис. 2). При дуплексном сканировании обнаружен восходящий тромбоз до уровня нижней трети бедренной вены справа с флотирующим участком 1,5–2 см.

У пациентов с предполагаемой ТЭЛА стратегия лечения основывается на стратификации риска смерти в стационаре или в течение ближайших 30 сут (табл. 2). К пациентам высокого

риска относят больных, имеющих устойчивую гипотонию (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) в течение как минимум 15 мин, не связанную с аритмией, гиповолемией, сепсисом или дисфункцией левого желудочка, и брадикардию (ЧСС < 40 ударов в минуту). При подозрении на ТЭЛА с высоким риском смерти и наличии признаков перегрузки ПЖ по данным ЭхоКГ оправданно проведение

ТАБЛИЦА 2. ТЭЛА: оценка риска смерти в ближайшие 30 суток (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [6])*

ПАРАМЕТР	ИНДЕКС PESI	УПРОЩЕННЫЙ ИНДЕКС PESI
	БАЛЛЫ	
Возраст	значение в годах	1, если > 80 лет
Мужской пол	10	
Рак в анамнезе	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническая болезнь легких	10	
ЧСС ≥ 110	20	1
Систолическое АД < 100 мм рт. ст.	30	1
ЧДД ≥ 30 в мин	20	
Температура тела < 36° С	20	
Измененное сознание	60	
SaO ₂ артериальной крови < 90%	20	1
Риск смерти	Сумма баллов	
Класс I – очень низкий риск (0–1,6%)	≤ 65	0 баллов = риск смерти 1,0%
Класс II – низкий риск (1,7–3,5%)	66–85	
Класс III – умеренный риск (3,2–7,1%)	86–105	≥ 1 балла(ов) = риск смерти 10,9%
Класс IV – высокий риск (4,0–11,4%)	106–125	
Класс V – очень высокий риск (10,0–24,5%)	>125	

*ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, АД – артериальное давление.

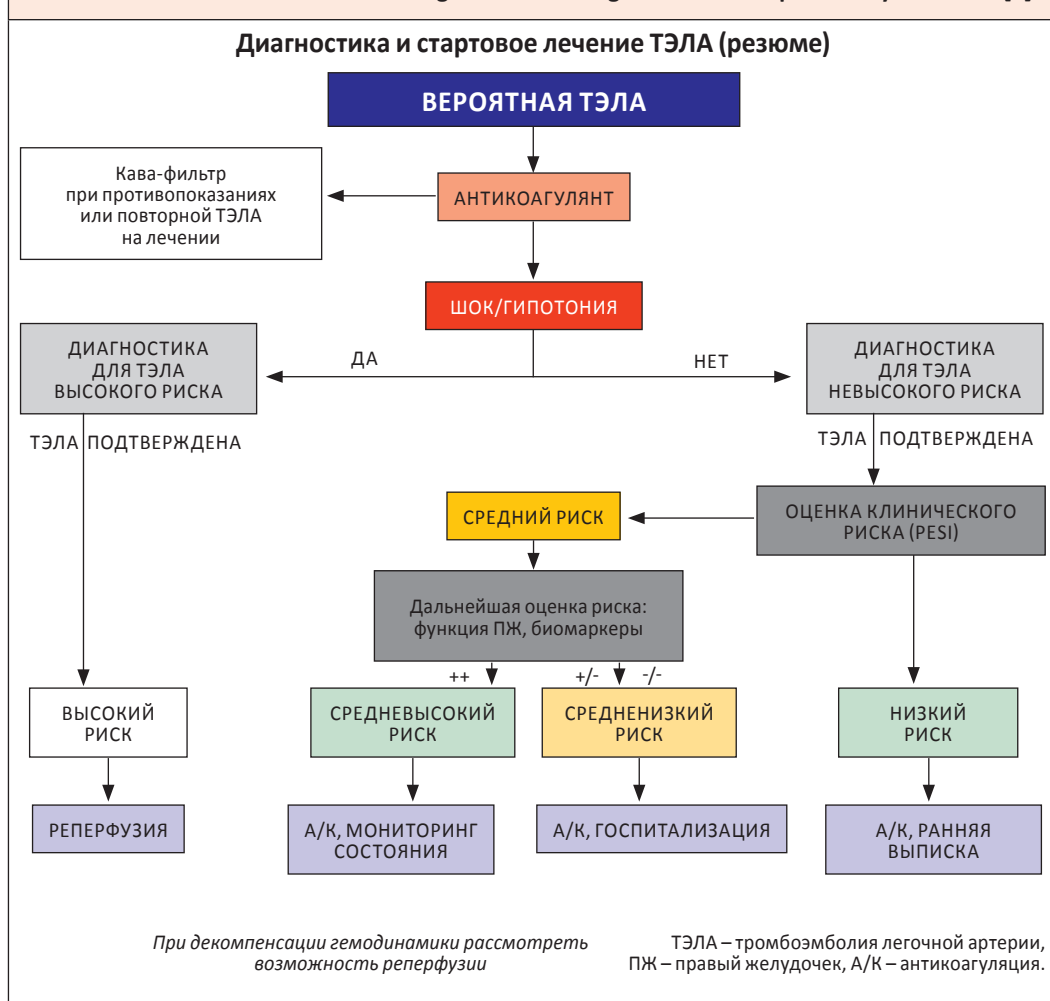
тромболитической терапии или эмболектomie при невозможности немедленного проведения КТ. При отсутствии дисфункции ПЖ и наличии гемодинамической нестабильности проводится дальнейшая дифференциальная диагностика с тампонадой сердца, острой клапанной дисфункцией, тяжелой глобальной или локальной дисфункцией левого желудочка, диссекцией аорты или гиповолемией. Пациентам высокого риска с подтвержденной ТЭЛА показано экстренное проведение реперфузионной терапии. Очевидных критериев для тромболитической терапии у пациента М. не было.

При отсутствии шока и гипотонии дальнейшая стратификация риска основывается на оценке индекса PESI, выявлении дисфункции ПЖ при ЭхоКГ или КТ, а также повышении биомаркеров повреждения миокарда. С использованием первоначальной версии индекса PESI обсуждаемый пациент набрал 74 балла (44 года + 10 баллов мужской пол + 20 баллов SaO₂ менее 90%), что относится к классу II или низкому риску смертности. По упрощенной версии больной набрал 1 балл (SaO₂ менее 90%), что является промежуточным риском. У пациентов с промежуточным риском для дальнейшей стратификации

предлагается выявление дисфункции ПЖ данными ЭхоКГ или КТ, а также повышения биомаркеров повреждения миокарда. У гемодинамически стабильных пациентов без гипотонии и шока, как в описываемом нами случае, выполнение ЭхоКГ рекомендуется не с целью подтверждения диагноза, а для стратификации риска. Основным диагностическим критерием по данным ЭхоКГ является дисфункция ПЖ, используются различные критерии дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК), помимо дилатации ПЖ, говорится о таких признаках дисфункции ПЖ, как признак 60/60 (время ускорения кровотока в легочной артерии менее 60 мс в сочетании с трикуспидальной недостаточностью с градиентом давления не более 60 мм рт. ст.), гипокинез свободной стенки ПЖ (признак Макконнелла), повышение скорости струи трикуспидальной регургитации, применимо измерение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Признаками дилатации ПЖ, согласно рекомендациям Американского общества кардиологов, считаются отношение диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу $\geq 0,9$ по данным ЭхоКГ или КТ, а также систолическая дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ. Помимо дисфункции ПЖ маркеры неблагоприятного прогноза – повышение концентрации натрийуретических пептидов и тропонина. Перегрузка давлением ПЖ приводит к растяжению миокарда и высвобождению BNP или N-концевого фрагмента его предшественника. Напомним, что у обсуждаемого пациента уровень BNP находился у верхней границы нормы. О повреждении миокарда ПЖ свидетельствует повышение уровня сердечного тропонина. В данном клиническом случае уровень тропонина, определенного высокочувствительным способом, составил 151 пг/мл (норма 0–34,2). К промежуточно высокому риску относят больных, имеющих дисфункцию ПЖ и повышенный уровень биомаркеров,

к промежуточно низкому – пациентов с дисфункцией ПЖ или повышенным уровнем биомаркеров, или обоими негативными признаками. По американской классификации ТЭЛА подразделяется на массивную, субмассивную и ТЭЛА низкого риска (мелких ветвей). К массивной относят пациентов с устойчивой гипотонией и стойкой брадикардией. К субмассивной относят пациентов без гипотонии с дисфункцией ПЖ (данные ЭхоКГ, КТ, повышение уровня натрийуретических пептидов, а также такие изменения ЭКГ, как впервые возникшая полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса, депрессия или элевация ST или инверсия зубца Т в отведениях V1–3) или с повышением уровня маркеров некроза миокарда (сердечный тропонин). Напомним, что у больного М., помимо увеличения ПЖ, легочной гипертензии и повышения уровня высокочувствительного тропонина, на ЭКГ зарегистрирован подъем сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V1–3. Через несколько дней на ЭКГ отмечалось появление отрицательных зубцов Т в III и в грудных отведениях (рис. 1). К низкому риску относят больных без шока, гипотонии, с нормальным уровнем биомаркеров и отсутствием дисфункции ПЖ при визуализации.

Таким образом, диагноз обсуждаемого пациента – «субмассивная двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии (средневысокий риск)». У больных средневысокого риска реперфузионное лечение показано лишь в случае появления декомпенсации гемодинамики. При отсутствии противопоказаний тромболитическая терапия проводится при усугублении тяжести состояния: снижение АД менее 90 мм рт. ст., SaO_2 менее 95%, нарушение поведения, беспокойство, дисфункция ПЖ (гипокинез или систолическое давление в ПЖ более 40 мм рт. ст.), или повышение уровня тропонина более нормы, BNP более 100 пг/мл или про-BNP более 900 пг/мл.

РИСУНОК 3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [6]

Стратегия лечения больного М. в целом соответствовала существующим рекомендациям (рис. 3). Тем не менее история болезни пациента позволяет обсудить ряд вопросов. Следовало ли пациенту 44 лет с субмассивной ТЭЛА, имеющего изменения на ЭКГ, дилатацию ПЖ, повышенный уровень тропонина, снижение SaO_2 до 85% до назначения оксигенотерапии, провести тромболитическую терапию? В обсуждаемом нами случае тромболизис проведен

не был. Явных противопоказаний к тромболитической терапии у пациента не отмечалось. В некоторой степени лимитирующим фактором являлось повышение АД до 168/90 мм рт. ст. Эффективность и безопасность тромболизиса у пациентов с ТЭЛА средневысокого риска изучались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PEINTO [7], в котором сравнивали тромболизис с использованием тенектеплазы (в сочетании с гепарином)

с плацебо в комбинации с гепарином. В исследование включили 1006 пациентов с признаками дисфункции ПЖ по данным КТ или ЭхоКГ и повышением уровня маркеров повреждения миокарда (тропонин Т или I). Первичная конечная точка эффективности, включающая смерть от всех причин или гемодинамический коллапс в течение 7 сут после рандомизации, наступила у 2,6% в группе тенектеплазы против 5,6% в группе плацебо ($p = 0,02$; OR=0,44; 95% ДИ 0,23–0,87). Преимущество тромболитика в основном было обусловлено значимым снижением частоты гемодинамического коллапса (1,6 против 5,0%, $p = 0,002$), смертность в течение 7 дней была низкой в обеих группах (1,2 и 1,8% соответственно, $p = 0,42$). Конечные точки безопасности также оценивались в течение 7 сут. Геморрагический инсульт случился у 2% пациентов в группе тромболитической терапии против 0,2% в группе плацебо. Кроме того, в группе тенектеплазы чаще наблюдались крупные неинтратентальные кровотечения (6,3 против 1,2%, $p < 0,001$). Таким образом, снижение частоты первичной конечной точки достигалось ценой увеличения частоты больших кровотечений, включая интратентальные. При анализе подгрупп у пациентов 75 лет и младше отмечена тенденция ($p = 0,09$) к меньшему числу больших экстракраниальных кровотечений.

Из 1006 участников исследования REINTO для 709 продолжилось длительное наблюдательное исследование в среднем в течение около 3 лет [8]. Тромболитическая терапия не повлияла на долгосрочные показатели смертности (20,3 против 18%, $p = 0,43$) и, по-видимому, не уменьшала резидуальную одышку (36 против 31%, $p = 0,23$) или дисфункцию ПЖ у пациентов промежуточного риска. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия диагностирована у 2,1% в группе тенектеплазы и у 3,2% пациентов в группе

плацебо ($p = 0,79$). Таким образом, у пациентов среднего риска оправданность проведения тромболитической терапии остается спорным вопросом. Обсуждается возможность введения уменьшенной дозы тромболитика [9, 10]. В настоящее время такой подход не считается оправданным. Сниженные дозы тканевого активатора плазминогена не зарегистрированы для применения, исследования не были ослеплены, нет сравнения с полной дозой препарата. Существуют такие альтернативные способы реперфузионной терапии, как хирургическая эмболектomia и чрескожные катетерные вмешательства, в т. ч. с локальным введением уменьшенных доз тромболитика. Обсуждение данных методик выходит за границы описываемого случая.

В связи с вероятной необходимостью проведения тромболитической терапии обсуждаемому пациенту (в случае гемодинамической декомпенсации) начато антикоагулянтное лечение нефракционированным гепарином (в/в болюс, затем инфузия под контролем активированного частичного тромбопластинового времени). Нефракционированный гепарин просто контролировать, и он обладает коротким периодом полувыведения, поэтому его использование предпочтительнее в случае возможного проведения тромболитической терапии. При наблюдении в БИН на кислородотерапии SaO_2 у обсуждаемого больного возросла до 97%. В течение суток гемодинамической дестабилизации у пациента не наступило. Таким образом, показаний к отсроченной тромболитической терапии не было. На следующий день пациент переведен из БИН в отделение, и возник вопрос о выборе антикоагулянтного препарата для дальнейшего лечения. Для лечения ВТЭО используется варфарин на фоне парентеральной терапии низкомолекулярным гепарином в течение как минимум 5 сут (до достижения двух последовательных значений МНО

в целевом диапазоне), а также прямые пероральные антикоагулянты (ППАКГ): апиксабан, ривароксабан или дабигатран, последний не менее чем через 5 дней после парентеральной антикоагуляции. В соответствии с существующими рекомендациями, учитывая выявленный потенциально эмболоопасный тромбоз, следовало обсудить вопрос о целесообразности имплантации кава-фильтра. Сразу отметим, что показаний к установке кава-фильтра у пациента не было. Установку кава-фильтра следует рассматривать больным, имеющим абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии, а также в случае рецидивирования ТЭЛА на фоне адекватной терапии антикоагулянтами.

У обсуждаемого больного дважды определялся уровень волчаночного антикоагулянта (на фоне терапии эноксапарином и на фоне его отмены) – слабоположительная реакция. За время наблюдения у пациента отмечался субфебрилитет по вечерам (до 37,2 °C). Со слов пациента, подобные эпизоды бывали и раньше (без видимых причин). Отмечены повышение уровня С-реактивного белка – 12,3 мг/л (норма до 5 мг/л), СОЭ – до 20 мм/ч, протеинурия (до 0,28 г/л). Обращали на себя внимание явления флебита в месте установки кубитального катетера. Описанные выше данные указывали на вероятное наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) как причины ВТЭО. В последующем больному требовалась верификация АФС в соответствии с современными рекомендациями [11]. Диагностика АФС основывается на клинических критериях (тромбоз или осложненная беременность) и лабораторном тестировании. Современные принципы лабораторной диагностики представлены в *таблице 3*. Лабораторным критерием АФС считается устойчивое повышение в течение 12 нед. одного из трех показателей: антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину I

или волчаночный антикоагулянт. Наибольшей чувствительностью обладает определение антител к β_2 -гликопротеину I. Антикоагулянтная терапия не влияет на результаты определения антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину. Определение волчаночного антикоагулянта предпочтительнее на фоне отмены антикоагулянтного лечения. Проведен иммунологический анализ (АТ к фосфолипидам, кардиолипину, β_2 -гликопротеину) – в пределах нормальных значений (суммарные АТ к β_2 -гликопротеину – у верхней границы нормы). Рекомендованы повторное определение уровня волчаночного антикоагулянта и проведение иммунологического анализа через 12 нед. Следует признать, что доказательная база ППАКГ в лечении пациентов с АФС невелика (не более 10% больных с тромбофилиями в исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность ППАКГ). Применение варфарина для лечения АФС является стандартным подходом, принятым до эры ППАКГ. Использование варфарина ограничено узким терапевтическим диапазоном, могут вызвать затруднение необходимости частого контроля МНО с последующей коррекцией дозы, а также некоторые пищевые и лекарственные взаимодействия. Колебания МНО вне целевого диапазона чаще отмечаются в первый месяц лечения. В это время наиболее вероятно растворение тромба на фоне адекватной антикоагуляции. Таким образом, принято решение о продлении парентеральной антикоагуляции эноксапарином, тем более что, по данным наших предыдущих исследований [12], продление терапии парентеральными антикоагулянтами ассоциировалось с более быстрым и полным восстановлением проходности глубоких вен. Данная тактика не согласуется с современными рекомендациями, т.к. продление терапии низкомолекулярным гепарином создает опасность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, хотя

ТАБЛИЦА 3. Характеристика лабораторных тестов, используемых для диагностики антифосфолипидного синдрома (Gupta A., Johnson D.H., Nagalla S. Antiphospholipid antibodies [11])

ТЕСТ	АНТИТЕЛА		ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ
	АНТИКАРДИОЛИПИН	АНТИ- β_2 ГЛИКОПРОТЕИН I	
Метод	Иммуноферментный анализ	Иммуноферментный анализ	Трехступенчатый функциональный анализ: скрининг (удлиненное время свертывания), смешивание с нормальной плазмой (подтверждение ингибитора и исключение дефицита факторов) и подтверждение (зависимость от фосфолипидов)
Тип антител	IgG или IgM	IgG или IgM	Тип антител не определяется, но могут быть IgG или IgM
Молекулярная мишень	Кардиолипин и кардиолипин-связанный β_2 -гликопротеин I	β_2 -гликопротеин I	Антифосфолипидные антитела, которые продлевают время свертывания in vitro
Порог чувствительности	>40 фосфолипидных единиц, или >99-го перцентиля порога контроля	>99-го перцентиля порога контроля	Не применяется
Влияние антикоагулянтной терапии	Отсутствует	Отсутствует	Гепарин, варфарин и прямые пероральные антикоагулянты могут влиять на функциональные анализы, затрудняя интерпретацию
Отношение шансов для тромбоза	1,6	2,4	11.0
Чувствительность, %	56–71	86–89	86–100
Специфичность, %	53–86	56–98	73–79

и меньшей, чем при использовании нефракционированного гепарина. В условиях стационара при адекватном наблюдении за больным угроза развития осложнений была минимизирована. Через 2 нед. по данным повторного дуплексного сканирования отмечена положительная динамика, тромбоз визуализировался только до уровня подколенной вены, признаков флотации не выявлялось, появились начальные признаки реканализации. При проведении повторного ЭхоКГ также отмечалась небольшая положительная динамика в виде снижения СДЛА до 43–45 мм рт. ст., признаков высокого

конечно-диастолического давления в ПЖ и повышения центрального венозного давления выявлено не было.

По прошествии 2 нед. пациенту назначен варфарин. По данным генетического тестирования пациент М. является носителем гомозиготного генотипа VKORC1, что обуславливает усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. С целью повышения безопасности терапии и уменьшения времени до достижения целевых значений МНО была рассчитана индивидуальная доза варфарина с помощью алгоритма Gage. У пациентов с впервые возникшим

неспровоцированным проксимальным тромбозом глубоких вен и/или ТЭЛА при низком риске кровотечений возможно продление антикоагулянтной терапии свыше 3 мес. вплоть до неопределенно долгого лечения. Согласно рекомендациям ЕОК, у пациентов, получающих длительную антикоагулянтную терапию в связи с ВТЭО, соотношение риска и пользы данного лечения следует оценивать через регулярные интервалы времени.

Польза антикоагуляции связана со снижением частоты рецидивов ВТЭО. Факторами, связанными с развитием рецидивов ВТЭО, у пациента М. являлись ожирение, принадлежность к мужскому полу. Вероятность рецидивирующего тромбоза увеличивают онкологические заболевания, врожденные и приобретенные тромбофилии (АФС, дефициты протеинов С и S, гомозиготность по фактору V Лейден или протромбину G20210A). С целью онкопоиска, а также поиска возможных источников кровотечения проведены ЭГДС и колоноскопия; значимых патологических изменений не выявлено. Целесообразность генетического скрининга тромбофилий не доказана. По рекомендациям экспертов Американской коллегии торакальных врачей, целесообразно не прекращать антикоагуляцию после неспровоцированного эпизода ВТЭО при невысоком риске кровотечений, не ориентируясь на генетические факторы риска [13]. Проведение теста на выявление тромбофилии рекомендуется пациентам с неспровоцированным ВТЭО и низким риском кровотечений при планировании прекращения антикоагуляции, если результаты теста изменят это решение [14]. У пациента М. исследованы полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилий, мутаций генов фактора V Лейден и протромбина не выявлено. Уровень антитромбина III, протеина С, гомоцистеина – в пределах нормальных значений.

С учетом относительно молодого возраста обсуждаемого пациента, неспровоцированного характера тромбоза, высокого риска рецидива ВТЭО, в связи с вероятным наличием неустраняемых факторов риска (АФС?), низкого риска кровотечений прием антикоагулянтов (варфарин) рекомендован в течение неопределенно длительного времени, с периодической оценкой риска и пользы проводимого лечения. После выписки из стационара пациенту рекомендованы определение уровня волчаночного антикоагулянта и проведение иммунологического анализа через 12 нед., консультация в НИИ ревматологии с целью уточнения диагноза и решения вопроса о необходимости проведения патогенетической иммуносупрессивной терапии. Через 6 мес. планируется проведение контрольного ЭхоКГ, дуплексного сканирования вен нижних конечностей, МСКТ-пульмографии.

Таким образом, настоящий клинический пример посвящен описанию неспровоцированного эпизода ВТЭО, который с формальной точки зрения требовал стандартного лечения антикоагулянтами в течение 3–6 мес. Особенностью являлось развитие субмассивной ТЭЛА. Данный пример демонстрирует отсутствие потребности в тромболитической терапии и катетерных вмешательствах у пациентов с ТЭЛА средне-высокого риска. Описанный клинический случай свидетельствует о потенциальной необходимости поиска причин развития ВТЭО с целью модификации терапии и принятия решения о продолжительности антикоагуляции. При отсутствии высокого риска кровотечений антикоагулянтную терапию целесообразно продолжать неопределенно долго с целью снижения вероятности развития посттромбофлебитического синдрома, хронической тромбоземболической легочной гипертензии и рецидивирования ВТЭО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
2. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788-1830.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2015, 4(2). / Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*, 2015, 4 (2).
4. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study inpatients without active cancer. *Thromb Haemost*, 2014, 112(2): 255-263.
5. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*, 2012, 87(1): 63-67.
6. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
7. Meyer G, Vicaute E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1402-1411.
8. Konstantinides S, Vicaute E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(12): 1536-1544.
9. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the «MOPETT» Trial). *Am J Cardiol*, 2013, 111: 273-277.
10. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH, China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*, 2010, 137: 254-262.
11. Gupta A., Johnson D.H., Nagalla S. Antiphospholipid Antibodies. *JAMA*, 2017, 318(10): 959-960.
12. Воробьева Н.М., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Кириенко А.И., Панченко Е.П. Влияние продленной терапии эноксапарином на риск рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений и реканализацию тромбированных вен. *Атеротромбоз*, 2015, 2: 39-50. / Vorobyova NM, Ermolina OV, Balakhonova TV, Kirienko AI, Panchenko EP. The impact of prolonged enoxaparin therapy on the risk of recurrence of venous thromboembolic complications and recanalization of thrombosed veins. *Aterotromboz*, 2015, 2: 39-50.
13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 142(6): 1698-1704.
14. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 154-164.

