

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Диагностика и лечение острой легочной эмболии

Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов, 2008¹

Часть I

Легочная эмболия (ЛЭ) относится к относительно распространенным неотложным состояниям в кардиологии. Закрытие легочного артериального русла может приводить к острой, угрожающей жизни, но потенциально обратимой правожелудочковой недостаточности. ЛЭ — трудный диагноз, который часто не ставят из-за неспецифичности клинических проявлений. Однако ранняя диагностика имеет важнейшее значение, т. к. незамедлительное начало лечения чрезвычайно эффективно. В зависимости от клинических проявлений первоначальная терапия прежде всего направлена на жизнеспасающее восстановление кровотока через закупоренные легочные артерии (ЛА) и/или на профилактику потенциально фатальных ранних повторов ЛЭ. Как первоначальное лечение, так и длительная антикоагулянтная терапия необходимы для вторичной профилактики, они должны быть в каждом случае обоснованы результатами диагностической стратегии.

Критерии для определения уровней доказательности данных рекомендаций по методам диагностики

A — рекомендации базируются на результатах нескольких сравнительных исследований или исследований с оценкой исходов (например, рецидив ЛЭ) при использовании (или неиспользовании) соответствующего метода или стратегии диагностики, а также их мета-анализов;

B — рекомендации базируются на результатах одного крупного сравнительного исследования или исследования с оценкой исходов;

C — рекомендации базируются на общем мнении экспертов и/или результатах небольших сравнительных исследований, или исследований с оценкой исходов.

Эпидемиология

ЛЭ и тромбоз глубоких вен (ТГВ) являются двумя клиническими проявлениями т. н. венозной тромбоемболии (ВТЭ) и имеют одни и те же предрасполагающие факторы. В большинстве случаев ЛЭ — это последствие ТГВ. Среди пациентов с проксимальным ТГВ при сканировании легких признаки бессимптомной ЛЭ обнаруживают примерно у 50 % случаев [65]. Приблизительно у 70 % пациентов с ЛЭ при использовании чувствительных диагностических методов можно обнаружить ТГВ [15, 38].

Хотя ТГВ и ЛЭ — манифестации одного заболевания, а именно ВТЭ, ЛЭ имеет отличительные от ТГВ особенности. Риск смерти, связанной с первым острым эпизодом или с повторной ЛЭ у пациентов, обращающихся к врачу в связи с клиникой ЛЭ, выше, чем у пациентов с клиникой ТГВ [66]. Согласно результатам проспективных когортных исследований, частота ближайших фатальных исходов ЛЭ составляет от 7 до 11 % [96]. Также повторные эпизоды ЛЭ в 3 раза более вероятны после первоначальной ЛЭ, чем после первоначального ТГВ (около 60 % после ЛЭ по сравнению с 20 % после ТГВ) [96].

Распространенность ЛЭ у госпитализированных пациентов в США по данным, собранным в 1979–1999 гг., составила 0,4 % [94]. Хотя за год только у 40–53 на 100 000 населения диагностирована ЛЭ, заболеваемость ЛЭ в США оценивается в 600 000 случаев [16]. Соответствующих цифр по Европе нет. По данным одного из региональных регистров, в который вошли 2356 аутопсий, выполненных в 1987 г., у 79 % из умерших жителей города Малмо (Швеция) с насе-

¹ Eur. Heart J.— 2008.— 29.— P. 2276–2315.

Стаття надійшла до редакції 23 червня 2009 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. АМН України,
д. мед. н., проф., зав. кафедри
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (044) 255-14-46

лением 230 000, ВТЭ диагностирована у 595 (25 %), а ЛЭ — у 431 (18,3 %) [68]. В 308 случаях (13,1 %) ЛЭ была признана основной или способствующей причиной смерти. Частота ЛЭ, диагностированной при скинтиграфии легких в тот же период у населения Малмо, составила только 2 %. По данным аутопсии, флебографии и скинтиграфии легких, авторы оценили частоту ВТЭ в Малмо в 42,5 на 10 000 человек в год. В более недавнем эпидемиологическом исследовании с включением 342 000 жителей Бретани (Франция) встречаемость ВТЭ и ЛЭ составила соответственно 18,3 и 6,0 на 10 000 в год. Однако исследователи не располагали данными аутопсии [69]. Поэтому из-за неспецифичности клинических проявлений истинную встречаемость ЛЭ трудно оценить [34].

Предрасполагающие факторы

Несмотря на то что ЛЭ может развиваться в отсутствие каких-либо видимых предрасполагающих факторов, обычно один или более из этих фак-

торов удается выявить (т. н. вторичная ЛЭ). По данным международного кооперативного регистра ЛЭ (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry — ICOPER), на долю идиопатической ЛЭ или ЛЭ без факторов риска приходится около 20 % случаев [24].

ВТЭ считают результатом взаимодействия между факторами, связанными с пациентом, и провоцирующими или ситуационными факторами. Связанные с пациентом предрасполагающие факторы обычно устойчивые, в то время как предрасполагающие, связанные с ситуацией, чаще преходящие (табл. 1).

Предрасполагающие факторы, связанные с пациентом, включают возраст, ВТЭ в анамнезе, злокачественную опухоль, неврологические заболевания с парезом конечностей, необходимость в длительном соблюдении постельного режима, сердечную или острую дыхательную недостаточность, врожденную или приобретенную тромбофилию, гормонзаместительную терапию и терапию пероральными контрацептивами.

Встречаемость ВТЭ экспоненциально увеличивается с возрастом как при идиопатической, так и

Т а б л и ц а 1

Предрасполагающие факторы ВТЭ [4]

Предрасполагающий фактор	Связанный с пациентом	Провоцирующий или ситуационный
Сильные (увеличивают риск более чем в 10 раз):		
переломы (бедренные или голени)		+
протезирование тазобедренного или коленного суставов		+
крупное общехирургическое вмешательство		+
большая травма		+
повреждение спинного мозга		+
Средней силы (увеличивают риск в 2–9 раз):		
артроскопические хирургические манипуляции на коленном суставе		+
катетеризация центральных вен		+
химиотерапия		+
хроническая сердечная или дыхательная недостаточность	+	
гормонзаместительная терапия	+	
злокачественные новообразования	+	
терапия пероральными контрацептивами	+	
инсульт с параличом	+	
беременность/послеродовой период		+
предыдущие ВТЭ	+	
тромбофилия	+	
Слабой силы (увеличивают риск менее чем в 2 раза):		
постельный режим более 3 сут		+
иммобилизация в положении сидя (в т. ч. при длительных автомобильных или авиапутешествиях)		+
пожилой возраст	+	
лапароскопические хирургические вмешательства (в т. ч. холецистэктомия)		+
ожирение	+	
беременность/предродовой период	+	
варикозно расширенные вены	+	

при вторичной ЛЭ. Средний возраст больных с острой ЛЭ составляет 62 года. Около 65 % имеют возраст 60 лет и старше. ЛЭ в 8 раз чаще наблюдается у пациентов старше 80 лет, чем у больных моложе 50 лет [28]. Выявление предрасполагающих факторов и оценка степени связанного с ними риска могут быть полезны как для оценки вероятности ЛЭ в ходе ее диагностики, так и для принятия решения о проведении первичной профилактики. Однако, согласно результатам недавнего обсервационного исследования, выполненного в 358 больницах 32 стран, только 58,5 и 39,5 % пациентов с повышенным риском ВТЭ из-за терапевтических или хирургических заболеваний получали адекватную профилактику [13].

Недавно определена связь между идиопатической ЛЭ и сердечно-сосудистыми катастрофами, в том числе инфарктом миокарда и инсультом. Сообщения о высоком риске ЛЭ у страдающих ожирением, курильщиков и пациентов с системной артериальной гипертензией или метаболическим синдромом возобновили интерес к поиску связи между артериальной и венозной тромбоэмболией.

Естественное течение

Поскольку ЛЭ в большинстве случаев является следствием ТГВ, естественное течение ЛЭ необходимо рассматривать не отдельно от ТГВ, а в контексте.

Первые исследования естественного течения ВТЭ выполнены в клинике ортопедической хирургии в 1960-х годах. Одно из самых известных таких исследований показало, что ВТЭ в виде начального ТГВ голени возникает у 30 % пациентов. Через несколько суток ТГВ спонтанно исчезал у трети больных и сохранялся у 40 %, но в 25 % случаях вызывал проксимальный ТГВ и ЛЭ. С тех пор стало известно, что в клинике общей хирургии ТГВ развивается реже, чем в клинике ортопедии. Риск ВТЭ после хирургических манипуляций наибольший в течение первых 2 нед, но остается повышенным в течение 2–3 мес. Профилактика тромбоза значительно снижает риск периоперационной ВТЭ. Чем больше продолжительность антитромботической профилактики, тем меньше частота развития ВТЭ.

Большинство пациентов с симптоматичным ТГВ имеют проксимальный тромбоз, который в 40–50 % случаев осложняется ЛЭ, часто без клинических проявлений. Бессимптомная ЛЭ обычно наблюдается в послеоперационный период, особенно у больных с бессимптомным ТГВ, которые не получают никакой профилактики по поводу тромбоза.

ЛЭ обычно развивается через 3–7 сут после возникновения ТГВ и у 10 % больных приводит к

смерти в течение первого часа после развития симптомов, из-за чего у большинства умерших пациентов остается нераспознанной в клинике. В 5–10 % случаев первыми проявлениями ЛЭ являются шок или артериальная гипотензия и еще примерно в 50 % случаев при отсутствии шока отмечаются признаки дисфункции и/или повреждения правого желудочка (ПЖ), которые указывают на неблагоприятный прогноз [40, 114]. Полное разрешение дефектов перфузии легких после ЛЭ отмечается примерно у 2/3 всех пациентов [15, 16, 38]. Большинство случаев смерти (> 90 %) наблюдается у нелеченых пациентов, у которых ЛЭ осталась нераспознанной [56]. На долю лечившихся больных приходится менее 10 % случаев смерти [15, 16, 38]. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия обнаруживается у 0,5–5 % пациентов, лечившихся по поводу ЛЭ [7, 15, 38, 70].

Рецидив ВТЭ не зависит от ее первого клинического проявления (ТГВ или ЛЭ). Однако она выше у больных с идиопатической ВТЭ. Без антикоагулянтной терапии примерно у 50 % пациентов с симптомными проксимальным ТГВ или ЛЭ возникает рецидив тромбоза в течение 3 мес [15, 38]. У пациентов с предшествующей ВТЭ, которые окончили курс антикоагулянтного лечения продолжительностью 3–12 мес, риск фатальных ЛЭ составил 0,19–0,49 «событий» на 100 человеко-лет [17].

Патофизиология

Последствиями острой ЛЭ являются преимущественно нарушения гемодинамики, которые развиваются в случаях, когда тромбоемболами закупорено более 30–50 % легочного артериального русла [621]. Вклад рефлекторной или гуморальной легочной вазоконстрикции, доказанной при экспериментальной ЛЭ, у людей менее важный.

Легочные эмболы нетромботического происхождения довольно редки и имеют иные патофизиологические последствия и клинические проявления (см. легочную эмболию нетромбоэмболического генеза).

Ключевые последствия ЛЭ — это нарушения гемодинамики. Крупные и/или множественные эмболы могут вызывать резкое увеличение легочного сосудистого сопротивления и постнагрузки ПЖ, с которой ПЖ уже не может справиться. Может наступить внезапная смерть, обычно вследствие электромеханической диссоциации. В части случаев первым проявлением заболевания являются синкопе и/или системная артериальная гипотензия, которая может переходить в шок и впоследствии наступает смерть вследствие острой недостаточности ПЖ. Выпячивание межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка (ЛЖ) может

вызвать еще большее снижение сердечного выброса в результате диастолической дисфункции ЛЖ.

У пациентов, которые, несмотря на недостаточность ПЖ, перенесли острый эмболический эпизод, активизируется симпато-адреналовая система. Инотропная и хронотропная стимуляция, а также механизм Франка — Старлинга приводят к увеличению легочного артериального давления (АД), что помогает восстанавливать легочный кровоток, наполнение ЛЖ и сердечный выброс. В состоянии покоя вместе с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы приводят к стабилизации системного АД. Это важно, потому что сниженное давление в аорте может приводить к уменьшению коронарной перфузии и функции ПЖ. Однако тонкостенный ПЖ в условиях острой перегрузки сопротивлением не может генерировать легочное давление в ЛА, превышающее 40 мм рт. ст. [61].

Вторичная дестабилизация гемодинамики может возникать в первые 24—48 ч в результате раннего рецидивирования ЛЭ и/или ухудшения функции ПЖ. Такие ранние рецидивы часто встречаются у больных с нераспознанной или неадекватно леченной ВТЭ. Другая причина ухудшения гемодинамики — недостаточная эффективность компенсаторной инотропной и хронотропной стимуляции для поддержания функции ПЖ на длительное время, даже без новых эмболических эпизодов. Из-за неблагоприятного влияния комбинации увеличенной потребности миокарда ПЖ в кислороде и уменьшения градиента его коронарного перфузионного давления оба эти фактора содействуют ишемии и дисфункции ПЖ и могут инициировать порочный круг, способный приводить к фатальному исходу. Предшествующая сердечно-сосудистая патология может неблагоприятно влиять на эффективность компенсаторных механизмов и тем самым ухудшать прогноз.

Дыхательная недостаточность при ЛЭ является в основном следствием гемодинамических расстройств. Гипоксии, которая возникает при ЛЭ, способствует несколько факторов. Низкий сердечный выброс приводит к снижению сатурации смешанной венозной крови, поступающей в малый круг кровообращения. Зоны уменьшенного кровотока и зоны увеличенного капиллярного кровотока в бассейнах необтурированных сосудов приводят к вентиляционно-перфузионному несоответствию, которое способствует гипоксемии. У трети пациентов право-левое шунтирование через овальное окно, открывающееся при возникновении градиента давления между правым и левым предсердиями, может приводить к тяжелой гипоксемии и повышает риск парадоксальных эмболий и инсульта [35].

Более мелкие и дистальные эмболы, не вызывающие нарушений гемодинамики, способны стать причиной образования зон кровотечений в альвео-

лы, приводя к кровохарканию, плевриту и обычно незначительному плевральному выпоту. Эти клинические проявления известны как «инфаркт легкого». Его эффект на газообмен в легких обычно незначителен, за исключением случаев предшествующих сердечно-легочных заболеваний.

Тяжесть ЛЭ

Тяжесть ЛЭ определяется риском ранней смертности, а не анатомическим расположением и распространенностью эмболов в ЛА. Исходя из этого, в рекомендациях вместо понятий «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ЛЭ используют понятия степени риска раннего (в стационаре или в первые 30 сут) летального исхода, связанного с ЛЭ.

Оценка риска основывается на наличии факторов риска, которые удобно классифицировать на три группы.

Основные факторы риска, используемые для стратификации риска при острой эмболии легочной артерии

Клинические факторы:

- шок;
- гипотензия (систолическое АД (САД) < 90 мм рт. ст. или резкое снижение АД на 40 мм рт. ст. и более в течение более чем 15 мин, не связанное с аритмией, гиповолемией или сепсисом).

Маркеры дисфункции ПЖ:

- дилатация ПЖ, гипокинезия или повышение давления в ПЖ при ЭхоКГ;
- дилатация ПЖ при спиральной компьютерной томографии;
- повышение BNP или NT-proBNP в крови;
- повышение давления в правых отделах сердца при их катетеризации.

Маркеры повреждения миокарда:

- положительный сердечный тропонин Т или I.

Критерии высокого и невысокого риска ЛЭ представлены в табл. 2. Эту классификацию следует применять также у больных с подозрением на ЛЭ, так как она помогает в выборе оптимальной диагностической стратегии и начальной тактики ведения.

ЛЭ высокого риска является угрожающим жизни неотложным состоянием и требует специфической стратегии диагностики и лечения (риск ближайшего летального исхода > 15 %).

ЛЭ невысокого риска в зависимости от наличия маркеров дисфункции ПЖ и/или миокардиального повреждения может подразделяться на ЛЭ с промежуточным и низким риском. Критерием промежуточного риска является наличие, как минимум, одного из маркеров дисфункции ПЖ или

Т а б л и ц а 2

Стратификация риска у больных ЛЭ

Риск ранней смерти, связанной с ЛЭ	Маркеры риска			
	Клинические (шок или гипотензия)	Дисфункция ПЖ	Повреждение миокарда	Лечение
Высокий (> 15 %)	+	(+)*	(+)*	Тромболизис или эмболектомия
Невысокий	Промежуточный (3–15 %)	+	+	Госпитализация
		–	–	
	Низкий (< 3 %)	–	–	Ранняя выписка или амбулаторное лечение

* При шоке или гипотензии подтверждение дисфункции/повреждения ПЖ для зачисления больного в группу с высоким риском не обязательно.

миокардиального повреждения. На низкий риск ЛЭ указывает отсутствие маркеров дисфункции ПЖ и миокардиального повреждения (ранняя летальность, связанная с ЛЭ < 1 %).

Диагноз

Термин «подтвержденная ЛЭ» используют в случаях высокой вероятности ЛЭ, когда необходимо специфическое лечение, а термин «исключенная ЛЭ» — в случаях с достаточно низкой вероятностью этого заболевания и низким риском летального исхода, что оправдывает отказ от специфического лечения.

Клинические проявления

Оценка вероятности ЛЭ, исходя из клинических проявлений у каждого пациента имеет важнейшее значение для оценки результатов диагностических тестов и выбора оптимальной диагностической стратегии. Подозрение на возможность ЛЭ обычно возникает при наличии одного или нескольких клинических симптомов, таких как одышка, боль в грудной клетке или синкопе. По данным нескольких исследований, одышка, тахипноэ или боль в груди наблюдались более чем у 90 % больных ЛЭ [64, 111].

Синкопе достаточно редкое, но важное проявление ЛЭ, так как может указывать на серьезно уменьшенный гемодинамический резерв. В самых тяжелых случаях развиваются шок и артериальная гипотензия. Плевральная боль в грудной клетке (изолированная или в сочетании с одышкой) является одним из самых частых первых проявлений ЛЭ (табл. 3). Боль обычно обусловлена раздражением плевры при эмболах в дистальных сегментах ветвей ЛА, которые приводят к развитию т. н. инфарктов легкого — альвеолярному кровотечению, иногда сопровождающемуся кровохарканием. Внезапно возникшая одышка как единственный симптом заболевания обычно связана с ЛЭ более прок-

симальной локализации, которая вызывает более значительные нарушения гемодинамики, чем синдром инфаркта легкого. Она может сопровождаться загрудинной болью, напоминающей стенокардию, которая может быть связана с ишемией миокарда ПЖ. Иногда одышка может прогрессивно нарастать в течение нескольких недель, и подозрение на возможность ЛЭ возникает в связи с отсутствием других причин прогрессирующей одышки. У больных с предшествующей сердечной недостаточностью или заболеванием легких усиление одышки может быть единственным симптомом ЛЭ.

Для оценки вероятности ЛЭ важное значение имеет выявление факторов, предрасполагающих к ТГВ. Вероятность ЛЭ увеличивается с увеличением количества этих факторов. Однако примерно в 30 % случаев ЛЭ какие-либо предрасполагающие факторы отсутствуют (т. н. идиопатическая ЛЭ).

Т а б л и ц а 3

Частота встречаемости симптомов и признаков у пациентов с ЛЭ [64, 97], %

Проявление	Подтвержденная ЛЭ (n = 219)	Исключенная ЛЭ (n = 546)
	Симптомы	
Одышка	80	59
Плевральная боль в груди	52	43
Загрудинная боль	12	8
Кашель	20	25
Кровохаркание	11	7
Синкопе	19	11
Признаки		
Тахипноэ (≥ 20 в 1 мин)	70	68
Тахикардия (≥ 100 в 1 мин)	26	23
Признаки ТГВ	15	10
Повышение температуры тела (> 38,5 °С)	7	17
Цианоз	11	9

Оценка отдельных клинических проявлений и симптомов не очень помогает в постановке диагноза, так как они имеют низкую чувствительность и специфичность (см. табл. 3). При рентгенографии грудной клетки обычно выявляют изменения, чаще всего в виде дисковидных ателектазов, плеврально-выпота или поднятия купола диафрагмы, однако они неспецифичны. Тем не менее рентгенография грудной клетки очень полезна для исключения других причин одышки и боли в грудной клетке.

ЛЭ обычно приводит к гипоксии, но у 20 % таких больных pO_2 находится в пределах нормы.

ЭКГ-признаки перегрузки ПЖ в виде инверсии зубцов Т в отведениях V_1-V_4 , наличия QR в отведении V_1 , классического синдрома S1Q3T3 и неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса могут быть полезными, особенно в случаях их внезапного возникновения. Однако эти изменения связаны, как правило, с более тяжелой ЛЭ и могут возникать при любой перегрузке ПЖ независимо от ее причины.

Заключение: клинические признаки, симптомы и данные рутинных дополнительных методов исследования не позволяют исключить или подтвердить острую ЛЭ, но указывают на большую или меньшую вероятность этого заболевания.

Клиническая оценка вероятности ЛЭ

Несмотря на ограниченную чувствительность и специфичность отдельных симптомов, признаков и данных рутинных методов исследования, их совокупная оценка позволяет исходно разделить больных с подозрением на ЛЭ на группы в зависимости от вероятности этого заболевания, что имеет ключевое значение для диагностического поиска. Как будет показано ниже, диагностическая ценность различных специальных методов распознавания ЛЭ зависит не только от возможностей самого метода, но и от исходной клинической вероятности ЛЭ.

Результаты крупного исследования PIOPEd (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) позволили сформулировать три важных для диагностики ЛЭ положения: 1) клиническая оценка вероятности ЛЭ (высокая, средняя и низкая) является достаточно точной, увеличение вероятности заболевания коррелирует с частотой у больных с теми или иными клиническими проявлениями (низкая — 9 %; средняя — 30 %; высокая — 68 %); 2) у 90 % пациентов низкая или умеренная (то есть невысокая) клиническая вероятность ЛЭ; 3) при одних и тех же результатах вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких распространенность ЛЭ значительно варьирует соответственно ее вероятности при первоначальной клинической оценке [104].

За последние несколько лет были предложены несколько шкал для клинической оценки вероятности ЛЭ. Чаще всего используют Канадскую шка-

лу Wells [110], верифицированную результатами специальных методов диагностики ЛЭ, которая предусматривает выделение как трех, так и двух степеней вероятности этого диагноза. Ее недостатком является наличие одного субъективного суждения (альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ), что уменьшает воспроизводимость результатов. В Европе используют также модифицированную Женевскую шкалу [57]. Она включает в себя простые признаки, базирующиеся только на данных клинического исследования, и стандартизированные. Информативность этой шкалы также хорошо доказана, хотя она была предметом меньшего количества исследований, чем шкала Wells. Для обеих шкал у больных с низкой вероятностью ЛЭ ее частота составляет около 10 %, с умеренной — 30 % и с высокой — 65 %.

Модифицированная Женевская шкала

Признак	Балл
Предрасполагающие факторы	
- Возраст > 65 лет	1
- ТГВ или ЛЭ в анамнезе	3
- Хирургическое вмешательство или переломы в предыдущий месяц	2
- Активное злокачественное новообразование	2
Симптомы	
- Односторонняя боль в нижней конечности	3
- Кровохаркание	2
Клинические признаки	
- ЧСС 75–94 в 1 мин	3
- ЧСС ≥ 95 в 1 мин	5
- Боль по ходу глубоких вен нижней конечности при пальпации или односторонний отек	4

Клиническая вероятность:

- низкая 0–3 балла;
- средняя 4–10 баллов;
- высокая ≥ 11 баллов.

Шкала Wells

Признак	Балл
Предрасполагающие факторы	
- ТГВ или ЛЭ в анамнезе	1,5
- Недавнее хирургическое вмешательство или иммобилизация	1,5
- Рак	1
Симптомы	
- кровохаркание	1
Клинические признаки	
- ЧСС > 100 в 1 мин	1,5
- Клинические признаки ТГВ	3
Клиническая оценка	
- альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ	3

Клиническая вероятность (3 категории):

- низкая 0—1 балла;
- средняя 2—6 баллов;
- высокая ≥ 7 баллов.

Клиническая вероятность (2 категории):

- ЛЭ сомнительная 0—4 балла;
- ЛЭ вероятная > 4 баллов.

Заключение: клиническая оценка — как субъективная, так и с использованием специальных шкал — позволяет отнести каждого пациента в одну из категорий вероятности ЛЭ, которые соответствуют большей или меньшей распространенности заболевания.

D-димер

Уровень D-димера, продукта распада связанного фибрина, повышается в плазме при свежем тромбе, что связано с одновременной активацией коагуляции и фибринолиза. Поэтому при нормальном уровне D-димера наличие острых ЛЭ или ТГВ маловероятно, то есть прогностическая ценность отрицательного результата определения D-димера при ЛЭ высокая. С другой стороны, хотя D-димер и высокоспецифичный показатель образования фибрина, специфичность фибрина для ТГВ низкая, потому что фибрин образуется при ряде различных состояний, например, при раке, воспалении, инфекции, некрозе, расслоении аорты. Поэтому прогностическая ценность положительного результата определения D-димера низкая, он мало полезен для подтверждения диагноза ЛЭ. Есть целый ряд методов определения D-димера. Количественный ферментный анализ (ELISA) имеет чувствительность > 95 % и специфичность около 40 %. Поэтому их можно использовать для исключения ЛЭ у пациентов с низкой или умеренной вероятностью ЛЭ. В отделении неотложной помощи отрицательный результат определения D-димера с помощью иммуноферментного анализа без последующих анализов позволяет исключить ЛЭ без дополнительного обследования примерно у 30 % пациентов. Исследование с клиническими конечными точками показало, что у нелеченых больных с подозрением на ЛЭ на основании отрицательного результата исследования частота тромбозомболических осложнений в течение последующих 3 мес была ниже 1 % [48, 73, 75, 76]. Сходные данные о частоте тромбозомболического риска при последующем наблюдении для больных с низкой вероятностью ЛЭ, по данным клиники с отрицательным результатом количественного определения содержания D-димера в крови, получены еще в двух довольно крупных исследованиях (Tinaquant — $n = 2071$ и SimpliRED — $n = 930$). Однако безопасность

использования D-димера для исключения ЛЭ у больных со средней вероятностью этого заболевания не изучена.

Диагностическая значимость D-димера зависит от специфичности, которая варьирует в зависимости от контингента пациентов. Так, специфичность D-димера уменьшается с возрастом и может стать < 10 % у пациентов старше 80 лет. D-димер также относительно часто повышается у больных раком, госпитализированных и беременных. На вопрос о целесообразности его определения в таких случаях однозначного ответа нет.

Заключение: отрицательный результат определения содержания D-димера в плазме крови с использованием высокочувствительных методов надежно исключает ЛЭ у больных с низкой или умеренной вероятностью этого заболевания, по данным клинической оценки, в то время как при использовании тестов с умеренной чувствительностью ЛЭ можно исключить только у больных с низкой вероятностью ЛЭ.

Компрессионная ультрасонография и КТ-венография

У 90 % пациентов источником ЛЭ служит ТГВ нижних конечностей. В классическом исследовании с использованием венографии ТГВ был выявлен у 70 % больных с доказанной ЛЭ [30]. В настоящее время компрессионная венозная ультрасонография (КУС) нижних конечностей вытеснила венографию при диагностике ТГВ. Для диагностики ТГВ проксимальной локализации КУС имеет чувствительность выше 90 % и специфичность около 95 % [39, 72]. КУС позволяет обнаружить ТГВ у 30—50 % больных с ЛЭ. Выявление проксимального ТГВ у пациентов с подозрением на ЛЭ является достаточным основанием для начала антикоагулянтной терапии без проведения дальнейших исследований. У больных с подозрением на ЛЭ КУС может ограничиваться простым исследованием в 4 точках (паховая область и подколенная ямка). Единственным надежным диагностическим критерием ТГВ при КУС является невозможность полной компрессии вены, что указывает на наличие сгустка, в то время как критерии, базирующиеся на определении тромбов, не надежны. Диагностическая информативность КУС при подозрении на ЛЭ может увеличиваться при полном ультрасонографическом исследовании, включающем дистальные вены. В недавнем исследовании частота выявления ТВГ у больных с ЛЭ увеличилась с 22 (при исследовании только проксимальных точек) до 43 % при полном КУС, что, однако, сопровождается снижением специфичности с 96 до 84 % [19]. Высокая специфичность положительного результата

КУС в проксимальных сегментах венозного русла для диагностики ЛЭ подтверждается данными большого проспективного исследования, в котором 524 пациентам проведены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и КУС. Чувствительность КУС относительно наличия ЛЭ при МСКТ составила 39 %, а ее специфичность — 99 % [58]. Вероятность положительного результата КУС в 4 точках при подозрении на ЛЭ выше у больных с симптоматикой со стороны конечностей, чем у «бессимптомных» пациентов.

В последнее время простым методом диагностики ТГВ у больных с подозрением на ЛЭ была признана венография путем КТ, так как ее можно проводить одновременно с КТ-ангиографией грудной клетки с использованием только одной внутривенной инъекции контрастного вещества. В исследовании PLOPED II комбинация КТ-венографии с КТ-ангиографией увеличивала чувствительность с 83 до 90 % при одинаковой специфичности (около 95 %) [25, 95]. Однако одновременное увеличение отрицательной прогностической ценности было несущественным. Поэтому КТ-венография весьма мало увеличивает частоту правильного диагноза ЛЭ у больных с подозрением на нее, при этом существенно увеличивая облучение больного, что особенно важно для молодых женщин.

Заключение: выявить проксимальный ТГВ у больных с ЛЭ с помощью КУС удается примерно у 20 % пациентов. КУС можно использовать как резервную процедуру для уменьшения риска ложноотрицательного результата при одноконтрастной КТ (см. Диагностическая стратегия) или при положительном результате, чтобы избежать проведения КТ при противопоказаниях к введению контрастного вещества и/или ионизирующему облучению. Одновременное использование КТ-венографии и КТ-ангиографии не имеет существенных преимуществ и сопряжено с увеличением дозы ионизирующего облучения.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) легких — информативный метод диагностики ЛЭ. Основной принцип исследования основан на внутривенной инъекции макрочастиц альбумина, меченных технецием (Tc)-99m, которые блокируют небольшую часть легочных капилляров и таким образом позволяют оценить перфузию легких. При окклюзии ветви ЛА в периферическую капиллярную сеть эти частицы не попадают, и на сцинтиграмме легких определяется «холодный» очаг. Одновременно с перфузионным сканером исследуют вентиляцию, используя различные радиоактивные индикаторы, например, ксенон

(Xe)-133 в виде газа, меченные Tc -99m аэрозоли или углеродистые микрочастицы (Technegas). Цель дополнительного исследования вентиляции — увеличить специфичность метода путем документирования отсутствия в очагах гипоперфузии зон гиповентиляции (несоответствие вентиляции и перфузии). Для исследования вентиляции лучше использовать не радиоактивный газ, а меченные Tc -99m индикаторы, которые разрешены для клинического использования в Европе (но не в США), потому что они не подвержены быстрому вымыванию из бронхо-альвеолярной системы. Лучевая нагрузка при таком исследовании в 255 раз меньше, чем при СКТ.

Результаты сканирования легкого часто классифицируют, согласно критериям, разработанным в Северо-Американском исследовании PLOPED [104], на четыре категории: нормальная или практически нормальная картина, низкая, умеренная (не имеющая диагностического значения) и высокая вероятность диагноза ЛЭ. Безопасность назначения антикоагулянтной терапии больным с подозрением на ЛЭ и отсутствием изменений при перфузионном сканировании легких была установлена в ряде проспективных исследований [3, 47, 98]. Позитивное диагностическое значение одного сегментарного дефекта перфузии при нормальной вентиляции составило 88 % [2, 12, 26, 29, 31, 60, 93], что обосновывает целесообразность назначения таким больным длительной терапии антикоагулянтами. Анализ результатов исследования PLOPED II подтвердил информативность заключения о высокой вероятности ЛЭ, по данным ВПС, и нормального результата для ее исключения [92]. Некоторые центры ограничиваются только оценкой перфузии, а вместо оценки вентиляции используют рентгенографию грудной клетки. Такой подход ненадежен при выявлении дефектов перфузии, но приемлем у больных без изменений при рентгенографии грудной клетки. В таких случаях любой дефект перфузии следует рассматривать как нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения.

Ограничением метода является высокая частота результатов перфузионной сцинтиграфии, описываемых как «не имеющие диагностического значения» (умеренная вероятность ЛЭ), потому что они указывают на необходимость в дальнейшем диагностическом поиске. Для получения точного результата предлагают учитывать вероятность ЛЭ по данным клинической оценки и результаты однофотонной эмиссионной КТ (СПЕКТ).

Заключение: отсутствие изменений при перфузионном сканировании позволяет исключить ЛЭ с относительно высокой надежностью. Такой же вывод целесообразно делать при отсутствии диагностически значимых изменений при ВПС и низкой вероятности ЛЭ при клинической оценке. Данных

ВПС о высокой вероятности ЛЭ в большинстве случаев достаточно для постановки диагноза, однако у отдельных больных, прежде всего с низкой вероятностью этого заболевания по данным клинической оценки, целесообразно продолжить обследование. Это же рекомендуют при других сочетаниях варианта заключения по ВПС и клинической вероятности ЛЭ.

Компьютерная томография

Значение КТ-ангиографии для диагностики ЛЭ после усовершенствования технологий претерпело существенные изменения. По данным нескольких исследований, у больных с возможной ЛЭ для одноконтрастной спиральной КТ чувствительность составляет около 70 %, а специфичность — 90 %. Частота получения технически несовершенных КТ-ангиограмм, неприемлемых для интерпретации, составляет 5–8 % [74, 107]. Поэтому одного отрицательного результата одноконтрастной КТ не достаточно для исключения ЛЭ. Однако, по данным двух крупных проспективных исследований с клиническими конечными точками, сочетание отрицательного результата одноконтрастной КТ и отсутствия проксимального ТГВ при венозной ультрасонографии сосудов нижних конечностей у пациентов с невысокой клинической вероятностью ЛЭ ассоциировалось с 3-месячным риском тромбозов лишь около 1 % [67, 75].

После появления мультиспиральной КТ (МСКТ) с высоким разрешением и качеством артериального контрастирования КТ-ангиография стала методом выбора для визуализации легочного кровотока при подозрении ЛЭ в рутинной клинической практике. По данным исследования PIOPED II, чувствительность МСКТ при диагностике ЛЭ составила 83 %, а специфичность — 96 % [95]. У больных с низкой или средней клинической вероятностью ЛЭ по шкале Wells отрицательный результат КТ имел высокую прогностическую ценность относительно отсутствия ЛЭ (96 и 89 % соответственно), тогда как у пациентов с высокой клинической вероятностью эти показатели оказались значительно ниже — около 60 %. С другой стороны, у больных со средней или высокой клинической вероятностью прогностическая ценность положительного результата КТ была высокой (92–96 %) и значительно ниже (58 %) с низкой вероятностью ЛЭ. Поэтому клиницисты должны с большой осторожностью подходить к диагностике ЛЭ в случаях расхождения клинической оценки вероятности ЛЭ и результатов МСКТ, которых, к счастью, относительно немного. Четыре недавних исследования доказали эффективность КТ как единственного метода диагностики для исключения ЛЭ. В проспек-

тивном исследовании, в которое вошли 756 пациентов, последовательно поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на ЛЭ по данным клинического обследования, всем больным с высокой или с невысокой вероятностью этого заболевания по клиническим данным в сочетании с положительным результатом определения D-димера, провели ультрасонографию обеих нижних конечностей и МСКТ [76]. Среди больных с отрицательным результатом КТ частота выявления при ультразвуковом исследовании проксимального ТГВ была лишь 0,9 % (3 больных из 324) [105]. В Christopher Study всем пациентам с вероятной ЛЭ, в отличие от маловероятной, по шкале Wells, и пациентам с положительным результатом D-димера проведена МСКТ. Тромбоэмболический 3-месячный риск у 1505 пациентов, не получавших антикоагулянтны из-за отрицательных результатов КТ, был низким — 1,1 % [105]. Сходные результаты получены еще в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [3, 87].

Итак, отрицательный результат МСКТ является адекватным критерием для исключения ЛЭ у больных с невысокой вероятностью этого диагноза, по данным клинической оценки. Вопрос о целесообразности проведения у пациентов с отрицательным результатом КТ и высокой клинической вероятностью ЛЭ КУС и/или ВПС или ангиографии сосудов легких — спорный. Обнаружение с помощью МСКТ ЛЭ на сегментарном или более проксимальном уровне у больных с умеренной и высокой вероятностью этого заболевания по данным клинической оценки является достаточным для постановки диагноза. Прогностическая ценность положительного результата МСКТ у больных с низкой клинической вероятностью ЛЭ ниже (58 % по данным исследования PIOPED II) [95], поэтому у части таких пациентов для постановки окончательного диагноза необходимо дообследование.

Проводили дискуссии о целесообразности выполнения КТ-венографии в дополнение к КТ-ангиографии грудной клетки для диагностики ЛЭ. В исследовании PIOPED II чувствительность такого подхода составила 90 % по сравнению с 83 % для одной КТ-ангиографии [105]. Однако в абсолютных величинах преимущество дополнительной КТ-венографии весьма невелико — 14 случаев ЛЭ из 824, что соответствует увеличению предсказуемой ценности негативного результата на 2 % (97 % по сравнению с 95 %). Также КТ-венография существенно увеличивает общую лучевую нагрузку, особенно в области таза.

Еще одним нерешенным вопросом является клиническое значение изолированной субсегментарной ЛЭ, то есть наличия одного субсегментарного тромба, что обнаруживается в результате МСКТ у 1–5 % пациентов с подозрением на ЛЭ [10, 20, 76]. Результаты исследований свидетель-

ствують, що у таких пацієнтів антикоагулянтна терапія не впливає на течення захворювання. Можливо, в таких випадках цілесообразно виконувати КУС, щоб удостоверитися в відсутності ТГВ, який потребував би антикоагулянтної терапії. Ввиду відсутності відповідних досліджень оптимальна лікувальна тактика при ізольованій субсегментарній ЛЕ в відсутності ТВГ не визначена.

Висновок: візуалізація тромбів в проксимальних гілках ЛА, включаючи ті, які забезпечують кров'ю сегменти легких, з допомогою однієї багатоспіральної КТ є достатньою для діагностики ЛЕ в більшості випадків. Цілесобразність лікування ізольованих субсегментарних тромбів у пацієнтів без ТГВ не визначена. У хворих з невисокою ймовірністю ЛЕ, за даними клінічної оцінки, виключити ЛЕ дозволяє поєднання негативного результату однієї спіральної КТ і КУС або негативний результат однієї МСКТ. Цілесобразність подальшого обстеження у рідких пацієнтів з негативним результатом МСКТ в поєднанні з високою ймовірністю ЛЕ, за даними клінічної оцінки, не визначена.

Ангіографія легких

Діагностичні критерії гострої ЛЕ встановлені майже 40 років тому і включають прямі ознаки тромба в формі дефекту заповнення або ампутації гілки легочної артерії. Ангіографія дозволяє візуалізувати тромби розміром до 1–2 мм, однак їх оцінка в настільки малих гілках ЛА не позбавлена суб'єктивності [113]. Інші непрямі ознаки ЛЕ включають наявність повільного потоку контраста, регіонарну гіпоперфузію і затримку або зменшення кровотоку в легочних венах, однак їх діагностична цінність точно не визначена.

Ангіопульмонографія — інвазивна процедура і в силу цього не позбавлена ризику. Летальність становить 0,2 % [71], переважно за рахунок найважчих хворих з нестабільною гемодинамікою або гострою дихальною недостатністю. Хоча ангіопульмонографія є золотим стандартом для діагностики або виключення ЛЕ, цей метод зараз рідко використовують, тому що аналогічну інформацію дозволяє отримати неінвазивна КТ-ангіографія. Правожелудочкова вентрикулографія в цілях оцінки дисфункції ПЖ при гострій ЛЕ представляє складності для інтерпретації. Зараз в повсякденній практиці її замінили ЕхоКГ і визначення біомаркерів. Крім того, тромболізис у хворих з ЛЕ, діагностованої з використанням стандартної ангіо-

пульмонографії, супроводжується підвищенням ризику місцевих геморагічних ускладнень [1, 109]. Однак, якщо ангіопульмонографія проводиться, необхідно реєструвати тиск в ЛА.

Висновок: ангіографія легких є надійним, але інвазивним дослідженням. Її використовують лише тоді, коли неінвазивні методи дослідження дають неоднозначні результати. У всіх випадках ангіопульмонографії слід негайно вимірювати показники гемодинаміки.

Ехокардіографія

Дилатація ПЖ спостерігається як мінімум у 25 % хворих з ЛЕ, і її виявлення з допомогою ЕхоКГ або КТ корисно для стратифікації ризику. У різних дослідженнях для діагностики ЛЕ використовували різні ЕхоКГ-критерії, однак всі вони ґрунтувалися на швидкості потоку крові через тристворчатий клапан і розмірах ПЖ. Їх чутливість становить близько 60–70 %, тому негативний результат не дає можливості виключити ЛЕ [27, 37, 63, 77, 85, 88, 89]. З іншої сторони, ознаки перевантаження або дисфункції ПЖ можуть бути також проявом супутнього захворювання серця або легких при відсутності гострої ЛЕ. Інформативність основних доплер-ЕхоКГ-ознак ЛЕ у хворих представлена в табл. 4.

ЕхоКГ-дослідження не рекомендовано як частина діагностичної стратегії при підозрі на ЛЕ у хворих з нормальним АД і стабільною гемодинамікою [88].

У хворих з підозрою на ЛЕ високого ризику з шоком або артеріальною гіпотензією відсутність ЕхоКГ-ознак перевантаження ПЖ або його дисфункції практично виключає ЛЕ як причину гемодинамічної нестабільності. ЕхоКГ може допомогти в диференціальній діагностиці причини шоку, дозволяючи виявляти тампонаду серця, гостру дисфункцію клапанів, гострий інфаркт міокарда або гіповолемію. У одному дослідженні таке лікування було проведено при наявності одночасно високої клінічної ймовірності ЛЕ, індексу шоку > 1 (визначається як відношення ЧСС до САД) і дисфункції ПЖ при ЕхоКГ і забезпечило прийнятний результат к 30-му суткам [49].

У окремих хворих можна додатково спробувати візуалізувати емболу в головних ЛА за допомогою чреспищеводної ЕхоКГ, виявлення яких дозволяє підтвердити діагноз. У 4–18 % хворих з гострою ЛЕ при чреспищеводній ЕхоКГ визначаються також тромби в правих відділах серця, які потребують відповідного лікування [11, 21, 79, 102].

Висновок: ЕхоКГ особливо корисна в прийнятті рішення для безотлагатального визначення

Т а б л и ц а 4

Диагностическая ценность ЭхоКГ-признаков острой ЛЭ в подгруппах с сопутствующей сердечно-легочной патологией и без нее, %

Показатель	Без патологии (n = 46)			С патологией (n = 54)		
	Перегрузка ПЖ	Признак 60/60	Признак McConnell	Перегрузка ПЖ	Признак 60/60	Признак McConnell
Специфичность	78	100	100	21	89	100
Чувствительность	81	25	19	80	26	20
Прогностическая ценность положительного результата	90	100	100	65	82	100
Прогностическая ценность отрицательного результата	64	37	35	36	40	40

Критерии перегрузки ПЖ — наличие ≥ 1 из 4 признаков: 1) тромб в правой области сердца; 2) конечнодиастолический размер ПЖ (парастернальная позиция) > 30 мм или отношение ПЖ/ЛЖ > 1 ; 3) парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; 4) время ускорения < 90 мс или градиент давления на трикуспидальном клапане > 30 мм рт. ст. при отсутствии гипертрофии ПЖ.

Признак 60/60 — это время ускорения изгнания из ПЖ < 60 мс при градиенте давления на трикуспидальном клапане ≤ 60 мм рт. ст.

Признак McConnell — снижение сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с верхушкой — это нормокинез и/или гиперкинез апикального сегмента свободной стенки ПЖ, несмотря на гипокинез и/или акинез остальной части свободной стенки ПЖ.

Сопутствующие ЭхоКГ-признаки перегрузки давлением свидетельствуют об ошибочном диагнозе острой ЛЭ у пациентов с гипо/акинезом свободной стенки ПЖ вследствие инфаркта.

лечебной тактики у больных с подозрением на ЛЭ, которые находятся в критическом состоянии. У пациентов с шоком или артериальной гипотензией отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает ЛЭ как причину гемодинамической нестабильности. Главная роль ЭхоКГ при ЛЭ невысокого риска — уточнение оценки прогноза между категориями промежуточного или низкого риска.

Диагностическая стратегия

Первоочередное разграничение предположительной ЛЭ высокого и невысокого риска имеет важное значение, т. к. в этих случаях диагностическая стратегия отличается. Ангиопульмонография как золотой стандарт диагностики ЛЭ является инвазивным и дорогостоящим методом, поэтому важно минимизировать ее использование путем оптимального применения неинвазивных методов диагностики, включая клиническую оценку, измерение плазменного уровня D-димера, КУС нижних конечностей, ВПС легких и КТ. Самые простые диагностические алгоритмы диагностики ЛЭ представлены на рис. 1 и 2. В табл. 5 приведена информация, необходимая для создания в специальных случаях альтернативных алгоритмов на основании данных доказательной медицины.

Подозрение на ЛЭ высокого риска

Вероятность ЛЭ у больных с шоком или артериальной гипотензией обычно высокая, и дифферен-

циальный диагноз включает кардиогенный шок, острую клапанную дисфункцию, тампонаду сердца и расслоение аорты. Поэтому самый информативный начальный метод исследования в этой ситуации — это ЭхоКГ, которая обычно выявляет не прямые признаки острой легочной гипертензии и правожелудочковой перегрузки. Иногда при трансторакальной ЭхоКГ могут визуализироваться тромбы в правых отделах сердца. При чреспищеводной ЭхоКГ можно непосредственно визуализировать тромб в ЛА. Однако у больных с выраженной нестабильностью гемодинамики, а также когда другие методы исследования недоступны, диагноз ЛЭ можно поставить только на основании совокупности косвенных ЭхоКГ-признаков (см. рис. 1). Если состояние пациента удается стабилизировать в ходе лечения, необходимо подтвердить диагноз. Из-за большого количества тромбов в сосудах легких КТ обычно подтверждает диагноз. Ангиопульмонографии нужно избегать, т. к. у пациентов с нестабильным состоянием она сопряжена с повышенным риском летального исхода и увеличивает риск кровотечения после проведения тромболизиса.

Подозрение на ЛЭ невысокого риска

Стратегия, основанная на КТ-ангиографии

КТ-ангиография стала главным методом визуализации при диагностике предполагаемой ЛЭ. ВПС сохраняет свое значение, но выполняют ее реже из-за высокой частоты неопределенных результатов. Поскольку у большинства пациентов с подозрением на ЛЭ этот диагноз не подтверждается, КТ не должна быть методом исследования пер-



Рис. 1. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ высокого риска, то есть в состоянии шока или при артериальной гипотензии.

¹ В т. ч. из-за тяжести состояния больного.

² Чреспищеводная ЭхоКГ для выявления тромбов в ветвях ЛА, КУС для диагностики ТГВ.

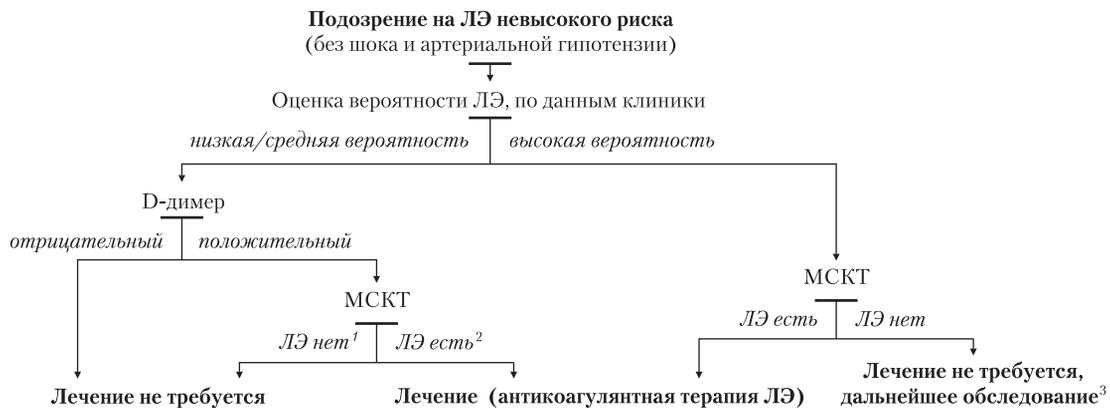


Рис. 2. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ невысокого риска, то есть без шока или артериальной гипотензии.

При использовании метода определения D-димера, обладающего средней чувствительностью, этот этап алгоритма следует применять только у пациентов с низкой вероятностью ЛЭ при трех градациях оценки вероятности (низкая, средняя, высокая) или при малой вероятности ЛЭ при двух градациях ее оценки, в то время как чувствительный метод исследования можно использовать у пациентов как с низкой, так и с промежуточной вероятностью ЛЭ. При подозрении на ЛЭ у стационарных пациентов определение плазменного D-димера следует использовать ограниченно.

¹ КТ подтверждает ЛЭ, если сам проксимальный тромб находится, как минимум, в сегментарной ветви ЛА.

² Если односпиральная КТ негативная, для окончательного исключения ЛЭ требуется негативный результат проксимальной КУС нижних конечностей.

³ Если МСКТ негативная у пациентов с высокой клинической вероятностью, перед отказом от применения специфической для ЛЭ терапии (см. текст) необходимо дообследование (см. текст).

вой линии у больных, госпитализированных в приемное отделение. Определение плазменного D-димера в комбинации с оценкой вероятности ЛЭ, по данным клинического обследования, является логическим первым шагом и позволяет исключить ЛЭ примерно у 30 % пациентов, у которых без лечения риск тромбоэмболий в течение 3 мес ниже 1 %. D-димер не должны измерять у больных с высокой клинической вероятностью, в т. ч. у госпитализированных, из-за низкой прогностической ценности негативного результата [86]. В большинстве центров МСКТ является следующим шагом у больных с повышенным уровнем D-димера и методом исследования первого выбора — у больных с высокой клинической вероятностью ЛЭ (см. рис. 2). Результат одно- или мультиспиральной КТ явля-

ется убедительным для диагноза ЛЭ в том случае, когда визуализируется тромб, как минимум, на сегментарном уровне легочного артериального дерева. Отрицательный результат МСКТ надежно исключает ЛЭ.

Из-за более низкой прогностической ценности отрицательного результата односпиральную КТ следует сочетать с венозной КУС для исключения ЛЭ. Описаны случаи ложноотрицательных результатов односпиральной КТ и МСКТ [95] у больных с высокой клинической вероятностью ЛЭ. Однако они бывают редко, и 3-месячный тромбоэмболический риск у таких пациентов низкий. Поэтому необходимость выполнения дальнейшего обследования у таких пациентов остается спорной.

Т а б л и ц а 5

Критерии диагностики ЛЭ у пациентов без шока и артериальной гипотензии (ЛЭ невысокого риска) в зависимости от вероятности ЛЭ по данным клинического обследования

Диагностический критерий	Вероятность ЛЭ		
	низкая	средняя	высокая
Исключающий ЛЭ			
Отрицательный результат ангиопульмонографии	+	+	+
D-димер			
Отрицательный результат при использовании высокочувствительного метода	+	+	–
Отрицательный результат при использовании метода со средней чувствительностью	+	–	–
ВПС			
Отрицательный результат	+	+	+
Неопределенный результат	+	–	–
Неопределенный или отрицательный результат проксимальной КУС	+	+	±
КТ-ангиография легких			
Отрицательные результаты одноконтрастной КТ и проксимальной КУС	+	+	±
Отрицательный результат МСКТ	+	+	±
Подтверждающий ЛЭ			
Визуализация ЛЭ при ангиопульмонографии	+	+	+
Высокая вероятность положительного результата ВПС	±	+	+
Проксимальный ТГВ при КУС	+	+	+
КТ-ангиография легких			
Визуализация ЛЭ при одно- или МСКТ (как минимум сегментарной)	±	+	+
Субсегментарная ЛЭ при одно- или МСКТ	±	±	±

+ Достаточно надежный критерий (дальнейшее дообследование не нужно).

– Недостаточно надежный критерий (дополнительное обследование необходимо).

± Спорный критерий (необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности дообследования).

Роль компрессионной ультрасонографии нижних конечностей

Роль КУС нижних конечностей все еще обсуждается. КУС обязательна в случае, когда используют односпиральную КТ из-за низкой чувствительности последней [74, 107], т. к. позволяет выявить ТГВ у части больных с отрицательными результатами односпиральной КТ. Однако большинство центров сейчас оборудовано МСКТ, и несколько крупных исследований показали, что отрицательный результат МСКТ исключает ЛЭ, как минимум, у больных с невысокой клинической вероятностью. Тем не менее КУС может быть полезна при МСКТ. КУС позволяет выявить ТГВ у 30–50 % больных с ЛЭ, что является достаточным для начала лечения антикоагулянтами при подозрении на ЛЭ без дальнейшего обследования. Проведение КУС перед КТ может быть полезным у больных с относительными противопоказаниями для КТ (почечная недостаточность, аллергические реакции на контраст), что позволяет избежать проведения КТ у больных с проксимальным ТГВ. Это не распространяется на дистальный ТГВ, специфичность которого для ЛЭ важна для стратификации риска, т. к. было показано, что проксимальный ТГВ увеличивает риск рецидива ВТЭ у больных с ЛЭ.

Роль вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких

В центрах, где ВПС доступна, она остается полезной опцией при повышенном уровне D-димера и противопоказаниях к проведению КТ, например, при аллергии к йоду или при почечной недостаточности. ВПС легкого позволяет получить диагностически значимый результат (отрицательный или положительный, указывающий на высокую вероятность ЛЭ) приблизительно у 30–50 % больных, поступивших по «скорой помощи» с подозрением на ЛЭ. Количество больных с неопределенным результатом уменьшается, если учитывают клиническую вероятность. Так, у пациентов с низкой вероятностью ЛЭ при сканировании и низкой вероятностью при клинической оценке частота ЛЭ очень мала. Надежность отрицательного результата повышается при отсутствии ТГВ нижних конечностей при КУС. В рандомизированном исследовании, посвященном сравнению двух диагностических стратегий, у 99 % пациентов достаточно точный результат диагностического поиска без проведения ангиопульмонографии или КТ обеспечивало одновременное применение ВПС, оценки вероятности ЛЭ по данным клинического обследования и КУС. Только у 6 из 611 пациентов (1,0 %),

Т а б л и ц а 6

Рекомендации по диагностике ЛЭ

Рекомендации	Класс Уровень	
Подозрение на ЛЭ высокого риска		
При ЛЭ высокого риска, то есть при шоке или артериальной гипотензии, рекомендуют безотлагательно провести КТ или ЭхоКГ у постели больного (в зависимости от доступности обоих методов и особенностей в каждом конкретном случае)	I	C
Подозрение на ЛЭ невысокого риска		
· Диагностическая стратегия должна быть основана на оценке вероятности либо по клиническим данным, либо эмпирической, либо с помощью специальных шкал	I	A
· У пациентов реанимационных отделений для уменьшения потребности в проведении инструментальных методов рекомендуют определять D-димер в плазме с помощью высокочувствительного метода	I	A
· КУС нижних конечностей в поисках ТГВ может быть полезен у отдельных больных с подозрением на ЛЭ (во избежание потребности в дальнейших исследованиях) в случае ее положительного результата	IIb	B
· Систематическое использование ЭхоКГ для диагностики ЛЭ у гемодинамически стабильных нормотензивных пациентов не рекомендовано	III	C
· Ангиопульмонография может быть полезной в случаях расхождения между клинической оценкой и результатами неинвазивных визуализирующих исследований	IIa	C
Подозрение на ЛЭ невысокого риска (низкая клиническая вероятность)		
· Нормальный уровень D-димера, по данным высоко- или умеренночувствительных методов его определения, исключает ЛЭ	I	A
· Отрицательный результат ВПС легких исключает ЛЭ	I	A
· Неинформативный результат (низкая или промежуточная вероятность) ВПС может исключать ЛЭ, особенно в сочетании с отрицательным результатом проксимальной КУС	IIa I	B A
· Отрицательный результат МСКТ исключает ЛЭ	I	A
· Отрицательный результат односпиральной КТ исключает ЛЭ только тогда, когда сочетается с отрицательным результатом проксимальной КУС	I	A
· Положительный результат ВПС (высокая вероятность ЛЭ) может подтверждать ЛЭ, но у отдельных больных может быть полезным дообследование	IIa IIb	B B
· Проксимальный ТГВ, по данным КУС, подтверждает диагноз ЛЭ		
· При дистальном ТГВ, по данным КУС, необходимо дообследование для подтверждения ЛЭ	I	B
· Односпиральная КТ или МСКТ, показывающие сегментарный или более проксимальный тромбоз, подтверждает диагноз ЛЭ	IIa	B
· Если при односпиральной КТ или МСКТ виден только субсегментарный тромбоз, для подтверждения диагноза ЛЭ необходимо дообследование	I IIa	A B
Подозрение на ЛЭ невысокого риска (умеренная клиническая вероятность)		
· Нормальный уровень D-димера, полученный при высокочувствительном методе исследования, исключает ЛЭ	I	A
· При нормальном уровне D-димера, полученном при менее чувствительном методе исследования, необходимо дообследование	IIa	B
· Нормальная ВПС легких исключает ЛЭ	I	A
· В случаях неинформативности ВПС рекомендуют дообследование для исключения или подтверждения ЛЭ	I	B
· Отрицательный результат МСКТ исключает ЛЭ	I	A
· Отрицательный результат односпиральной КТ исключает ЛЭ только тогда, когда сочетается с отрицательным результатом проксимальной КУС	I	A
· Высокая вероятность положительного результата ВПС легких подтверждает ЛЭ	I	A
· Проксимальный ТГВ при КУС подтверждает ЛЭ	I	B
· Если при КУС выявлен только дистальный ТГВ, необходимо дообследование	IIa	B
· Сегментарный или более проксимальный тромбоз ЛА при односпиральной КТ или МСКТ подтверждает ЛЭ	I	A
· В случае выявления субсегментарных тромбов для подтверждения ЛЭ может потребоваться дообследование	IIb	B
Подозрение на ЛЭ невысокого риска (высокая клиническая вероятность)		
· Определение D-димера не рекомендуется, так как отрицательный результат не исключает ЛЭ даже при использовании высокочувствительных методов исследования	III	C
· У отдельных больных с отрицательным результатом КТ для исключения ЛЭ может потребоваться дообследование	IIa	B
· Положительный результат ВПС легких с высокой вероятностью ЛЭ подтверждает этот диагноз	I	A
· Проксимальный ТГВ при КУС подтверждает ЛЭ	I	B
· Если при КУС выявлен только дистальный ТГВ, необходимо дообследование	IIb	B
· Сегментарный или более проксимальный тромбоз ЛА при односпиральной КТ или МСКТ подтверждает ЛЭ	I	A
· В случае выявления субсегментарных тромбов для подтверждения ЛЭ может потребоваться дообследование	IIb	B

у которых ЛЭ была исключена, за время последующего наблюдения, развивалась ВТЭ [3].

Роль эхокардиографии

ЭхоКГ не играет большой роли при подозрении на ЛЭ невысокого риска. Из-за ограниченной чувствительности (около 60–70 %) отрицательный результат не позволяет исключить ЛЭ. Ее специфичность составляет около 90 %, и выявление признаков дисфункции ПЖ у пациентов с умеренной или высокой клинической вероятностью ЛЭ позволяет подтвердить диагноз. Однако большинство клиницистов перед назначением лечения антикоагулянтами на протяжении нескольких месяцев считают более надежным непосредственную визуализацию тромбов или в венах нижних конечностей, или в ЛА. Поэтому главная роль ЭхоКГ при ЛЭ невысокого риска — это уточнение степени риска: промежуточный или низкий.

Оценка прогноза

Данные клинического обследования

Артериальная гипотензия и шок являются наиболее значимыми факторами риска у больных с ЛЭ. При ретроспективном анализе данных исследования ICOPER общая летальность к 90-м суткам у больных с САД < 90 мм рт. ст. составила 52,4 % по сравнению с 14,7 % у пациентов с нормальным АД [52]. Согласно данным исследования MAPPET, системная артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт. ст. или снижение не менее, чем на 40 мм рт. ст. в течение минимум 15 мин) ассоциируется с несколько меньшей госпитальной летальностью, чем шок (15,2 и 24,5 % соответственно) [36].

У больных с ЛЭ могут возникать синкопе и остановка кровообращения. В большинстве случаев они связаны со стойкой системной артериальной гипотензией и/или шоком, которые определяют прогноз больных.

Маркеры дисфункции ПЖ

Эхокардиография. ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ встречаются, как минимум, у 25 % пациентов с ЛЭ [45]. По данным одного мета-анализа, они ассоциируются с увеличением риска смерти более чем в 2 раза [99]. У больных с ЛЭ с нормальным АД дисфункция ПЖ была связана с абсолютным увеличением ранней летальности вследствие ЛЭ на 4–5 % [99]. Важно, что у больных с неизменной функцией ПЖ хороший прогноз (госпитальная летальность < 1 %) [27, 37, 85].

Общепринятых критериев дисфункции ПЖ нет. В различных исследованиях использовали разные признаки: расширение ПЖ, его гипокинез, увели-

чение соотношения диаметра ПЖ и ЛЖ > 1,0 и скорости потока регургитации на трехстворчатом клапане [45, 53]. Более важное прогностическое значение имеет отсутствие дисфункции ПЖ, что указывает на низкий риск. Это важно, потому что одних ЭхоКГ-признаков перегрузки давлением ПЖ (увеличения градиента трехстворчатой недостаточности и уменьшения времени ускорения изгнания крови из ПЖ) не достаточно для диагностики дисфункции ПЖ [27]. Кроме дисфункции ПЖ, при ЭхоКГ можно также выявить еще два фактора риска, каждый из которых ассоциируется с увеличением летальности вдвое: право-левое шунтирование крови через овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца [41, 102].

Компьютерная томография. Контрастная спиральная КТ, используемая для ангиографии легких, позволяет определить отношение диаметров ПЖ и ЛЖ, но не дает прямой информации относительно функции ПЖ. Наибольшее прогностическое значение имеют неизменное отношение диаметра ПЖ и ЛЖ (< 1,0), которое указывает на благоприятный исход [84, 90, 106].

Мозговой натрийуретический пептид. Желудочковая дисфункция сопровождается увеличением растяжения миокарда, которое приводит к продукции мозгового натрийуретического пептида (BNP). При острой ЛЭ содержание BNP или N-терминального proBNP (NT-proBNP) отражает выраженность дисфункции ПЖ и нарушений гемодинамики [46, 78, 81, 103]. Уровни BNP или NT-proBNP как маркеров дисфункции ПЖ имеют дополнительное по отношению к показателям ЭхоКГ прогностическое значение [43, 78].

Хотя повышенная концентрация BNP или NT-proBNP ассоциируется с худшим прогнозом, прогностическая ценность положительного результата низкая — 12–26 %. Однако низкие уровни BNP или NT-proBNP могут достаточно точно идентифицировать больных с хорошим ближайшим прогнозом относительно летальности или тяжелых осложнений (прогностическая ценность негативного результата составляет 94–100 %) [9, 44, 50, 51, 81, 100].

Другие признаки дисфункции ПЖ. Набухание шейных вен в отсутствие тампонады сердца или опухолей средостения может быть надежным признаком дисфункции ПЖ у больных с ЛЭ. Другие клинические признаки — шум трехстворчатой регургитации и ритм галопа ПЖ — более субъективны, поэтому могут вводить в заблуждение относительно дисфункции ПЖ. ЭКГ-признаки острой перегрузки ПЖ, такие как инверсия зубца Т в отведениях V₁–V₄, QR в отведении V₁, классический S1Q3T3, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, полезны, но имеют ограниченную чувствительность [22, 55, 59, 83]. Катетеризация правых отделов сердца позволяет непосредственно

измерить давление наполнения ПЖ и сердечный выброс, но ее рутинное использование для стратификации риска при острой ЛЭ не рекомендуется.

Заключение: дисфункция ПЖ связана с умеренным повышением риска госпитальной летальности при острой ЛЭ. Использование этого на практике для оценки прогноза лимитировано из-за отсутствия единых общепринятых критериев дисфункции ПЖ.

Маркеры повреждения миокарда

Сердечные тропонины. Описаны случаи выявления при аутопсии пациентов, умерших от массивной ЛЭ, трансмурального инфаркта миокарда ПЖ, несмотря на проходимость коронарные артерии [14, 32].

В раннем исследовании положительный тропонин Т ($> 0,1$ нг/мл) определялся у 0, 35 и 50 % пациентов с немассивной, субмассивной и клинически массивной ЛЭ соответственно [23]. Его наличие было связано со значительным повышением госпитальной летальности (44 % по сравнению с 3 % у больных с отрицательным результатом). В другом исследовании уровни тропонина I и Т коррелировали как с госпитальной летальностью, так и с частотой осложненного клинического течения [42]. Повышение госпитальной летальности отмечено также у нормотензивных больных с ЛЭ, сывороточным уровнем тропонина Т, начиная с 0,01 нг/мл [80]. Целесообразно повторять исследование через 6–12 ч, т. к. изначально отрицательные результаты могут сменяться на положительные с соответствующим прогностическим значением [80].

Увеличение содержания сердечного тропонина было связано с повышением риска смерти при трехмесячном наблюдении в 3,5 раза [18]. Частота обнаружения TnI $> 2,3$ мг/л, что соответствовало уровню при остром инфаркте миокарда, составила 3,5 %. Прогностическая ценность положительного результата определения уровня тропонина в отношении ранней летальности, связанной с ЛЭ, составляет от 12 до 44 %, при очень высокой прогностической ценности негативного результата (99–100 %) независимо от методов определения и граничных значений. Недавний мета-анализ подтвердил, что повышенный уровень тропонина был связан с увеличенной летальностью в подгруппе пациентов с гемодинамически стабильным состоянием (относительный риск 5,9; 95 % доверительный интервал 2,7–12,9) [8].

Новые маркеры повреждения миокарда. Существуют несколько сообщений о прогностическом значении при острой ЛЭ такого раннего маркера миокардиального повреждения, как сердечный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP), превышающем таковое для тропонина или мио-

глобина. H-FABP > 6 нг/мл имеет прогностическую ценность положительного результата, равную 23–37 % в отношении ранней летальности, связанной с ЛЭ, а отрицательного результата – 96–100 % [32, 82].

Комбинация маркеров повреждения миокарда и дисфункции ПЖ

Одновременное определение тропонина и NT-proBNP позволяет повысить точность для стратификации риска у «нормотензивных» больных с ЛЭ (Web Site Table D). Летальность в течение 40 сут, связанная с ЛЭ, в группе больных с высокими уровнями как сердечного тропонина Т, так и NT-proBNP превысила 30 %, тогда как у пациентов с изолированным повышением NT-proBNP она составила 3,7 %, а низкие уровни обоих биомаркеров указывали на хороший ближайший прогноз [43].

Одновременное повышение уровня тропонина I $> 0,1$ нг/л и соотношения ПЖ/ЛЖ $> 0,9$ на ЭхоКГ ассоциировалось с 30-суточной общей летальностью, равной 38 % [91]. Сохраненная функция ПЖ в отсутствие биохимических признаков миокардиального повреждения указывала на хороший прогноз (Web Site Table E) [9, 54, 91].

Доступные данные не позволяют предложить граничные уровни маркеров, которые можно было бы использовать для оптимизации выбора лечебной тактики у больных с ЛЭ невысокого риска. Оценке эффективности тромболитика у «нормотензивных» больных с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ и патологическими уровнями тропонина посвящено текущее многоцентровое рандомизированное исследование.

Дополнительные маркеры риска

Клинические и рутинные лабораторные исследования

В регистре ICOPER возраст > 70 лет, рак, застойная сердечная недостаточность и ХОЗЛ были идентифицированы как прогностические неблагоприятные факторы при ЛЭ [24].

Женевская прогностическая шкала использует оценочную систему из восьми пунктов для шести предикторов неблагоприятного исхода. Наличие рака и артериальной гипотензии (< 100 мм рт. ст.) оценивают по 2 балла, а сердечной недостаточности, предшествующего ТГВ, артериальной гипоксемии ($pO_2 < 8$ кПа) и подтвержденного с помощью УЗИ ТГВ – по 1 баллу для каждого признака [112]. Мужской пол, возраст более 70 лет, рак, сердечная недостаточность, хронические заболевания легких, тахикардия, тахипноэ, гипотермия, артериальная гипотензия, измененный умственный статус и низкое насыщение кислородом артериальной

Т а б л и ц а 8

Оценка прогноза		
Рекомендации	Класс	Уровень
Начальную стратификацию риска при подозрении и/или подтверждении ЛЭ, основанную на наличии шока и артериальной гипотензии, рекомендуют для разделения пациентов с высокой и невысокой ранней летальностью, связанной с ЛЭ	I	B
У пациентов с ЛЭ невысокого риска дальнейшая стратификация на подгруппы промежуточного или низкого риска основана на наличии признаков дисфункции ПЖ по данным методов визуализации или специального лабораторного исследования и маркеров повреждения миокарда	IIa	B

крови используют в шкале [5]. В зависимости от суммы баллов пациентов делят на пять классов риска общей летальности к 30-м суткам (табл. 7).

Повышенный сывороточный уровень креатинина также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при острой ЛЭ [24, 43].

Стратегия оценки прогноза

Параллельно с верификацией диагноза ЛЭ для стратификации риска и определения оптимальной тактики лечения необходимо оценивать прогноз.

Стратификацию риска ЛЭ начинают с оценки гемодинамического статуса, по данным клинического обследования, и продолжают с использованием результатов лабораторных исследований (см. табл. 2).

ЛЭ высокого риска диагностируют при наличии шока или длительной артериальной гипотензии (САД < 90 мм рт. ст., или снижение давления > 40 мм рт. ст. в течение > 15 мин, если это не вызвано острой аритмией, гиповолемией или сепсисом), и в этом случае необходимо немедленно начинать жизнеподдерживающее специфическое лечение.

У больных ЛЭ с нормальным АД наличие маркеров дисфункции ПЖ и/или миокардиального повреждения указывает на умеренный или промежуточный риск ЛЭ. Вероятно, что больные с промежуточным риском, у которых оба маркера дисфункции и повреждения положительные, имеют более высокий риск, чем больные, имеющие только 1 из 2 маркеров.

Пациенты со стабильной гемодинамикой без признаков дисфункции ПЖ или миокардиального повреждения имеют ЛЭ низкого риска. Для зачисления пациентов с ЛЭ в две последние группы необходимо определить, как минимум, один из признаков дисфункции миокарда ПЖ и, как минимум, один из маркеров повреждения миокарда.

Т а б л и ц а 7

Клинические предикторы 30-суточной летальности при острой ЛЭ

Показатель	Балл
Возраст	1/год
Мужской пол	10
Рак	30
Сердечная недостаточность	10
Хронические заболевания легких	10
ЧСС > 110 в 1 мин	20
САД < 100 мм рт. ст.	30
ЧДД ≥ 30 в 1 мин	20
Температура тела < 36 °С	20
Нарушение ориентации, заторможенность, ступор, кома	60
SpO ₂ < 90 %	20

Категории риска (30-суточная общая летальность) [6]:

Класс I – < 60 баллов (0 %);
 Класс II – 66–85 баллов (1 %);
 Класс III – 86–105 баллов (3,1 %);
 Класс IV – 106–125 баллов (10,4 %);
 Класс V – > 125 баллов (24,4 %).
 Низкий риск = классы I и II (0–1 %).
 ЧДД – частота дыхательных движений.

Для решения вопроса о ранней выписке и амбулаторном лечении больных с ЛЭ низкого риска можно использовать и специальные шкалы.

Локализацию и распространенность эмболической окклюзии легочного артериального русла можно оценить с помощью ангиопульмонографии (шкала Miller и Walsh) [62, 108], СКТ (индекс обструкции) [106] или ВПС легких [101]. Однако оценка анатомических характеристик имеет меньшее значение для стратификации риска, чем оценка нарушения гемодинамики, и ее не рекомендуют для стратификации риска у таких больных (табл. 8).

Подготовили Е.Н. Амосова, Е.А. Гонза

Литература

- Agnelli G., Becattini C., Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— 162.— P. 2537—2541.
- Alderson P.O., Biello D.R., Sachariah K.G., Siegel B.A. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease // *Radiology.*— 1981.— 138.— P. 661—666.
- Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2007.— 298.— P. 2743—2753.
- Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation.*— 2003.— 107 (23 suppl. 1).— P. 19—16.
- Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A. et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2005.— 172.— P. 1041—1046.
- Aujesky D., Roy P.M., Le Manach C.P. et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 2006.— 27.— P. 476—481.
- Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism // *Chest.*— 2006.— 130.— P. 172—175.
- Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis // *Circulation.*— 2007.— 116.— P. 427—433.
- Binder L., Pieske B., Olschewski M. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2005.— 112.— P. 1573—1579.
- Brunot S., Corneloup O., Latrabe V. et al. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism // *Eur. Radiol.*— 2005.— 15.— P. 2057—2063.
- Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 1997.— 79.— P. 1433—1435.
- Cheely R., McCartney W.H., Perry J.R. et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism // *Am. J. Med.*— 1981.— 70.— P. 17—22.
- Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // *Lancet.*— 2008.— 371.— P. 387—394.
- Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez O.P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 1988.— 9.— P. 534—540.
- Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis // *Chest.*— 2002.— 122.— P. 1440—1456.
- Dalen J.E., Alpert J.S. Natural history of pulmonary embolism // *Prog. Cardiovasc. Dis.*— 1975.— 17.— P. 259—270.
- Douketis J.D., Gu C.S., Schulman S. et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism // *Ann. Intern. Med.*— 2007.— 147.— P. 766—774.
- Douketis J.D., Leeuwenkamp O., Grobara P. et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.*— 2005.— 3.— P. 508—513.
- Elias A., Colombier D., Victor G. et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.*— 2004.— 91.— P. 187—195.
- Eyer B.A., Goodman L.R., Washington L. Clinicians' response to radiologists reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT // *Am. J. Roentgenol.*— 2005.— 184.— P. 623—628.
- Ferrari E., Benhamou M., Berthier F., Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment // *Chest.*— 2005.— 127.— P. 1051—1053.
- Geibel A., Zehender M., Kasper W. et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism // *Eur. Respir. J.*— 2005.— 25.— P. 843—848.
- Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurovski V. et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism // *Circulation.*— 2000.— 102.— P. 211—217.
- Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // *Lancet.*— 1999.— 353.— P. 1386—1389.
- Goodman L.R., Stein P.D., Matta F. et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PLOPED II // *Am. J. Roentgenol.*— 2007.— 189.— P. 1071—1076.
- Gray H.W., McKillop J.H., Bessent R.G. et al. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations // *Q. J. Med.*— 1990.— 77.— P. 1135—1150.
- Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction // *Circulation.*— 2000.— 101.— P. 2817—2822.
- Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913' // *Arch. Intern. Med.*— 1997.— 157.— P. 1665—1670.
- Hull R.D., Hirsh J., Carter C. et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism // *Chest.*— 1985.— 88.— P. 819—828.
- Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J. et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan // *Ann. Intern. Med.*— 1983.— 98.— P. 891—899.
- Hull R.D., Raskob G.E., Carter C.J. et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain // *Arch. Intern. Med.*— 1988.— 148.— P. 838—844.
- Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., de Lourdes G.M. et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial // *J. Thromb. Thrombolysis.*— 1995.— 2.— P. 227—229.
- Kaczynska A., Pelsers M.M., Bochowicz A. et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism // *Clin. Chim. Acta.*— 2006.— 371.— P. 117—123.
- Karwinski B., Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism // *J. Clin. Pathol.*— 1989.— 42.— P. 135—139.
- Kasper W., Geibel A., Tiede N., Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism // *Lancet.*— 1992.— 340.— P. 561—564.
- Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— 30.— P. 1165—1171.
- Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism // *Heart.*— 1997.— 77.— P. 346—349.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism // *Circulation.*— 2003.— 107 (2 suppl. 1).— P. 122—130.
- Kearon C., Ginsberg J.S., Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— 129.— P. 1044—1049.
- Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction // *Curr. Opin. Cardiol.*— 2005.— 20.— P. 496—501.
- Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism // *Circulation.*— 1998.— 97.— P. 1946—1951.
- Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2002.— 106.— P. 1263—1268.
- Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A. et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 2005.— 26.— P. 2166—2172.
- Kostrubiec M., Pruszczyk P., Kaczynska A., Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death // *Clin. Chim. Acta.*— 2007.— 382.— P. 124—128.
- Kreit J.W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism // *Chest.*— 2004.— 125.— P. 1539—1545.
- Kruger S., Merx M.W., Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2003.— 108.— P. e94—e95.
- Kruij M.J., Leclercq M.G., van der H.C. et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review // *Ann. Intern. Med.*— 2003.— 138.— P. 941—951.

48. Kruij M.J., Slob M.J., Schijen J.H. et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— 162.— P. 1631–1635.
49. Kucher N., Luder C.M., Dornhofer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 2003.— 24.— P. 366–376.
50. Kucher N., Printzen G., Doernhoefer T. et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2003.— 107.— P. 1576–1578.
51. Kucher N., Printzen G., Goldhaber S.Z. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2003.— 107.— P. 2545–2547.
52. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Massive pulmonary embolism // *Circulation.*— 2006.— 113.— P. 577–582.
53. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— 165.— P. 1777–1781.
54. Kucher N., Wallmann D., Carone A. et al. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 2003.— 24.— P. 1651–1656.
55. Kucher N., Walpoth N., Wustmann K. et al. QR in V₁ — an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 2003.— 24.— P. 1113–1119.
56. Laporte S., Mismetti P., Decousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry // *Circulation.*— 2008.— 117.— P. 1711–1716.
57. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // *Ann. Intern. Med.*— 2006.— 144.— P. 165–171.
58. Le Gal G., Righini M., Sanchez O. et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients // *Thromb. Haemost.*— 2006.— 95.— P. 963–966.
59. Lewczuk J., Ajlan A.W., Piszko P. et al. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event (s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? // *J. Electrocardiol.*— 2004.— 37.— P. 219–225.
60. McBride K., La Morte W.W., Menzoian J.O. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? // *Arch. Surg.*— 1986.— 121.— P. 754–757.
61. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease // *Am. J. Cardiol.*— 1971.— 28.— P. 288–294.
62. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H. et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism // *Br. Med. J.*— 1971.— 2.— P. 681–684.
63. Miniati M., Monti S., Pratali L. et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients // *Am. J. Med.*— 2001.— 110.— P. 528–535.
64. Miniati M., Prediletto R., Formichi B. et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1999.— 159.— P. 864–871.
65. Moser K.M., Fedullo P.F., Littejohn J.K., Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis // *JAMA.*— 1994.— 271.— P. 223–225.
66. Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.*— 2002.— 88.— P. 407–414.
67. Musset D., Parent F., Meyer G. et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study // *Lancet.*— 2002.— 360.— P. 1914–1920.
68. Nordstrom M., Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population — the city of Malmo, Sweden // *APMIS.*— 1998.— 106.— P. 378–384.
69. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale // *Thromb. Haemost.*— 2000.— 83.— P. 657–660.
70. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— 350.— P. 2257–2264.
71. Perrier A., Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: *Pulmonary Circulation* / Ed. by A.J. Peacock, L. Rubin.— London: Arnold, 2004.— P. 414–428.
72. Perrier A., Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— 128.— P. 243–245.
73. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients // *Lancet.*— 1999.— 353.— P. 190–195.
74. Perrier A., Howarth N., Didier D. et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— 135.— P. 88–97.
75. Perrier A., Roy P.M., Aujesky D. et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study // *Am. J. Med.*— 2004.— 116.— P. 291–299.
76. Perrier A., Roy P.M., Sanchez O. et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— 352.— P. 1760–1768.
77. Perrier A., Tamm C., Unger P.F. et al. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism // *Int. J. Cardiol.*— 1998.— 65.— P. 101–109.
78. Pieralli F., Olivetto I., Vanni S. et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— 97.— P. 1386–1390.
79. Pierre-Justin G., Pierard L.A. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series // *Int. J. Cardiol.*— 2005.— 99.— P. 381–388.
80. Pruszczyk P., Bochowicz A., Torbicki A. et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Chest.*— 2003.— 123.— P. 1947–1952.
81. Pruszczyk P., Kostrubiec M., Bochowicz A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Respir. J.*— 2003.— 22.— P. 649–653.
82. Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism // *Eur. Heart J.*— 2007.— 28.— P. 224–229.
83. Punukollu G., Gowda R.M., Vasavada B.C., Khan I.A. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— 96.— P. 450–452.
84. Quiroz R., Kucher N., Schoepf U.J. et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2004.— 109.— P. 2401–2404.
85. Ribeiro A., Lindmarker P., Juhlin-Dannfelt A. et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate // *Am. Heart J.*— 1997.— 134.— P. 479–487.
86. Righini M., Aujesky D., Roy P.M. et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism // *Arch. Intern. Med.*— 2004.— 164.— P. 2483–2487.
87. Righini M., Le Gal G., Aujesky D. et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial // *Lancet.*— 2008.— 371.— P. 1343–1352.
88. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism // *Br. Med. J.*— 2005.— 331.— P. 259.
89. Rudoni R.R., Jackson R.E., Godfrey G.W. et al. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism // *J. Emerg. Med.*— 1998.— 16.— P. 5–8.
90. Schoepf U.J., Kucher N., Kipfmuller F. et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism // *Circulation.*— 2004.— 110.— P. 3276–3280.
91. Scridon T., Scridon C., Skali H. et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— 96.— P. 303–305.
92. Sostman H.D., Stein P.D., Gottschalk A. et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study // *Radiology.*— 2008.— 246.— P. 941–946.
93. Spies W.G., Burstein S.P., Dillehay G.L. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation // *Radiology.*— 1986.— 159.— P. 383–390.
94. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— 95.— P. 1525–1526.

95. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 354.— P. 2317—2327.
96. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998 // *Am. J. Cardiol.*— 2004.— 93.— P. 1197—1199.
97. Stein P.D., Saltzman H.A., Weg J.G. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 1991.— 68.— P. 1723—1724.
98. Ten Wolde M., Hagen P.J., MacGillavry M.R. et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study // *J. Thromb. Haemost.*— 2004.— 2.— P. 1110—1117.
99. Ten Wolde M., Sohne M., Quak E. et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism // *Arch. Intern. Med.*— 2004.— 164.— P. 1685—1689.
100. Ten Wolde M., Tulevski I.I., Mulder J.W. et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism // *Circulation.*— 2003.— 107.— P. 2082—2084.
101. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study // *Circulation.*— 1973.— 47 (2 suppl. II).— P. 1—108.
102. Torbicki A., Galie N., Covezzoli A. et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— 41.— P. 2245—2251.
103. Tulevski I.I., Hirsch A., Sanson B.J. et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.*— 2001.— 86.— P. 1193—1196.
104. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators // *JAMA.*— 1990.— 263.— P. 2753—2759.
105. van Belle A., Buller H.R., Huisman M.V. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography // *JAMA.*— 2006.— 295.— P. 172—179.
106. van der Meer R.W., Pattynama P.M., van Strijen M.J. et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism // *Radiology.*— 2005.— 235.— P. 798—803.
107. van Strijen M.J., de Monye W., Kieft G.J. et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy // *J. Thromb. Haemost.*— 2005.— 3.— P. 17—25.
108. Walsh P.N., Greenspan R.H., Simon M. et al. An angiographic severity index for pulmonary embolism // *Circulation.*— 1973.— 47 (suppl. II).— P. 101—108.
109. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *Circulation.*— 2004.— 110.— P. 744—749.
110. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer // *Thromb. Haemost.*— 2000.— 83.— P. 416—420.
111. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— 129.— P. 997—1005.
112. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V. et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score // *Thromb. Haemost.*— 2000.— 84.— P. 548—552.
113. Wolfe M.W., Skibo L.K., Goldhaber S.Z. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy // *Curr. Probl. Cardiol.*— 1993.— 18.— P. 587—633.
114. Wood K.E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism // *Chest.*— 2002.— 121.— P. 877—905.

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Диагностика и лечение острой легочной эмболии

Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов, 2008¹

Часть II²

Лечение

Поддержка гемодинамики и дыхания

Острая правожелудочковая недостаточность, приводящая к низкому сердечному выбросу, — лидирующая причина смерти больных с легочной эмболией (ЛЭ) высокого риска. Поэтому поддерживающее лечение является жизненно необходимым для пациентов с ЛЭ и недостаточностью правого желудочка (ПЖ).

Экспериментальные исследования, с одной стороны, указывают на то, что значительная объемная перегрузка может ухудшать функцию ПЖ вследствие механического перерастяжения и/или рефлекторных механизмов, которые угнетают сократимость [24]. С другой стороны, небольшое клиническое исследование показало увеличение сердечного индекса с 1,6 до 2,0 л/(мин·м²) после инфузии 500 мл декстрана у нормотензивных больных с острой ЛЭ и низким сердечным индексом [60]. Это подтверждает, что инфузия небольшого количества жидкости может способствовать повышению сердечного индекса у пациентов с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным артериальным давлением (АД).

Изопроterenол — инотропное средство, которое также вызывает легочную вазодилатацию, но этот благоприятный эффект часто нивелируется периферической вазодилатацией. Развивающаяся системная артериальная гипотензия может приводить к снижению перфузии и ишемии ПЖ [48]. Норэпинефрин улучшает функцию ПЖ, оказывая пря-

мой положительный инотропный эффект, а также улучшая перфузию миокарда ПЖ посредством стимуляции α -рецепторов периферических сосудов и увеличения системного АД. Клинических данных об эффектах норэпинефрина при ЛЭ в доступной литературе нет. Его использование, очевидно, необходимо ограничить только случаями ЛЭ с низким АД [71]. По данным обследования небольшой группы пациентов с ЛЭ, требовавших лечения в блоке интенсивной терапии, добутамин увеличивал сердечный выброс, улучшал транспорт кислорода и оксигенацию тканей при неизменном pO_2 артериальной крови [55]. В другом исследовании с включением 10 больных с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным АД наблюдалось увеличение на 35 % сердечного индекса при внутривенной инфузии добутамина в средней дозировке без существенных изменений частоты сердечных сокращений, АД или среднего давления в легочной артерии (ЛА) [34]. Поэтому добутамин и/или допамин можно использовать для лечения больных с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако, увеличивая сердечный индекс сверх физиологических значений, можно усугубить вентиляционно-перфузионное несоответствие из-за увеличения оттока крови от обтурированных сосудов к необтурированным [48, 55]. Адреналин сочетает полезные свойства норэпинефрина и добутамина, не вызывая системной вазодилатации, характерной для последнего [48], и может быть эффективен у больных с ЛЭ и шоком.

Сосудорасширяющие средства уменьшают давление в ЛА и легочное сосудистое сопротивление у животных и в меньшей степени — у больных с ЛЭ [15, 30]. Главная проблема — отсутствие специфичности действия этих лекарственных средств на сосуды легких при системном (внутривенном) введении. Чтобы преодолеть это ограничение, сосудорасширяющие средства можно применять ингаляционно [96]. Согласно данным небольших

¹ Eur. Heart J.— 2008.— 29.— P. 2276–2315.

² Початок у № 3, 2009, С. 5–24.

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2009 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. АМН України,
д. мед. н., проф., зав. кафедри
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

клинических исследований, ингаляция азота оксида может улучшить состояние гемодинамики и газовый обмен у больных с ЛЭ [9, 63, 84].

Предварительные экспериментальные данные свидетельствуют, что при острой ЛЭ левосимендан может оказывать положительный гемодинамический эффект, способствуя вазодилатации сосудов легких и одновременному увеличению сократимости ПЖ [41].

Увеличивается интерес к использованию антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при ЛЭ. В экспериментальных исследованиях блокада рецепторов эндотелина [52, 85] и инфузия силденафила [16, 80] уменьшали выраженность легочной артериальной гипертензии, вызванной массивной ЛЭ.

Гипоксемия и гипокания часто сочетаются у больных с ЛЭ, хотя в большинстве случаев они выражены умеренно. Открытое овальное окно может ухудшать гипоксемию из-за шунтирования крови справа налево, когда давление в правом предсердии выше, чем в левом [20, 45]. Гипоксемия обычно корректируется ингаляцией кислорода через носовые катетеры, и механическая вентиляция легких требуется относительно редко. Потребление кислорода следует минимизировать путем устранения лихорадки и психоэмоционального возбуждения и при необходимости — назначения механической вентиляции легких, если работа дыхательных мышц чрезмерна. Когда показана механическая вентиляция, необходимо стремиться ограничить ее неблагоприятные гемодинамические эффекты. В частности, положительное внутригрудное давление может уменьшать венозный возврат и усугублять правожелудочковую недостаточность у больных с массивной ЛЭ. Поэтому положительное давление на выдохе нужно использовать с осторожностью.

Заключение: больным с вероятной или подтвержденной ЛЭ, сопровождающейся шоком или артериальной гипотензией, необходимо обеспечить поддержку гемодинамики и дыхания.

Тромболизис

Рандомизированные исследования [11, 25, 53, 54, 56, 87, 88, 90] показали, что тромболитическая терапия способствует быстрому устранению обструкции ЛА и оказывает положительный гемодинамический эффект. В небольшом исследова-

нии наблюдалось увеличение сердечного индекса на 80 % и уменьшение давления в ЛА на 40 % через 72 ч после лечения стрептокиназой [89]. Во втором Итальянском многоцентровом исследовании активатора плазминогена проведение ангиопульмонографии в динамике показало, что через 2 ч после окончания внутривенной инфузии 100 мг рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (РТАП, или альтеплаза) отмечалось уменьшение сосудистой обструкции ЛА на 12 %, в то время, как у пациентов, получавших гепарин, никаких изменений не наблюдалось [11]. Эффект РТАП ассоциировался с уменьшением на 30 % среднего давления в ЛА и увеличением на 15 % сердечного индекса. Одно из наибольших исследований эффективности тромболизиса продемонстрировало значительное уменьшение конечнодиастолического размера ПЖ на ЭхоКГ через 3 ч после лечения РТАП [25].

Сравнение различных тромболитических средств в Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (USPET) показало одинаковую эффективность урокиназы и стрептокиназы, вводимых в течение 12–24 ч [93]. В недавних рандомизированных исследованиях [26, 61] введение 100 мг РТАП в течение более 2 ч оказывало более быстрый ангиографический и гемодинамический эффекты по сравнению с урокиназой, вводимой в течение 12 или 24 ч в дозе 4400 МЕ/(кг·ч), хотя к концу инфузии урокиназы результаты не отличались. Аналогичным образом 2-часовая инфузия РТАП оказалась столь же эффективной, как 2-часовая инфузия стрептокиназы в дозе 1 200 000 МЕ [57, 58]. Инфузия РТАП непосредственно в ЛА (в сниженной дозировке) не показала преимуществ над системным тромболизисом [94]. Такого пути введения необходимо избегать, так как он сопряжен с увеличением риска кровотечения в месте пункции.

Режимы тромболизиса стрептокиназой, урокиназой и РТАП продемонстрированы в табл. 1. Удовлетворительные гемодинамические результаты также были получены при использовании двойного болюса ретеплазы по 10 мг с интервалом 30 мин [86]. Предварительные данные неконтролируемых исследований подтверждают эффективность и безопасность тенектеплазы при острой ЛЭ [42]. При использовании стрептокиназы или урокиназы не следует параллельно вводить гепарин, но это необходимо делать при тромболизисе альтеплазой.

Т а б л и ц а 1

Рекомендуемые режимы проведения тромболизиса при ЛЭ

Стрептокиназа	Начальная доза — 250 000 ЕД в течение 30 мин, в дальнейшем — 100 000 ЕД в 1 час в течение 12–24 ч. Ускоренный режим — 1,5 млн ЕД в течение более 2 ч
Урокиназа	Начальная доза — 4400 ЕД/кг в течение 10 мин, в дальнейшем — 4400 ЕД/кг в 1 ч в течение 12–24 ч
РТАП	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг)

У пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу эпизода острой ЛЭ, которому предшествуют длительная одышка и высокая легочная артериальная гипертензия, вероятно, имеется хроническая тромбоэмболическая легочная артериальная гипертензия (ХТЭЛАГ). Этим пациентам не показана эмболектомия, так как они нуждаются в легочной эндартерэктомии, которую должны выполнять в специализированных центрах.

Заключение: легочная эмболектомия — ценный метод лечения больных с ЛЭ высокого риска, которым абсолютно противопоказан тромболитис или его проведение не дало эффекта.

Перкутанная катетерная эмболектомия и фрагментация

Перкутанные технологии открытия частично окклюзированных легочного ствола или главных ветвей ЛА могут быть жизнеспасующими при некоторых критических ситуациях ЛЭ высокого риска. Хотя доступные данные ограничены отдельными наблюдениями, такие процедуры могут быть выполнены как альтернатива тромболитису, когда есть абсолютные противопоказания к последнему, или после него, в случаях неэффективности, когда тромболитис не улучшил гемодинамических показателей, либо же как альтернатива операции при недоступности искусственного кровообращения.

Катетер Гринфилда для аспирации эмболов, предложенный в 1969 г. [27], является единственным инструментом, одобренным FDA. Фрагментацию и дисперсию, используемые в кардиальных зондах [5] или специальных катетерах для ЛА с ротационными устройствами, выполняют с конца 1980-х годов, но ее результаты никогда не оценивали в клинических исследованиях.

Введение некоторых подобных устройств может быть технически сложным, особенно при окклюзии правой главной ветви ЛА. Катетерные технологии необходимо использовать только в главных артериях, так как в более мелких ветвях это сопряжено с риском перфорации [92].

Успешная фрагментация тромба может оказывать выраженный положительный гемодинамический эффект. Процедуру необходимо заканчи-

вать, как только улучшается гемодинамика, независимо от ангиографического результата, поскольку даже видимо скромный ангиографический результат может сопровождаться значительным увеличением легочного кровотока.

Заключение: катетерную эмболектомия или фрагментацию тромбов в проксимальных сегментах ЛА можно рассматривать как альтернативу хирургическому лечению пациентов с ЛЭ высокого риска, когда есть абсолютные противопоказания к проведению тромболитиса или он оказался неэффективным.

Начальная антикоагулянтная терапия

Лечение антикоагулянтами играет центральную роль в ведении больных с ЛЭ. Клиническая эффективность неотложной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином (НФГ) больных ЛЭ была доказана в крупном исследовании, выполненном в 1960-х [3]. Ее целью является предотвращение смерти и рецидивов ЛЭ при приемлемой частоте геморрагических осложнений.

Быстрая антикоагуляция может быть достигнута только с помощью внутривенной инфузии НФГ, подкожного введения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса [7]. В связи с высокой летальностью нелеченых пациентов, терапию антикоагулянтами необходимо начинать у больных с подозрением на ЛЭ, не дожидаясь подтверждения диагноза.

Лечение парентеральными антикоагулянтами обычно продолжают с помощью пероральных антагонистов витамина К. Целесообразность начала лечения с гепарина в дополнение к непрямому антикоагулянтам была подтверждена в рандомизированном контролируемом исследовании, которое показало втрое большую частоту рецидивов ЛЭ в группе больных, получавших только антагонисты витамина К [6]. Лечение НФГ необходимо начинать с внутривенного болюса в дозе 80 ЕД/кг с дальнейшей инфузией со скоростью 18 ЕД/(кг·ч) [73] и последующей коррекцией дозы с учетом активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (табл. 2). АЧТВ необходимо измерять через 4–6 ч после введения болюса, а затем через 3 ч

Т а б л и ц а 2

Коррекция дозы внутривенного НФГ по данным АЧТВ

АЧТВ	Изменение дозы
< 35 с (удлинение менее чем в 1,2 раза)	80 ЕД/кг в виде болюса; увеличение скорости инфузии на 4 ЕД/(кг·ч)
35–45 с (удлинение в 1,2–1,5 раза)	40 ЕД/кг в виде болюса; увеличение скорости инфузии на 2 ЕД/(кг·ч)
46–70 с (удлинение в 1,5–2,3 раза)	Без изменений
71–90 с (удлинение в 2,3–3,0 раза)	Уменьшение скорости инфузии на 2 ЕД/(кг·ч)
> 90 с (удлинение более чем в 3,0 раза)	Прекратить инфузию на 1 ч, затем уменьшить скорость инфузии на 3 ЕД/(кг·ч)

после каждого изменения дозы или 1 раз в сутки при достижении целевой терапевтической дозы.

Больным с почечной недостаточностью НМГ необходимо назначать с осторожностью, и в таких случаях доза должна быть скорректирована в зависимости от уровня антифактора Ха. Внутривенный НФГ — препарат выбора для начальной антикоагуляции у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), так как он не элиминируется почками, а также при высоком риске кровотечений, ибо его антикоагулянтный эффект может быть быстро нивелирован. Во всех других случаях острой ЛЭ НФГ можно заменить НМГ, который вводят подкожно в дозах с учетом массы тела, без лабораторного контроля.

Сравнению эффективности и безопасности подкожного НМГ с НФГ были посвящены несколько исследований. В метаанализ наиболее крупных из них вошли 1951 больной с симптоматичной ЛЭ невысокого риска и бессимптомной ЛЭ в сочетании с симптоматичным тромбозом глубоких вен (ТГВ) [72]. К концу лечения (5–14 сут) НМГ имел, как минимум, такую же эффективность, как и НФГ, в снижении частоты повторных эпизодов венозной тромбэмболии (ВТЭ) (относительный риск 0,63; доверительный интервал 0,33–1,18) и такую же безопасность относительно риска тяжелых кровотечений (относительный риск 0,67; доверительный интервал 0,36–1,27). Общая летальность в двух группах больных была также одинаковой.

В табл. 3 представлены НМГ, использование которых одобрено для лечения острой ЛЭ. Другие НМГ, разрешенные для лечения ТГВ, также иногда используют при ЛЭ. НМГ не рекомендуют для лечения ЛЭ высокого риска с нестабильной гемодинамикой, так как такие пациенты были исключены из рандомизированных исследований с оценкой эффективности и безопасности этих лекарственных средств при ЛЭ. Активность антифактора Ха у пациентов, получающих НМГ,

обычно не нужно измерять, однако это необходимо делать у больных с выраженной почечной недостаточностью и при беременности. Обычно уровни антифактора Ха измеряют через 4 ч после утренней инъекции, когда он максимальный. При двукратном введении НМГ целевой уровень антифактора Ха составляет 0,6–1,0 Ед/мл, а при однократном — 1,0–2,0 Ед/мл [76].

Из-за риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении во время лечения НФГ или НМГ необходимо контролировать количество тромбоцитов.

Селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукс, который вводят подкожно без лабораторного контроля, является ценной альтернативой НМГ. Его период полужизни составляет 15–20 ч, поэтому вводят подкожно раз в 1 сут (см. табл. 3). Открытое исследование, включившее 2213 больных с острой ЛЭ, которым не была показана тромболитическая терапия, продемонстрировало отсутствие существенных различий частоты повторных эпизодов ВТЭ и тяжелых кровотечений у больных, получавших фондапаринукс и внутривенную инфузию НФГ (соответственно 3,8 против 5,0 % и 1,3 против 1,1 % к 3 мес) [8]. Ввиду отсутствия случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении при применении фондапаринукса контроль количества тромбоцитов в ходе лечения не нужен. Фондапаринукс противопоказан при выраженной почечной недостаточности с клиренсом креатинина меньше 20 мл/мин.

Антикоагулянтную терапию с использованием НФГ, НМГ или фондапаринукса следует продолжать в течение, как минимум, 5 сут. Два рандомизированных клинических исследования у больных с проксимальным ТГВ показали одинаковую эффективность терапии НФГ в течение 5–7 и 10–14 сут при условии перехода на непрямые антикоагулянты и их длительного приема [23, 32]. Антагонисты витамина К необходимо назначать как можно раньше и предпочтительно — в тот же день, что и прямые антикоагулянты. Парентеральные антикоагулянты необходимо отменять, когда международное нормализованное отношение (МНО) достигает величины 2,0–3,0 в течение, как минимум, 2 суток подряд. Если используют варфарин, лучше начинать лечение с дозы 5 или 7,5 мг, чем с более высоких. Два исследования, выполненные у пациентов, показали, что начальная доза варфарина, равная 5 мг, ассоциировалась с меньшей частотой чрезмерной антикоагуляции по сравнению с дозой 10 мг. Эти данные свидетельствуют, что у более молодых больных (например до 60 лет) без других серьезных заболеваний варфарин можно использовать в начальной дозе 10 мг, а у более пожилых пациентов лечение лучше начинать с дозы 5 мг. Последующие дозы должны быть скорректированы так, чтобы МНО поддерживалось на уровне около 2,5 (в пределах 2,0–3,0).

Т а б л и ц а 3
Режимы подкожного введения НМГ и фондапаринукса, одобренные для лечения ЛЭ

Препарат	Доза	Интервал введения
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг*	Каждые 12 ч 1 раз/сут *
Тинзапарин	175 ЕД/кг	1 раз/сут
Фондапаринукс	5 мг при массе тела < 50 кг, 7,5 мг при массе тела 50–100 кг 10 мг при массе тела > 100 кг	1 раз/сут

При раке одобрен дальтепарин для длительного лечения симптоматичной ВТЭ (проксимальный ТГВ и/или ЛЭ) в начальной дозе 200 ЕД/кг 1 раз/сут (см. инструкцию для деталей).

* Для стационарного лечения ЛЭ в США и в некоторых, но не во всех, странах Европы.

Эффективность иммобилизации больных с ЛЭ не доказана. Большинство подобных исследований касается больных с ТГВ. У этих пациентов исследования показали одинаковую частоту новых эпизодов ЛЭ, по данным повторного сканирования легких, при раннем расширении двигательного режима с компрессией ноги по сравнению с иммобилизацией [37, 69, 91]. Недавний Кохрановский обзор показал, что ношение чулок заметно снижает частоту развития посттромбофлебитического синдрома у больных с проксимальным ТГВ через 2 года после события (относительный риск 0,3; доверительный интервал 0,2–0,5) [43].

Рандомизированных исследований результатов амбулаторного и стационарного лечения больных с ЛЭ нет. Возможно, что отдельные пациенты с ЛЭ низкого риска могут успешно лечиться амбулаторно.

Быстродействующие пероральные антикоагулянты могли бы заменить парентеральные препараты для начального лечения ВТЭ. В настоящее время изучается клиническая эффективность ряда новых пероральных антикоагулянтов (ингибиторы Ха и Па), не требующих лабораторного контроля.

Заключение: больным с подтвержденной ЛЭ и высокой или промежуточной вероятностью ЛЭ, по данным клинической оценки, безотлагательно необходимо назначать антикоагулянтную терапию НФГ (внутривенно), НМГ или фондапаринуксом (подкожно). За исключением пациентов с высоким риском кровотечения и тяжелой почечной недостаточностью. У них для начального лечения предпочтение следует отдавать НМГ или фондапаринуксу.

Терапевтические стратегии

ЛЭ высокого риска

ЛЭ, которая сопровождается шоком или артериальной гипотензией (раньше называли «массивной» ЛЭ), сопряжена с высоким риском смерти в стационаре, особенно в первые несколько часов после поступления [81]. Внутривенный НФГ должен быть препаратом выбора для начальной антикоагулянтной терапии у этих пациентов, так как эффективность НМГ и фондапаринукса у них не изучена. Оценке сравнительной эффективности тромболитика стрептокиназой и гепарина при ЛЭ высокого риска было посвящено только одно небольшое рандомизированное исследование [35]. Метаанализ 5 исследований, которые включали пациентов с ЛЭ высокого риска, показал существенное (на 55 %) снижение суммарной частоты смерти и рецидива ЛЭ после тромболитика и отчетливую, однако недостоверную, тенденцию к уменьшению частоты каждой из этих конечных точек [95]. Поэтому у пациентов с ЛЭ высокого риска, если нет абсолютных противопоказаний, необходимо проводить тромбо-

лизис. Данные неконтролируемых исследований свидетельствуют, что тромболитик может быть безопасной и эффективной альтернативой хирургическим вмешательствам у больных с ЛЭ со свободными тромбами в правых отделах сердца [10, 75].

У пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболитису и в случаях, когда тромболитик не улучшил гемодинамики, методом выбора является хирургическая эмболектомия. При невозможности ее неотложного проведения можно выполнить катетерную эмболектомия или фрагментацию тромбов, однако безопасность и эффективность данных методов не доказана.

ЛЭ невысокого риска

Ближайший прогноз у пациентов с нормальным АД и ЛЭ невысокого риска в общем благоприятный. Для большинства таких случаев, в отсутствие выраженной почечной дисфункции, лечением выбора являются НМГ или фондапаринукс, вводимые подкожно в дозах, которые определяются массой тела, без лабораторного контроля. Метаанализ данных 6 исследований не показал преимуществ тромболитической терапии в этой группе пациентов [95].

Пациенты с ЛЭ промежуточного риска — это гемодинамически стабильные больные с признаками дисфункции ПЖ и/или повреждения миокарда. Недавнее исследование рандомизировало 256 таких больных, не имевших относительных противопоказаний к тромболитису, на 2 группы, в которых проводили лечение гепарином и РТАП [44]. Частота первичной комбинированной конечной точки (смерть в стационаре или клиническое ухудшение, требовавшее изменения лечения) была существенно меньшей в группе проведения тромболитика, по сравнению с группой, в которой назначали гепарин, за счет меньшей потребности в неотложном тромболитисе при одинаковой госпитальной летальности. Это позволяет рекомендовать тромболитис избранным больным с ЛЭ промежуточного риска, особенно без повышенного риска кровотечения. Окончательный ответ на этот вопрос даст недавно начатое крупное многоцентровое исследование.

Пациенты с ЛЭ низкого риска могут быть рано выписаны домой при условии обеспечения тщательного амбулаторного наблюдения и лечения антикоагулянтами.

Рекомендации по неотложному лечению больных ЛЭ резюмированы в табл. 4.

Длительная антикоагулянтная терапия и вторичная профилактика

Длительное антикоагулянтное лечение больных с ЛЭ направлено на предотвращение фатальных и нефатальных повторных эпизодов ВТЭ. У боль-

Т а б л и ц а 4

Рекомендации по неотложному лечению больных ЛЭ

Рекомендации	Класс	Уровень
ЛЭ высокого риска		
Антикоагулянтная терапия НФГ должна быть начата безотлагательно	I	A
В целях предотвращения прогрессирования недостаточности ПЖ и смерти необходимо устранить системную артериальную гипотензию с помощью вазопрессорных препаратов	I	C
У пациентов с ЛЭ, низким сердечным выбросом и нормальным АД могут быть использованы добутамин и допамин	IIa	B
Активная инфузионная терапия не рекомендуется	III	B
Пациентам с гипоксемией следует назначить кислород	I	C
Пациентам с кардиогенным шоком и/или стойкой артериальной гипотензией следует провести тромболитическую терапию	I	A
Пациентам с ЛЭ высокого риска при абсолютных противопоказаниях к тромболитису или его неэффективности рекомендуют хирургическую эмболектомию	I	C
Катетерная тромбэктомия или фрагментация тромбов при их проксимальном расположении в ЛА могут рассматриваться как альтернатива эмболектомии	IIb	C
ЛЭ невысокого риска		
Пациентам с высокой или промежуточной клинической вероятностью ЛЭ следует безотлагательно начать антикоагулянтную терапию и продолжать ее одновременно с диагностическим поиском	I	C
Для начального лечения большинства пациентов с ЛЭ невысокого риска рекомендуют НМГ или фондапаринукс	I	A
Пациентам с высоким риском кровотечений или с тяжелой почечной недостаточностью для начального лечения рекомендуют НФГ в дозах, обеспечивающих удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза от нормы	I	C
Лечение НФГ, НМГ или фондапаринуксом должно продолжаться как минимум 5 сут с переходом на монотерапию антагонистами витамина К только в случае удержания целевого уровня МНО на протяжении 2 сут	I	A
Рутинное проведение тромболитиса у пациентов с ЛЭ невысокого риска не рекомендуется, но может использоваться у отдельных пациентов с ЛЭ промежуточного риска	IIb	B
Тромболитическая терапия не должна использоваться у пациентов с ЛЭ низкого риска	III	B

шинства пациентов используют антагонисты витамина К в дозах, поддерживающих целевое МНО около 2,5 (от 2,0 до 3,0). НМГ могут быть эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К у больных раком [38, 51].

Большинство исследований, посвященных длительной антикоагулянтной терапии ВТЭ, включали больных с ТГВ, и только в одно исследование вошли исключительно больные с ЛЭ [1]. Однако их результаты очень сходны, главная разница состоит в том, что повторные эпизоды ЛЭ в 3 раза чаще встречаются после первоначальной ЛЭ, чем после первоначального ТГВ [66].

Необходимость в длительном лечении антикоагулянтами при ВТЭ доказана в различных рандомизированных исследованиях. Одно из них показало, что у 20 % пациентов с симптоматичным тромбозом вен голени, не получающих антикоагулянты, отличаются симптомы распространения тромбоза и/или его рецидив [47]. Другое исследование доказало неэффективность нефракционированного гепарина в низких дозах как альтернативы антаго-

нистов витамина К после проксимального ТГВ [31]. Последующие исследования показали, что уменьшение продолжительности лечения до 4–6 нед приводит к увеличению частоты рецидива по сравнению с лечением в течение 3–6 мес [67, 78].

Эффективность различной продолжительности антикоагулянтной терапии оценивали в ряде клинических исследований. Главными выводами этих исследований являются: 1) продолжительность антикоагулянтной терапии не должна ограничиваться 4–6 нед даже у больных с неспровоцированной ВТЭ; 2) 3-месячная продолжительность антикоагулянтной терапии имеет такой же риск рецидива как и 6- или 12-месячная; 3) неограниченная длительность лечения уменьшает риск рецидива ВТЭ на 90 %, но это преимущество частично нейтрализуется из-за риска тяжелых кровотечений [17, 77–79]. В целом антагонисты витамина К чрезвычайно эффективны в предотвращении рецидива ВТЭ во время лечения, но не исключают риск рецидива после его прекращения. Поэтому продолжительность лечения антикоагулянтами

нужно определять индивидуально, в зависимости от соотношения риска рецидива после прекращения лечения и риска геморрагических осложнений. Дополнительным фактором может являться неудобство лечения из-за необходимости в регулярном лабораторном контроле.

Активный рак — наиболее значимый из всех факторов риска рецидива ВТЭ, частота которого составляет около 20 % в течение 12 мес после первого эпизода [33, 36]. Поэтому у таких пациентов целесообразно продолжать лечение антикоагулянтами неограниченно долго. В рандомизированном исследовании больных с ТГВ и раком НМГ дальтепарин, назначавшийся в дозе 200 ЕД/кг/сут в течение 4–6 нед, затем в дозе, равной 75 % от начальной, 1 раз в сутки до 6 мес, был эффективнее в предотвращении рецидива ВТЭ, чем варфарин [50]. Поэтому больным ВТЭ и раком рекомендуют как минимум 6-месячное лечение НМГ с последующим продолжением его НМГ или антагонистами витамина К до тех пор, пока болезнь находится в активной фазе.

У пациентов, не больных раком, риск рецидива ВТЭ после прекращения лечения зависит от особенностей первого эпизода ВТЭ. Для больных с обратимыми факторами риска его частота составляет приблизительно 2,5 % в год по сравнению с 4,5 % у больных с идиопатической (неспровоцированной) ЛЭ [1]. Сходные результаты получены в других проспективных исследованиях пациентов с ТГВ [78]. Обратимые факторы риска ВТЭ включают хирургическое вмешательство, травму, терапевтические заболевания, терапию эстрогенами и беременность. У больных с ЛЭ, связанной с проходящими (обратимыми) факторами риска, лечение антагонистами витамина К нужно продолжать не менее 3 мес, с возможным исключением больных с дистальным ТГВ, связанным с обратимыми факторами риска. При условии устранения фактора риска лечение более 3 мес обычно не рекомендуют.

Стратификация риска пациентов с неспровоцированной ЛЭ сложнее и точно не определена. Следующие факторы риска могут помочь идентифицировать пациентов с высоким отдаленным риском (относительный риск 1,5–2,0) рецидива ВТЭ: 1) один или больше предыдущих эпизодов ВТЭ; 2) антифосфолипидный синдром; 3) наследственная тромбофилия; 4) мужской пол; 5) остаточный тромбоз в проксимальных венах. Дополнительный фактор риска для рецидива ВТЭ у больных с ЛЭ — сохранение дисфункции ПЖ на момент выписки, по данным ЭхоКГ [28]. С другой стороны, отрицательный результат определения D-димера через 1 мес после синдрома отмены антагонистов витамина К указывает на низкий риск рецидива ВТЭ (относительный риск 0,4) [68].

Больные с волчаночным антикоагулянтом, подтвержденным дефицитом белков С или S, и больные, гомозиготные по фактору V Лейдена или по

мутации молекулы протромбина G20210A, могут быть кандидатами для неопределенно длительного лечения антикоагулянтами после первого эпизода неспровоцированной ВТЭ.

Кроме оценки риска рецидива, при определении продолжительности лечения необходимо учитывать риск тяжелых кровотечений. К факторам их риска во время терапии антикоагулянтами относятся: 1) пожилой возраст, особенно старше 75 лет; 2) предшествующее желудочно-кишечное кровотечение, особенно, не связанное с обратимой причиной; 3) предшествующий некардиоэмболический инсульт; хроническое заболевание почек или печени; 4) сопутствующая антитромбоцитарная терапия (ее необходимо по возможности избегать); 5) другое тяжелое острое или хроническое заболевание; 6) плохой лабораторный контроль за антикоагулянтной терапией.

Исходя из описанного выше, больные с неспровоцированной ЛЭ должны принимать антагонисты витамина К в течение как минимум 3 мес. Затем у всех пациентов необходимо сопоставить риск и предполагаемую эффективность длительной терапии. Неопределенно длительная терапия антикоагулянтами рекомендуется пациентам с первым неспровоцированным эпизодом проксимального ТГВ или ЛЭ и низким риском кровотечения, когда это соответствует предпочтению пациента. Неопределенно длительное лечение рекомендуют большинству пациентов со вторым эпизодом неспровоцированного ТГВ или ЛЭ.

Показана эффективность и безопасность длительного лечения меньшими, чем общепринятые, дозами антагонистов витамина К у больных с идиопатической ВТЭ по сравнению с плацебо [74], но такое лечение было менее эффективно и не более безопасно, чем антикоагулянтная терапия общепринятой интенсивности [40]. Этот подход не должен использоваться повседневно, но возможен в отдельных случаях.

Эффективность лечения антикоагулянтами различной продолжительности в предотвращении развития ХТЭЛАГ не установлена.

Перспективными средствами для длительной терапии больных ЛЭ являются пероральные антикоагулянты, которые не требуют лабораторного контроля и регулирования дозы. Сейчас с этой целью оценивают эффективность, как минимум, двух видов таких препаратов — селективных ингибитора тромбина дабигатрана и ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана.

Рекомендации по длительной антикоагулянтной терапии больных, перенесших ЛЭ, резюмированы в табл. 5.

Венозные фильтры

Венозные фильтры стали доступными в конце 1960-х годов, и их перкутанная имплантация ста-

Т а б л и ц а 5

Рекомендации по длительной антикоагулянтной терапии больных, перенесших ЛЭ

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с ЛЭ, связанной с транзиторными факторами риска, лечение антагонистами витамина К рекомендуют продолжать 3 мес	I	A
Пациентам с ЛЭ без видимых факторов риска лечение антагонистами витамина К рекомендуют продолжать в течение как минимум 3 мес	I	A
У пациентов с первым эпизодом ЛЭ без видимых факторов риска и низким риском кровотечений, у которых достигнута стабильная антикоагуляция, может быть целесообразна длительная пероральная антикоагулянтная терапия	IIb	B
Пациентам со вторым эпизодом ЛЭ без видимых факторов риска рекомендуют длительную антикоагулянтную терапию	I	A
У пациентов, которые получают длительную антикоагулянтную терапию, время от времени необходимо повторно оценивать соотношение риск/польза от ее продолжения	I	C
Пациентам с ЛЭ и большим раком в первые 3–6 мес целесообразно проводить антикоагулянтную терапию НМГ, после этого антикоагулянтную терапию следует продолжать неопределенно долго или до тех пор, пока сохраняется рак, с использованием антагонистов витамина К или НМГ	IIa I	B C
У пациентов с ЛЭ, получающих антагонисты витамина К, целевое МНО составляет 2,5 (от 2,0 до 3,0) независимо от продолжительности лечения	I	A

ла возможной почти 30 лет тому назад. Фильтры обычно размещают в инфраренальной части НПВ. Если тромб идентифицируется в НПВ ниже почечных вен, можно использовать более высокое размещение.

Постоянный фильтр в НПВ может обеспечить пожизненную защиту от ЛЭ, что, однако, сопряжено с риском поздних осложнений, включая рецидив ТГВ и развитие посттромботического синдрома.

Ранние осложнения имплантации фильтров в НПВ, в том числе тромбоз в месте постановки, встречаются у 10 % пациентов. Поздние осложнения развиваются гораздо чаще и включают рецидив ТГВ приблизительно у 20 % пациентов и посттромботический синдром — у 40 %. Оклюзия НПВ к концу 5-го года возникает приблизительно у 22 % пациентов, а по истечении 9 лет — у 33 %, несмотря на антикоагулянтную терапию [19, 21, 22]. Разработаны модификации фильтров НПВ, предназначенные для извлечения через 2 нед. Однако доступные данные указывают, что такие временные устройства часто оставляют *in situ* в течение более длительного периода времени, что сопряжено с развитием поздних осложнений, включающих миграцию и тромбоз устройства, примерно у 10 % [39]. В одном рандомизированном исследовании 400 больных ТГВ (с или без ЛЭ) получали либо одну антикоагулянтную терапию, либо такую терапию в комбинации с постановкой фильтра в НПВ. На протяжении первых 12 сут частота ЛЭ составила во второй группе 1,1 %, а в первой — 4,8 % ($p = 0,03$). Однако в течение 2 лет различие стало несущественным. При отсутствии различий в общей летальности в течение 12 сут (по 2,5 % в каждой группе) причиной 4 из 5 смертей от ЛЭ в группе без фильтра была ЛЭ, тогда как в группе больных с импланти-

рованным фильтром ни одна из 5 смертей не была вызвана ЛЭ [14]. В целом, это исследование, дополненное результатами 8-летнего наблюдения [19], показало, что имплантация кава-фильтра сопряжена с уменьшением риска рецидивов ЛЭ «ценой» увеличения риска повторного ТГВ при отсутствии существенного влияния на выживание пациентов.

В настоящее время рутинное использование венозных фильтров у пациентов с ВТЭ не рекомендовано. Их можно применять у больных с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии и высоким риском рецидива ВТЭ, в том числе в ранний послеоперационный период после нейрохирургических или общехирургических вмешательств или у беременных, у которых развился обширный тромбоз за считанные недели до родов. Как только становится безопасным использовать антикоагулянты, временные фильтры необходимо удалять. Однако нет данных проспективных рандомизированных исследований для определения оптимальной продолжительности использования фильтров НПВ.

Нет никаких данных, чтобы поддержать рутинное использование венозных фильтров у больных с флотирующими тромбами в проксимальных сегментах глубоких вен, а также перед планируемым тромболизисом.

Особые состояния**Беременность**

ЛЭ — лидирующая причина материнской смертности, связанной с беременностью, в развитых странах [83]. Риск ЛЭ выше в послеродовой пери-

од, особенно после кесарева сечения. ЛЭ при беременности не имеет клинических особенностей.

Все методы диагностики, в том числе компьютерная томография, можно использовать без существенного риска для плода. При подтвержденной ЛЭ рекомендуют НМГ. Антагонисты витамина К не назначают в течение первого и третьего триместров и с осторожностью могут быть использованы во второй триместр беременности. Лечение антикоагулянтами необходимо продолжать как минимум 3 мес после родоразрешения.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Это потенциально серьезное осложнение при терапии гепарином. Иммуноопосредованный вид гепарин-индуцированной тромбоцитопении обозначают II типом, чтобы отличать его от других неиммуноопосредованных и более благоприятных форм. II тип гепарин-индуцированной тромбоцитопении обусловлен иммуноглобулином G, направленным против комплекса тромбоцитарный фактор 4 – гепарин. Он обычно развивается между 5-ми и 14-ми сутками начала гепаринотерапии или в случаях повторного воздействия – раньше. Как это ни парадоксально, несмотря на значительное уменьшение количества тромбоцитов, больные с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией имеют высокий риск венозных и артериальных тромбоэмболий.

На частоту гепарин-индуцированной тромбоцитопении могут влиять несколько факторов: тип гепарина (НФГ > НМГ > фондапаринукс); тип пациента (хирургический > терапевтический) и пол (женский > мужской). Частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении составляет от 1 до 3 % у пациентов, получавших НФГ, и около 1 % – у получавших НМГ. Однако недавний метаанализ не показал более низкую частоту гепарин-индуцированной тромбоцитопении у больных с ВТЭ, леченных НМГ, по сравнению с НФГ [64].

Гепарин-индуцированную тромбоцитопению II типа необходимо подозревать у всех больных с предыдущим нормальным количеством тромбоцитов, у которых в динамике оно снижается не менее, чем на $100\,000/\text{мм}^3$ или не менее, чем на 50 % от первоначального. Диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа устанавливают после исключения других возможных причин тромбоцитопении и по результатам специфических иммунологических исследований [4].

Если есть клиническое подозрение на гепарин-индуцированную тромбоцитопению II типа, необходимо прекратить введение гепарина, заменив его при показаниях для продолжения антикоагулянтной терапии на прямые ингибиторы тромбина. Они же являются эффективными средствами для лечения осложнений гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Изолированная пероральная антикоагулянтная терапия в острую фазу гепарин-ин-

дуцированной тромбоцитопении противопоказана, но ее можно использовать в более поздние сроки для профилактики повторных тромбоэмболий.

При назначении фондапаринукса случаи гепарин-индуцированной тромбоцитопении не описаны.

Хроническая тромбоэмболическая легочная артериальная гипертензия

ХТЭЛАГ – относительно редкое осложнение ЛЭ. У пациентов с ХТЭЛАГ через месяцы-годы после ЛЭ ее материал замещается фиброзной тканью, которая инкорпорируется в интиму и медиальную оболочку ЛА. Этот материал может распространяться до сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА. Может наблюдаться частичная реканализация или тотальная окклюзия пораженных легочных сосудов.

Хроническая обструкция легочной сосудистой сети сопровождается прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, в конечном счете приводя к правожелудочковой недостаточности. Начальный этап заболевания часто бессимптомный, но в дальнейшем развиваются прогрессирующая одышка и гипоксемия. На позднем этапе болезни пациенты могут иметь все признаки выраженной правожелудочковой недостаточности. ХТЭЛАГ необходимо подозревать у каждого больного с легочной артериальной гипертензией. Диагностика основывается на ЭхоКГ, перфузионной сцинтиграфии, компьютерной томографии, катетеризации правых отделов сердца и ангиографии легких. Медикаментозная терапия направлена на лечение правожелудочковой сердечной недостаточности и снижение легочного сосудистого сопротивления. Предварительные данные показали некоторое гемодинамическое и/или функциональное улучшение при использовании аналогов простаглицлина, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Однако эффективность любой медикаментозной терапии ограничивается морфологическим субстратом обструкции ЛА. Поэтому потенциальные будущие кандидаты для хронического медикаментозного лечения при ХТЭЛАГ – это неоперабельные пациенты и пациенты, у которых хирургическое вмешательство оказалось неэффективным.

Легочная тромбэндартерэктомия (эндартерэктомия) была впервые выполнена в 1957 г., и с того времени стала относительно распространенным методом лечения ХТЭЛАГ. Показания определены в рекомендациях Американского колледжа торакальных врачей [18] и включают: 1) наличие симптомов сердечной недостаточности III или IV функционального класса NYHA; 2) дооперационное легочное сосудистое сопротивление более $300 \text{ дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$; 3) доступные для извлечения тромбы в главных, долевым или сегментарных ЛА; 4) отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Хирургическое удаление сдавливающего материала требует проведения истинной эндартерэктомии в противоположность простой эмболэктомии. Поэтому операцию выполняют с использованием искусственного кровообращения с глубокой гипотермией и полной остановкой сердца для обеспечения хорошей визуализации.

Послеоперационная летальность связана с тяжестью заболевания и составляет 4 % у больных с дооперационным легочным сосудистым сопротив-

лением менее чем $900 \text{ дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$ и 20 % — при легочном сосудистом сопротивлении выше $1200 \text{ дин} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$. Функциональные результаты успешной легочной тромбэндартерэктомии превосходны и обычно стойко сохраняются длительное время при 3-летней выживаемости около 80 %. Хотя недавние данные показали, что частота ХТЭЛАГ по истечении 2 лет после симптоматичной ЛЭ составляет 3,8 %, рутинный скрининг выживших больных с ЛЭ для выявления ХТЭЛАГ не рекомендуется.

Підготували Е.Н. Амосова, Е.А. Гонза

Литература

- Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*— 2003.— 139.— P. 19–25.
- Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolism: a contemporary approach // *Circulation.*— 2002.— 105.— P. 1416–1419.
- Barrit D.W., Jordan S.C. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study // *Lancet.*— 1960.— 1.— P. 1309–1312.
- Bauer T.L., Arepally G., Konkle B.A. et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery // *Circulation.*— 1997.— 95.— P. 1242–1246.
- Brady A.J., Crake T., Oakley C.M. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus // *Lancet.*— 1991.— 338.— P. 1186–1189.
- Brandjes D.P., Heijboer H., Buller H.R. et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— 327.— P. 1485–1489.
- Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.*— 2004.— 126 (suppl. 3).— P. 401S–428S.
- Buller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— 349.— P. 1695–1702.
- Capellier G., Jacques T., Balvay P. et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism // *Intensive Care Med.*— 1997.— 23.— P. 1089–1092.
- Chartier L., Bera J., Delomez M. et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients // *Circulation.*— 1999.— 99.— P. 2779–2783.
- Dalla-Volta S., Palla A., Santolucando A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2 // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1992.— 20.— P. 520–526.
- Daniels L.B., Parker J.A., Patel S.R. et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 1997.— 80.— P. 184–188.
- Davies M.J., Arsiwala S.S., Moore H.M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism // *Ann. Thorac. Surg.*— 1995.— 60.— P. 1801–1803.
- Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— 338.— P. 409–415.
- Delcroix M., Melot C., Lejeune P. et al. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension // *Anesthesiology.*— 1990.— 72.— P. 77–84.
- Dias-Junior C.A. The use of sildenafil in the therapy of massive pulmonary embolism // *Intensive Care Med.*— 2006.— 32.— P. 1284.
- Douketis J.D., Gu C.S., Schulman S. et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism // *Ann. Intern. Med.*— 2007.— 147.— P. 766–774.
- Doyle R.L., McCrory D., Channick R.N. et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.*— 2004.— 126 (suppl. 1).— P. 63S–71S.
- Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study // *Circulation.*— 2005.— 112.— P. 416–422.
- Estagnasie P., Djedaini K., Le Bourdelles G. et al. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism // *Chest.*— 1996.— 110.— P. 846–848.
- Failla P.J., Reed K.D., Summer W.R., Karam G.H. Inferior vena caval filters: key considerations // *Am. J. Med. Sci.*— 2005.— 330.— P. 82–87.
- Ferris E.J., McCowan T.C., Carver D.K., McFarland D.R. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients // *Radiology.*— 1993.— 188.— P. 851–856.
- Gallus A., Jackaman J., Tillett J. et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism // *Lancet.*— 1986.— 2.— P. 1293–1296.
- Ghignone M., Girling L., Prewitt R.M. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs // *Anesthesiology.*— 1984.— 60.— P. 132–135.
- Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion // *Lancet.*— 1993.— 341.— P. 507–511.
- Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism // *Lancet.*— 1988.— 2.— P. 293–298.
- Greenfield L.J., Kimmell G.O., McCurdy W.C. III. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique // *J. Surg. Res.*— 1969.— 9.— P. 347–352.
- Grifoni S., Vanni S., Magazzini S. et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— 166.— P. 2151–2156.
- Hsieh P.C., Wang S.S., Ko W.J. et al. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy // *Ann. Thorac. Surg.*— 2001.— 72.— P. 266–267.
- Huet Y., Brun-Buisson C., Lemaire F. et al. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— 135.— P. 114–117.
- Hull R., Delmore T., Genton E. et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.*— 1979.— 301.— P. 855–858.
- Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— 322.— P. 1260–1264.
- Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis // *J. Clin. Oncol.*— 2000.— 18.— P. 3078–3083.

34. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock // *Crit. Care Med.*— 1985.— 13.— P. 1009–1012.
35. Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., de Lourdes G.M. et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial // *J. Thromb. Thrombolysis.*— 1995.— 2.— P. 227–229.
36. Joung S., Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999 // *N. Z. Med. J.*— 2002.— 115.— P. 257–260.
37. Junger M., Diehm C., Storiko H. et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2006.— 22.— P. 593–602.
38. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS) // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— 22.— P. 1944–1948.
39. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Velmahos G.C. et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study // *J. Trauma.*— 2007.— 62.— P. 17–24.
40. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— 349.— P. 631–639.
41. Kerbaul F., Gariboldi V., Giorgi R. et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure // *Crit. Care Med.*— 2007.— 35.— P. 1948–1954.
42. Kline J.A., Hernandez-Nino J., Jones A.E. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department // *J. Thromb. Thrombolysis.*— 2007.— 23.— P. 101–105.
43. Kolbach D.N., Sandbrink M.W., Hamulyak K. et al. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2004 (1).— P. CD004174.
44. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— 347.— P. 1143–1150.
45. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism // *Circulation.*— 1998.— 97.— P. 1946–1951.
46. Konstantinides S., Tiede N., Geibel A. et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— 82.— P. 966–970.
47. Lagerstedt C.I., Olsson C.G., Fagher B.O. et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis // *Lancet.*— 1985.— 2.— P. 515–518.
48. Layish D.T., Tapson V.F. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism // *Chest.*— 1997.— 111.— P. 218–224.
49. Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2005.— 129.— P. 1018–1023.
50. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— 349.— P. 146–153.
51. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— 23.— P. 2123–2129.
52. Lee J.H., Chun Y.G., Lee I.C. et al. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2001.— 164.— P. 1282–1287.
53. Levine M., Hirsh J., Weitz J. et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism // *Chest.*— 1990.— 98.— P. 1473–1479.
54. Ly B., Arnesen H., Eie H., Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism // *Acta Med. Scand.*— 1978.— 203.— P. 465–470.
55. Manier G., Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— 145.— P. 130–136.
56. Marini C., Di Ricco G., Rossi G. et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial // *Respiration.*— 1988.— 54.— P. 162–173.
57. Meneveau N., Schiele F., Metz D. et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— 31.— P. 1057–1063.
58. Meneveau N., Schiele F., Vuilleminot A. et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction // *Eur. Heart J.*— 1997.— 18.— P. 1141–1148.
59. Meneveau N., Seronde M.F., Blonde M.C. et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism // *Chest.*— 2006.— 129.— P. 1043–1050.
60. Mercat A., Diehl J.L., Meyer G. et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism // *Crit. Care Med.*— 1999.— 27.— P. 540–544.
61. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1992.— 19.— P. 239–245.
62. Misawa Y., Fuse K., Yamaguchi T. et al. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism // *Perfusion.*— 2000.— 15.— P. 527–529.
63. Moreno H.Jr., Tanus-Santos J.E. Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism // *Anesth. Analg.*— 1999.— 88.— P. 1188.
64. Morris T.A., Castrejon S., Devendra G., Gamst A.C. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis // *Chest.*— 2007.— 132.— P. 1131–1139.
65. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension // *Circulation.*— 1990.— 81.— P. 1735–1743.
66. Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism // *Thromb. Haemost.*— 2002.— 88.— P. 407–414.
67. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis, pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society // *Lancet.*— 1992.— 340.— P. 873–876.
68. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 355.— P. 1780–1789.
69. Partsch H., Kaulich M., Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome // *Int. Angiol.*— 2004.— 23.— P. 206–212.
70. Pengo V., Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Ital. Heart J.*— 2005.— 6.— P. 830–833.
71. Prewitt R.M. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxic respiratory failure // *Crit. Care Med.*— 1990.— 18.— P. S61–S69.
72. Quinlan D.J., McQuillan B., Eikelboom J.W. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— 140.— P. 175–183.
73. Raschke R.A., Gollihare B., Peirce J.C. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— 156.— P. 1645–1649.
74. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— 348.— P. 1425–1434.
75. Rose P.S., Punjabi N.M., Pearce D.B. Treatment of right heart thromboemboli // *Chest.*— 2002.— 121.— P. 806–814.
76. Samama M.M., Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins // *Clin. Lab. Med.*— 1995.— 15.— P. 119–123.
77. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group // *Wien Med. Wochenschr.*— 1999.— 149.— S. 66–69.
78. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous ESC Guidelines 2313 thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— 336.— P. 393–398.
79. Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— 332.— P. 1661–1665.

80. Souza-Silva A.R., Dias-Junior C.A., Uzuelli J.A. et al. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension // *Eur. J. Pharmacol.*— 2005.— 524.— P. 126–131.
81. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy // *Chest.*— 1995.— 108.— P. 978–981.
82. Stein P.D., Hull R.D., Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of non-invasive management // *Ann. Intern. Med.*— 1994.— 121.— P. 313–317.
83. Sullivan E.A., Ford J.B., Chambers G., Slaytor E.K. Maternal mortality in Australia, 1973–1996 // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*— 2004.— 44.— P. 452–457.
84. Szold O., Khoury W., Biderman P. et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature // *Lung.*— 2006.— 184.— P. 1–5.
85. Tanus-Santos J.E., Gordo W.M., Udelsmann A. et al. Non-selective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs // *Chest.*— 2000.— 118.— P. 175–179.
86. Tebbe U., Graf A., Kamke W. et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism // *Am. Heart J.*— 1999.— 138.— P. 39–44.
87. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study // *Circulation.*— 1973.— 47 (2 Suppl. II).— P. 1–108.
88. Tibbitt D.A., Chesterman C.N. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts // *Drugs.*— 1976.— 11.— P. 161–192.
89. Tibbitt D.A., Davies J.A., Anderson J.A. et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism // *Br. Med J.*— 1974.— 1.— P. 343–347.
90. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators // *Chest.*— 1990.— 97.— P. 528–533.
91. Trujillo-Santos J., Perea-Milla E., Jimenez-Puente A. et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry // *Chest.*— 2005.— 127.— P. 1631–1636.
92. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism // *J. Vasc. Interv. Radiol.*— 2001.— 12.— P. 147–164.
93. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study // *JAMA.*— 1974.— 229.— P. 1606–1613.
94. Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism // *Circulation.*— 1988.— 77.— P. 353–360.
95. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *Circulation.*— 2004.— 110.— P. 744–749.
96. Webb S.A., Stott S., van Heerden P.V. The use of inhaled aerosolized prostacyclin (IAP) in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism // *Intensive Care Med.*— 1996.— 22.— P. 353–355.
97. Yalamanchili K., Fleisher A.G., Lehrman S.G. et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism // *Ann. Thorac. Surg.*— 2004.— 77.— P. 819–823.