

## РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЭМБОЛИЕЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2014

Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC)

Утверждено Европейским респираторным обществом (ERS)

**Авторы/члены рабочей группы:** Stavros V. Konstantinides\* (Председатель) (Германия/Греция), Adam Torbicki\* (Со-председатель) (Польша), Giancarlo Agnelli (Италия), Nicolas Danchin (Франция), David Fitzmaurice (Соединённое Королевство), Nazzareno Galiè (Италия), J. Simon R. Gibbs (Великобритания), Menno V. Huisman (Нидерланды), Marc Humbert† (Франция), Nils Kucher (Швейцария), Irene Lang (Австрия), Mareike Lankeit (Германия), John Lekakis (Греция), Christoph Maack (Германия), Eckhard Mayer (Германия), Nicolas Meneveau (Франция), Arnaud Perrier (Швейцария), Piotr Pruszczyk (Польша), Lars H. Rasmussen (Дания), Thomas H. Schindler (США), Pavel Svitol (Чехия), Anton Vonk Noordegraaf (Нидерланды), Jose Luis Zamorano (Испания), Maurizio Zompatori (Италия).

**Комитет ESC по подготовке практических рекомендаций (КПР):** Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Vax (Нидерланды), Hector Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Çetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Чехия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

**Рецензенты:** Çetin Erol (координатор КПР по рецензированию) (Турция), David Jimenez (координатор рецензированию) (Испания), Walter Ageno (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Riccardo Asteggiano (Италия), Rupert Bauersachs (Германия), Cecilia Becattini (Италия), Henri Bounameaux (Швейцария), Harry R. Büller (Нидерланды), Constantinos H. Davos (Греция), Christi Deaton (Великобритания), Geert-Jan Geersing (Нидерланды), Miguel Angel Gómez Sanchez (Испания), Jeroen Hendriks (Нидерланды), Arno Hoes (Нидерланды), Mustafa Kilickap (Турция), Viatcheslav Mareev (Россия), Manuel Monreal (Испания), Joao Morais (Португалия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Bogdan A. Popescu (Румыния), Olivier Sanchez† (Франция), Alex C. Spyropoulos (США).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

\*Адреса для переписки: Председатель, Германия/Греция: Stavros Konstantinides, Centre for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, University Medical Centre Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany. Tel: +49613 1176255, Fax: +49613 1173456. Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, and Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece. Email: skonst@med.duth.gr. Сопредседатель, Польша: Adam Torbicki, Department of Pulmonary Circulation and Thromboembolic Diseases, Medical Centre of Postgraduate Education, ECZ-Otwock, Ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock, Poland. Tel: +48 227103052, Fax: +48 22710315. Email: adam.torbicki@ecz-otwock.pl.

†Представляет Европейское респираторное общество.

Список рецензентов Национальных кардиологических обществ ESC представлен в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакология и медикаментозная терапия, Ядерная кардиология и КТ сердца, Периферическая циркуляция, Лёгочная циркуляция и правожелудочковая функция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

**Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 67–110**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-67-110>

**Ключевые слова:** рекомендации, лёгочная эмболия, венозный тромбоз, шок, гипотония, боль в груди, одышка, сердечная недостаточность, диагностика, лечение антикоагулянтами, тромболизис.

**Оригинальная публикация:** European Heart Journal (2014), 35, 3033-3080, doi:10.1093/eurheartj/ehu283, Online publish-ahead-of-print 29 August 2014

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Таратухин Е.О.

кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. **Лебедевой А.Ю.**

Научное редактирование перевода выполнено: заведующей 9 отделением анестезиологии и реанимации ГКБ №15 им. О.М. Филатова, профессором

## 2014 ESC GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)

Russ J Cardiol 2015, 8 (124): 67–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-67-110>

**Key words:** Guidelines, Pulmonary embolism, Venousthrombosis, Shock, Hypotension, Chest pain, Dyspnoea, Heart failure, Diagnosis, Treatment-Anticoagulation, Thrombolysis.

### Оглавление

Сокращения и условные обозначения .....	69
1. Преамбула.....	70
2. Введение.....	71
2.1. Эпидемиология .....	71
2.2. Предрасполагающие факторы.....	71
2.3. Естественное течение патологии .....	72
2.4. Патофизиология .....	73
2.5. Клиническая классификация тяжести .....	74
3. Диагностика.....	74
3.1. Клиническая картина .....	74
3.2. Оценка клинической вероятности.....	76
3.3. Измерение D-димера.....	76
3.4. Компьютерная томографическая пульмонангиография.....	77
3.5. Сцинтиграфия лёгких .....	78
3.6. Пульмонангиография .....	79
3.7. Магнитная резонансная томография.....	79
3.8. Эхокардиография.....	79
3.9. Компрессионная венозная ультрасонография .....	80
3.10. Диагностические стратегии .....	81
3.10.1. Подозрение на лёгочную эмболию с наличием шока или гипотензии.....	81
3.10.2. Подозрение на лёгочную эмболию без шока и гипотензии .....	82
3.11. Возможные неопределённости.....	83
4. Прогноз.....	84
4.1. Клинические показатели .....	84
4.2. Визуализация правого желудочка при помощи эхокардиографии или компьютерной томографической ангиографии .....	85
4.3. Лабораторные тесты и биомаркеры .....	86
4.3.1. Маркеры дисфункции желудочка.....	86
4.3.2. Маркеры повреждения миокарда .....	87
4.3.3. Другие (несердечные) лабораторные маркеры.....	87
4.4. Комбинированная оценка и шкалы.....	87
4.5. Стратегия оценки прогноза.....	89
5. Лечение в острую фазу .....	89
5.1. Гемодинамическая и дыхательная поддержка .....	89
5.2. Антикоагулянты .....	90
5.2.1. Парентеральные антикоагулянты .....	90
5.2.2. Антагонисты витамина К.....	91
5.2.3. Новые пероральные антикоагулянты .....	92
5.3. Тромболизис .....	93
5.4. Хирургическая эмболэктомия .....	95
5.5. Чрескожное инвазивное лечение .....	95
5.6. Венозные фильтры .....	95
5.7. Ранняя выписка и лечение дома .....	97
5.8. Терапевтические стратегии.....	97
5.8.1. Лёгочная эмболия с шоком или гипотензией (эмболия высокого риска).....	97
5.8.2. Лёгочная эмболия без шока и гипотензии (эмболия промежуточного и низкого риска) .....	98

5.9. Возможные неопределённости.....	98
6. Длительность антикоагулянтной терапии .....	99
6.1. Новые антикоагулянты для продлённого лечения.....	101
7. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия .....	102
7.1. Эпидемиология .....	102
7.2. Патофизиология .....	102
7.3. Клиническая картина и диагноз .....	103
7.4. Лечение и прогноз .....	104
8. Особые ситуации .....	105
8.1. Беременность .....	105
8.1.1. Диагностика лёгочной эмболии при беременности .....	105
8.1.2. Лечение лёгочной эмболии при беременности.....	106
8.2. Лёгочная эмболия и злокачественные новообразования .....	107
8.2.1. Диагностика лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями.....	107
8.2.2. Прогноз лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями.....	107
8.2.3. Ведение пациентов с лёгочной эмболией и со злокачественными новообразованиями.....	108
8.2.4. Недиагностированный рак, манифестировавший лёгочной эмболией.....	108
8.3. Нетромботическая лёгочная эмболия.....	108
8.3.1. Септическая эмболия .....	108
8.3.2. Эмболия инородным телом.....	109
8.3.3. Жировая эмболия .....	109
8.3.4. Воздушная эмболия.....	109
8.3.5. Эмболия амниотической жидкостью .....	109
8.3.6. Эмболия тканью опухоли.....	109
9. Приложение.....	109
Литература .....	110

## Сокращения и условные обозначения

ESC/EOK — Европейское общество кардиологов	ОЭКТ — одnofотонная эмиссионная компьютерная томография
АВК — антагонисты витамина К	ПЖ — правый желудочек
АД — артериальное давление	ПЭА — пульмональная эндартерэктомия
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	РР — относительный риск
ВТД — время в терапевтическом диапазоне	соотв. — соответственно
ВМГ — нефракционированный (высокомолекулярный) гепарин	С-БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа
ВТЭ — венозная тромбоэмболия	рТАП — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения	ТГВ — тромбоз глубоких вен
ДИ — доверительный интервал	Тс — технеций
КВУЗИ — компрессионное венозное ультразвуковое исследование	ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ
КПР — Комитет по подготовке практических рекомендаций	ЦСА — цифровая субтракционная ангиография
КТ — компьютерная томография/томограмма	ЧПЭ — чреспищеводная эхокардиография
ЛГ — лёгочная гипертензия	ЧСС — частота сердечных сокращений
ЛЖ — левый желудочек	ВNP — мозговой натрий-уретический пептид
ЛСС — сосудистое сопротивление лёгочных сосудов	ELISA — метод энзим-связанной иммуносорбции
ЛЭ — лёгочная эмболия	NT-proBNP — промозговой натрий-уретический пептид
МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография (ангиография)	V/Q-сцинтиграфия — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
МКРЗ — Международная комиссия радиологической защиты	AMPLIFY — Исследование Апикасбана для начального лечения лёгочной эмболии и тромбоза глубоких вен как терапии первой линии
МНО — международное нормализованное отношение	ICOPER — Международный совместный регистр лёгочной эмболии
МРТ — магнитно-резонансная томография	PEITHO — Исследование тромболизиса при лёгочной эмболии
НВКА — не-витамин-К-зависимые пероральные антикоагулянты(ы)	PIOPED — Проспективное изучение диагностики лёгочной эмболии
НМГ — низкомолекулярный гепарин	RIETE — Испанский информационный регистр венозной тромбоза
НПВ — нижняя полая вена	PESI — индекс тяжести лёгочной эмболии
ОКС — острый коронарный синдром	sPESI — упрощённый индекс тяжести лёгочной эмболии
ОР — отношение рисков	
ОШ — отношение шансов	

## 1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помочь практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Руководства и Рекомендации призваны помочь практикам в принятии каждодневных решений; однако конечное решение по конкретному пациенту остаётся под ответственностью практика(ов), в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) выпущено довольно много рекомендаций, как и другими обществами и организациями. Ввиду влияния на результаты оказания помощи, созданы специальные критерии для оценки рекомендаций, чтобы принятие решений на их основе было максимально прозрачным. Подобные критерии для Рекомендаций ESC могут быть найдены на сайте ESC ([www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx](http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx)). Данные Рекомендации представляют официальную позицию сообщества по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

Члены Проблемной комиссии были отобраны ESC с целью представительства профессионалов, вовлечённых в медицинскую работу с данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по ведению данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с Комитетом ESC по Практическим Рекомендациям

(КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение риск-польза. При наличии, были также включены данные о расчётных исходах для больших популяций. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были взвешены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларацию конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайте ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). Любые изменения интересов, возникавшие в период написания текста, обновлялись. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочими группами, группами экспертов или согласительными комиссиями. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Они проходят серьёзное рецензирование в КПР, партнёрским комитетом и внешними экспертами. После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается EAC для одновременной публикации в Европейском Кардиологическом Журнале и партнёрских изданиях. Рекомендации были созданы с большой ответственностью и вниманием к доступной на данный момент научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии,

Таблица 1

### Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство <b>полезны, эффективны, имеют преимущества.</b>	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений <b>о пользе/эффективности</b> конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

### Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайтах ESC. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

Работники здравоохранения призываются взять на вооружение Рекомендации ESC во время принятия решений, как и во время выработки стратегий профилактики, диагностики и лечения; однако ни каким образом Рекомендации ESC не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

## 2. Введение

Этот документ продолжает две прежние Рекомендации ESC по клиническому ведению лёгочной эмболии (ЛЭ), опубликованные в 2000 и 2008гг. Многие рекомендации сохранили и подтвердили свою значимость, однако, новые данные расширили и изменили наши представления в отношении оптимальной диагностики, ведения и терапии пациентов с ЛЭ. Ниже перечислены наиболее клинически значимые новые аспекты этой версии 2014г в сравнении с прежней версией 2008г:

- (1) Недавно выявленные предрасполагающие факторы к венозной тромбоземболии (ВТЭ).
- (2) Упрощение правил клинического прогнозирования.
- (3) Возрастные пороги значений D-димера.
- (4) Субсегментарная ЛЭ.
- (5) Случайная, клинически непредсказуемая ЛЭ.
- (6) Улучшенная стратификация при промежуточном риске ЛЭ.
- (7) Начало лечения антагонистами витамина К.
- (8) Лечение и вторичная профилактика ВТЭ новыми прямыми пероральными антикоагулянтами.
- (9) Эффективность и безопасность реперфузионного лечения пациентов промежуточного риска.
- (10) Ранняя выписка и домашнее (амбулаторное) лечение ЛЭ.

(11) Диагностика и лечение хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ).

(12) Формальные рекомендации по ведению ЛЭ при беременности и при наличии злокачественных новообразований.

Эти новые аспекты были интегрированы в прежние данные для того, чтобы предложить оптимальные и — где возможно — объективно подтверждённые стратегии ведения для пациентов с подозреваемой или подтверждённой ЛЭ.

Для сокращения объёма печатного текста, дополнительная информация, таблицы, рисунки и ссылки доступны как интернет-приложение на сайте ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

### 2.1. Эпидемиология

ВТЭ включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ЛЭ. Это третье по распространённости сердечно-сосудистое заболевание с ежегодной встречаемостью 100–200 на 100000 человек [1, 2]. ВТЭ может быть смертельной в острой фазе или вести к хроническому течению и инвалидности [3–6], но она также может быть предотвращена.

Острая ЛЭ — наиболее серьёзное клиническое проявление ТГВ. Поскольку в основном ЛЭ является следствием ТГВ, большая часть данных по её эпидемиологии, факторам риска и течению получена в исследованиях ВТЭ в целом.

Эпидемиологию ЛЭ трудно определить, потому что она может оставаться бессимптомной, и её диагностика может оказаться случайной [2]. В некоторых случаях первым проявлением ЛЭ может быть внезапная смерть [7, 8]. В целом, ЛЭ — одна из главных причин смертности, заболеваемости и госпитализаций в Европе. Как показано на основе эпидемиологической модели, более 317000 смертей было связано с ВТЭ в шести странах Европейского Союза (с общим населением 454,4 млн.) в 2004г [2]. Среди этих случаев 34% были внезапной смертью, а в 59% случаев смерть наступила от ЛЭ, так и не диагностированной при жизни; только 7% умерших в ранние сроки были диагностированы прижизненно. Поскольку лица старше 40 лет имеют более высокий риск, чем молодые, и каждое десятилетие жизни риск удваивается, предполагается рост случаев ЛЭ в будущем, включая и смерть от неё [9].

У детей исследования показывают ежегодную встречаемость ВТЭ между 53 и 57 на 100000 госпитализированных пациентов [10, 11] и между 1,4 и 4,9 на 100000 в популяции [12, 13].

### 2.2. Предрасполагающие факторы

Список предрасполагающих факторов показан в Веб-приложении в таблице 1. Существует широкий спектр предрасполагающих внешних и генетических факторов. ВТЭ считается следствием взаимодействия



пациент-обусловленных (обычно постоянных) факторов риска и внешних ситуационных (обычно временных). ВТЭ, как считается, провоцируется наличием временного или обратимого фактора риска (например, хирургии, травмы, иммобилизации, беременности, применения оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии) в течение последних 6 недель — 3 месяцев перед установлением диагноза [14], и “не провоцируется” при их отсутствии. ЛЭ может также возникнуть при отсутствии любого известного фактора риска. Наличие постоянных (в противоположность временным) факторов риска может повлиять на решение по срокам начала антикоагулянтной терапии после первого события ЛЭ.

Серьёзная травма, хирургия, переломы нижних конечностей и протезирование, поражение спинного мозга — важные провоцирующие факторы ВТЭ [9, 15]. Рак — хорошо известный предрасполагающий фактор риска ВТЭ. Вероятность ВТЭ разная для различных форм рака [16, 17]. Наиболее высокая она для гематологической онкологии, рака лёгких, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также головного мозга [18, 19]. Кроме того, рак является сильным предиктором смерти от любых причин после эпизода ВТЭ [20].

У женщин детородного возраста наиболее часто к ВТЭ приводит приём пероральных антикоагулянтов [21, 22]. Когда развивается во время беременности, ВТЭ — одна из главных причин материнской смертности [23]. Риск наиболее высок в третьем триместре беременности и спустя 6 недель после родов, будучи в 60 раз выше через 3 месяца после родов, если сравнивать с небеременными женщинами [23]. Экстракорпоральное оплодотворение ещё более повышает риск ВТЭ связанной с беременностью. В кросс-секционном исследовании шведского регистра общий риск ЛЭ (в сравнении с женщинами, чей первый ребёнок не был зачат в пробирке) был особенно повышен в течение первого триместра беременности (ОР 6,97; 95% ДИ 2,21–21,96). Абсолютное количество женщин с ЛЭ было низким в обеих группах (3,0 vs. 0,4 случаев на 10000 беременностей в первом триместре, и 8,1 vs. 6,0 на 10000 в целом) [24]. У женщин в постменопаузе, получающих гормон-заместительную терапию, риск ВТЭ широко варьирует, в зависимости от назначенного медицинского препарата [25].

Инфекция считается частой причиной госпитализации по поводу ВТЭ [15, 26, 27]. Гемотрансфузии и препараты стимуляции эритропоэза также ассоциированы с повышенным риском ВТЭ [15, 28].

У детей ЛЭ обычно ассоциирована с ТГВ и редко бывает неспровоцированной. Серьёзные хронические состояния и центральные венозные катетеры — основные триггеры развития ЛЭ [29].

ВТЭ может рассматриваться как часть сердечно-сосудистого “континуума” и привычных факторов

риска: курение, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [30–33], — которые связаны и с другими заболеваниями, например, с атеросклерозом [34–37]. Однако, хотя бы отчасти, эта связь может быть непрямой, опосредованной эффектами поражения коронарных артерий, и, в случае курения — раком [38, 39]. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск ЛЭ [40, 41]. И наоборот, пациенты с ВТЭ имеют повышенный риск последующего развития инфаркта миокарда и инсульта [42].

### 2.3. Естественное течение патологии

Первые исследования течения ВТЭ проводились в области ортопедии в 1960-е годы [43]. С тех пор накопленные данные показывают, что чаще ВТЭ возникает в неортопедической хирургии. Риск ВТЭ наиболее высок в течение первых двух недель после операции, однако остаётся повышенным в течение двух-трёх месяцев. Профилактика тромбозов существенно снижает риск периоперационной ВТЭ. Частота возникновения ВТЭ снижается при увеличении длительности тромбопрофилактики после больших ортопедических вмешательств и (в меньшей степени) хирургии по поводу рака: эта связь не была показана для общей хирургии [44, 45]. Большинство пациентов с симптоматическими ТГВ имеет проксимальные тромбы, осложняющиеся ЛЭ в 40–50% случаев, часто не проявляясь до этого клинически [44, 45].

Регистры и списки выписных из стационаров пациентов с ЛЭ и ВТЭ без предварительного отбора показали 30-дневную смертность (от всех причин) на уровне 9–11%, а трёхмесячную смертность 8,6–17% [46–48]. После острого эпизода ЛЭ тромбоз эмбол, как показывают перфузионные исследования, часто полностью не разрешается. В одном исследовании перфузионная сцинтиграфия лёгких показала нарушения у 35% пациентов через год после острой ЛЭ, хотя степень обструкции лёгочных сосудов была <15% в 90% случаев [49]. Два относительно недавних когортных исследования, включившие 173 и 254 больных, показали частоту развития до 30% [50, 51]. Возникновение подтверждённой ХТЭЛГ после беспричинной ЛЭ оценивается в настоящее время на уровне 1,5% (с широким диапазоном по данным небольших исследований), с большинством случаев развития в течение 24 месяцев после самого события [52, 53].

Риск повторной ВТЭ был изучен в деталях [54–56]. Основываясь на исторических данных, кумулятивная доля пациентов с ранним повторным ВТЭ (на антикоагулянтной терапии) достигает 2,0% к 2 неделям, 6,4% к 3 месяцам и 8% к 6 месяцам; более свежие исследования антикоагулянтов (они обсуждаются в разделе лечения острого периода) показывают, что в недавнее время частота повторов существенно

упала. Наиболее высок уровень повторных событий в первые две недели; позднее он снижается. В течение раннего периода активный рак или невозможность быстро достичь терапевтического уровня антикоагулянтной активности, похоже, является независимым фактором более высокой вероятности повторения эмболии [56, 57].

Кумулятивная пропорция пациентов с *поздним* повтором ВТЭ (спустя 6 месяцев и обычно после прекращения терапии антикоагулянтами) имеет величину до 13% в 1 год, 23% к 5 годам и 30% к 10 годам [56]. В целом, частота повторных событий не кажется зависимой от клинического типа исходного события (ТГВ или ЛЭ), однако повторная ВТЭ обычно такая же, как и первое событие (то есть, если ВТЭ повторяется после ЛЭ, это будет ЛЭ опять). Повторение происходит более часто после множественных ВТЭ в противовес единичному событию, и после неспровоцированной ВТЭ в противовес наличию временных факторов риска, например, хирургии [58]. Также более часто это случается у женщин, продолжающих приём гормонов после ВТЭ, и у пациентов, у которых была ЛЭ или тромбоз проксимальных вен в сравнении с дистальными венами. С другой стороны, факторы, для которых независимая ассоциация с поздним рецидивом не была установлена достоверно, включают возраст и мужской пол [59, 60], семейный анамнез ВТЭ и повышенный индекс массы тела [54, 56]. Увеличение D-димера, после отмены терапии или во время приёма антикоагулянтных препаратов, указывает на увеличение риска рецидива [61-63], но с другой стороны, единичные тромботические дефекты имеют низкую прогностическую значимость, и попытки поставить антитромботическую терапию в зависимость от тестов на тромбофилию не показали снижения рецидивов ВТЭ [64, 65].

#### 2.4. Патофизиология

Острая ЛЭ ухудшает кровообращение и газообмен. Недостаточность правого желудочка (ПЖ) ввиду перегрузки давлением предполагается главной причиной смерти при тяжёлой ЛЭ.

Давление в лёгочной артерии повышается, только если более 30-50% общего её сечения закрыто тромбом [66]. Вызванная ЛЭ вазоконстрикция, опосредованная выделением тромбоксана  $A_2$  и серотонина, участвует в запуске растущего сопротивления сосудов после ЛЭ [67] и может быть снижена при помощи вазодилататоров [68, 69]. Анатомическая обструкция и вазоконстрикция ведут к повышению сопротивления лёгочных сосудов (ЛСС) и пропорциональному снижению артериального протекания [70].

Внезапное увеличение ЛСС ведёт к дилатации ПЖ, что влияет на сократимость его миокарда по механизму Франка-Старлинга. Рост давления и объёма в ПЖ приводят к усилению напряжения его

стенки и растяжению миоцитов. Время сокращения ПЖ увеличивается, тогда как нейрогуморальная активация ведёт к инотропной и хронотропной стимуляции. Вместе с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы повышают давление в лёгочной артерии, улучшая проток сквозь перекрытый лёгочный бассейн, и потому временно стабилизируют системное артериальное давление (АД) [71]. Способность к немедленной адаптации ограничена, так как неподготовленный и имеющий тонкую стенку ПЖ не может создавать среднее давление в лёгочной артерии выше 40 мм рт.ст.

Удлинение времени сокращения ПЖ до периода ранней диастолы левого желудочка (ЛЖ) ведёт к выбуханию межжелудочковой перегородки [72]. Десинхронизация желудочков может усиливаться развитием блокады правой ножки пучка Гиса. Как результат, наполнение ЛЖ в раннюю диастолу нарушено, что приводит к снижению сердечного выброса, внося вклад в системную гипотензию и гемодинамическую нестабильность [73].

Как описано выше, избыточная гормональная активация при ЛЭ может стать результатом как избыточного напряжения ПЖ, так и шока. Обнаружение в тканях миокарда ПЖ массивных инфильтратов у пациентов, умерших в течение 48 часов после массивной ЛЭ, может быть объяснено высоким количеством выделяемого адреналина и «миокардитом», вызванным ЛЭ [74]. Такой воспалительный ответ может объяснять вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда обнаруживается спустя 24-78 ч после острой ЛЭ, хотя альтернативным объяснением может быть ранний рецидив ЛЭ в некоторых случаях [75].

Наконец, взаимосвязь между повышением циркулирующих уровней биомаркеров повреждения миокарда и нежелательных ранних исходов указывает на то, что ишемия ПЖ имеет патофизиологически большое значение в острую фазу ЛЭ [76-78]. Хотя инфаркт ПЖ не часто встречается при ЛЭ, похоже, что дисбаланс между доставкой кислорода и потребностью может вести к повреждению кардиомиоцитов и ещё большей редукации сократимости.

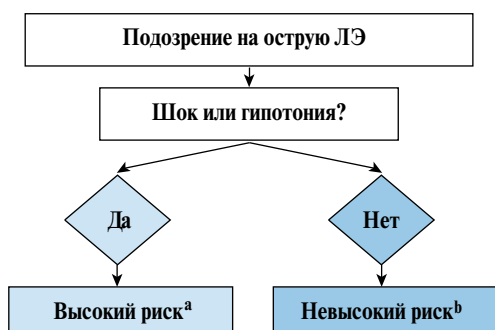
Негативные эффекты ЛЭ на миокард ПЖ и кровообращение обобщены на рисунке 1.

Дыхательный дефицит при ЛЭ — наиболее частое последствие гемодинамических нарушений [79]. Низкий сердечный выброс ведёт к десатурации смешанной венозной крови. В дополнение, зоны сниженного кровотока в закрытых сосудах, вместе с зонами перегрузки потоком в капиллярах не попавшего в зону обструкции русла, ведут к несоответствиям вентиляции-перфузии, что выражается в гипоксемии. У примерно двух третей пациентов по данным эхокардиографии также обнаруживается шунтирование крови справа налево через незакры-



**Рис. 1.** Ключевые факторы развития гемодинамического коллапса при острой лёгочной эмболии.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, СВ — сердечный выброс, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан.



**Рис. 2.** Начальная стратификация риска при острой ЛЭ.

**Примечание:** <sup>a</sup> — определяется как систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или падение систолического на 40 и более мм рт.ст. на 15 минут и более, если не вызвано эпизодом нарушения ритма, гиповолемией или сепсисом, <sup>b</sup> — основано на предполагаемой связанной с ЛЭ 30-дневной внутрибольничной смертностью.

**Сокращение:** ЛЭ — лёгочная эмболия.

**Таблица 3**

**Клинические характеристики пациентов с подозрением на ЛЭ в отделении неотложной помощи (адаптировано из Pollack et al. (2011)) [82]**

Признак	ЛЭ подтверждена (n=1880)	ЛЭ не подтверждена (n=528)
Одышка	50%	51%
Боль в груди подобная плевриту	39%	28%
Кашель	23%	23%
Загрудинная боль	15%	17%
Жар	10%	10%
Кровохарканье	8%	4%
Обморок	6%	6%
Односторонняя боль в ноге	6%	5%
Признаки тромбоза глубоких вен (односторонний отёк конечности)	24%	18%

тое овальное окно: это вызвано инверсией градиента давления в предсердиях и может вести к тяжёлой гипоксемии и высокой опасности парадоксальной эмболии и инсульта [80]. Наконец, если даже они

не влияют на гемодинамику, мелкие дистальные эмболы могут создавать зоны альвеолярных кровотечений, проявляющихся кровохарканьем, плевритом, плевральным выпотом, обычно умеренным. Такая клиническая картина обычно известна под названием “инфаркт лёгкого”. Его влияние на газообмен обычно небольшое, исключая пациентов с уже существовавшими сердечно-лёгочными заболеваниями.

### 2.5. Клиническая классификация тяжести

Клиническая классификация тяжести эпизода ЛЭ основана на примерной оценке риска связанной с ЛЭ смерти согласно 30-дневному внутригоспитальному прогнозу (рис. 2). Эта стратификация, имеющая большое значение для диагностических и терапевтических стратегий, предлагаемых данными Рекомендациями, основана на клинической картине в момент медицинского осмотра, подразумевая *высокий риск* при наличии шока или артериальной гипотонии на фоне подтверждённой или подозреваемой ЛЭ, и *невысокий риск* при их отсутствии.

### 3. Диагностика

В тексте данных Рекомендаций “подтверждённая ЛЭ”, в смысле клинического ведения пациентов, определяется как ЛЭ достаточно вероятная для применения специфических способов лечения, а “исключённая ЛЭ” — как вероятность достаточно низкая, чтобы воздержаться от специфического лечения без недопустимого увеличения риска.

#### 3.1. Клиническая картина

ЛЭ может оказаться недиагностированной сразу, так как её симптомы неспецифичны (табл. 3). Когда клиническая картина у конкретного пациента наводит на подозрение о ЛЭ, требуются немедленные объективные данные. У большинства пациентов подозрение на ЛЭ возникает в связи с одышкой, болью в груди, пресинкопальным или синкопальным состоянием и/или кровохарканьем [81-83].

Артериальная гипотония и шок редки, но важны, так как указывают на центральную ЛЭ и на серьёзно сниженный гемодинамический резерв. Синкопы возникают нечасто, но могут не быть обусловлены гемодинамической нестабильностью [84]. Наконец, ЛЭ может быть полностью бессимптомной и может обнаруживаться при обследовании в связи с другой патологией, либо при вскрытии.

Боль в груди — частый симптом ЛЭ, который обычно связан с раздражением плевры ввиду дистальной эмболизации и инфарктом лёгкого [85]. При центральной ЛЭ боль в груди может иметь типичный ангинозный вид, вызываясь ишемией ПЖ и требуя дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом (ОКС) или диссекцией аорты. Одышка



Таблица 4

Правила клинической оценки вероятности ЛЭ

Признаки	Очки	
	Оригинальное [95]	Упрощённое [107]
<b>Правило Wells</b>		
Анамнез ЛЭ или ТГВ	1,5	1
ЧСС $\geq 100$ в минуту	1,5	1
Хирургия или иммобилизация в последние 4 недели	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активный рак	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ	3	1
<b>Клиническая вероятность</b>		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-1	не применимо
Промежуточный риск	2-6	не применимо
Высокий риск	$\geq 7$	не применимо
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-4	0-1
ЛЭ вероятна	$\geq 5$	$\geq 2$
<b>Пересмотренная шкала Geneva</b>		
	<b>Оригинальная [93]</b>	<b>Упрощённая [108]</b>
Анамнез ЛЭ или ТГВ	3	1
Частота сокращений сердца		
75-94 в минуту	3	1
$\geq 95$ в минуту	5	2
Хирургия или перелом за последний месяц	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Односторонняя боль в конечности	3	1
Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк	4	1
Возраст $>65$ лет	1	1
<b>Клиническая вероятность</b>		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-3	0-1
Промежуточный риск	4-10	2-4
Высокий риск	$\geq 11$	$\geq 5$
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-5	0-2
ЛЭ вероятна	$\geq 6$	$\geq 3$

**Сокращения:** ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЛЭ — лёгочная эмболия.

может быть острой и тяжёлой при центральной ЛЭ; при небольшой периферической ЛЭ она обычно не выражена и имеет преходящий характер. У пациентов с уже имевшейся сердечной недостаточностью или заболеванием лёгких, ухудшение одышки может стать единственным указанием на ЛЭ.

Знание о факторах, предрасполагающих к ВТЭ, важно для установления вероятности ЛЭ, которая повышается вместе с числом таких факторов. Однако, как минимум у 30% пациентов с ЛЭ никаких провоцирующих факторов выявить не удаётся [86]. При анализе газов крови гипоксемия рассматривается как типичная находка при острой ЛЭ, но до 40% пациентов имеют нормальный уровень кислорода крови и у 20% — нормальный артерио-венозный градиент

по кислороду [87, 88]. Может выявляться гипокапния. Рентгенография грудной клетки имеет обычно изменения и, хотя её данные неспецифичны для ЛЭ, она важна для исключения других причин одышки или боли в груди [89]. Электрокардиографические изменения, характерные для перегрузки ПЖ (например, инверсия Т в V1-V4, паттерн QR в V1, S1Q3T3 и неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса), могут быть полезны. Эти изменения ЭКГ обычно появляются в самых тяжёлых случаях ЛЭ [90]; в менее тяжёлых случаях единственным нарушением может быть синусовая тахикардия, имеющая место у 40% пациентов. Наконец, с острой ЛЭ связаны предсердные аритмии, чаще всего, фибрилляция предсердий.

Таблица 5

**Диагностические преимущества различных панелей D-димера  
для исключения острой ЛЭ в соответствии с исследованиями исходов**

Исследование	Панель измерения D-димера	Число пациентов, n	Доля ЛЭ, %	ЛЭ, исключённая D-димером и клиническая вероятность <sup>a</sup> , n (%)	Трёхмесячный риск тромбоза, % (95% ДИ)
Carrier, 2009 (мета-анализ) [117]	Vidas Exclusion	5622	22	2246 (40)	0,1 (0,0–0,4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 [97, 100]	SimpliRed	2056	12	797 (39)	0,0 (0,0–0,5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006 [99, 129, 130]	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0,4 (0,0–1,0)

**Примечание:** <sup>a</sup> — низкая или промежуточная клиническая вероятность, либо ЛЭ маловероятна, в зависимости от исследования.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ЛЭ — лёгочная эмболия.

### 3.2. Оценка клинической вероятности

Несмотря на ограниченную специфичность и чувствительность симптоматики, признаков и обычных исследований, комбинирование диагностических находок с их клиническим осмыслением или с использованием прогностических схем, позволяет классифицировать данные пациентов с подозрением на ЛЭ на различные категории клинической или претестовой вероятности, что ведёт к увеличению реальной части правильно установленного диагноза ЛЭ. В качестве пост-теста (например, после компьютерной томографии (КТ)) вероятность ЛЭ основывается не только на характеристиках диагностических тестов самих по себе, но также на претестовой вероятности, что стало ключевым этапом во всех диагностических алгоритмах по ЛЭ.

Важность клинических выводов подтверждается в больших исследованиях [91–93], включая PIONEER [94]. Следует отметить, что в клиническое решение обычно входят стандартные тесты вроде рентгенографии грудной клетки и электрокардиографии в качестве дифференциальной диагностики. Однако, клиническим выводам не хватает стандартизации, поэтому разработан ряд эксплицитных правил прогнозирования. Из них наиболее часто используемым правилом является разработанный Wells et al. алгоритм (табл. 4) [95]. Этот алгоритм был многократно испытан как в виде трёх- (ЛЭ низкого, умеренного, высокого риска), так и двухкатегориальной схемы (ЛЭ вероятна или не вероятна) [96–100]. Он прост и основан на информации, которую легко получить; с другой стороны, удельный вес субъективных признаков (“альтернативный диагноз более вероятен, чем ЛЭ”) может снизить воспроизводимость правил Wells у разных специалистов [101–103]. Пересмотренный алгоритм Geneva также прост и стандартизован (табл. 4) [93]. Оба были достаточно хорошо валидированы [104–106].

В недавнее время и Wells, и пересмотренный Geneva были упрощены как попытка увеличить их применимость в клинической практике (табл. 4) [107,

108]; упрощённые версии также были валидированы [105, 109]. Какой бы ни применялся, доля пациентов с подтверждённой ЛЭ может ожидать на уровне 10% в группе низкой вероятности, 30% — умеренной, и 65% — высокой, при использовании трёхуровневой классификации [104]. При двух уровнях деления, разделение долей пациентов с вероятной или маловероятной ЛЭ находится на уровне 12% [104].

### 3.3. Измерение D-димера

Уровни D-димера повышаются в плазме при наличии острого тромбообразования ввиду одновременной работы свёртывания и фибринолиза. Отрицательная прогностическая ценность D-димера высока, и нормальный его уровень делает риск ЛЭ и ТГВ маловероятным. С другой стороны, фибрин образуется при ряде других состояний, включая рак, воспаление, кровотечение, травму, хирургию и некроз. Соответственно, положительная прогностическая роль повышенного D-димера низка, и его измерение бесполезно для подтверждения ЛЭ.

Доступен ряд методов определения D-димера [110, 111]. Качественный метод ELISA и его производные имеют диагностическую чувствительность 95% и выше и могут быть использованы для исключения ЛЭ у пациентов с низкой или умеренной претестовой вероятностью. В отделении неотложной помощи отрицательный тест ELISA на D-димер, в сочетании с клинической вероятностью, может исключить необходимость дальнейшего обследования у примерно 30% пациентов с подозрением на ЛЭ [100, 112, 113]. Исследования исходов показали, что трёхмесячный тромбоз эмболический риск был <1% у пациентов, оставленных без лечения по данным отрицательного результата теста (табл. 5) [99, 112–116]. Эти данные были подтверждены мета-анализом [117].

Количественные латексные панели и агглютинационная панель на цельной крови имеют диагностическую чувствительность <95% и потому обычно называются умеренно чувствительными. В исследованиях исходов эти панели подтвердили безопас-

ность в исключении ЛЭ у пациентов с низкой её вероятностью [99, 100, 105]. Их безопасность при исключении ЛЭ не была установлена в категории промежуточной клинической вероятности. Экспресс-тесты имеют умеренную чувствительность, а данные исследований исходов ЛЭ недостаточны, исключая только недавнее исследование с панелью Simplify D-dimer [118], в котором трёхмесячный риск тромбоза был равен 1,5% у пациентов с маловероятной ЛЭ по данным отрицательного D-димера.

Специфичность D-димера при подозрении на ЛЭ снижается постепенно с возрастом до примерно 10% у лиц старше 80 лет [119]. Недавние данные предполагают использование адаптированных по возрасту порогов для улучшения качества тестов D-димера у больных старшего возраста [120, 121]. В недавнем мета-анализе адаптированные к возрасту пороги (возраст  $\times$  10 мкг/л старше 50 лет) позволили увеличить специфичность с 34% до 46%, сохраняя чувствительность на уровне выше 97% [122]. Многоцентровое проспективное исследование оценило эти возрастные пороги на когорте 3346 пациентов. Лица с нормальным по возрасту уровнем D-димера не подвергались компьютерной томографической пульмонангиографии и были оставлены без лечения, формально наблюдаясь в течение трёхмесячного периода. Среди 766 лиц старше 75 лет у 673 клиническая вероятность не выросла. На основе D-димера, используя возрастные пороги (вместо “стандартного” 500 мкг/л) число пациентов, у которых ЛЭ может быть исключена, увеличилось с 43 (6,4%; 95% ДИ 4,8-8,5%) до 200 (29,7%; 95% ДИ 26,4-33,3%), без увеличения ложноотрицательных данных [123]. D-димер также может быть повышен при злокачественном новообразовании [124, 125], у госпитализированных пациентов [105, 126] и при беременности [127, 128]. Таким образом, число пациентов, у которых измерение D-димера может использоваться для исключения ЛЭ (число необходимое для тестирования) находится между 3 в отделении неотложной помощи и более чем 10 при специальных условиях, как указано выше. В этих ситуациях отрицательная прогностическая ценность (негативного) D-димера остаётся высокой.

### 3.4. Компьютерная томографическая пульмонангиография

С внедрением мультидетекторной компьютерной томографической (МДКТ) ангиографии с высокой пространственной и временной разрешающей способностью и качеством изображения артерий, КТ ангиография стала методом выбора для визуализации лёгочных сосудов при подозрении на ЛЭ. Она позволяет увидеть лёгочные артерии до как минимум сегментарного уровня [131-133]. В исследовании PLOPED II показана чувствительность 83% и специфичность 96% для (в основном, четырёхдетекторной) МДКТ [134].

PIOPED II также показало влияние клинической вероятности на прогностическую важность МДКТ. У пациентов с низкой и умеренной клинической вероятностью ЛЭ по Wells, отрицательные данные КТ имели высокое негативное прогностическое значение для ЛЭ (96% и 89%, соотв.), тогда как только у 60% — при высокой дотестовой вероятности. Напротив, положительное прогностическое значение положительной КТ было высоким (92-96%) у пациентов с промежуточной и высокой клинической вероятностью, но значительно ниже (58%) у пациентов с низкой претестовой вероятностью ЛЭ. Потому клиницисты должны относиться с особым вниманием к ситуациям, когда клиническая картина и данные КТ не совпадают.

Четыре исследования дали возможность положительно оценивать КТ как единственный метод визуализации для исключения ЛЭ. В проспективном исследовании 756 пациентов с клиническим подозрением на ЛЭ подверглись тесту D-димера по ELISA, а также МДКТ и ультразвуковому исследованию вен (КВУЗИ) нижних конечностей [113]. Доля пациентов, у которых — несмотря на отрицательные данные МДКТ — проксимальный ТГВ был найден на ультразвуке, была равна 0,9% (95% ДИ 0,3-2,7) [113]. В другом исследовании [99] все пациенты с вероятной ЛЭ по “двойному” Wells или те, у которых был положительный D-димер, подверглись МДКТ. Трёхмесячный риск тромбоза у тех, кому не было назначено лечение из-за отрицательных данных КТ, был низким — 1,1% (95% ДИ 0,6-1,9) [99]. Два рандомизированных контролируемых протокола достигли сходных выводов. В канадском исследовании сравнения V/Q-сканирования и КТ (в основном, МДКТ) только 7 из 531 пациента (1,3%) с отрицательной КТ имели ТГВ, и у одного случилось тромбоэмболическое событие во время наблюдения [135]. В итоге, трёхмесячный риск тромбоза мог бы быть на уровне 1,5% (95% ДИ 0,8-2,9), если бы применялась КТ [135]. Европейское исследование сравнения двух диагностических стратегий на основе D-димера и МДКТ, одна с и другая без компрессионного КВУЗИ нижних конечностей [116]. В группе D-димер-КТ трёхмесячный риск тромбоза был 0,3% (0,5% ДИ 0,1-1,2) у 627 пациентов без лечения на основании отрицательного D-димера или МДКТ.

Взяты вместе, эти данные предполагают отрицательную МДКТ как адекватный критерий исключения ЛЭ у пациентов с невысокой клинической вероятностью ЛЭ. Нужно ли пациентов с отрицательной КТ и высокой клинической вероятностью подвергать дальнейшему обследованию, пока неясно. МДКТ, показывающая эмболию на сегментарном или более проксимальном уровне, является достаточным подтверждением ЛЭ у пациентов с не низкой клинической вероятностью; но положительная роль МДКТ ниже у пациентов с низкой клинической вероятностью.

стью ЛЭ, и дальнейшие исследования должны быть оценены, особенно если сгустки ограничиваются сегментарными и субсегментарными артериями.

Клиническая важность изолированной субсегментарной ЛЭ на КГ ангиографии имеет ряд вопросов. Эта находка была у 4,7% (2,5-7,6%) пациентов с ЛЭ по одноконтрастной КТ и у 9,4% (5,5%-14,2%) на МДКТ [136]. Положительная прогностическая роль низка и степень согласия между интерпретаторами плоха на дистальном уровне [137]. Может играть роль КВУЗИ, чтобы убедиться, что у пациента нет ТГВ, который требует лечения. У пациентов с изолированной субсегментарной ЛЭ и без проксимального ТГВ решение о том, лечить ли, должно приниматься на индивидуальной основе, принимая во внимание клиническую вероятность и риск кровотечения.

КТ венография была показана как способ диагностики ТГВ с подозрением на ЛЭ, так как может быть объединена с КТ грудной клетки в одну процедуру, используя только одно введение контрастного вещества. В RIOPEP II комбинация КТ венографии с КТ ангиографией повышало чувствительность для ЛЭ с 83% до 90% и имело сходную специфичность (около 95%) [134, 138]; однако, сопровождавшее эти данные увеличение отрицательного прогностического значения не было клинически значимым. КТ венография добавляет лишнюю дозу облучения, что может быть важно, особенно, для молодых женщин [139]. Так как КТ венография и КВУЗИ показали сходные результаты у пациентов с симптомами ТГВ в RIOPEP II [138], ультразвук должен использоваться вместо КТ венографии, если показано (Раздел 3.10).

Довольно частая проблема — неожиданная находка ЛЭ на КТ, без клинических признаков. Это бывает в 1-2% случаев всех КТ грудной клетки, чаще всего у пациентов с раком, также при пароксизмальной мерцательной аритмии или сердечной недостаточности с анамнезом мерцательной аритмии [140-143]. Нет точных данных для конкретного решения о том, как применять антикоагулянты при неожиданно выявленной ЛЭ, однако большинство экспертов соглашаются, что пациенты со злокачественным образованием или с тромбами на долевом и более проксимальном уровне должны получать эту группу препаратов [144].

### 3.5. Сцинтиграфия лёгких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сканирование) — известный метод диагностики при подозрении на ЛЭ. Она безопасна; описано немного аллергических реакций. Лучший вариант — основанный на инъекции технеций-(Тс)-99m-маркированных макроагрегированных альбуминовых частиц, которые блокируют малую фракцию лёгочных капилляров, а потому дают возможность оценить перфузию лёгких. Сканы перфузии, объединены

с вентиляцией, для них применяются маркеры ксенон-133 (газ), Тс-99m-аэрозоль или микрочастицы карбона (Технегаз). Цель вентиляционного сканирования состоит в повышении специфичности: при острой ЛЭ вентиляция должна быть нормальной в областях с нарушением перфузии (несоответствие) [145, 146]. В соответствии с Международной комиссией по радиологической защите (ICRP), экспозиция радиации при 100 МБк скане с Тс-99m альбумином равна 1,1 мЗв для взрослого средних размеров, а потому существенно ниже, чем при КТ ангиографии (2-6 мЗв) [147, 148].

Будучи вмешательством с низким количеством используемого контраста и радиации, V/Q-сканирование может быть предпочтительным для амбулаторных пациентов с низкой клинической вероятностью ЛЭ и нормальными данными рентгенографии грудной клетки, у молодых пациентов, особенно, женщин, при беременности, с анамнезом вызванной контрастным веществом анафилаксии или тяжёлой аллергией вообще, при тяжёлой почечной недостаточности и у пациентов с миеломной болезнью и парапротеинемией [149].

Результаты сканирования лёгких обычно классифицируются согласно критериям, установленным по RIOPEP: норма или относительная норма, низкая, сомнительная (недиагностическая) и высокая вероятность ЛЭ [94]. Эти критерии были предметом дискуссии, после которой их модифицировали [150, 151]. Для улучшения коммуникации между клиницистами предпочтительна трёхуровневая классификация: норма (исключение ЛЭ), высокая вероятность (предполагается установленная ЛЭ у большинства больных) и недиагностический скан [135, 152, 153]. Проспективные исследования исходов предполагали, что отказываться от антикоагулянтов у пациентов с нормальными перфузионными сканами безопасно. Это было недавно подтверждено рандомизированным исследованием сравнения V/Q-сканирования с КТ [135]. Анализ в рамках RIOPEP II подтвердил эффективность высокой вероятности по V/Q-сканированию для диагностики ЛЭ и норму по сканированию для её исключения [154]. Выполнение только перфузионного сканирования приемлемо для пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки: любой дефект перфузии в этой ситуации может рассматриваться как несоответствие [155]. Высокая частота недиагностических сканов с непонятной вероятностью была предметом критики, так как они требуют дальнейшего обследования. Были предложены разнообразные стратегии для преодоления этой проблемы, например, с включением показателей клинической вероятности [91, 156, 157].

Недавние исследования предполагают, что получение данных в томографическом режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии



(ОЭКТ) с или без низкодозовой КТ могут снизить частоту недиагностических сканов [152, 158-161]. ОЭКТ может даже дать возможность использования автоматических алгоритмов обнаружения ЛЭ [162]. Нужны широкомасштабные исследования.

### 3.6. Пульмонангиография

Лёгочная ангиография десятилетиями являлась “золотым стандартом” диагностики или исключения ЛЭ, но редко выполняется теперь, так как менее инвазивная КТ ангиография предлагает сходную диагностическую точность [163]. Пульмонангиография более часто используется для направления инвазивного чрескожного лечения ЛЭ. Цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) требует меньше контрастного вещества, чем классическая, и имеет отличное качество изображения периферических сосудов лёгких у пациентов, которые в состоянии задержать дыхание; оно менее полезно для визуализации главных артерий лёгких ввиду движения сердца.

Диагноз острой ЛЭ основан на прямом доказательстве наличия тромба в двух проекциях, в виде дефекта наполнения или ампутации сосуда [94]. Тромбы размером 1-2 мм с субсегментарных артериях могут быть визуализированы ЦСА, но существует неоднородность интерпретации данных разными операторами [164, 165]. Непрямые признаки ЛЭ, как низкий поток контраста, локальная гипоперфузия, задержка или снижение лёгочного венозного кровотока, не валидированы и потому недиагностичны. Шкала Miller может применяться в количественной оценке степени обструкции [166].

Лёгочная ангиография не лишена рисков. В исследовании 1111 пациентов смертность от связанных с процедурой причин была 0,5%, большие нефатальные осложнения развились у 1% и малые осложнения у 5% [167]. Большинство смертей было у пациентов с недостаточностью кровообращения и дыхательной недостаточностью. Риск кровотечения в связи с процедурой повышался в случае использования тромболитика [168].

Гемодинамика должна измеряться во время лёгочной ангиографии для оценки тяжести ЛЭ и потому, что могут быть дополнительные/альтернативные сердечно-лёгочные нарушения. У пациентов с нарушением гемодинамики количество контраста должно быть уменьшено насколько возможно; следует избегать неселективных введений [169].

### 3.7. Магнитная резонансная томография

Магнитная резонансная томография (МРТ) исследовалась в течение нескольких лет в крупных протоколах по ЛЭ, но данные опубликованы совсем недавно [170, 171]. Результаты показывают, что этот метод, хотя и многообещающий, не может использоваться в практике ввиду низкой чувствительности,

высокой доле сомнительных сканов МРТ и низкой доступности для большинства отделений экстренной помощи. Гипотеза — что отрицательная МРТ в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ на КВУЗИ может безопасно исключить клинически значимую ЛЭ, — проверяется сейчас в многоцентровом исследовании (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

### 3.8. Эхокардиография

Острая ЛЭ может вести к перегрузке ПЖ давлением и его дисфункции, что может быть обнаружено на эхокардиограмме. Учитывая особенную геометрию ПЖ, нет однозначного параметра для быстрого информативного суждения о размерах и функции ПЖ. Вот почему эхокардиографические критерии диагностики ЛЭ разнятся между исследованиями. Из-за отрицательной прогностической ценности в 40-50%, отрицательный результат не может исключить ЛЭ [157, 172, 173]. С другой стороны, признаки перегрузки ПЖ или его дисфункции могут обнаружиться при отсутствии ЛЭ и быть связаны с сопутствующей сердечно-лёгочной патологией [174].

Дилатация ПЖ обнаруживается как минимум у 25% пациентов с ЛЭ, а её определение, методом эхокардиографии или КТ, полезно для стратификации риска заболевания. Эхокардиографические находки, основанные на нарушенном паттерне выброса ПЖ (так называемый “признак 60-60”) или на снижении сократимости свободной стенки ПЖ в сравнении с верхушкой (симптом Макконела), показывают высокое положительное прогностическое значение для ЛЭ, даже при наличии сердечно-лёгочной патологии [175]. Дополнительные эхокардиографические признаки перегрузки давлением могут потребоваться для избегания ложного диагноза острой ЛЭ у пациентов с гипокинезией или акинезией свободной стенки ПЖ ввиду инфаркта, что может мимикрировать под симптом Макконела [176]. Измерение систолической экскурсии трикуспидального кольца может также быть полезно [177]. Новые эхокардиографические параметры функции ПЖ, полученные из доплеровского тканевого сканирования и измерения напряжения стенки, показали изменения данных при наличии ЛЭ. Однако они неспецифичны и могут быть нормальны у гемодинамически стабильных пациентов, несмотря на наличие ЛЭ [178-181].

Эхокардиография как часть комплекса обследования не рекомендуется при стабильной гемодинамике, нормотонии и подозреваемой (не высокого риска) ЛЭ [157]. Это отличается от подозрения на ЛЭ высокого риска, где данные о перегрузке ПЖ или его дисфункции могут помочь исключить ЛЭ как причину гемодинамической нестабильности. В последнем случае, эхокардиография может помочь в диагностике в случае шока, определить тампонаду пери-





**Рис. 3.** Предполагаемый диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ высокого риска, т.е. с шоком или гипотонией.

**Примечание:** <sup>a</sup> — включает случаи, когда состояние пациента настолько тяжёлое, что позволяет проводить исследования только в пределах отделения, <sup>b</sup> — не считая диагноза дисфункции ПЖ, трансторакальная эхокардиография "у постели" может, в некоторых случаях, прямо подтвердить ЛЭ, визуализируя подвижные тромбы в камерах правых отделов сердца. Дополнительные способы визуализации "у постели" включают чреспищеводную эхокардиографию, которая может выявить эмболы в лёгочных артериях и их главных ветвях, и билатеральную компрессионную венозную ультрасонографию, которая может подтвердить тромбоз глубоких вен, а значит, помочь в принятии экстренных решений, <sup>c</sup> — тромболитическое; альтернативно, хирургическая эмболектомия или интервенционное лечение (Раздел 5).

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек.

карда, острую дисфункцию клапана, выраженную локальную или общую дисфункцию ЛЖ, диссекцию аорты, гиповолемию. Напротив, гемодинамическая нестабильность у пациента с подозрением на ЛЭ и неоднозначными данными в отношении перегрузки давлением ПЖ и его дисфункцией оправдывает экстренное реперфузионное лечение ЛЭ, если данные КТ немедленно недоступны [182].

Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ) (или КТ-ангиография) может выявить подвижные тромбы у менее чем 4% пациентов с ЛЭ [183-185], однако их реальная встречаемость достигает 18% в отделениях интенсивной терапии [185]. Подвижные тромбы в правых отделах сердца подтверждают диагноз ЛЭ, и их наличие связано с дисфункцией ПЖ и высокой ранней смертностью [184, 186, 187].

Следовательно, ЧПЭ может рассматриваться как метод выбора при поиске эмбола в главных лёгочных артериях в особых клинических ситуациях [188, 189], и может иметь диагностическое значение у гемодинамически нестабильных пациентов ввиду обычной ситуации билатеральной центральной эмболии в подобных ситуациях [190].

У некоторых пациентов с подозрением на острую ЛЭ эхокардиография может выявить утолщение стенки ПЖ и/или трикуспидальную недостаточность, дающие основания думать о перегрузке ПЖ давле-

нием. В этих случаях хроническая лёгочная гипертензия (ЛГ) (и в частности ХТЭЛГ) должны включаться в дифференциальный диагноз.

### 3.9. Компрессионная венозная ультрасонография

В большинстве случаев, ЛЭ имеет источник в венах нижних конечностей. В исследовании с использованием венографии ТГВ был выявлен у 70% пациентов с подтверждённой ЛЭ [191]. Сегодня КВУЗИ нижних конечностей, в основном, заменило венографию при подозрении на ТГВ. КВУЗИ имеет чувствительность >90% и специфичность примерно 95% при симптомных ТГВ [192, 193]. КВУЗИ показывает ТГВ у 30-50% пациентов с ЛЭ [116, 192, 193] и обнаружение проксимального ТГВ при подозрении на ЛЭ представляется достаточным для начала антикоагулянтной терапии без дополнительного тестирования [194].

При подозрении на ЛЭ КВУЗИ можно ограничить четырьмя точками (подколенная ямка и пах). Единственный валидный диагностический критерий для ТГВ — неполная сдавливаемость вены, говорящая о наличии тромба; измерения кровотока недостаточно. Диагностическая ценность КВУЗИ при подозрении на ЛЭ может быть увеличена благодаря полной ультрасонографии, включающей дистальные вены. Два недавних исследования оценивали долю пациен-

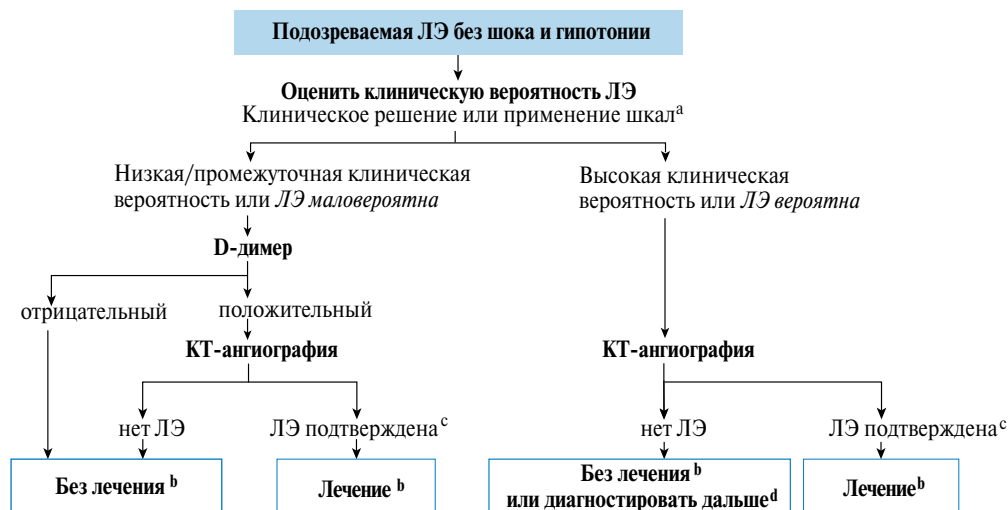


Рис. 4. Предполагаемый диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на лёгочную эмболию высокого риска.

**Примечание:** <sup>a</sup> — для клинической оценки можно использовать две различные классификации вероятности, т.е. трёхуровневую схему (клиническая вероятность определяется как низкая, промежуточная, высокая) или двухуровневую схему (ЛЭ маловероятна или ЛЭ вероятна). Когда используется умеренно чувствительная панель, измерение D-димера следует ограничить пациентами с низкой клинической вероятностью или второй классификацией, тогда как высокочувствительные панели могут быть использованы у пациентов с промежуточной клинической вероятностью ЛЭ. Следует отметить, что измерение D-димера имеет ограниченное применение при подозрении на ЛЭ у госпитализированных пациентов, <sup>b</sup> — "лечение" относится к антикоагулянтам для ЛЭ, <sup>c</sup> — КТ-ангиография рассматривается как диагностическая для ЛЭ, если показывает ЛЭ на сегментарном или более проксимальном уровне, <sup>d</sup> — в случае отрицательной КТ-ангиограммы у пациентов с высокой клинической вероятностью следует рассмотреть другие методы диагностики, прежде чем воздерживаться от лечения.

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия.

тов с подозрением на ЛЭ и положительным тестом D-димера, у которых ТГВ мог быть зарегистрирован методом полного КВУЗИ [195, 196]. Диагностическая ценность полного КВУЗИ была примерно в два раза выше, чем проксимального КВУЗИ, но значительная часть пациентов (26-36%) с дистальным ТГВ не имела ЛЭ по данным МДКТ. Напротив, положительное проксимальное КВУЗИ оказалось высоко информативным при уточнении ЛЭ, как подтверждается данными большого проспективного исследования исходов, в котором 524 пациента подверглись МДКТ и КВУЗИ. Чувствительность УЗИ для наличия ЛЭ на МДКТ была 39% и специфичность — 99% [194]. Вероятность положительного проксимального КВУЗИ при подозрении на ЛЭ выше у пациентов с признаками и симптомами, связанными с венами ног, нежели у бессимптомных пациентов [192, 193].

### 3.10. Диагностические стратегии

Наличие подтверждённой ЛЭ у пациентов, проходящих диагностику в связи с подозрением на заболевание было довольно низким (10-35%) в больших исследованиях [99, 100, 113, 116, 197]. Следовательно, использование диагностических алгоритмов рекомендуется так же как и различных комбинаций клинического обследования, измерения D-димера плазмы, методов визуализации, которые были проверены и показали валидность. Эти стратегии проходили оценку у пациентов, поступавших в отделения неотложной терапии с подозрением на ЛЭ [99, 113,

114, 116, 197], в период госпитализации и позднее в первичной практике [118, 126]. Неуспешное следование основанным на доказательствах стратегиям диагностики, если это вело к отказу от антикоагулянтов, было ассоциировано с существенным повышением числа эпизодов ВТЭ и внезапной сердечной смерти в трёхмесячном периоде наблюдения [198]. Наиболее чёткие диагностические алгоритмы при подозрении на ЛЭ — с или без шока и гипотонии — представлены на рисунках 3 и 4, соотв.; однако следует понимать, что подходы к диагностике при подозрении на ЛЭ могут варьироваться в зависимости от доступности и опыта применения специальных методов в различных лечебных учреждениях. Соотв., таблица 6 даёт необходимую информацию по альтернативным имеющим доказательную базу алгоритмам.

Диагностическая стратегия при подозрении на ЛЭ при беременности обсуждается в Разделе 8.1.

#### 3.10.1. Подозрение на лёгочную эмболию с наличием шока или гипотензии

Предполагаемая стратегия представлена на рисунке 3. Подозрение на ЛЭ высокого риска — это ситуация немедленной угрозы жизни, и пациенты с шоком или гипотензией сами по себе представляют особую ситуацию. Клиническая вероятность обычно высокая, а дифференциальный диагноз включает острую дисфункцию клапанов, тампонаду, ОКС, диссекцию аорты. Наиболее полезный диагностический тест в такой ситуации — трансторакальная эхокардиогра-

Таблица 6

**Валидированные диагностические критерии (основанные на неинвазивных тестах) для диагностики ЛЭ у пациентов без шока и гипотензии в соответствии с клинической вероятностью**

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ЛЭ				
	Низкая	Промежуточная	Высокая	ЛЭ маловероятна	ЛЭ вероятна
<b>Исключение ЛЭ</b>					
<b>D-димер</b>					
Отрицательный результат, высокочувствительная панель	+	+	-	+	-
Отрицательный результат, среднечувствительная панель	+	±	-	+	-
<b>КТ-ангиография грудной клетки</b>					
Норма по данным только мультidetекторной КТ	+	+	±	+	±
<b>V/Q-сканирование</b>					
Норма по данным перфузионного сканирования	+	+	+	+	+
Недиагностичные данные <sup>a</sup> и отрицательные по проксимальному КВУЗИ	+	±	-	+	-
<b>Подтверждение ЛЭ</b>					
КТ-ангиограмма показывает как минимум сегментарную ЛЭ	+	+	+	+	+
Высокая вероятность по V/Q-сканированию	+	+	+	+	+
КВУЗИ показывает проксимальный тромбоз глубоких вен	+	+	+	+	+

**Примечания:** "+" — валидный диагностический критерий (не требуется дальнейшее тестирование), "-" — невалидный критерий (обязательно диагностировать дальше), "±" — противоречивые данные (следует рассмотреть другие методы), <sup>a</sup> — низкая или промежуточная вероятность по сканированию лёгких в соответствии с классификацией PLOPED.

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

фия, которая даёт сведения о ЛГ и дисфункции ПЖ, если причина гемодинамической нестабильности пациента — острая ЛЭ. У пациентов в очень тяжёлом состоянии эхокардиографических данных о дисфункции ПЖ достаточно, чтобы начать реперфузионную терапию без дополнительных обследований. Это решение может подкрепляться (редкой) визуализацией тромбов в правых камерах сердца [184, 199, 200]. Вспомогательные методы визуализации прямо у постели больного включают ЧПЭ, которая, если доступна, может позволить увидеть тромбы в лёгочной артерии и её главных ветвях [188, 190, 201], а КВУЗИ позволяет увидеть проксимальный ТГВ. Как только пациент стабилизируется поддерживающей терапией, следует сделать финальное подтверждение диагноза КТ ангиографией.

Для нестабильных пациентов, доставленных прямо в рентгенохирургическую операционную с подозрением на ОКС, лёгочная ангиография может стать методом выбора после исключения ОКС, поскольку ЛЭ — вероятное альтернативное объяснение симптомов, и поскольку чрескожное вмешательство может оказаться нужным в этот момент.

**3.10.2. Подозрение на лёгочную эмболию без шока и гипотензии**

*Стратегия, основанная на компьютерной томографической ангиографии, рисунок 4.*

КТ-ангиография стала основным методом визуализации при подозрении на ЛЭ, но, так как у большинства пациентов с подозрением на ЛЭ на самом деле её нет, КТ не должна быть методом первого выбора.

У пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи, измерение D-димера в сочетании с оценкой клинической вероятности, является логичным первым шагом и даёт возможность исключить ЛЭ у примерно 30% пациентов, с трёхмесячным риском тромбоэмболии оставленных без лечения пациентов на уровне <1%. D-димер следует измерять у пациентов с высокой вероятностью ввиду отрицательной прогностической ценности в этой популяции [202]. Он также не слишком полезен у госпитализированных больных, так как "число необходимое для тестирования" до получения клинически релевантного результата достаточно велико.

В большинстве учреждений ангиография МДКТ — метод второй линии у пациентов с повышенным уровнем D-димера и тест первой линии у пациентов с высокой клинической вероятностью. КТ ангиография предполагается диагностически важной для ЛЭ, когда показывает тромб как минимум в сегментарной ветви лёгочной артерии. Ложнонегативные результаты МДКТ были показаны у пациентов с высокой клинической вероятностью ЛЭ [134], однако эта ситуация нередка, и трёхмесячный тромбоэмболический риск был низким во всех случаях [99]. Поэтому как необходимость дополнительных исследований, так и их структура у таких пациентов остаются непонятными.

*Ценность компрессионной томографии нижней конечности*

В некоторых случаях КВУЗИ может оказаться полезным при подозрении на ЛЭ. КВУЗИ показывает ТГВ в 30-50% случаях ЛЭ [116, 192, 193], и обнаруже-

ние проксимального ТГВ при подозрении на ЛЭ достаточно, чтобы назначить антикоагулянты без дополнительной диагностики [194]. Поэтому выполнение КВУЗИ до КТ может быть вариантом выбора при относительных противопоказаниях для КТ, например, почечной недостаточности, аллергии на контраст или беременности [195, 196].

**Ценность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии**

В учреждениях, где V/Q-сцинтиграфия всегда доступна, она остаётся важным методом при повышении D-димера и наличии противопоказаний к КТ. Этот метод может быть предпочтительным перед КТ при желании избежать лишнего облучения, обычно у молодых пациентов, женщин, у которых это может способствовать в далёком будущем раку молочной железы [139]. V/Q-сцинтиграфия диагностически ценна (с находками нормальной или высокой вероятности) у примерно 30-50% пациентов в отделениях неотложной терапии с подозрением на ЛЭ [83, 94, 135, 203]. Доля диагностических V/Q-сканов выше у пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки, что подтверждает ценность V/Q-сцинтиграфии как метода визуализации первой линии для ЛЭ у молодых пациентов [204].

Число пациентов с сомнительными результатами тестов может быть снижено, если принимать во внимание клиническую вероятность [94]. Так, у пациентов с недиагностичной сцинтиграммой лёгких и низкой клинической вероятностью редко подтверждается ЛЭ [94, 157, 203]. Отрицательная прогностическая ценность такой комбинации повышается ещё больше при отсутствии ТГВ на КВУЗИ. При сцинтиграмме лёгкого с высокой вероятностью при низкой клинической вероятности ЛЭ подтверждение другими тестами следует рассматривать индивидуально.

**3.11. Возможные неопределённости**

Несмотря на существенный прогресс в диагностике ЛЭ, остаются зоны неопределённости. Диагностическое значение и клиническая ценность субсегментарных дефектов на МДКТ всё ещё обсуждаются [136, 137]. Недавний ретроспективный анализ двух когорт пациентов с подозрением на ЛЭ показал сходные исходы (в смысле трёхмесячного рецидива и смертности) между пациентами с субсегментарной и проксимальной ЛЭ; исходы были в основном обусловлены сопутствующей патологией [205]. Определение субсегментарной ЛЭ должно быть стандартизовано, и единственный субсегментарный дефект, вероятно, не имеет такого же значения, как множественные тромбы.

Также растёт доказательная база гипердиагностики ЛЭ [206]. Рандомизированное сравнение показало, что хотя КТ выявляет ЛЭ чаще, чем V/Q-скани-

рование, трёхмесячные исходы были одинаковыми, несмотря на метод диагностики [135]. Данные по США показывают 80%-ный рост заболеваемости ЛЭ после внедрения КТ, без существенного влияния на смертность [207, 208].

Некоторые эксперты считают, что пациенты без подозрения на ЛЭ по КТ тоже должны получать лечение [144], особенно, если у них есть рак или проксимальный тромб, но достаточных данных для подтверждения такой рекомендации пока нет. Ценность и показатель цена-эффективность КВУЗИ при подозрении на ЛЭ следует ещё прояснить.

Наконец, “тройное исключение” (ишемической болезни сердца, ЛЭ и аневризмы аорты) по данным КТ ангиографии у пациентов с нетравматической болью в грудной клетке кажется ценным при выявлении ИБС [209]. Но польза vs. риск (включая повышенное облучение и контрастные вещества) для такого диагностического подхода требует серьёзной оценки, учитывая низкую (<1%) распространённость ЛЭ и диссекции аорты в имеющихся опубликованных исследованиях.

**Рекомендации по диагностике**

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
<b>Подозрение на ЛЭ с шоком или гипотонией</b>			
При подозрении на ЛЭ высокого риска, с шоком или гипотонией, рекомендуются в качестве методов диагностики экстренная КТ-ангиография или трансторакальная эхокардиография (в зависимости от доступности и конкретной клинической ситуации).	I	C	182
У пациентов с подозрением на ЛЭ высокого риска и признаками ишемии миокарда, которые слишком нестабильны для проведения подтверждающей КТ-ангиографии, следует выполнить поиск тромбов в венах и/или лёгочной артерии методом КВУЗИ и/или ЧПЭ для подтверждения диагноза ЛЭ.	IIb	C	188, 189
Лёгочная ангиография может рассматриваться как метод подтверждения у пациентов, направленных в ангиографическую операционную, после того как коронароангиография исключила ОКС, и ЛЭ выглядит альтернативным объяснением клинической картины.	IIb	C	
<b>Подозрение на ЛЭ без шока или гипотонии</b>			
Использование валидированных критериев для диагностики ЛЭ рекомендуется.	I	B	198
<b>Клиническая оценка</b>			
Рекомендуется, чтобы диагностическая стратегия основывалась на оценке клинической вероятности по клиническим данным или валидным прогностическим инструментам.	I	A	92–94, 99, 100, 104–106

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
<b>D-димер</b>			
D-димер плазмы рекомендуется измерять у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском ЛЭ, либо если ЛЭ маловероятна, чтобы избежать лишних методов визуализации и облучения пациента; предпочтительно использовать высокочувствительные панели.	I	A	99, 100, 112–116, 135
При низкой клинической вероятности ЛЭ, нормальный уровень D-димера по данным высоко- и среднечувствительных панелей исключает ЛЭ.	I	A	99, 100, 112–116
Дополнительные исследования могут рассматриваться у пациентов с промежуточным риском и отрицательными данными среднечувствительной панели измерения.	IIb	C	99, 100, 105
Измерение D-димера не рекомендуется у пациентов с высокой клинической вероятностью, так как нормальный результат не в полной мере позволяет исключить ЛЭ.	III	B	110, 111
<b>КТ-ангиография<sup>d</sup></b>			
Нормальная КТ-ангиограмма безопасно исключает ЛЭ у пациентов с низкой и промежуточной клинической вероятностью, либо если ЛЭ маловероятна.	I	A	99, 113, 116, 135
Нормальная КТ-ангиограмма может безопасно исключить ЛЭ у пациентов с высокой клинической вероятностью.	IIa	B	99
КТ-ангиография, показывающая сегментарный или более проксимальный тромбоз, подтверждает ЛЭ.	I	B	134
Дополнительные исследования могут потребоваться для подтверждения ЛЭ в случае изолированных тромбов субсегментарного уровня.	IIb	C	134
<b>Вентиляционно-перфузионная (V/Q) сцинтиграфия</b>			
Нормальная перфузионная сцинтиграмма исключает ЛЭ.	I	A	83, 94, 114, 135
V/Q-сканирование высокой вероятности подтверждает ЛЭ.	IIa	B	94
Недиагностичный V/Q-скан может исключить ЛЭ, если сочетается с отрицательными данными КВУЗИ у пациентов с низкой клинической вероятностью ЛЭ.	IIa	B	83, 114, 135
<b>КВУЗИ нижних конечностей</b>			
КВУЗИ нижних конечностей при поиске ТГВ может рассматриваться у некоторых пациентов с подозрением на ЛЭ, чтобы исключить необходимость дальнейшей визуализации, если результат положительный.	IIb	B	113, 114, 116
КВУЗИ нижних конечностей, показывающее проксимальный ТГВ у пациента с клиническим подозрением на ЛЭ, подтверждает ЛЭ.	I	B	116, 194

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Если КВУЗИ нижних конечностей показывает только дистальный ТГВ, дальнейшее тестирование следует рассмотреть для подтверждения ЛЭ.	IIa	B	116
<b>Пульмонангиография</b>			
Лёгочная ангиография может рассматриваться в случаях несоответствия между клиническими данными и результатами неинвазивной визуализации.	IIb	C	134
<b>MPT</b>			
MPT не используется для исключения ЛЭ.	III	A	170, 171

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, <sup>d</sup> — относится к МДКТ.

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография (пульмонангиография), КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, ТГВ — тромбоз глубоких вен, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, V/Q — вентиляция/перфузия.

## 4. Прогноз

### 4.1. Клинические показатели

Острая дисфункция ПЖ — критическая детерминанта исхода при острой ЛЭ. Соответственно, клинические симптомы и признаки острой недостаточности ПЖ (устойчивая гипотония или кардиогенный шок) указывают на высокий риск смерти. Далее, обмороки и тахикардия — как и доступные при осмотре клинические признаки сопутствующей патологии — ассоциированы с неблагоприятным краткосрочным прогнозом. Например, в регистре ICOPER следующие факторы были обозначены как прогностически важные: возраст >70 лет, систолическое АД <90 мм рт.ст., частота дыхания >20 в минуту, рак, хроническая сердечная недостаточность или хроническая обструктивная болезнь лёгких [48]. В регистре RIETE иммобилизация ввиду неврологического заболевания, возраст >75 лет и рак были независимо связаны с повышенным риском смерти в течение первых трёх месяцев после острой ВТЭ [47]. Диагноз сопутствующего ТГВ также оказался независимым предиктором смерти в течение первых трёх месяцев после диагностики [210].

Некоторые способы прогнозирования по клиническим данным оказались полезными при острой ЛЭ. Из них индекс тяжести ЛЭ (PESI; табл. 7) — наиболее серьёзно валидирован [211–214]. В одном исследовании [215] PESI давал лучшие результаты, чем Geneva [216] по идентификации пациентов с нежелательными 30-дневными исходами. Главная ценность PESI состоит в правильном определении пациентов с низким риском 30-дневной смертности (PESI класс I и II). В одном рандомизированном исследовании низкое значение PESI было критерием включения для лечения пациентов с острой ЛЭ на дому [217].

Учитывая ценность оригинального PESI, включающего 11 разных взвешенных переменных, упрощённая версия, известная как sPESI (табл. 7) была также



Таблица 7

Оригинальная и упрощённая шкалы PESI (sPESI)

Параметр	Оригинальная версия [214]	Упрощённая версия [218]
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если возраст >80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1
Хронические заболевания лёгких	+10 баллов	
Частота пульса $\geq 110$ в минуту	+20 баллов	1
Систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст.	+30 баллов	1
Частота дыхания >30 в минуту	+20 баллов	-
Температура <36 <sup>0</sup> С	+20 баллов	-
Нарушенное сознание	+60 баллов	-
Насыщение оксигемоглобином крови <90%	+20 баллов	1
<b>Уровни риска<sup>a</sup></b>		
<b>Класс I: &lt;65 баллов</b> очень низкий риск 30-дневной смерти (0-1,6%) <b>Класс II: 66-85 баллов</b> низкий риск смерти (1,7-3,5%) <b>Класс III: 86-105 баллов</b> умеренный риск смерти (3,2-7,1%) <b>Класс IV: 106-125 баллов</b> высокий риск смерти (4,0-11,4%) <b>Класс V: &gt;125 баллов</b> очень высокий риск смерти (10,0-24,5%)		<b>0 баллов</b> = 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0,0% — 2,1%)  <b><math>\geq 1</math> балла</b> = 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5% — 13,2%)

Примечание: <sup>a</sup> — по сумме очков.

внедрена [218, 219]. У пациентов с ЛЭ sPESI показал точность 30-дневного прогноза большую, чем индекс шока (определяемый как ЧСС, делённая на систолическое АД) [220], а оценка 0 по упрощённому PESI была как минимум так же точна для выявления пациентов низкого риска, как и показатели визуализации и лабораторные маркеры, предлагавшиеся в предыдущих Рекомендациях ESC [221]. Комбинирование sPESI с тропонином даёт дополнительную прогностическую информацию [222], особенно для определения пациентов низкого риска [76].

**4.2. Визуализация правого желудочка при помощи эхокардиографии или компьютерной томографической ангиографии**

Данные эхокардиографии, показывающие дисфункцию ПЖ, были показаны для  $\geq 25\%$  пациентов с ЛЭ [223]. Они оказались независимыми предикторами нежелательных исходов [224], но в целом гетерогенны и трудно стандартизируются [225]. Но всё же, при стабильной гемодинамике и нормальном давлении при ЛЭ эхокардиография может оказаться полезной для стратификации прогноза.

Как было показано выше, эхокардиографическими находками, использовавшимися для стратификации пациентов с ЛЭ, были дилатация ПЖ, увеличение отношения диаметров ПЖ-ЛЖ, гипокинезия свободной стенки ПЖ, увеличенная скорость струи трикуспидальной регургитации, сниженная систолическая

экскурсия трикуспидального кольца, либо их сочетание. Мета-анализы показали, что дисфункция ПЖ, выявленная эхокардиографией, связана с повышенным риском краткосрочной смертности у пациентов без нестабильной гемодинамики, однако её общая предсказательная ценность невелика (табл. 8) [226, 227]. В дополнение к функции ПЖ, эхокардиография может также выявлять шунтирование крови справа-налево через овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца, что также ассоциировано с более высокой смертностью при ЛЭ [80, 184].

Четырёхкамерные позиции сердца на КТ ангиографии могут показать увеличение ПЖ (конечно-диастолический диаметр, в сравнении с ЛЖ) как индикатор его дисфункции. Учитывая ряд ранних проспективных исследований [227], прогностическая ценность увеличенного ПЖ по КТ-ангиографии была подтверждена проспективным многоцентровым когортным исследованием 457 пациентов (табл. 8) [228]. Внутрибольничная смерть или клиническое ухудшение развились у 44 пациентов с и у 8 пациентов без дисфункции ПЖ по КТ (14,5% vs. 5,2%;  $p < 0,004$ ). Дисфункция ПЖ была независимым предиктором нежелательных внутрибольничных исходов, как в общей популяции (ОР 3,5; 95% ДИ 1,6-7,7;  $p = 0,002$ ) и у гемодинамически стабильных пациентов (ОР 3,8; 95% ДИ 1,3-10,9;  $p = 0,007$ ). Дополнительно эти данные были подтверждены более свежими публикациями [229, 230].

Таблица 8

Лабораторные тесты и методы визуализации<sup>а</sup> для прогнозирования ранней<sup>б</sup> смерти от острой ЛЭ

Тест или маркер	Порог	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Отрицательное прогностическое значение, % (95% ДИ)	Положительное прогностическое значение, % (95% ДИ)	ОШ или ОР (95% ДИ)	Число пациентов	Дизайн исследования, ссылка	Пояснение
Эхокардиография	Разные критерии дисфункции ПЖ	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1249	Мета-анализ [226]	Дисфункция ПЖ по эхокардиограмме или КТ была одним из критериев включения
КТ-ангиография	ПЖ/ЛЖ ≥1,0	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Мета-анализ [226]	у двух рандомизированных исследований тромболитизиса у нормотензивных пациентов с ЛЭ [252, 253].
	ПЖ/ЛЖ ≥0,9	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Проспективное когортное [228]	
BNP	75-100 пг/мл	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6,5 (2,0–21)	261	Мета-анализ [232]	Оптимальный порог для ЛЭ не определён
NT-proBNP	600 пг/мл	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Проспективное когортное [234] <sup>е</sup>	Уровень <500 пг/мл был одним из критериев включения в нерандомизированное исследование амбулаторного ведения ЛЭ [237].
Тропонин I	Разные панели/пороги <sup>с</sup>	н/д	н/д	н/д	н/д	4,0 (2,2–7,2)	1303	Мета-анализ [239]	Положительный тест тропонина был одним из критериев включения в рандомизированном исследовании тромболитизиса у нормотензивных пациентов с ЛЭ [253].
Тропонин T	Разные панели/пороги <sup>с</sup>	н/д	н/д	н/д	н/д	8,0 (3,8–16,7)	682	Мета-анализ [239]	
	14 пг/мл <sup>д</sup>	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Проспективное когортное [76] <sup>е</sup>	
С-БСЖК	6 нг/мл	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Проспективное когортное [244] <sup>е</sup>	

**Примечание:** <sup>а</sup> — в таблице показаны результаты мета-анализов, а при их отсутствии, крупных проспективных когортных исследований, <sup>б</sup> — в большинстве исследований "ранней" обозначает внутрибольничный период или первые 30 дней после индексного события, <sup>с</sup> — в исследованиях, вошедших в этот мета-анализ, пороги значений тропонина соответствовали 99-му перцентилю здоровых людей с вариабельностью <10%, <sup>д</sup> — высокочувствительная панель, <sup>е</sup> — эти исследования включали только нормотензивных пациентов и использовали комбинированные исходы (смерть от всех причин или большие сердечно-сосудистые осложнения).

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, С-БСЖК — сердечный белок связывающий жирные кислоты, ОШ — отношение шансов, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, н/д — не изучалось или не сообщено.

### 4.3. Лабораторные тесты и биомаркеры

#### 4.3.1. Маркеры дисфункции желудочка

Перегрузка давлением ПЖ связана с перенапряжением миокарда, что ведёт к выделению мозгового натрий-уретического пептида (BNP) или промозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP). Плазменные уровни натрий-уретических пептидов отражают тяжесть гемодинамической перегрузки и (возможно) дисфункции ПЖ при острой ЛЭ [231]. Мета-анализ показал, что 51% из 1132 специально не отобранных пациентов с острой ЛЭ имел повышенные уровни этих пептидов при поступлении. У этих пациентов риск ранней смерти был 10% (95%

ДИ 8,0-13) и 23%-ный риск (95% ДИ 20-26) нежелательных клинических исходов [232].

У нормотензивных пациентов с ЛЭ положительная предсказательная роль повышенных натрий-уретических пептидов в отношении ранней смерти невысока [233]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании, включившем 688 пациентов, плазменная концентрация NT-proBNP, равная 600 пг/мл, была определена как оптимальный порог для обозначения повышенного риска (табл. 8) [234]. С другой стороны, низкий уровень BNP или NT-proBNP может указывать на пациентов с благоприятными краткосрочными клиническими исходами,

Таблица 9

Классификация пациентов с острой ЛЭ на основании риска ранней смерти

Риск ранней смерти		Параметры риска и очки			
		Шок или гипотония	Класс III-IV по PESI или sPESI $\geq 1^a$	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации <sup>b</sup>	Сердечные лабораторные биомаркеры <sup>c</sup>
Высокий		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+) <sup>d</sup>
Промежуточный-	-высокий	-	+	Оба положительные	
	-низкий	-	+	Один или оба положительны <sup>e</sup>	
Низкий		-	-	Оценка необязательна; если оцениваются, оба отрицательны <sup>e</sup>	

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс III-V по PESI указывает на умеренный — очень высокий риск 30-дневной смерти, sPESI  $\geq 1$  очка указывает на высокий риск 30-дневной смерти, <sup>b</sup> — эхокардиографические критерии дисфункции ПЖ включают дилатацию ПЖ и/или повышение конечно-диастолического соотношения ПЖ-ЛЖ диаметров (в большинстве исследований порогом было значение 0,9 или 1,0), гипокинез свободной стенки ПЖ, увеличенная скорость струи трикуспидальной регургитации, либо комбинация этого. При КТ-ангиографии (четырёхкамерная визуализация сердца) дисфункция ПЖ определяется как повышенное отношение диаметров ПЖ/ЛЖ (с порогом 0,9 или 1,0), <sup>c</sup> — маркеры повреждения миокарда (например, повышенный тропонин I или T в плазме), или сердечная недостаточность как результат дисфункции (правого) желудочка (повышение натрий-уретических пептидов плазмы), <sup>d</sup> — ни подсчёт по PESI (или sPESI), ни лабораторное тестирование не считаются необходимыми у пациентов с гипотонией или шоком, <sup>e</sup> — пациенты с PESI класса I-II или sPESI 0 и повышенным уровнем биомаркеров или с признаками дисфункции ПЖ по данным визуализации также классифицируются в группу промежуточного-низкого риска. Это может относиться к ситуациям, в которых визуализация или тесты биомаркеров становятся доступны до подсчёта клинического индекса тяжести.

**Сокращения:** ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек.

если основываться на их высоком негативном предсказательном значении [226, 232, 235, 236]. Гемодинамически стабильные пациенты с низким NT-proBNP могут быть кандидатами для ранней выписки и амбулаторного лечения [237].

**4.3.2. Маркеры повреждения миокарда**

Трансмуральный инфаркт ПЖ, *несмотря на свободные коронарные артерии*, был обнаружен на аутопсии пациентов, умерших от массивной ЛЭ [238]. Повышенная концентрация тропонина плазмы показала взаимосвязь с ЛЭ и была связана с худшим прогнозом. Мета-анализ, включивший 1985 пациентов, показал повышение тропонина I или T примерно у 50% пациентов с острой ЛЭ (табл. 8) [239]. Повышение тропонина было ассоциировано с высокой смертностью у неотобранных пациентов [отношение шансов (ОШ) 9,44; 95% ДИ 4,14-21,49] и у гемодинамически стабильных пациентов [ОШ 5,90; 95% ДИ 2,68-12,95]. Результаты были единообразны для тропонинов I и T; однако в других данных указывается на ограниченную прогностическую ценность повышения тропонина при нормальной гемодинамике [240].

Отмеченная положительная прогностическая ценность повышения тропонинов для связанной с ЛЭ ранней смертью варьируется от 12 до 44%, тогда как негативная — высока, независимо от использованных методов и пороговых значений. Недавно разработанный анализ высокой чувствительности улучшил прогностическую ценность этого биомаркера, в частности, по отношению к исключению пациентов с неблагоприятными краткосрочными исходами [241]. Например, проспективное многоцентровое когортное исследование 526 нормотензивных пациентов с острой ЛЭ и тропонином T <14 пг/мл, измененным высокочувствительным методом, имело

отрицательную прогностическую роль в 98% случаев вне зависимости от осложнённости клинического течения, что сходно с данными sPESI [76].

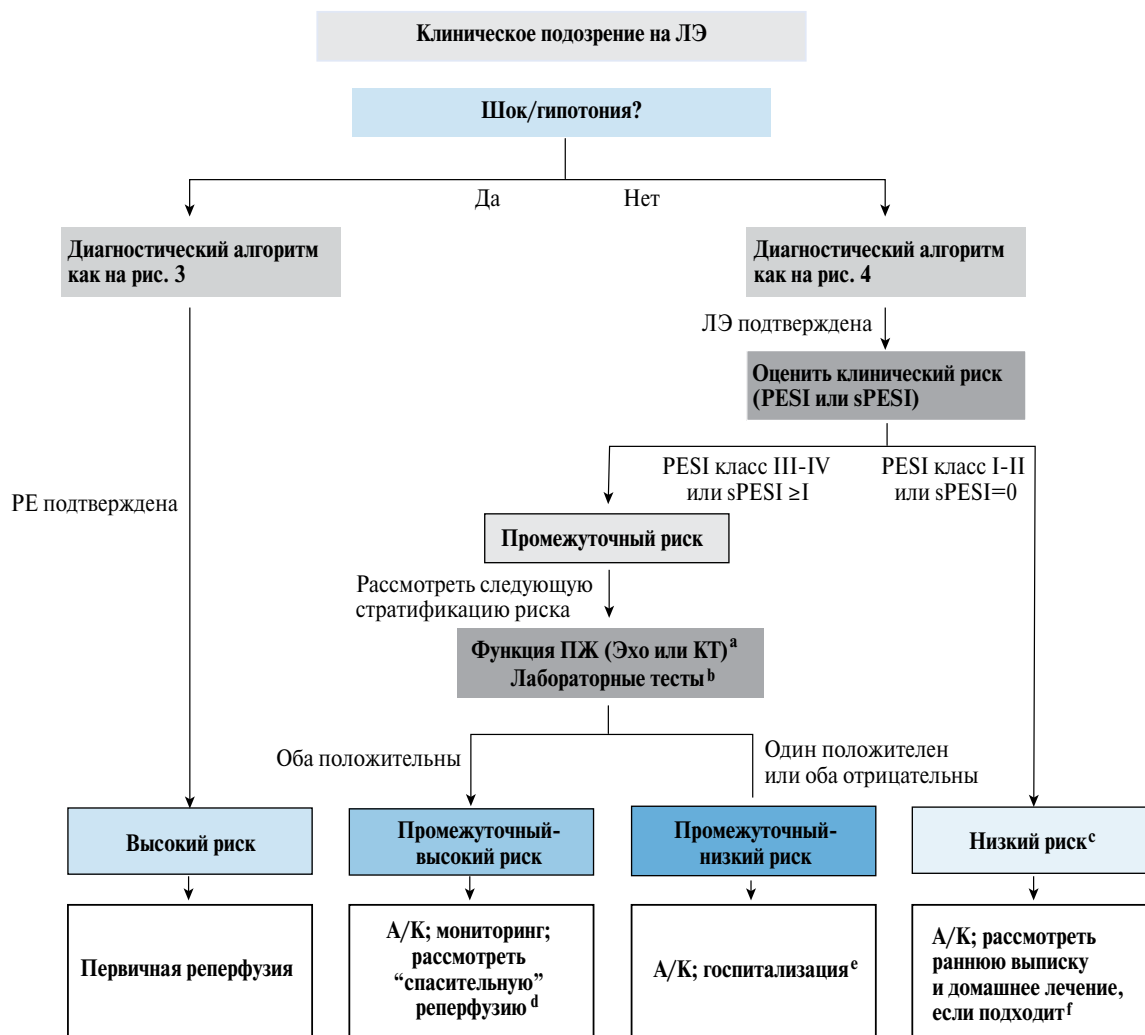
Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (С-БСЖК), ранний маркер повреждения миокарда, также оказался прогностически важным при ЛЭ [242, 243]. У нормотензивных пациентов уровни С-БСЖК выше  $\geq 6$  нг/мл имели положительное предсказательное значение у 28% и отрицательное — у 99%, по отношению к неблагоприятным 30-дневным исходам (табл. 8) [244]. Простая шкала, основанная на наличии тахикардии, обморока и положительного экспресс-теста на С-БСЖК, даёт диагностическую информацию, сходную с таковой для дисфункции ПЖ по данным эхокардиографии [245, 246].

**4.3.3. Другие (несердечные) лабораторные маркеры**

Повышенный уровень креатинина сыворотки и снижение (расчётной) скорости клубочковой фильтрации соотносятся с 30-дневной смертностью от всех причин при острой ЛЭ [247]. Повышение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С, оба показывающих на острое повреждение почек, также имели прогностическое значение [248]. Повышенные концентрации D-димера были связаны в ряде исследований с повышенной краткосрочной смертностью [249, 250], тогда как уровни ниже 1500 нг/мл имели отрицательное предсказательное значение у 99% пациентов в отношении трёхмесячной смертности от всех причин [251].

**4.4. Комбинированная оценка и шкалы**

У пациентов с острой ЛЭ и без признаков нестабильной гемодинамики, не найдено параметров, про-



**Рис. 5.** Адаптированные по рискам стратегии ведения острой ЛЭ (см. табл. 9 для определения категорий риска).

**Примечание:** <sup>a</sup> — если эхокардиография уже была выполнена во время диагностического поиска по поводу ЛЭ и выявленной дисфункции ПЖ, или если КТ уже выполнена и показала увеличение размеров ПЖ (отношение ПЖ/ЛЖ  $\geq 0,9$ ), следует выполнить тест тропонина, кроме случаев, когда первичная реперфузия не является терапевтическим решением (например, ввиду тяжелой сопутствующей патологии или ограниченной ожидаемой продолжительности жизни пациента),

<sup>b</sup> — маркеры повреждения миокарда (например, повышенный тропонин I или T в плазме) или перегрузки миокарда в результате дисфункции (правого) желудочка (повышенные натрий-уретические пептиды плазмы). Если тест на кардиомаркер уже был выполнен во время первичной диагностики (например, по поводу боли в груди) и был положительным, следует выполнить эхокардиографию для оценки функции ПЖ, либо измерить ПЖ методом КТ, <sup>c</sup> — пациенты с PESI класса I-II или sPESI 0, и повышенными сердечными биомаркерами или признаками дисфункции ПЖ по данным визуализации, также классифицируются в группу промежуточного-низкого риска. Это может иметь отношение к ситуациям, при которых данные визуализации или прямого измерения биомаркеров оказываются в наличии до подсчета клинического индекса тяжести. Эти пациенты, вероятно, на подходят для домашнего лечения, <sup>d</sup> — тромболитическое лечение, если (как только) появляются признаки декомпенсации гемодинамики; в качестве альтернативы тромболитическому рассматриваются хирургическая эмболектомия или чрескожное вмешательство, в частности, при высоком риске кровотечения, <sup>e</sup> — мониторинг следует рассмотреть для пациентов с подтвержденной ЛЭ и положительным тестом тропонина, даже если нет данных за дисфункцию ПЖ по эхокардиографии и КТ, <sup>f</sup> — упрощенная версия PESI не была валидирована в проспективных исследованиях амбулаторных пациентов; критерии включения, отличные от PESI были использованы в двух нерандомизированных протоколах.

**Сокращения:** А/К — антикоагулянты, КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, PESI — шкала тяжести лёгочной эмболии, ПЖ — правый желудочек, sPESI — упрощенная шкала тяжести лёгочной эмболии.

гнозирующих неблагоприятные исходы с достаточной силой, чтобы обосновать применение реперфузии. Как результат, различные комбинации клинических данных с данными визуализации и лабораторными тестами предложены и опробованы в регистрах и когортных исследованиях как попытки улучшить стратификацию риска [222, 246, 254-259]. Клиническая релевантность этих методов и шкал,

в частности, относительно терапевтических вмешательств, остаётся неопределённой. Однако, комбинация данных дисфункции ПЖ по эхокардиограмме (КТ-ангиограмме) с положительным тестом тропонина [256, 260] была использована как критерий исключения в недавно опубликованном рандомизированном исследовании тромболитического [261], которое включило 1006 нормотензивных пациентов с острой

ЛЭ. Пациенты, леченные стандартными антикоагулянтами, имели 5,6%-ную смертность или декомпенсацию гемодинамики в течение первых 7 дней после рандомизации [253].

#### 4.5. Стратегия оценки прогноза

Для прогнозирования ранних (внутрибольничных или 30-дневных) исходов у пациентов с острой ЛЭ, как связанный с ЛЭ риск, так и клинический статус и сопутствующая патология должны быть приняты во внимание. Определение уровня клинического риска показано в таблице 9. Взвешенные по рискам терапевтические стратегии и алгоритмы, рекомендуемые на основании этой классификации, обсуждаются в соответствующем разделе и обобщены на рисунке 5.

На стадии клинического подозрения ЛЭ пациенты с нестабильной гемодинамикой и шоком должны определяться как *высокого риска* (рис. 2). Им требуется экстренный диагностический алгоритм, как обозначено в предыдущем разделе, и, если ЛЭ подтверждается, первичная фармакологическая (или, альтернативно, хирургическая и интервенционная) реперфузионная терапия.

Пациенты без шока и гипотензии не имеют высокого риска раннего неблагоприятного исхода. Дальнейшая стратификация риска должна рассматриваться после того как диагноз ЛЭ подтверждён, так как это может повлиять на терапевтическую стратегию и длительность госпитализации (Раздел 5.8). У этих пациентов оценка риска должна начинаться со шкалы, предпочтительно PESI или sPESI, чтобы различить умеренный и низкий риск. Около одной трети пациентов с ЛЭ имеют низкий риск ранних неблагоприятных исходов, как показывается PESI I и II, либо в sPESI 0. С другой стороны, в регистрах и когортных исследованиях пациенты с PESI III-IV имели 30-дневную смертность до 24,5% [214], а при sPESI  $\geq 1$  — до 11% [218]. Соответственно, нормотензивные пациенты с PESI  $\geq III$  или sPESI  $\geq 1$  рассматриваются как группа *промежуточного риска*. Внутри данной категории нужно проводить дальнейшую оценку риска, сосредоточиваясь на состоянии ПЖ. Пациенты с признаками дисфункции ПЖ (по эхокардиографии или КТ-ангиографии) и повышенными сердечными маркерами (в частности, тропонином) должны классифицироваться как *промежуточный-высокий риск*. Как указано более подробно в следующем разделе, требуется постоянное мониторингирование в таких случаях, чтобы вовремя определить гемодинамическую декомпенсацию и необходимость спасительной реперфузии [253]. С другой стороны, пациенты, у которых ПЖ по данным эхокардиографии и КТ-ангиографии в норме, и кардиомаркеры также в норме, относятся к *промежуточной-низкой группе риска*.

Данные регистров и когортных исследований предполагают, что пациенты с PESI I-II или sPESI 0,

но повышением кардиомаркеров или признаками дисфункции ПЖ по данным визуализации, также должны быть классифицированы как промежуточный-низкий риск [76, 222, 262]. В любом случае, рутинное выполнение визуализации и лабораторных тестов при низкой оценке по шкалам не рассматривается сейчас как необходимость, поскольку в этих случаях не показало терапевтического применения.

#### Рекомендации по оценке прогноза

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Начальная стратификация риска предполагаемой или подтверждённой ЛЭ — основанная на наличии шока или персистирующей гипотонии — рекомендуется для выявления пациентов с высоким риском ранней смерти.	I	B	47, 48
У пациентов не высокого риска следует рассмотреть использование валидной шкалы прогнозирования, предпочтительно PESI или sPESI, для различения ЛЭ низкого и промежуточного риска.	IIa	B	214, 218
У пациентов промежуточного риска следует рассмотреть оценку функции правого желудочка по КТ или эхокардиографии, а также повреждения миокарда по данным лабораторных биомаркеров, для более точной стратификации риска.	IIa	B	253

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, PESI — индекс тяжести лёгочной эмболии, sPESI — упрощённый индекс тяжести лёгочной эмболии.

## 5. Лечение в острую фазу

### 5.1. Гемодинамическая и дыхательная поддержка

Острая недостаточность ПЖ, ведущая к низкому сердечному выбросу — ведущая причина смерти у пациентов с ЛЭ высокого риска. Поэтому поддерживающее лечение жизненно важно в случае ПЖ недостаточности. Экспериментальные исследования показывают, что введение жидкостей в этой ситуации — не выход, и может усугубить поражение ПЖ из-за механического перерастяжения или через рефлекторное снижение сократимости [263]. С другой стороны, умеренное (500 мл) введение жидкости может помочь поднять сердечный индекс у пациентов с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным АД [264].

Использование вазопрессоров обычно необходимо, вместе с (или в ожидании) фармакологическим, хирургическим или интервенционным реперфузионным лечением. Норадреналин, как показано, улучшает функцию ПЖ благодаря прямому положительному инотропному эффекту, также благоприятствуя коронарной перфузии ПЖ через стимуляцию



**Таблица 10**  
**Низкомолекулярные гепарины**  
**и пентасахарид (фондапаринукс),**  
**одобренные для лечения лёгочной эмболии**

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг <sup>a</sup>	Каждые 12 часов  1 раз/сут. <sup>a</sup>
Тинзапарин	175 Ед/кг	1 раз/сут.
Далтепарин	100 МЕ/кг <sup>b</sup> или 200 МЕ/кг <sup>b</sup>	Каждые 12 часов <sup>b</sup>  1 раз/сут.
Надропарин <sup>c</sup>	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 часов <sup>b</sup>  1 раз/сут.
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг); 7,5 мг (масса тела 50-100 кг); 10 мг (масса тела >100 кг)	1 раз/сут.

**Примечания:** все режимы подразумевают подкожное введение.

<sup>a</sup> — введение эноксапарина 1 раз/сут. в дозе 1,5 мг/кг одобрено для внутривенного лечения ЛЭ в США и некоторых, но не во всех, европейских странах, <sup>b</sup> — у пациентов с раком далтепарин применяется в дозе 200 МЕ/кг массы тела (максимально 18000 МЕ) один раз в день в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг 1 раз/сут. в течение 5 месяцев [278]. После этого, следует продолжать терапию антагонистами витамина К или НМГ бессрочно или пока не будет излечен рак, <sup>c</sup> — надропарин одобрен для лечения ЛЭ в некоторых, но не во всех европейских странах.

**Сокращения:** МЕ — международные единицы, НМГ — низкомолекулярный гепарин.

периферических сосудистых альфа-рецепторов и повышение системного АД. Его применение, по-видимому, следует ограничить только для пациентов с гипотонией. Основываясь на результатах малых выборок, применение добутамина и/или допамина может рассматриваться для пациентов с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным АД; однако, повышение сердечного индекса выше физиологических значений может усилить вентиляционно-перфузионное несоответствие, перераспределяя поток крови из (частично) закрытых в незакрытые сосуды [265]. Адреналин сочетает преимущества норадреналина и добутамина, не имея системных вазодилатирующих эффектов последнего. Он поэтому может показывать положительное действие при ЛЭ и шоке.

Вазодилататоры снижают давление в лёгочной артерии и ЛСС, но главная проблема связана с нехваткой специфичности этих препаратов в отношении лёгочных сосудов после системного (внутривенного) введения. В соответствии с данными небольших исследований, ингаляция оксида азота может улучшить гемодинамическое состояние и обмен газов при ЛЭ [266, 267]. Предварительные данные предполагают, что левосимендан может вернуть сопряжение ПЖ и лёгочной артерии при острой ЛЭ благодаря комбинированию дилатации лёгочных сосудов и повышению сократимости ПЖ [268].

Гипоксемия и гипокания часто сочетаются у пациентов с ЛЭ, однако они обычно умеренной тяжести. Открытое овальное окно может усиливать гипоксемию ввиду шунтирования, когда давление в правом предсердии превышает давление в левом [80]. Гипоксемия обычно уменьшается ингаляцией кислорода. Когда требуется искусственная вентиляция, внимание должно быть уделено снижению ее негативных гемодинамических эффектов. В частности, положительное давление в полости грудной клетки может снизить венозный возврат и усилить ПЖ недостаточность при массивной ЛЭ; поэтому положительное конечное дыхательное давление следует использовать с осторожностью. Низкие объёмы (примерно 6 мл/кг тощей массы тела) следует использовать как попытку поддерживать плато конечного дыхательного давления на уровне <30 см вод.ст.

Экспериментальные данные предполагают, что экстракорпоральная гемодинамическая поддержка может быть эффективна при массивной ЛЭ [269]. Это замечание поддерживается данными отдельных случаев и серий наблюдений [270-272].

## 5.2. Антикоагулянты

Пациентам с острой ЛЭ антикоагулянты рекомендованы в целях как предотвращения ранней смерти, так и повторения эпизода ВТЭ. Стандартная терапия антикоагулянтами продолжается как минимум 3 месяца (Раздел 6). В течение этого периода лечение острой фазы состоит во введении парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина (ВМГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукса) в первые 5-10 дней. Парентеральный гепарин должен применяться и в начале применения антагонистов витамина К (АВК); как альтернатива, после гепарина можно использовать новые антикоагулянты: дабигатран или эдоксабан. Если ривароксабан или апиксабан применяются вместо, пероральное лечение одним из них должно начинаться прямо после или спустя 1-2 дня от назначения ВМГ, НМГ или фондапаринукса. В последнем случае, лечение в острую фазу состоит из увеличенной дозы перорального антикоагулянта в первые 3 недели (для ривароксабана) или первые 7 дней (для апиксабана).

В некоторых случаях, продлённая более 3 месяцев антикоагулянтная терапия, в том числе, на неопределённый срок, может быть необходима для вторичной профилактики, после взвешивания индивидуальных рисков рецидива против кровотечения.

### 5.2.1. Парентеральные антикоагулянты

У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ЛЭ (Раздел 3) парентеральные антикоагулянты следует начинать, пока ожидаются результаты диагностических исследований. Немедленный эффект может быть достигнут парен-

теральными препаратами, как ВМГ, подкожные НМГ или подкожный фондапаринукс. НМГ или фондапаринукс предпочтительны перед ВМГ для начальной антикоагулянтной терапии при ЛЭ, так как имеют меньший риск вызвать серьёзные кровотечения и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) [273-276]. С другой стороны, ВМГ рекомендуется пациентам, у которых рассматривается прямая реперфузия, как и для тех, у кого серьёзно снижена функция почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или имеющих тяжёлое ожирение. Эти рекомендации основаны на коротком времени полувыведения ВМГ, простотой наблюдения за его антикоагулянтными эффектами и возможностью быстрого блокирования протамином. Дозирование ВМГ контролируется активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ; см. Веб-приложение, табл. 2) [277].

НМГ, одобренные для лечения острой ЛЭ, перечислены в таблице 10. НМГ не требуют постоянного контроля, но при беременности рекомендуется периодически измерять анти-Ха-факторную активность (уровни анти-Ха) [279]. Пиковые уровни анти-Ха-фактора следует измерять спустя 4 часа после последней инъекции и титровать значения прямо перед следующей дозой НМГ; целевой уровень — 0,6-1,0 Ед/мл для введения дважды в день, и 1,0-2,0 Ед/мл при однократном введении [280].

Фондапаринукс — это селективный ингибитор фактора Ха, вводимый один раз в день подкожно в дозе, подобранной по массе тела, не требующий мониторинга (табл. 10). У пациентов с острой ЛЭ и без показаний к тромболизису фондапаринукс ассоциирован с возвратом ВТЭ и риском больших кровотечений таким же, как при ВМГ [281]. При его применении не было зарегистрировано достоверных случаев ГИТ [282]. Подкожное введение фондапаринукса противопоказано пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), потому что он накапливается и повышает риск кровотечения. Накопление также происходит у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс 30-50 мл/мин), а потому доза должна быть уменьшена на 50% [283].

### 5.2.2. Антагонисты витамина К

Пероральные антикоагулянты следует начинать использовать как можно раньше, лучше всего в тот же день, что и парентеральный препарат. АВК считаются “золотым стандартом” пероральной терапии уже более чем 50 лет, и варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион и флуиндион остаются доминирующими антикоагулянтами при ЛЭ [284]. Антикоагулянтная терапия ВМГ, НМГ и фондапаринуксом должна быть продолжена как минимум 5 дней до уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 в течение двух дней подряд [285].

Варфарин можно начинать в дозе 10 мг у молодых (моложе 60 лет) в остальном здоровых амбулаторных пациентов, и в дозе 5 мг у старших и тех, кто госпитализирован. Дневная доза изменяется согласно МНО через 5-7 дней, чтобы добиться его уровня 2,0-3,0. Быстрое фармакогенетическое тестирование может упростить процесс подбора [286, 287]. В частности, вариации двух генов могут вносить вклад в более чем на треть различающуюся дозировку. Один ген определяет активность цитохрома CYP2C9, печёночного изофермента, который метаболизирует S-энантиомер варфарина в его неактивную форму, тогда как другой определяет активность эпоксид-редуктазы витамина К, фермента, который активирует витамин К [288]. Фармакогенетические алгоритмы включают генотип и клинические данные для адаптированного подбора дозы варфарина. Опубликованные в 2012г результаты исследования сравнения фармакогеномики со стандартным подходом, показали снижение абсолютного числа случаев МНО, выходящего за пределы рекомендованного диапазона, на 10% в течение 1 месяца, в первую очередь, благодаря снижению случаев с МНО <1,5; это улучшение сопровождалось снижением частоты ТГВ на 66% [289]. В 2013г были опубликованы результаты трех больших рандомизированных исследования [290-292]. Во всех использовалась первичная конечная точка в виде времени пребывания в терапевтическом диапазоне (ВТД) (суррогатная характеристика эффективности антикоагулянтной терапии) по МНО в течение 4-12 недель терапии. У 455 пациентов дозы варфарина подбирались с учётом генотипа, экспресс-тестом, что привело к достоверному умеренному повышению ВТД в первые 12 недель, в сравнении с фиксированной дозой 3-дневного приёма (67,4% vs. 60,3%; p<0,001). Медиана времени до достижения терапевтического МНО была снижена с 29 до 21 дня [292]. В другом исследовании 1015 пациентов сравнивалось дозирование варфарина — на основании генотипа и клинических данных — с режимом приёма только на основании клинических данных; существенного улучшения в группах относительно друг друга не было по отношению к ВТД, достигнутому между 4 и 28 днём лечения [291]. Недостаточное улучшение было также показано в исследовании 548 пациентов, в котором сравнивались аценокумарол или фенпрокумон в виде генотип-зависимого подбора дозы (и сочетании возраста, пола, роста, массы, применения амиодарона) и только на основании клинических данных [290].

В целом, результаты недавних исследований показывают, что фармакогенетическое тестирование сверх клинических данных не улучшает качество антикоагулянтного лечения. Они также предполагают, что дозирование, основанное только на клинических данных, может быть лучше фиксированных режимов дозирования, и указывают на необходимость улучше-

Таблица 11

**Обзор клинических исследований III фазы с не-витамин-К-зависимыми новыми пероральными антикоагулянтами (НВКА) для лечения острой фазы и для стандартного времени антикоагулянтного лечения после ВТЭ**

Препарат	Протокол	Дизайн	Лечение и дозировки	Длительность	Пациенты	Исходы по эффективности (результаты)	Исходы по безопасности (результаты)
Дабигатран	RE-COVER [293]	Двойное слепое, двойное плацебо	Эноксапарин/дабигатран (150 мг x 2 раз/сут.) <sup>a</sup> или эноксапарин/варфарин	6 месяцев	2539 пациентов с острой ВТЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,4% на дабигатране, 2,1% на варфарине	Большое кровотечение: 1,6% на дабигатране, 1,9% на варфарине
	RE-COVER II [294]	Двойное слепое, двойное плацебо	Эноксапарин/дабигатран (150 мг x 2 раз/сут.) <sup>a</sup> или эноксапарин/варфарин	6 месяцев	2589 пациентов с острой ВТЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,3% на дабигатране, 2,2% на варфарине	Большое кровотечение: 15 пациентов на дабигатране и 22 на варфарине
Ривароксабан	EINSTEIN- DVT [295]	Открытое	Ривароксабан (15 мг x 2 раз/сут. на 3 недели, затем 20 мг x 1 раз/сут.) или эноксапарин/варфарин	3, 6, 12 месяцев	3449 пациентов с острым ТГВ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,1% на ривароксабане, 3,0% на варфарине	Большое или КЗМ кровотечение 8,1% на ривароксабане, 8,1% на варфарине
	EINSTEIN-PE [296]	Открытое	Ривароксабан (15 мг x 2 раз/сут. на 3 недели, затем 20 мг x 1 раз/сут.) или эноксапарин/варфарин	3, 6, 12 месяцев	4832 пациента с острой ЛЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,1% на ривароксабане, 1,8% на варфарине	Большое или КЗМ кровотечение: 10,3% на ривароксабане, 11,4% на варфарине
Апиксабан	AMPLIFY [297]	Двойное слепое, двойное плацебо	Апиксабан (10 мг x 2 раз/сут. на 7 дней, затем 5 мг x 2 раз/сут.) или эноксапарин/варфарин	6 месяцев	5395 пациентов с острым ЛЭ и/или ЛЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,3% на апиксабане, 2,7% на варфарине	Большое кровотечение: 0,6% на апиксабане и 1,8% на варфарине
Эдоксабан	Hokusai-VTE [298]	Двойное слепое, двойное плацебо	НМГ/эдоксабан (60 мг x 1 раз/сут.; 30 мг x 1 раз/сут. при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин или масса тела <60 мг) или ВМГ или НМГ/варфарин	Разная, 3-12 месяцев	8240 пациентов с острым ТГВ и/или ЛЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 3,2% на эдоксабане, 3,5% на варфарине	Большое или КЗМ кровотечение 8,5% на эдоксабане, 10,3% на варфарине

**Примечание:** <sup>a</sup> — одобренные дозы дабигатрана — 150 мг x 2 раз/сут. или 110 мг x 2 раз/сут.

**Сокращения:** НМГ — низкомолекулярный гепарин, ВМГ — нефракционированный (высокомолекулярный) гепарин, КЗМ — клинически значимое малое, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ЛЭ — лёгочная эмболия.

ния системы контроля свёртывания крови в здравоохранении путём процедур, которые связывают измерение МНО с предоставлением пациенту обратной связи и возможностью индивидуальных режимов дозирования.

**5.2.3. Новые пероральные антикоагулянты**

Дизайн и главные находки исследований III фазы в остром периоде и стандартной длительности антикоагулянтного лечения после ЛЭ или ВТЭ с не-витамин-К-зависимыми антикоагулянтами (НВКА) обобщены в таблице 11. В исследовании RE-COVER прямой ингибитор тромбина дабигатран сравнивался

с варфарином для лечения ВТЭ [293]. Первичным исходом считалось 6-месячное событие рецидива симптоматической объективно подтверждённой ВТЭ. Всего было включено 2539 пациентов, 21% с ЛЭ и лишь 9,6% с ЛЭ и ТГВ. Парентеральные антикоагулянты назначались в среднем на 10 дней в обеих группах. В отношении конечной точки по эффективности, дабигатран не был хуже варфарина (ОР 1,10; 95% ДИ 0,65-1,84). Не было достоверных различий и в отношении больших кровотечений (табл. 11), но было меньше эпизодов вообще кровотечения при приёме дабигатрана (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59-0,85). В сходном исследовании, RE-COVER II [294], вклю-

чившем 2589 пациентов и подтвердившем эти результаты (по первичному исходу эффективности: ОР 1,08; 95% ДИ 0,64-1,80; большому кровотечению ОР 0,69; 95% ДИ 0,36-1,32) (табл. 11). Для общей популяции RE-COVER по эффективности ОР было 1,09 (95% ДИ 0,76-1,57) и по большим кровотечениям 0,73 (95% ДИ 0,48-1,11) [294].

В исследовании EINSTEIN-DVT и -PE [295, 296] пероральное лечение одним препаратом — ривароксабаном 15 мг х 2 раза/сут. в течение 3 недель, затем 20 мг однократно — было изучено в сравнении с эноксапарином/варфарином у пациентов с ВТЭ в рандомизированном, открытом дизайне по типу “не хуже”. В частности, EINSTEIN-PE включило 4832 пациента, у которых была симптоматическая ЛЭ с или без ТГВ. Ривароксабан был не хуже стандартной терапии по первичной конечной точке эффективности возвратной ВТЭ (ОР 1,12; 95% ДИ 0,75-1,68). Основным исходом по безопасности (большое или клинически значимое небольшое кровотечение) возникал с одной той же частотой в обеих группах лечения (ОР для ривароксабана 0,90; 95% ДИ 0,76-1,07) (табл. 11), но большие кровотечения были реже в группе ривароксабана, в сравнении со стандартной терапией (1,1% vs. 2,2%; ОР 0,49; 95% ДИ 0,31-0,79).

В исследовании апиксабана AMPLIFY проводилось сравнение терапии одним пероральным препаратом прямым ингибитором Ха апиксабаном (10 мг х 2 раза/сут. 7 дней, затем 5 мг х 2 раза/сут.) с принятой терапией (эноксапарин/варфарин) у 5395 пациентов с острой ВТЭ, из которых 1836 имели ЛЭ (табл. 11) [297]. Первичным исходом по эффективности был рецидив симптоматического ВТЭ или смерть от ВТЭ. Главными исходами по безопасности были большое кровотечение, большое плюс клинически значимое небольшое кровотечение. Апиксабан не был хуже в сравнении с принятой терапией по исходам эффективности (относительный риск (ОР) 0,84; 95% ДИ 0,60-1,18). Большие кровотечения возникали несколько реже на апиксабана в сравнении с обычной терапией (ОР 0,31; 95% ДИ 0,17-0,55;  $p < 0,001$  для преимущества) (табл. 11). Композитный исход в виде большого кровотечения и клинически значимого малого был у 4,3% в группе апиксабана в сравнении с 9,7% в группе обычной терапии (ОР 0,44; 95% ДИ 0,36-0,55;  $p < 0,001$ ).

В исследовании Hokusai-ВТЭ сравнивался прямой ингибитор фактора Ха эдоксабан со стандартной терапией у 8240 пациентов с острой ВТЭ (3319 из которых имели ЛЭ), у которых исходно применялся гепарин как минимум 5 дней (табл. 11) [298]. Пациенты получали эдоксабан в дозе 60 мг/сут. (30 мг/сут при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин и массе тела <60 кг) или варфарин. Препарат исследования назначался на 3-12 месяцев; всех пациентов наблюдали до 12 месяцев. Эдоксабан был не хуже

варфарина в отношении первичного исхода по эффективности — рецидива ВТЭ или фатальной ЛЭ (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,13). Главная конечная точка по безопасности, большое или малое незначимое кровотечение, возникала реже в группе эдоксабана (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,94;  $p = 0,004$  для преимущества) (табл. 11). У 938 пациентов, поступивших с острой ЛЭ и повышенным NT-proBNP ( $\geq 500$  пг/мл) частота рецидива ВТЭ была 3,3% в группе эдоксабана и 6,2% в группе варфарина (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28-0,98).

В целом, результаты исследований НВКА в лечении ВТЭ показывают, что эти препараты не хуже (в смысле эффективности) и возможно более безопасны (хотя бы в отношении больших кровотечений), чем стандартные гепарин/АВК [299]. Высокие показатели ВТД были достигнуты для АВК во всех исследованиях; с другой стороны, популяции исследованных больных включали относительно молодых пациентов, редко кто из них имел рак. К настоящему времени, НВКА могут рассматриваться как альтернатива стандартному лечению. К моменту публикации данных Рекомендаций, ривароксабан, дабигатран и апиксабан одобрены для лечения ВТЭ в Европейском Союзе; эдоксабан проходит рассмотрение. Опыт применения НВКА пока всё ещё ограничен и продолжает накапливаться. Практические рекомендации по применению НВКА в разных клинических ситуациях и ведение пациента в случае осложнения кровотечением, недавно были опубликованы Европейской Ассоциацией сердечного ритма [300].

### 5.3. Тромболизис

Тромболитическое лечение острой ЛЭ восстанавливает лёгочную перфузию быстрее, чем только ВМГ [301, 302]. Ранее разрешение обструкции лёгочной артерии ведёт к быстрому снижению давления и сопротивления лёгочной артерии с последующим улучшением функции ПЖ [302]. Гемодинамические преимущества тромболизиса ограничиваются первыми несколькими днями; у выживших различия не сохраняются дольше одной недели после лечения [301, 303, 304].

Одобрённые режимы введения тромболитиков при ЛЭ приводятся в интернет-приложении, табл. III; показания к тромболизису в табл. IV. Ускоренные режимы введения в течение 2 часов предпочтительны перед долгими инфузиями тромболитиков первого поколения в течение 12-24 часов [305-308]. Ретеплаза и десмотеплаза были сравнены с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) при острой ЛЭ со сходными результатами в отношении параметров гемодинамики [309, 310]; тенектеплаза проверялась в сравнении с плацебо у пациентов с ЛЭ промежуточного риска [253, 303, 311]. К настоящему времени, ни один из этих препаратов не одобрен для ЛЭ.



ВМГ в виде инфузии должен быть остановлен во время введения стрептокиназы или урокиназы; его можно не останавливать при введении rtPA. У пациентов, получающих НМГ или фондапаринукс к моменту, когда начинается введение тромболитика, инфузия ВМГ должна быть отсрочена на 12 часов после последней дозы НМГ (2 раза/сут.) или на 24 часа после последней инъекции НМГ или фондапаринукса (1 раз/сут.). Учитывая риски кровотечения, связанные с тромболлизом, и возможность необходимости немедленной отмены или блокирования действия гепарина, кажется рациональным продолжать антикоагулянтную терапию ВМГ в течение нескольких часов после окончания лечения тромболитиком, перед переходом на НМГ или фондапаринукс.

В целом, >90% пациентов получают преимущества при применении тромболитика, как показано данными эхокардиографии и клинической картины в течение 36 часов [313]. Наибольшее преимущество обнаруживается, когда лечение начато в течение 48 часов от начала симптомов, но тромболлизис может всё ещё быть эффективен при длительности симптомов 6-14 дней [314].

Обзор рандомизированных исследований, выполненных до 2004г, показал, что тромболлизис может быть связан с уменьшением смертности или рецидива ЛЭ у пациентов высокого риска, которые поступают с нестабильной гемодинамикой [168]. В недавнем эпидемиологическом отчёте внутрибольничная смертность от ЛЭ была ниже у нестабильных пациентов, которые получали тромболитическую терапию, в сравнении с теми, которые не получали (ОР 0,20; 95% ДИ 0,19-0,22;  $p < 0,0001$ ) [315]. Большая часть противопоказаний к тромболлизису (см. табл. 4 Web-приложения) может считаться относительной в случае ЛЭ высокого риска (жизнеугрожающей).

При отсутствии нарушения гемодинамики при поступлении, клинические преимущества тромболлизиса оставались противоречивыми многие годы. В рандомизированном сравнении гепарина и альтеплазы у 256 нормотензивных пациентов с острой ЛЭ и признаками дисфункции ПЖ или ЛГ — по клиническим данным, эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца — тромболлизис (в основном, вторичный) снижал частоту ухудшения состояния до необходимости экстренного лечения (с 24,6% до 10,2%;  $p = 0,004$ ), без влияния на смертность [252]. Недавно опубликовано исследование REITHO [253]. Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое сравнение тромболлизиса с единичным рассчитанным по массе внутривенным болюсом тенектеплазы плюс гепарин vs. плацебо плюс гепарин. Пациенты с острой ЛЭ были включены, если имели дисфункцию ПЖ, подтверждённую КТ-ангиографией или эхокардиографией, и повреждение мио-

карда, подтверждённое положительным тестом тропонина I или T. Всего включено 1006 пациентов. Первичным исходом по эффективности была принята суммарная смертность от всех причин или гемодинамическая декомпенсация/коллапс в течение 7 дней после рандомизации; она существенно снизилась при применении тенектеплазы (2,6% vs. 5,6% в группе плацебо;  $p = 0,015$ ; ОР 0,44; 95% ДИ 0,23-0,88). Преимущество тромболлизиса было в основном связано с существенным снижением уровня гемодинамического коллапса (1,6% vs. 5,0%;  $p = 0,002$ ); семидневная смертность от всех причин была низкой: 1,2% в группе тенектеплазы и 1,8% в группе плацебо ( $p = 0,43$ ). В другом рандомизированном исследовании сравнения НМГ и сочетания НМГ с внутривенным болюсом тенектеплазы у пациентов с ЛЭ промежуточного риска, леченные тенектеплазой имели меньше неблагоприятных событий, лучшую функциональную активность, более высокое качество жизни спустя 3 месяца [311].

Тромболитическая терапия несёт риск больших кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния. Анализ обобщённых данных исследований разных тромболитических средств и режимов показал частоту внутричерепных кровоизлияний на уровне 1,9-2,2% [316, 317]. Увеличение возраста и наличие сопутствующей патологии было ассоциировано с более высоким риском геморрагических осложнений [318]. В исследовании REITHO была показана 2%-ная встречаемость геморрагического инсульта после тромболитической терапии тенектеплазой (против 0,2% в группе плацебо) у пациентов с ЛЭ промежуточного риска. Большие внутричерепные кровоизлияния также были увеличены в группе тенектеплазы, в сравнении с плацебо (6,3% vs. 1,5%;  $p < 0,001$ ) [253]. Эти результаты подчёркивают необходимость повышения безопасности тромболитического лечения у пациентов с повышенным риском внутричерепных и других жизнеугрожающих кровотечений. Стратегия использования сниженных доз rtPA показала большую безопасность в группе “умеренной” ЛЭ в исследовании 121 пациента [319], и в другом исследовании 118 пациентов с гемодинамической нестабильностью и “массивной обструкцией лёгких” были получены такие же результаты [320]. Альтернативный подход может состоять в локальном катетерном управляемом ультразвуковой визуализацией применением тромболитика в малых дозах (Раздел 5.5).

У пациентов с подвижными тромбами в правых отделах сердца терапевтические преимущества тромболлизиса остаются противоречивыми. Хорошие результаты были получены в некоторых сериях случаев [199, 200], но по другим данным краткосрочная смертность превышала 20%, несмотря на тромболлизис [184, 321, 322].



#### 5.4. Хирургическая эмболэктомия

Первая успешная хирургическая эмболэктомия из лёгочной артерии была выполнена в 1924г, за несколько десятилетий до появления медикаментозного лечения ЛЭ. Междисциплинарные команды с участием кардиохирургов недавно оживили концепцию хирургической эмболэктомии при ЛЭ высокого риска и для отдельных пациентов с ЛЭ промежуточного риска, в частности, если тромболизис противопоказан или оказался безрезультатен. Хирургическая эмболэктомия также была успешно выполнена пациентам с тромбами правого предсердия, застрявшими в овальном окне межпредсердной перегородки [323, 324].

Лёгочная эмболэктомия технически относительно простая операция. Место оказания хирургической помощи не оказывает влияния на исходы, и потому пациенты не нуждаются в переводе в кардиоторакальный центр, если эмболэктомия на месте с использованием экстракорпорального кровообращения возможна [325]. Переносные экстракорпоральные системы с чрескожной бедренной канюляцией могут быть полезны в критических ситуациях, обеспечивая кровообращение и оксигенацию до уточнения диагноза [326, 327]. После быстрой транспортировки в операционную, индукции анестезии и срединной стернотомии, следует установить нормотермический кардиопульмональный обходной путь. Пережатия аорты и кардиopleгии следует избегать [328]. При помощи билатеральных надразов лёгочной артерии можно вытащить тромбы из лёгочных артерий до сегментарного уровня при прямой видимости. Пролонгирование времени послеоперационного кардиопульмонального сброса и постепенное снятие с него может оказаться необходимо для восстановления функции ПЖ.

При быстром междисциплинарном подходе и индивидуализации показаний к эмболэктомии до гемодинамического коллапса периоперационная смертность составляет 6% и ниже [326, 328-330]. Периоперационный тромболизис повышает риск кровотечения, но не является абсолютным противопоказанием к операции [331].

В долгосрочной перспективе послеоперационная выживаемость, функциональный класс по Всемирной Организации Здравоохранения и качество жизни были благоприятными по данным опубликованных серий случаев [327, 329, 332, 333].

Пациенты, поступающие с эпизодом острой ЛЭ, уже наложившейся на длительный анамнез одышки и ЛГ, могут иметь ХТЭЛГ. Этих пациентов нужно переводить в центры, занимающиеся лёгочной эндартерэктомией (Раздел 7).

#### 5.5. Чрескожное инвазивное лечение

Объективные данные по интервенционному лечению предполагают извлечение закрывающего прос-

вет тромба из главных лёгочных артерий для ускорения восстановления ПЖ и улучшения симптомов и выживаемости [169]. Для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболизису интервенционные способы включают (1) фрагментацию тромба, (2) реолитическую тромбэктомию гидродинамическими устройствами, (3) сукционную тромбэктомию с аспирацией и (4) ротационную тромбэктомию. С другой стороны, для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболизису катетерный и фармакоме- ханический способы являются предпочтительными. Обзор доступных устройств и техник для чрескожного катетерного лечения ЛЭ представлен в Веб-приложении, таблице 5 [169, 334].

Обзор интервенционного лечения включает 35 нерандомизированных исследований с 594 пациентами [334]. Клинический успех, определяемый как стабилизация гемодинамики, прекращение гипоксии и выживание до выписки, был 87%. Вклад механического катетерного вмешательства в отношении клинического успеха неясен, так как 67% пациентов получали также локально тромболитики. Ошибка публикации, вероятно, влияла в недостаточном сообщении о серьёзных осложнениях (по сообщениям, затрагивающих 2% вмешательств), которые могут включать смерть от ухудшения недостаточности ПЖ, дистальную эмболизацию, перфорацию лёгочной артерии с лёгочным кровотечением, системные геморрагические осложнения, тампонаду сердца, блокады и брадикардию, гемолиз, контраст-индуцированную нефропатию, осложнения места пункции [169].

Хотя антикоагулянтное лечение только гепарином имеет небольшое влияние на улучшение состояния и функции ПЖ в течение первых 24-48 часов [304], вероятность раннего восстановления ПЖ после низкодозового катетерного тромболизиса выглядит сравнимым с таковым при стандартном применении [303, 335]. В рандомизированном контролируемом исследовании 59 пациентов промежуточного риска, когда сравнение происходило только с гепарином, катетерный направляемый ультразвуковой визуализацией тромболизис — введение 10 мг t-РА на каждое лёгкое более 15 часов — существенно снижал соотношение субанулярных размеров ПЖ/ЛЖ при сравнении между исходным уровнем и через 24 часа, без увеличения частоты кровотечений [336].

#### 5.6. Венозные фильтры

Венозные фильтры обычно устанавливаются в инфраренальную часть нижней полой вены (НПВ). Если тромб обнаруживается в почечных венах, может быть показано супраренальное размещение. Венозные фильтры показаны пациентам с острой ЛЭ, у которых есть абсолютные противопоказания к антикоагулянтам, и пациентам с подтверждённым реци-

Таблица 12

**Дизайн недавних многоцентровых исследований амбулаторного (домашнего) лечения острой ЛЭ (с изменениями по [348])**

Автор	Дизайн	Критерии включения	Основные критерии исключения	Включено пациентов	Лечение
Aujesky [217]	Открытое Рандомизированное Не хуже сравнения 19 центров (неотложное отделение) Выписка в течение 24 ч или внутрибольничное лечение	Возраст ≥18 лет Подтверждённая острая ЛЭ PESI I или II	АД <100 мм рт.ст. Необходимость опиатов для купирования боли Выраженное ожирение СКФ <30 мл/мин Анамнез ГИТ Сложности с лечением на дому	344 (из 1557 в скрининге)	Обе группы: эноксапарин п/к x 2 раз/сут.; перекрывание АВК ("раннее" начало)
Otero [349]	Открытое Рандомизированное 9 центров Выписка через 3-5 дней или внутрибольничное лечение	Возраст ≥18 лет Низкий риск по шкале Uresandi [350]	Нестабильная гемодинамика Тропонин T≥0,1 нг/мл Дисфункция ПЖ (ТТЭхо) Высокий риск кровотечения Тяжёлая сопутствующая патология Сатурация O <sub>2</sub> <93% ХОБЛ, астма Выраженное ожирение	132 (из 1016 в скрининге)	Обе группы: НМГ п/к перекрывание АВК (начало на 10 день)
Zondag [347]	Проспективная когорта 5 центров (неотложное отделение) Все лечились как амбулаторные, выписка в течение 24 часов	Возраст ≥18 лет Подтверждённая острая ЛЭ	Нестабильная гемодинамика Активное кровотечение или высокий риск Необходимость в кислороде СКФ <30 мл/мин Печёночная недостаточность Анамнез ГИТ Сложности с лечением на дому	297 (из 581 в скрининге)	Надропарин п/к x 1 раз/сут.; перекрывание АВК (начало на 1 день)
Agterof [237]	Проспективная когорта 5 центров (неотложное отделение) Выписка в течение 24 часов	Возраст ≥18 лет Подтверждённая острая ЛЭ NT-proBNP <500 пг/мл	Нестабильная гемодинамика Активное кровотечение или высокий риск Тяжёлая сопутствующая патология Боль с в/в обезболиванием Необходимость в кислороде Креатинин >150 мкмоль/л Сложности с лечением на дому	152 (из 351 в скрининге)	НМГ п/к x 1 раз/сут.; перекрывание АВК ("раннее" начало)

**Сокращения:** АД — (систолическое) артериальное давление, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛЭ — лёгочная эмболия, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, в/в — внутривенно, п/к — подкожно, НМГ — низкомолекулярный гепарин, АВК — антагонисты витамина К, ТТЭхо — трансторакальная эхокардиография, ПЖ — правый желудочек, PESI — показатель тяжести лёгочной эмболии (табл. 7), NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрий-уретический пептид.

дивированием ЛЭ, несмотря на применение антикоагулянтов. Обсервационные исследования предполагают, что внедрение венозного фильтра может снизить смертность от ЛЭ в острую фазу [337, 338]; преимущество, вероятно, будет за счёт повышения риска повторения ВТЭ [338].

Осложнения, связанные с постоянными кава-фильтрами, довольно распространены, хотя редко бывают фатальны [339]. В целом, ранние осложнения — включая тромбоз места установки — возникают примерно у 10% пациентов. Установка фильтра в верхнюю полую вену несёт риск тампонады перикарда [340]. Поздние осложнения возникают чаще и включают рецидивирующий ТГВ у примерно 20% пациентов, а с посттромботическим синдромом — у 40%. Окклюзия кава-фильтра развивается примерно у 22% пациентов за 5 лет и у 33% за 9 лет,

несмотря на длительность применения антикоагулянтов [341, 342].

Восьмилетнее наблюдение в рандомизированном исследовании 400 пациентов с ТГВ (с или без ЛЭ), все из которых исходно получали антикоагулянты как минимум 3 месяца, показало, что пациенты, подвергнутые внедрению постоянного кава-фильтра, имели сниженный риск рецидива ЛЭ — за счёт повышения риска ТГВ — и не имели преимуществ по выживаемости [341].

Непостоянные кава-фильтры разделяются на временные и съёмные. Временные фильтры должны быть извлечены в течение нескольких дней, тогда как съёмные могут быть оставлены на более длительные периоды. Когда используются непостоянные фильтры, рекомендуется, чтобы их извлекли как можно скорее, как только станет безопасно использование

антикоагулянтов. Несмотря на это, нередко они оставляются *in situ* на более долгое время с частотой поздних осложнений как минимум 10%, включая смещение фильтра, деформацию, миграцию, пене-трацию стенки поллой вены ножками фильтра, поломку фильтра и эмболизацию его фрагментами, тромбоз фильтра [343, 344].

Нет данных для того, чтобы поддержать рутинное использование венозных фильтров у пациентов с флотирующими тромбами в проксимальных венах; в одной серии случаев, среди больных с ЛЭ, получавших адекватную антикоагулянтную терапию (без венозного фильтра), частота рецидивов была низкой (3,2%) [345]. Нет также доказательств, чтобы поддержать использование кава-фильтров у пациентов, которым будет проводиться системный тромболитис, хирургическая эмболэктомия или лёгочная тромбэн-дартерэктомия.

### 5.7. Ранняя выписка и лечение дома

Когда для пациента с ЛЭ рассматривается ранняя выписка и продолжение лечения амбулаторно, ключевым условием должен быть низкий риск неблагоприятных исходов. Существует ряд моделей прогнозирования риска (Раздел 4) [346]. Из них, PESI (табл. 7) наиболее валидированная на данный момент шкала [211-214]. Одно рандомизированное исследование включало низкий (класс I и II) риск по PESI как один из критериев включения для лечения амбулаторно [217]. Упрощённая форма этой шкалы (sPESI) показывает высокую чувствительность для выявления ЛЭ низкого риска [76, 221], но её ценность для определения кандидатов к ранней выписке и амбулаторному лечению пока напрямую не изучалась.

Критерии *Nestia* включают ряд клинических параметров, которые могут быть легко собраны у постели больного. В одногрупповом исследовании, применявшем эти критерии, частота рецидивов ВТЭ была 2,0% (0,8-4,3%) у пациентов с острой ЛЭ, которые были выписаны в течение 24 часов [347]. Критерии *Nestia* пока не валидированы.

Значимость NT-проBNP как маркера для отбора кандидатов на амбулаторное лечение была оценена в одногрупповом исследовании, в котором из 152 пациентов (верхний предел 95% ДИ 2,4%) с клинически подтверждённой ЛЭ *очень низкого риска* и BNP <500 пг/мл, никто не умер и не получил рецидива ВТЭ или большого кровотечения в течение трёх-месячного наблюдения [237]. Ценность процедур визуализации (эхокардиография и КТ) для исключения дисфункции ПЖ перед ранней выпиской не изучалась в клинических исследованиях исходов.

Таблица 12 обобщает дизайны недавних много-центровых исследований, в которых изучались трёх-месячные клинические исходы пациентов с ЛЭ,

выписанных и далее леченных амбулаторно. В целом, доля скринированных пациентов, которые были определены как подходящие для амбулаторного лечения, составляла 13-51% [348]. Два исследования были рандомизированного дизайна, в одном пациентам назначалось или внутривенное лечение только на 3 дня (с последующей выпиской), или госпитализация “в полном объёме” [349], тогда как в другом назначение антикоагулянтов проводилось или уже сразу амбулаторно (выписка через 24 часа), или частично внутривенно [217]. Первое из этих исследований, в котором проспективное определение было использовано для выявления низкого риска, было прекращено досрочно ввиду повышения краткосрочной смертности в группе ранней выписки; два пациента (2,8%) умерли рано, один от желудочно-кишечного кровотечения, другой от остановки сердца с наличием тромба в правых отделах сердца. Общая смертность была 4,2% в группе ранней выписки, тогда как в группе госпитализации — 8,3% [349]. В другом исследовании, которое было больше, в обеих группах лечения была одна не связанная с ВТЭ смерть (0,6%) в каждой группе; нефатальный рецидив ВТЭ развился у одного пациента в амбулаторной стратегии (0,6%) и ни у одного в госпитальной группе. В мета-анализе 14 (в основном, когортных) исследований суммарная частота ВТЭ, больших кровотечений и общей смертности не отличалась достоверно между амбулаторными, рано выписанными и госпитализованными на более долгий срок пациентами [351].

### 5.8. Терапевтические стратегии

Алгоритм рекомендуемых терапевтических стратегий для острой ЛЭ показан на рисунке 5.

#### 5.8.1. Лёгочная эмболия с шоком или гипотензией (эмболия высокого риска)

Пациенты с ЛЭ и шоком или гипотонией имеют высокий риск смерти во время госпитализации, в частности, в первые несколько часов. Помимо гемодинамической и дыхательной поддержки, внутривенный ВМГ должен быть назначен этим пациентам как предпочтительный вариант исходной антикоагуляции, поскольку НМГ и фондапаринукс не были проверены у пациентов с гипотонией и шоком.

Первичное реперфузионное лечение, в частности, системный тромболитис, — это метод выбора у пациентов с ЛЭ высокого риска. При противопоказаниях к тромболитису — и тем, у кого тромболитис не привёл к улучшению гемодинамики, рекомендуется хирургическая эмболэктомия, если учреждение имеет такую возможность. Как альтернатива хирургии, чрескожное катетерное лечение также может применяться при наличии возможностей. В таких случаях, выбор метода должен делаться междисциплинарной коман-

дой, включающей торакального хирурга и интервенциониста, соответственно.

### 5.8.2. Лёгочная эмболия без шока и гипотензии (эмболия промежуточного и низкого риска)

В большинстве случаев ЛЭ без нарушения гемодинамики, фондапаринукс и НМГ подкожно в дозе по массе тела и без мониторинга, являются препаратами выбора, если нет тяжёлой дисфункции почек.

Пациенты без шока и гипотонии требуют стратифицированного по риску подхода, после того как подтверждён диагноз ЛЭ. У этих пациентов оценка риска должна начинаться с валидной шкалы оценки, предпочтительно PESI или sPESI.

Пациентов *низкого риска* по PESI класса I или II, а также, возможно, со sPESI 0 (табл. 9), можно рассматривать к ранней выписке и амбулаторному лечению, если это кажется уместным при оценке предполагаемой приверженности пациента к лечению и оценке его социального, семейного окружения. Для всех других пациентов должна быть выполнена оценка функции ПЖ методом эхокардиографии (или КТ-ангиографии) и измерение тропонинов.

Основываясь на результатах недавно опубликованных исследований [253] и как описано выше в разделе о прогнозировании, пациенты с острой ЛЭ, у которых обнаружена дисфункция ПЖ и с положительным тестом тропонина, относятся к группе *промежуточного-высокого риска* (табл. 9). Полные дозы системных тромболитических препаратов, применённые как первичная реперфузионная терапия, могут предотвратить потенциально смертельную гемодинамическую декомпенсацию или коллапс у этих больных, но преимущества уменьшаются из-за роста риска геморрагического инсульта и серьёзного внутричерепного кровоизлияния [253]. Соответственно, системный тромболитизис не рекомендуется как первичная процедура пациентам с ЛЭ промежуточного-высокого риска, но должен рассматриваться при наличии признаков нестабильной гемодинамики. Хирургическая эмболэктомия из лёгочной артерии или чрескожное катетерное лечение могут рассматриваться как альтернативные, “спасительные”, процедуры при ЛЭ промежуточного-высокого риска, у которых декомпенсация гемодинамики кажется непреодолимой, и в то же время, риск кровотечения высок.

Другие лабораторные маркеры, как BNP, NT-proBNP, С-БСЖК также несут вклад в прогноз вместе с клиническими параметрами и визуализацией в когортных исследованиях; их потенциальное терапевтическое использование не было пока исследовано в проспективных протоколах.

Нормотензивные пациенты с классом III или выше по PESI, либо с оценкой sPESI хотя бы 1, у которых эхокардиограмма (или КТ-ангиограмма)

или тест тропонинов (или и то, и другое) нормальны, относятся к *промежуточному-низкому риску*. Показаны антикоагулянты. Существующие доказательные данные не подкрепляют первичное реперфузионное лечение. Нет данных за то, чтобы считать постельное положение сколько-нибудь влияющим на положительные клинические исходы.

### 5.9. Возможные неопределённости

Хотя большое число недавних когортных исследований помогает улучшить стратификацию риска у пациентов с подтверждённой ЛЭ невысокого риска, клиническое применение прогнозирования — и, в частности, выбор стратегии для пациентов промежуточного-высокого риска — требует дальнейшего исследования. Будет важно выработать понимание того, (1) действительно ли уменьшенная доза внутривенного тромболитика безопасна и эффективна и (2) может ли катетерное лечение стать повсеместно доступной (и полезной) альтернативой. Результаты крупных исследований III фазы по использованию новых пероральных антикоагулянтов для лечения ЛЭ и вторичной профилактики ВТЭ кажутся убедительными и подтверждают, что прорыв в антикоагулянтной терапии распространился и на ВТЭ. Несмотря на это, должно продолжаться старательное накопление клинического опыта использования этих препаратов в реальных условиях. Наконец, дальнейшие исследования способов ведения больных необходимы, чтобы “кристаллизовать” критерии, которые будут позволять раннюю выписку больных и амбулаторное лечение при ЛЭ низкого риска.

#### Рекомендации по лечению в острую фазу

Рекомендация	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
<b>ЛЭ с шоком или гипотонией (высокого риска)</b>			
Рекомендуется начинать внутривенную антикоагулянтную терапию ВМГ без промедления у пациентов с ЛЭ высокого риска.	I	C	
Тромболитическая терапия рекомендуется.	I	B	168
Хирургическая лёгочная эмболэктомия рекомендуется пациентам, у которых тромболитизис не удался или противопоказан <sup>д</sup> .	I	C	313
Чрескожное интервенционное лечение следует рассмотреть как альтернативу хирургической пульмонэмболэктомии для пациентов, у которых полнодозовый системный тромболитизис не удался или противопоказан <sup>д</sup> .	Ila	C	

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности, <sup>с</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, <sup>д</sup> — при достаточном опыте и возможностях учреждения.

**Сокращения:** ВМГ — нефракционированный (высокомолекулярный) гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.



Рекомендации по лечению в острую фазу

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
<b>ЛЭ без шока или гипотонии (промежуточный или низкий риск)<sup>d</sup></b>			
<b>Антикоагулянты: комбинация парентерального лечения с АВК</b>			
Начинать парентеральные антикоагулянты рекомендуется без задержек у пациентов с высоким и промежуточным риском клинической вероятности ЛЭ, пока происходит диагностика.	I	C	352
НМГ или фондапаринукс рекомендуются для острой фазы у большинства пациентов.	I	A	273, 274, 281, 353
Параллельно антикоагулянтному, рекомендуется лечение АВК с целевым МНО 2,5 (2,0-3,0).	I	B	352, 354
<b>Антикоагулянты: новые пероральные антикоагулянты</b>			
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК, применение ривароксабана (15 мг х 2 раза/сут. 3 недели, затем 20 мг/сут.) рекомендуется.	I	B	296
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК, применение апиксабана (10 мг х 2 раза/сут. 7 дней, затем 5 мг х 2 раза/сут.) рекомендуется.	I	B	297
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК, применение дабигатрана (150 мг х 2 раза/сут. или 110 мг х 2 раза/сут. в возрасте 80 лет и старше либо при сопутствующем приеме верапамила) рекомендуется после парентеральной фазы антикоагулянтного лечения.	I	B <sup>e</sup>	293, 294
Как альтернатива АВК рекомендуется назначение эдоксабана* рекомендуется после парентеральной фазы антикоагулянтного лечения.	I	B	298
Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) не рекомендуются для пациентов с тяжелой дисфункцией почек <sup>f</sup> .	III	A	293, 295–298
<b>Реперфузионное лечение</b>			
Рутинное применение системного тромболитизиса не рекомендуется пациентам без шока и гипотензии.	III	B	253
Тщательное мониторингирование рекомендуется пациентам с ЛЭ промежуточного-высокого риска для своевременного обнаружения декомпенсации гемодинамики и начала "спасительной" реперфузионной терапии.	I	B	253
Тромболитическая терапия может рассматриваться для пациентов с ЛЭ промежуточного-высокого риска и клиническими признаками декомпенсации гемодинамики.	Ia	B	252, 253
Хирургическая пульмональная эмболэктомия может рассматриваться у пациентов промежуточного-высокого риска, если предполагаемый риск кровотечения после тромболитизиса высокий <sup>g</sup> .	Ib	C	

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Чрескожное интервенционное вмешательство может рассматриваться при промежуточном-высоком риске, если предполагаемый риск кровотечения после тромболитизиса высокий <sup>g</sup> .	Ib	B	336
<b>Ранняя выписка и амбулаторное лечение</b>			
Для пациентов с острой низкой риска ЛЭ может рассматриваться ранняя выписка и продолжение лечения в домашних условиях, если есть адекватная амбулаторная организация помощи и может эффективно проводиться антикоагулянтное лечение.	Ia	B	217, 237, 347, 349

**Примечания:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, <sup>d</sup> — см. табл. 9 для определения категорий риска, <sup>e</sup> — RE-COVER и RE-COVER II учитываются как одно большое исследование, <sup>f</sup> — клиренс креатинина <30 мл/мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана, <25 мл/мин для апиксабана, <sup>g</sup> — если в учреждении есть возможность и опыт, \* — ВАЖНО: эдоксабан в настоящее время находится в процессе одобрения для лечения ВТЭ в Европейском Союзе.

**Сокращения:** АВК — антагонисты витамина К, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

Рекомендации по венозным фильтрам

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Фильтры в НПВ следует рассматривать как вариант при острой ЛЭ и абсолютных противопоказаниях к антикоагулянтам.	Ia	C	
Фильтры в НПВ следует рассматривать как вариант при рецидиве ЛЭ, несмотря на терапевтические уровни антикоагулянтов.	Ia	C	
Рутинное использование фильтров в НПВ у пациентов с ЛЭ не рекомендуется.	III	A	341, 355

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

**Сокращения:** НПВ — нижняя полая вена, ЛЭ — лёгочная эмболия.

6. Длительность антикоагулянтной терапии

Цель применения антикоагулянтов у пациентов с ЛЭ — предотвратить рецидив ВТЭ. В большинстве случаев применяются АВК, тогда как НМГ предпочтителен для пациентов с ВТЭ и раком [356, 357]. Три новых антикоагулянтных препарата были изучены при расширенном лечении ВТЭ.

Большинство исследований долгосрочной антикоагулянтной терапии для ВТЭ включали пациентов с ТГВ, с или без ЛЭ, и только одно исследование специально занималось пациентами с ЛЭ [358]. Частота рецидивов ВТЭ не зависит от клинической манифестации первого события (т.е. одинаковая после ЛЭ и после ТГВ); однако, у пациентов с ЛЭ, ВТЭ чаще повторяется как симптоматическая ЛЭ, тогда как у пациентов после ТГВ она имеет тенденцию снова происходить в форме ТГВ [359].

В клинических исследованиях изучались разные варианты длительности антикоагулянтного лечения ВТЭ. Основные находки этих исследований были



такими: (1) пациенты с ЛЭ должны получать антикоагулянт как минимум 3 месяца, (2) после отмены антикоагулянта через 6-12 месяцев риск рецидива такой же, как после 3 месяцев, (3) неопределённая продолжительность снижает риск рецидива ВТЭ на примерно 90%, но это преимущество частично уменьшается 1%-ным ежегодным риском больших кровотечений [360-363]. В целом, АВК высокоэффективны для предотвращения повторных ВТЭ по время лечения, но после отмены риск рецидива остаётся [361, 362]. Потому антикоагулянты отменяются, когда предполагаемый риск кровотечения, связанного с их приёмом, и неудобства продолжающегося приёма препаратов перевешивают риск рецидива ВТЭ.

Активный рак — важный фактор риска рецидива ВТЭ, частота которого достигает 20% в течение первых 12 месяцев после первого события [364, 365]. Поэтому пациенты со злокачественным новообразованием являются кандидатами для неопределённой длительности терапии антикоагулянтами после исходного эпизода ЛЭ. В рандомизированном исследовании пациентов с ТГВ и раком НМГ далтепарин в дозе 200 Ед/кг/сут. 4-6 недель и затем в дозе 75% от начальной один раз в сутки до 6 месяцев был более эффективен, чем варфарин, в предотвращении рецидива ВТЭ [278]. Соответственно, как минимум 3-6 месяцев терапии НМГ рекомендуется для пациентов с ВТЭ и раком (Раздел 8.2). Оптимальный выбор терапии после 6 месяцев менее однозначен, однако лечение НМГ и АВК рекомендуется всё время, пока заболевание признаётся активным.

Исключая пациентов со злокачественным новообразованием, риск рецидива ВТЭ после прекращения лечения, зависит от особенностей самого исходного события. Исследование пациентов, наблюдавшихся после острой ЛЭ, показало, что уровень рецидивов после прекращения лечения был примерно 2,5% в год после ЛЭ, ассоциированной с обратимыми факторами риска, в сравнении с 4,5% в год после неспровоцированной ЛЭ [358]. Сходные наблюдения были сделаны в других проспективных исследованиях пациентов с ТГВ [360]. Частота рецидивов может быть выше, до 10%, в первый год после отмены антикоагулянтного лечения. Как упомянуто во Введении, ВТЭ считается “спровоцированной” при наличии временного или обратимого фактора риска (хирургия, травма, иммобилизация, беременность, пероральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) на момент диагноза, и “неспровоцированной” при отсутствии оно. Для пациентов со спровоцированной ЛЭ лечение АВК в течение 3 месяцев является предпочтительным, нежели на более короткий период. Лечение дольше 3 месяцев, в основном, не рекомендуется, поскольку временный фактор риска уже отсутствует [358].

Оценка риска рецидива у пациентов с неспровоцированной ЛЭ сложнее [54-56]. Следующие факторы риска могут помочь идентифицировать пациентов с повышенным долгосрочным относительным риском рецидива (1,5-2,0): (1) один или более эпизодов ВТЭ в анамнезе, (2) антифосфолипидный синдром, (3) наследственная тромбофилия и (4) остаточный тромбоз в проксимальных венах. Как дополнительный фактор риска рецидива ЛЭ была обозначена сохраняющаяся при выписке дисфункция ПЖ, по данным эхокардиографии [366]. С другой стороны, тест на D-димер в течение одного месяца после отмены АВК кажется полезным для предохранения от рецидива ВТЭ (ОР 0,4) [367].

Среди носителей молекулярной тромбофилии пациенты с волчаночным антикоагулянтом, с подтверждённым дефицитом протеина С или S и пациенты с гомозиготным фактором V Leiden или гомозиготным протромбином G20210A (PTG20210A) могут получать терапию антикоагулянтами неопределённое время после первого эпизода ВТЭ. Данных о клинических преимуществах расширенного антикоагулянтного лечения носителям гетерозиготных факторов V Leiden и PTG20210A на сегодня нет.

Нет достаточно хорошо разработанных шкал оценки риска кровотечения для пациентов, получающих антикоагулянтное лечение ВТЭ. Если основываться на доступных сегодня данных, факторы риска включают в себя (1) старший возраст (>75 лет), (2) анамнез желудочно-кишечного кровотечения (особенно, если оно не было вызвано с обратимой или вылеченной причиной), (3) анамнез инсульта (геморрагического или ишемического), (4) хроническую болезнь почек или печени, (5) сопутствующую антитромбоцитарную терапию (избегать, если возможно), (6) другое серьёзное или активное заболевание, (7) плохой контроль антикоагулянтного действия, (8) субоптимальный мониторинг антикоагулянтного лечения.

Основываясь на равновесии между риском рецидива ВТЭ и кровотечения, пациентов с неспровоцированной ЛЭ следует лечить АВК не менее 3 месяцев. После этого периода неопределённую продолжительность следует рассмотреть для пациентов с первым неспровоцированным проксимальным ТГВ или ЛЭ низкого риска кровотечения, если это не расходится с желаниями пациента. Следует отметить, что понятие “неопределённая длительность” не равно “пожизненному лечению”; оно просто показывает, что продолжительность лечения не может быть определена за 3 месяца наблюдения после основного события. Этим пациентам периодически должна проводиться оценка факторов риска, на основании баланса между рисками кровотечения и рецидива эмболии. Пожизненное лечение рекомендуется пациентам со вторым неспровоцированным эпизодом ТГВ и ЛЭ.

Таблица 13

Клинические исследования расширенного лечения венозной тромбоземболии

Протокол	Препарат <sup>a</sup>	Сравнение	Дизайн	Ожидаемое снижение	Длительность лечения	Количество пациентов	Число ВТЭ в группе контроля	Снижение риска рецидива ВТЭ	Большое или КЗМ кровотечение в группе Препарата <sup>a</sup>
RE-SONATE [370]	Дабигатран 150 мг x 2 раз/сут. <sup>c</sup>	Плацебо	Преимущество	70%	6 месяцев	1343	5,6%	92%	5,3%
RE-MEDY [370]	Дабигатран 150 мг x 2 раз/сут. <sup>c</sup>	Варфарин (МНО 2-3)	Не хуже	Абсолютное повышение, <2,8	18-36 месяцев	2856	1,3%	Разница рисков, 0,38% vs. АВК	5,6% (vs. 10,2% у варфарина)
EINSTEIN Ext [295]	Ривароксабан 20 мг x 1 раз/сут.	Плацебо	Преимущество	70%	6-12 месяцев	1196	7,1%	82%	6,0%
AMPLIFY Ext [371]	Апиксабан 5,0 мг x 2 раз/сут.	Плацебо	Преимущество	41%	12 месяцев	2486	8,8%	80%	4,2%
	Апиксабан 2,5 мг x 2 раз/сут. <sup>d</sup>							81%	3,0%
WARFASA [368]	Аспирин	Плацебо	Преимущество	40%		402	11,2% <sup>b</sup>	40%	1,0 <sup>b</sup>
ASPIRE [369]	Аспирин	Плацебо	Преимущество	30%		822	6,5% <sup>b</sup>	26%	1,7 <sup>b</sup>

**Примечание:** <sup>a</sup> — “Препарат” — это имеющийся в виду прямой ингибитор фактора Ха (или аспирин) в исследовании; группа сравнения также получала антикоагулянты (антагонист витамина К) в некоторых исследованиях, <sup>b</sup> — частота на пациенто-год, <sup>c</sup> — одобренные дозы дабигатрана — 150 мг x 2 раз/сут. и 110 мг x 2 раз/сут., <sup>d</sup> — это одобренная доза дабигатрана для расширенного лечения.

**Сокращения:** КЗМ — клинически значимое малое (кровотечение), АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия.

В двух недавних исследованиях с общим числом пациентов 1224 расширенная терапия с добавлением ацетилсалициловой кислоты (после прекращения стандартных пероральных антикоагулянтов) была ассоциирована с 30–35%-ным снижением риска рецидива после неспровоцированного ТГВ и/или ЛЭ [368, 369]. Это даёт меньше половины снижения риска, нежели получается при приёме антикоагулянтов; зато риск кровотечений тоже снижается (табл. 13).

### 6.1. Новые антикоагулянты для продлённого лечения

Три НВКА были изучены для продлённого лечения ВТЭ: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Во всех исследованиях пациенты с ЛЭ составляли примерно одну треть от популяции исследования, тогда как оставшиеся две трети имели ТГВ без клинически выраженной ЛЭ. Чтобы быть включёнными в исследования, пациенты должны были закончить плановую антикоагулянтную терапию.

Дизайн и главные находки в этих исследованиях обобщены в таблице 13. Дабигатран сравнивался с плацебо или варфарином в двух разных исследованиях. В RE-MEDY было рандомизировано 2866 пациентов для получения дабигатрана 150 мг x 2 раза/сут. или варфарина (по МНО 2-3). Дабигатран был не хуже варфарина по предотвращению подтверждённого рецидива симптоматической ВТЭ или смерти от ВТЭ (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78-2,64; p=0,01 для показателя

“не хуже”) [370]. Частота больших кровотечений была 0,9% при приёме дабигатрана в сравнении с 1,8% на варфарине (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27-1,02). В исследовании RESONATE 1353 пациента были рандомизированы в группы дабигатрана или плацебо для дополнительного периода лечения 6 месяцев [370]. Дабигатран был ассоциирован с 92%-ным снижением риска симптоматического рецидива ВТЭ или необъяснимой смерти (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02-0,25). Частота больших кровотечений 0,03% была зарегистрирована в группе дабигатрана vs. 0% в группе плацебо; большие или клинически значимые небольшие кровотечения возникали у 5,3% и у 1,8%, соотв. (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52-5,6) [370].

В рандомизированном двойном слепом исследовании EINSTEIN Extension проводилась оценка эффективности и безопасности ривароксабана для расширенного лечения ВТЭ [295]. Дополнительный курс ривароксабана 6 или 12 месяцев (20 мг/сут.) сравнивался с плацебо у пациентов, которые завершили 6-12 месяцев антикоагулянтного лечения по поводу первого эпизода ВТЭ. Ривароксабан был более эффективным, чем плацебо, для предотвращения возврата ВТЭ (1,3% vs. 7,1%; ОР 0,18; 95% ДИ 0,09-0,39). Нефатальные большие кровотечения возникали у 0,7% пациентов в группе ривароксабана vs. с 0% в группе плацебо. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была 6,0% у ривароксабана и 1,2% у плацебо (ОР 5,19; 95% ДИ 2,3-11,7).

Исследование AMPLIFY Extension проводилось как двойное слепое, в котором пациенты с ЛЭ рандомизировались в ветви лечения для получения двух разных дозировок апиксабана (2,5 мг или 5 мг х 2 раза/сут.) или плацебо [371]. Пациенты включались в случае клинической равнозначности решения о продолжении или прекращении антикоагулянтной терапии. Препарат исследования был назначен на 12 месяцев. Клинически выраженный рецидив ВТЭ или смерть от любых причин возникала в 11,6% при приёме плацебо, в сравнении с 3,8% у тех, кто получал 2,5 мг апиксабана (ОР 0,33 vs. плацебо; 95% ДИ 0,22-0,48), и с 4,2% у пациентов, получавших 5 мг апиксабана (ОР 0,36 vs. плацебо; 95% ДИ 0,25-0,53). Частота больших кровотечений была 0,5% в группе плацебо, 0,2% в группе 2,5 мг апиксабана, 0,1% в группе 5 мг апиксабана; большие или клинически значимые малые кровотечения возникали в 2,7%, 3,2% (ОР 1,20 vs. плацебо; 95% ДИ 0,69-2,10) и 4,3% (ОР 1,62 vs. плацебо; 95% ДИ 0,96-2,73) случаев, соответственно.

В целом, результаты использования НВКА в расширенном лечении ВТЭ находятся в согласии с результатами исследований при острой фазе ВТЭ и стандартного лечения антикоагулянтами после ЛЭ или ВТЭ (обсуждается в предыдущем разделе). Они показывают, что НВКА эффективны (в смысле предотвращения клинически выраженных и фатальных рецидивов ВТЭ) и безопасны (в частности, в смысле больших кровотечений), вероятно, более безопасны чем стандартные режимы АВК.

**Рекомендации по длительности лечения антикоагулянтами после ЛЭ**

Рекомендация	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Пациентам с ЛЭ по причине обратимого фактора риска, рекомендуется 3 месяца антикоагулянтной терапии.	I	B	358
Пациентам с неспровоцированной ЛЭ пероральные антикоагулянты рекомендуются как минимум на 3 месяца.	I	A	363, 372-374
Продлённая терапия антикоагулянтами рассматривается для пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ЛЭ и низким риском кровотечения.	Ila	B	375
Антикоагулянты на неопределённый срок рекомендуются пациентам со вторым эпизодом неспровоцированной ЛЭ.	I	B	360
Ривароксабан (20 мг/сут.), дабигатран (150 мг х 2 раза/сут. или 110 мг х 2 раза/сут. у пациентов 80 лет и старше или принимающих верапамил) или апиксабан (2,5 мг х 2 раза/сут.) могут рассматриваться как альтернатива АВК (исключая пациентов с тяжёлой дисфункцией почек), если необходима продлённая антикоагулянтная терапия <sup>д</sup> .	Ila	B <sup>е</sup>	295, 370, 371

Рекомендация	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
У пациентов на продлённой антикоагулянтной терапии должна проводиться регулярная оценка отношения риск/польза для продолжения терапии.	I	C	
Пациентам, которые не хотят или не переносят какие-либо антикоагулянты, можно рассматривать аспирин как продлённую вторичную профилактику ВТЭ.	Ilb	B	368, 369
При злокачественных опухолях и ЛЭ следует рассматривать НМГ в дозе по массе тела подкожно в течение первых 3-6 месяцев.	Ila	B	278, 376, 377
Пациентам с ЛЭ и злокачественной опухолью продлённая антикоагулянтная терапия (после первых 3-6 месяцев) должна рассматриваться на неопределённый срок или пока не будет излечена онкологическая патология.	Ila	C	

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности, <sup>с</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, <sup>д</sup> — клиренс креатинина <30 мл/мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана, <25 мл/мин для апиксабана, <sup>е</sup> — “В” относится к доказательной базе, доступной отдельно для каждого препарата.

**Сокращения:** АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ЛЭ — лёгочная эмболия.

**7. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия**

**7.1. Эпидемиология**

ХТЭЛГ — это заболевание, серьёзно нарушающее активность, вызываемое хронической обструкцией основных лёгочных артерий. Хотя точная распространённость и годовая встречаемость ХТЭЛГ неизвестны, данные по Соединённому Королевству предполагают, что это состояние может возникнуть примерно у пяти человек на миллион в год [378]. В соответствии с Рекомендациями ESC 2009г по ЛГ [379] и недавно обновлённой клинической классификацией ЛГ [380], ХТЭЛГ относится к отдельной группе ЛГ (группа 4).

ХТЭЛГ обозначается как долгосрочное осложнение ЛЭ с общей кумулятивной встречаемостью 0,1-9,1% в течение двух лет после основного события ЛЭ [381]. Такой широкий разброс связан, по-видимому, с ошибкой определения этого состояния, отсутствия ранней симптоматики и трудностям различения “истинной” острой ЛЭ и острого эпизода, возникшего на фоне уже сосуществовавшей ХТЭЛГ. Рутинный скрининг ХТЭЛГ после ЛЭ не подкрепляется существующими доказательными данными; существенное число случаев ХТЭЛГ развивается в отсутствии прежних острых эпизодов ЛЭ.

**7.2. Патофизиология**

Имеющиеся данные показывают, что ХТЭЛГ обычно вызывается ЛЭ. В недавнем международном регистре клинический анамнез ЛЭ был описан у 80% пациентов с ХТЭЛГ [382]. Неадекватная антикоагулянтная терапия, большие размеры тромбов, резидуаль-

ный тромбоз и рецидив ВТЭ могут вносить вклад в развитие ХТЭЛГ. С другой стороны, ХТЭЛГ не имеет тех же факторов риска, что и ВТЭ и ассоциирована только со специфическими факторами тромбофилии. Они включают наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител и повышенного уровня фактора VIII [4, 383]. Было предположено, что у некоторых пациентов ЛЭ может сопровождаться ремоделированием лёгочного кровообращения с возможным влиянием инфекции [384], воспаления [385], циркулирующих и сосудистых прогениторных клеток [386, 387], приёма тиреоидных гормонов или злокачественного новообразования [4]. Гиперкоагуляция, “липкие” эритроциты, тромбоцитоз и “нерасщепляемый” фибриноген могут ещё больше повлиять на облитерацию лёгочных артерий и на ХТЭЛГ [388]. Кроме того, неплазматические факторы, как спленэктомия, вентрикуло-атриальное шунтирование при лечении гидроцефалии, воспалительные заболевания кишечника, хронический остеомиелит ассоциированы с более высокой частотой или ухудшением прогноза ХТЭЛГ [4, 389].

Кроме тяжёлой обструкции лёгочных сосудов, патофизиология ХТЭЛГ включает в себя микрососудистые заболевания [390], которые могут быть ответственны за плохие исходы в некоторых случаях лёгочной эндартерэктомии [391]. Это состояние может иметь происхождение в состоянии высокого объёма протекающей крови или высокого давления в незадронутых обструкцией сосудах, или может быть вызвано гипоксией, инфекцией или воспалением.

### 7.3. Клиническая картина и диагноз

Медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ — 63 года, одинакова у обоих полов [392]; случаи у детей редки [393, 394]. Клиническая симптоматика и признаки неспецифичны или отсутствуют при ранней ХТЭЛГ; признаки недостаточности ПЖ становятся выражены при уже далеко зашедшем состоянии; потому ранняя диагностика остаётся непростой при ХТЭЛГ, с медианой времени 14 месяцев между началом симптоматики и постановкой диагноза [392]. Когда имеется, клинические симптомы ХТЭЛГ могут напоминать таковые при ЛЭ или идиопатическую ЛГ; в последнем случае, отёк и кровохарканье чаще возникают при ХТЭЛГ, тогда как обмороки более характерны для идиопатической ЛГ.

Диагноз ХТЭЛГ основывается на данных, получаемых спустя 3 месяца эффективной антикоагулянтной терапии, чтобы не смешивать это состояние с “подострой” ЛЭ. Этими данными являются

- среднее давление в лёгочной артерии  $\geq 25$  мм рт.ст. с давлением заклинивания  $\leq 15$  мм рт.ст.;
- как минимум один (сегментарный) дефект перфузии лёгких или обструкция лёгочной артерии по МДКТ-ангиографии или обычной ангиографии лёгких.



Рис. 6. Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (адаптировано из Lang et al. (2010)) [397].

**Сокращения:** МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия, ЦСА — цифровая субтракционная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТК — трикуспидальный клапан, V/Q — вентиляция/перфузия.

Некоторые пациенты, в частности, с полной унилатеральной обструкцией, могут иметь в покое нормальную гемодинамику, несмотря на наличие симптоматики. Эти пациенты также рассматриваются как с ХТЭЛГ и получают соответствующее лечение. Специальной терминологии, позволяющей описать это состояние, по-прежнему нет.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ показан на рисунке 6. Хотя МДКТ-ангиография — метод выбора при обследовании пациентов с ЛЭ, плоскостные V/Q-сканы остаются методом выбора для визуализации при ХТЭЛГ, так как имеют 96-97%-ную чувствительность и 90-95%-ную специфичность при диагностике этого диагноза [395]. Напротив, идиопатическая ЛГ и веноокклюзивные лёгочные заболевания обычно демонстрируют норму или субсегментарное нарушение перфузии [396].

Катетеризация ПЖ — важный метод диагностики. Среднее давление в лёгочной артерии, сопротивление в лёгочной артерии, давление заклинивания в лёгочной артерии — ключевые параметры гемодинамики. У кандидатов для хирургического лечения ЛСС имеет прогностическое значение [398].

МДКТ стала главным методом визуализации при ХТЭЛГ [399], но одна только КТ не может исключить заболевание [397]. КТ-ангиография может также помочь выявить осложнения заболевания, такие как





**Рис. 7.** Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (адаптировано из Ghofrani et al. (2013) [412].

**Примечание:** <sup>a</sup> — определяется по Jamieson et al. [413].

**Сокращения:** БПА — баллонная пульмонангиопластика; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия.

растяжение лёгочной артерии, ведущее к сдавлению левой коронарной артерии.

КТ высокого разрешения даёт изображение лёгочной паренхимы, позволяя различить эмфизему, заболевания бронхов или интерстициальные заболевания, а также инфаркт, сосудистые или перикардальные мальформации, деформацию грудной клетки. Неравномерность перфузии выглядит как мозаичность паренхимы с тёмными участками, соответствующими снижению перфузии. Хотя мозаичный вид характерен для ХТЭЛГ, она может также быть обнаружена в 12% случаев артериальной ЛГ [400]. Магнитно-резонансная визуализация лёгочных сосудов до сих пор считается менее полезной, чем КТ [401], но этот способ, как и ангиоскопия [402], внутрисосудистый ультразвук и оптическая когерентная томография, может быть использован исходя из локального опыта учреждения.

Последний этап диагностики — селективная пульмонангиография в передне-задней и латеральной проекциях, показывающая особенности ветвления артерий, неровности формы стенок, стенозы, аневризмы и полные обструкции сосудов, как и бронхиальные коллатерали.

#### 7.4. Лечение и прогноз

Предполагаемый алгоритм при ХТЭЛГ показан на рисунке 7. Пульмональная эндартерэктомия

(ПЭА) является лечением выбора при этом заболевании. В Европе внутрибольничная смертность на сегодняшний день снизилась до 4,7% в экспертных центрах [398]. У большинства пациентов удаётся существенно улучшить симптоматику и практически нормализовать гемодинамику [391, 398, 403]. В противовес хирургической эмболектомии при острой ЛЭ, лечение ХТЭЛГ требует настоящей эндартерэктомии до среднего слоя лёгочных артерий, что выполняется в условиях гипотермии и остановки кровообращения [404].

Показания к операции при ХТЭЛГ определяются множеством факторов, которые непросто стандартизировать; к ним относятся как факторы пациента, так и опыт хирургов, и доступные возможности. Общие критерии включают функциональный класс по Нью-Йоркской классификации (NYHA) II-IV и хирургическую доступность тромба в главной, долевой или сегментарной лёгочной артерии. Старший возраст как таковой не является противопоказанием. Нет порога ЛСС и данных о дисфункции ПЖ, которые бы давали абсолютные дефиниции в отношении ПЭА.

Пациенты, которым не проводится хирургическое лечение, или страдающие от персистирующей или остаточной ЛГ после ПЭА, имеют плохой прогноз. Развитие баллонной ангиопластики может сделать этот метод альтернативным для некоторых пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [405-408].

Оптимальное медикаментозное лечение ХТЭЛГ включает антикоагулянты, диуретики и кислород. Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия, даже после ПЭА, хотя данных об эффективности и безопасности новых прямых пероральных антикоагулянтов нет. Хотя общего согласия нет, рутинная установка кава-фильтра не поддерживается имеющимися доказательными данными. Патология микрососудов лёгких при ХТЭЛГ даёт основание использованию препаратов, одобренных для лечения ЛГ (ИАГ) [409]. Эти препараты могут применяться (1) у неоперабельных пациентов, (2) у пациентов с персистирующей или резидуальной ЛГ после ПЭА или (3) при наличии неприемлемого уровня хирургического риска перед преимуществом операции.

Двойной эндотелин в сравнении с бозентаном проходил оценку в течение более чем 16 недель у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/остаточной ЛГ после ПЭА; первичной конечной точкой было снижение ЛСС и повышение 6-минутной дистанции ходьбы; она достигнута не была [410]. ЛСС понимается как среднее давление в лёгочной артерии минус давление заклинивания, *делённые на минутный объём сердца*. Риоцигуат (riociguat), растворимый пероральный стимулятор гуанилатциклазы, был назначен 261 из 446 скринированных пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ — или персистирующей/остаточной ЛГ после



ПЭА — в течение 16 недель, и всё к среднему увеличению 6-минутной дистанции на 39 метров ( $p < 0,001$ ; первичная конечная точка) и до минимальной средней разницы в  $246 \text{ дин.см.с}^{-5}$  ЛСС ( $p < 0,001$ ; вторичная конечная точка); период, прошедший до клинического ухудшения, оставался без изменений [411]. Риоцигват был одобрен для использования в лечении взрослых с персистирующей или остаточной ХТЭЛГ или неоперабельной ХТЭЛГ, чтобы улучшить толерантность к нагрузке и повысить функциональный класс по ВОЗ. Внецелевое (off-label) использование препаратов, одобренных для ПЭА, или использование риоцигуата как переход к ПЭА пациентов, рассматриваемых как высокий риск ввиду плохой гемодинамики, в настоящее время не определено.

### Рекомендации по ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
У выживших после ЛЭ с сохраняющейся тяжёлой одышкой следует исключить ХТЭЛГ.	IIa	C	414
Скрининг ХТЭЛГ у бессимптомных выживших после ЛЭ, на сегодняшний день, не рекомендуется.	III	C	381
Рекомендуется, чтобы всем пациентам с ХТЭЛГ проводилась междисциплинарная оценка операбельности и стратегий лечения.	I	C	391, 398, 403, 412
Пожизненное лечение антикоагулянтами рекомендуется при ХТЭЛГ.	I	C	412
Хирургическая ПЭА рекомендуется при ХТЭЛГ.	I	C	412
Риоцигват (riociguat) рекомендуется пациентам с симптоматикой, которые расценены как неоперабельные по ХТЭЛГ командой экспертов, включающей как минимум одного хирурга, опытного в ПЭА, либо имеющим персистирующую/возвратную ХТЭЛГ после хирургического лечения.	I	B	411, 412
“Внецелевое” (off-label) использование препаратов, одобренных для ЛГ, может рассматриваться для пациентов с симптоматикой, которые были расценены как неоперабельные по ХТЭЛГ командой экспертов, включающей как минимум одного хирурга, опытного в ПЭА.	IIb	B	412

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

**Сокращения:** ХТЭЛГ — хроническая посттромбоэмболическая лёгочная гипертензия, ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЭА — пульмональная эндартерэктомия.

## 8. Особые ситуации

### 8.1. Беременность

ЛЭ — ведущая причина материнской смертности в развитых странах [415]. Риск ЛЭ выше в послеродовой период, в частности, после кесарева сечения. Рекомендации по ведению ВТЭ включены в Рекомендации ESC 2011 г по ведению беременных с сердечно-

сосудистыми заболеваниями [416]. Данный раздел находится в соответствии с этими рекомендациями.

Беременность не изменяет клинических характеристик ЛЭ, но, так как беременные женщины нередко жалуются на нехватку дыхания, этот симптом следует интерпретировать внимательно. Артериальную кровь следует собирать в положении пациентки с поднятой верхней частью, так как парциальное давление кислорода может быть ниже в положении лёжа в третьем триместре. Данные по валидности правил клинического прогнозирования ЛЭ при беременности скудны, но недавнее ретроспективное исследование серий случаев 125 беременных, которым была выполнена КТ-ангиография, показало, что ни у одной пациентки с баллом по Wells  $< 6$  не было ЛЭ [417]. Эти данные нуждаются в подтверждении большими исследованиями.

#### 8.1.1. Диагностика лёгочной эмболии при беременности

Экспозиция плода ионизирующему излучению — всегда проблема при подозрении ЛЭ у беременной; хотя эта сложность в значительной степени теряет значение, если учитывать риск упустить потенциально смертельное заболевание. Это, в частности, верно для пациенток с подозреваемой ЛЭ высокого риска. Более того, неправильно поставить беременной диагноз ЛЭ само по себе значит нанести вред, так как это безосновательно подвергает организм матери и плода воздействию антикоагулянтов и может повлиять на планы по родоразрешению, будущей контрацепции, тромбопрофилактике в последующие беременности. Потому новые исследования нужны для получения точных диагностических данных.

Полезность тестирования на D-димер у беременных неоднозначна. Нормальное значение D-димера имеет то же исключяющее влияние на диагноз ЛЭ у беременных, как и у других пациентов с подозрением на ЛЭ, но обнаруживается реже, так как у беременных физиологически повышаются уровни D-димера в плазме [127, 418]. Исследование серии случаев беременных с подозрением на ТГВ показало, что панель агглютинации могла бы исключить это заболевание примерно в 55% случаев с отрицательным прогностическим значением 100% [418]. В том же исследовании была попытка установить верхние уровни D-димера при беременности для ряда наиболее распространённых панелей [419]. Эти пороги требуют проспективного исследования для их валидации, а в настоящее время стандартное значение D-димера следует использовать для исключения ЛЭ. Если уровень D-димера ненормальный, диагностический поиск может продолжить КВУЗИ нижних конечностей, так как проксимальный ТГВ требует лечения антикоагулянтами и делает визуализацию органов грудной клетки излишней. При отрицательных данных КВУЗИ поиск следует продолжать.

Таблица 14

**Примерный уровень поглощённого излучения при диагностических процедурах для лёгочной эмболии (с изменениями, по Vajc et al. (2009) [430] и Chunilal et al. (2009) [431])**

Тест	Предполагаемая экспозиция плода (мЗв)	Предполагаемая экспозиция ткани молочной железы
Рентген грудной клетки	<0,01	0,01
Перфузионное сканирование лёгких с технецием-99m на альбумине		
Низкая доза: 40 МБк	0,11–0,20	0,28–0,50
Высокая доза: 200 МБк	0,20–0,60	1,20
Вентиляционное сканирование лёгких	0,10–0,30	<0,01
Компьютерная томографическая ангиография лёгких	0,24–0,66	10–70

**Сокращение:** мЗв — миллизиверт.

Доза радиации, которую получает плод во время различных диагностических тестов, показана в таблице 14. Порог опасности для плода считается равным 50 мЗв (50000 мкГр) [420], и все радиологические методы должны укладываться в эту величину. Тем не менее, скintiграфия, когда доступна, может быть предпочтительна перед КТ, так как при ней нет экспозиции молочных желёз, как при КТ-ангиографии, что немного, но значимо снижает пожизненный риск рака молочной железы [421]. Как правило, вентиляционная скintiграфия не нужна, поскольку рентгенограмма грудной клетки в норме, чтобы уменьшить экспозицию радиации. Диагностическая ценность скintiграфии примерно 80%, с 70%-ами тестов, показывающих нормальные результаты и 5-10% — с данными, дающими высокую вероятность [422-428]. Это как минимум так же много, как и для КТ по отношению к данной специальной ситуации, из-за обычно более высокой доли сомнительных результатов КТ во время беременности [425]. Нормальное перфузионное сканирование и отрицательная КТ одинаково безопасны для исключения ЛЭ во время беременности, как показано в ряду ретроспективных исследований [427, 429].

Классическая лёгочная ангиография даёт существенно большую экспозицию плода (2,2-3,7 мЗв) и не должна использоваться при беременности [420].

**8.1.2. Лечение лёгочной эмболии при беременности**

Лечение ЛЭ при беременности основано на применении гепарина, поскольку он не проникает через плаценту и не обнаруживается в грудном молоке в значимых количествах. Увеличивающаяся доказательная база показывает, что НМГ безопасны при беременности [432-435], и их применение поддерживается рядом сообщений [436, 437]. Лечение должно состоять из подобранных по весу доз НМГ. Подбор по анти-Ха активности может рассматриваться у женщин с крайним весом тела или с заболеванием почек, но рутинный мониторинг обычно не предполагается [279, 436, 437]. ВМГ не противопоказан при беременности, хотя требует контроля АЧТВ и вероятно более способен

вызывать остеопороз, если используется достаточно долго. Фондапаринукс не следует использовать при беременности ввиду нехватки данных по этому поводу. АВК проникают через плаценту и ассоциированы с хорошо изученной эмбриопатией в первом триместре. Применение АВК в третьем триместре может привести к фетальному или неонатальному кровотечению, как и к отслойке плаценты. Варфарин может быть ассоциирован с аномалиями центральной нервной системы у ребёнка. Новые пероральные антикоагулянты при беременности противопоказаны.

Ведение родов требует особого внимания. Эпидуральная анестезия не может использоваться, если НМГ не были отменены хотя бы за 12 часов до родов. Лечение может быть возобновлено спустя 12-24 часа после удаления эпидурального катетера. Рекомендуется плотное взаимодействие между акушером, анестезиологом и другими специалистами.

После родов лечение гепарином можно заменить на АВК. Лечение антикоагулянтами следует продолжать не менее 6 недель после родов и с минимальным общим периодом в 3 месяца. АВК можно назначать кормящим матерям.

Опубликованные данные 28 беременных женщин, которым вводили тромболитические препараты (в основном, rtPA в дозе 100 мг в течение 2 ч) показывают, что риск осложнений для матерей сходен с таковым для общей популяции [438]. Тромболитизм нельзя использовать в перипартальный период, за исключением критических ситуаций.

**Рекомендации по ЛЭ при беременности**

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Подозрение на ЛЭ при беременности требует стандартного обследования валидными методами.	I	C	
Измерение D-димера может выполняться, чтобы избежать лишней лучевой экспозиции, так как его отрицательное значение имеет такую же клиническую значимость, как у небеременных пациентов.	IIb	C	418, 419

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Венозная компрессионная ультрасонография может рассматриваться, чтобы избежать ненужного облучения, так как диагноз проксимального ТГВ подтверждает ЛЭ.	IIb	C	
Перфузионная сцинтиграфия может рассматриваться как выбор исключения ЛЭ при нормальной рентгенограмме грудной клетки.	IIb	C	
КТ-ангиография может рассматриваться, если рентгенограмма грудной клетки ненормальная или сцинтиграфия недоступна.	IIa	C	
Подобранная по массе тела доза НМГ рекомендуется беременным пациенткам с ЛЭ при наличии шока или гипотонии.	I	B	432, 433

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ТГВ — тромбоз глубоких вен, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

## 8.2. Лёгочная эмболия и злокачественные новообразования

Общий риск ВТЭ у пациентов со злокачественными новообразованиями в 4 раза выше, чем в популяции [8]. Хотя большинство ЛЭ происходит у больных раком толстой кишки, лёгких и простаты, относительный риск ВТЭ самый высокий при миеломной болезни, раке головного мозга или поджелудочной железы (46-, 20- и 16-кратное увеличение в сравнении со здоровым контролем, соотв.) [439]. В стадии с наличием метастазов высокий риск ВТЭ имеют также опухоли желудка, мочевого пузыря, матки, почек и лёгкого [17].

Пациенты, получающие химиотерапию, имеют шестикратно повышенный риск ВТЭ в сравнении со здоровой популяцией [8]. Несмотря на это, профилактическое назначение антикоагулянтов рутинно не рекомендуется во время амбулаторной противоопухолевой терапии, исключая режимы лечения миеломной болезни, основанные на талидомиде и леналидомиде [440, 441]. НМГ и АВК неэффективны для предотвращения тромбозов в отношении постоянных венозных катетеров, которые используются у онкологических больных [441].

Риск ВТЭ повышается 90-кратно в первые 6 недель после хирургического лечения рака, в сравнении со здоровым контролем, и занимает второе место, уступив только риску ВТЭ после протезирования тазобедренного или коленного сустава. Важно, что риск ВТЭ после хирургии по поводу злокачественных новообразований остаётся повышенным (до 30-кратного) даже через 4-12 месяцев после операции [442]. Потому важна постоянная настороженность, поскольку на сегодняшний день рекомендуемая антикоагулянтная профилактика покрывает только первые 30 дней после вмешательства.

### 8.2.1. Диагностика лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Факт новообразования берётся в расчёт согласно правилам оценки клинической вероятности ЛЭ (Раздел 3). Отрицательный D-димер имеет такое же диагностическое значение, как и у не больных раком. С другой стороны, уровни D-димера повышаются у таких больных неспецифически. В одном исследовании, где порогом уровня D-димера было 700 мкг/л, либо использовалась зависящая от возраста величина, увеличилась доля пациентов с раком, у которых ЛЭ могла быть исключена, с 8,4% до 13% и 12%, соотв.; сопровождающие уровни ложнонегативных результатов считаются допустимыми [443]. Эта стратегия требует дальнейшей проверки.

Широкое использование КТ привело к увеличению случайно обнаруживаемых бессимптомных ЛЭ у больных злокачественными новообразованиями [444]. Их значимость, в частности, если ограничиваться сегментарными или субсегментарными артериями, неясна; однако, в свете высокого риска неблагоприятных исходов, о которых сообщается в неконтролируемых исследованиях [445-449], стратегии лечения, рекомендуемые для клинически выраженной ЛЭ, следует рассматривать и для случайных ЛЭ, обнаруживаемых при злокачественных опухолях.

### 8.2.2. Прогноз лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Злокачественная опухоль является фактором неблагоприятного прогноза при острой ЛЭ. В многофакторном анализе 570 пациентов с ЛЭ наличие рака утраивало 30-дневный риск смерти, шока или повтора ЛЭ [257]. В регистре RIETE пациенты с или без злокачественного новообразования имели трёхмесячную смертность от всех причин 26,4% и 4,1%, соотв. ( $p < 0,001$ ). Среди более чем 35000 пациентов с ВТЭ злокачественное новообразование было наиболее сильным независимым предиктором смертности от всех причин и от ЛЭ [20]. Худший исход вероятен ввиду повышенного риска кровотечений во время антикоагулянтной терапии и высокого уровня рецидивов ВТЭ [450-454].

Риск рецидива ЛЭ при злокачественном новообразовании недавно оценивался в когортном исследовании 543 пациентов и был валидирован в независимой выборке 819 пациентов [453]. Предполагаемая шкала прогнозирования риска включала риск рака молочной железы (минус 1 очко), стадию I или II по TNF (tumor node metastasis) (минус 1 очко), женский пол, рак лёгкого и анамнез ВТЭ (каждое плюс 1 очко). Пациенты с суммой  $\leq 0$  имели сниженный риск ( $\leq 4,5\%$ ), а при сумме  $> 1$  имели повышенный риск ( $\geq 19\%$ ) рецидива ВТЭ [453]. Эта шкала может помочь в индивидуальном выборе антикоагулянтного лечения.

### 8.2.3. Ведение пациентов с лёгочной эмболией и со злокачественными новообразованиями

При выборе антикоагулянта у пациентов со злокачественным новообразованием и острой ЛЭ, в качестве первой линии назначаются НМГ в острую фазу (исключая ЛЭ высокого риска) и продолжают первые 3-6 месяцев. Однако эта стратегия основана в основном на результатах одного исследования, в котором была показана 50%-ная редукция частоты рецидива ВТЭ без повышения риска кровотечений, если сравнивать с переходом от гепарина на АВК [376, 377]. Доказательства в отношении лечения связанной со злокачественным новообразованием ЛЭ фондапаринуксом и новыми пероральными препаратами ограничены.

Хроническое применение антикоагулянтов может состоять в отмене НМГ, переходе на АВК, либо отмене антикоагулянтов. Решения следует принимать на основе индивидуального случая после принятия во внимание противоопухолевую терапию, предполагаемый риск рецидива ВТЭ, риск кровотечения и предпочтения пациента. Периодическая переоценка отношения риск-преимущества хронического лечения антикоагулянтами — разумная стратегия.

При рецидиве ВТЭ у пациентов с раком на АВК или НМГ может применяться максимальная разрешённая доза НМГ или установление кава-фильтра [455]. Венозные фильтры следует рассматривать, когда антикоагулянты применять невозможно ввиду кровотечений; однако, в этом случае растёт риск тромбоза фильтра. На сегодня, в рандомизированном исследовании онкологических пациентов с ТГВ или ЛЭ не было показано клинических преимуществ от установки кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтному действию фондапаринукса [456].

### 8.2.4. Недиагностированный рак, манифестировавший лёгочной эмболией

Примерно 10% пациентов с неспровоцированной ЛЭ будут иметь злокачественное новообразование в ближайшие 5-10 лет, в большинстве случаев, в ближайшие 1-2 года после эпизода ЛЭ [457]. Недавно Sorensen et al. показали, что рак появляется так же часто после неспровоцированной ВТЭ, как и после спровоцированной хирургическим вмешательством, но чаще — после посттравматической ВТЭ [458]. Доказательная база в пользу скрининга скрытого злокачественного новообразования после неспровоцированной ВТЭ, не даёт однозначных выводов. Di Nisio et al. рекомендуют в качестве наиболее эффективного и минимально вредного подхода к таким пациентам стратегию скрининга, включающую выполнение КТ таза и брюшной полости вместе с маммографией и цитологией мокроты [459]. Однако столь широкая стратегия не показала преимуществ по 5-летней выживаемости в сравнении с базовой

клинической оценкой [460]. Поэтому поиск скрытого рака после эпизода ВТЭ следует ограничить тщательным сбором анамнеза, осмотром, основными лабораторными данными и рентгенографией грудной клетки [461, 462].

### Рекомендации по ЛЭ при злокачественных новообразованиях

Рекомендация	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Случайно обнаруженная ЛЭ у пациентов со злокачественным новообразованием ведётся так же, как клинически выраженная ЛЭ.	Ila	C	447-449, 463
Отрицательный D-димер имеют такое же исключительное диагностическое значение, как и у пациентов без злокачественных опухолей.	Ila	B	98, 443
У пациентов с ЛЭ и раком применяется подкожно НМГ в течение 3-6 месяцев в дозе по массе тела.	Ila	B	278, 376, 377
У пациентов с ЛЭ и злокачественным новообразованием рассматривается продлённая антикоагулянтная терапия (после 3-6 месяцев) на неопределённый период или до излечения рака.	Ila	C	

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

**Сокращения:** НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

### 8.3. Нетромботическая лёгочная эмболия

Различные типы клеток могут вызвать нетромботическую эмболизацию, включая адипоциты, гемопозитические, амниотические, трофобласт и опухолевые. Кроме того, бактерии, грибы, паразиты, чужеродные материалы и газ ведут к ЛЭ. Симптомы сходны с таковыми при ВТЭ и включают одышку, тахикардию, боль в груди, кашель и иногда кровохарканье, цианоз и обморок.

Диагностика нетромботической ЛЭ может быть сложна [464]. В случае небольших частиц, микроэмболы нельзя увидеть на КТ. Существует обзор типичных данных при том или ином виде нетромботической эмболии [465]. Учитывая редкость такого состояния, клинические данные эпизодичны и ограничиваются отдельными случаями.

#### 8.3.1. Септическая эмболия

Септическая эмболия лёгочного русла обычно связана с эндокардитом в правых отделах сердца. Факторы риска включают внутривенное введение препаратов и инфицированные катетеры или электроды кардиостимуляторов. Другие причины включают септические тромбы из миндалин, а также ярёмной, зубной и тазовой областей. Диагноз основывается на обнаружении источника септической эмболии, положительной бактериологии, рентгенографии грудной клетки или КТ после оценки клини-



ческого контекста. Хотя золотистый стафилококк является наиболее частым бактериальным патогеном, растущее число пациентов с нарушенным иммунитетом (и установленными катетерами или протезами сосудов) ведёт к росту грам-отрицательной и -положительной флоры, бактериоидов и грибов как компонентов эмболии [466]. Специальное лечение препаратами против бактерий и грибов обязательно.

### 8.3.2. Эмболия инородным телом

Растущее использование интервенционных техник лечения существенно повысило частоту эмболии инородными телами [467]. Примерами таких тел могут быть материалы вроде силикона, сломанные катетеры и гиды, коагулянт-фильтры, эмболизаторы, компоненты стентов. Если возможно, инородные тела следует удалять, так как их материал может привести к тромбозу и сепсису.

### 8.3.3. Жировая эмболия

Эмболизация жировой тканью происходит практически у всех пациентов с переломами таза или трубчатых костей, а также при вмешательствах на эндометриальной зоне кости и установке протезов суставов. Кроме того, эмболия может быть вызвана инфузией липидных препаратов или пропופола, отбором костного мозга или внутрикостной инфузией, при серповидно-клеточной анемии, жировой болезни печени, панкреатите и после липосакции. Вовлечение лёгких связано не только с обструкцией сосудов, но также с высвобождением веществ воспалительного каскада, что объясняет развитие острого респираторного дистресс-синдрома у некоторых пациентов с жировой эмболией [468].

Классическая триада жировой эмболизации включает нарушенный статус сознания, респираторный дистресс и петехиальную сыпь, возникающие обычно через 12-36 часов после травмы или вмешательства. Шарики жира могут обнаруживаться в крови, моче, мокроте, бронхолёгочном лаваже и цереброспинальной жидкости [469]. В большинстве случаев состояние проходит само. Лечение должно быть поддерживающим. Хотя сообщается об успешном применении высоких доз метилпреднизолона у людей, наряду с положительным эффектом использования форбол миристата и сивелестата (sivelestat) у животных, нет доказательств влияния этих средств на течение заболевания [470].

### 8.3.4. Воздушная эмболия

Хотя воздушная эмболия может возникнуть и в артериальной, и в венозной системе, венозная распространена шире. Зачастую венозная воздушная эмболизация — это ятрогенное осложнение манипуляций с центральными венозными и гемодиализными катетерами. Смертельный объём воздуха при

инъекции равен примерно 100-500 мл [471]. Главный эффект венозной воздушной эмболии — обструкция выходного тракта ПЖ, либо обструкция лёгочных артериол смесью воздуха и фибрина. Хотя диагноз можно поставить рентгенографией или эхокардиографией, КТ считается наиболее чувствительным методом, показывая специфическую картину круглых или симметричных плотностей, локализованных вентрально у лежащего на спине пациента [465]. Лечение включает в себя поддержку кровообращения, предотвращение дальнейшего попадания газа и увеличения объёма. Пациент должен быть помещён в левое латеральное лежачее положение для предотвращения обструкции выхода из ПЖ [472]. В случае больших объёмов газа в центральном кровообращении, возможна аспирация при помощи катетера. Ингаляция 100% кислорода может способствовать уменьшению размеров пузырьков воздуха путём установления градиента диффузии, который способствует элиминации газа [471].

### 8.3.5. Эмболия амниотической жидкостью

Амниотическая эмболия — редкое, но очень опасное осложнение, уникальное для беременности. Примерная встречаемость, после контроля качества случаев, находится в интервале 1,9-2,5 случаев на 100000 вынашиваний [473]. Наиболее вероятный механизм состоит в том, что при родах амниотическая жидкость попадает в вены матки под давлением, либо когда плацента отслоена или травмирована вмешательством. Как следствие, лёгочные сосуды закрываются клетками и меконием, вызывая воспалительную реакцию и выделяя активные метаболиты. У большинства пациенток развиваются судороги. Некоторым ставится диагноз отёка лёгких и острого респираторного дистресс-синдрома позднее по ходу заболевания. Смертность высокая — до 21%, даже в современных когортных исследованиях [473]. Ведение поддерживающее.

### 8.3.6. Эмболия тканью опухоли

Лёгочные внутрисосудистые опухолевые эмболы обнаруживаются в 26% аутопсий пациентов с солидными новообразованиями, хотя диагноз редко ставится прижизненно [474]. Карцинома простаты, пищеварительной системы, печени и молочной железы — причины наиболее частые. Радиологически микроэмболия опухолью может мимикрировать под заболевания лёгких, включая пневмонию, туберкулёз, интерстициальные болезни, а также быть неотличимой от ВТЭ. Лечение должно быть направлено на основное заболевание.

## 9. Приложение

Национальные кардиологические общества, входящие в ESC и внёсшие вклад в процесс рецензиро-



вания Рекомендаций ESC 2014г по диагностике или лечению острой эмболии системы лёгочной артерии.

**Austria**, Austrian Society of Cardiology, Nika Skoro-Sajer — **Azerbaijan**, Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov — **Belarus**, Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva — **Belgium**, Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw — **Bosnia and Herzegovina**, Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Fahir Baraković — **Bulgaria**, Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova — **Croatia**, Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric — **Czech Republic**, Czech Society of Cardiology, Richard Rokyta — **Denmark**, Danish Society of Cardiology, Morten Lock Hansen — **Estonia**, Estonian Society of Cardiology, Märt Elmet — **Finland**, Finnish Cardiac Society, Veli-Pekka Harjola — **France**, French Society of Cardiology, Guy Meyer — **Georgia**, Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze — **Germany**, German Cardiac Society, Stephan Rosenkranz — **Greece**, Hellenic Cardiological Society, Aristides Androulakis — **Hungary**, Hungarian Society of Cardiology, Tamás Forster — **Italy**, Italian Federation of Cardiology, Francesco Fedele — **Kyrgyzstan**,

**Kyrgyz Society of Cardiology**, Talant Sooronbaev — **Latvia**, Latvian Society of Cardiology, Aija Maca — **Lithuania**, Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene — **Malta**, Maltese Cardiac Society, Josef Micallef — **Norway**, Norwegian Society of Cardiology, Arne Andreassen — **Poland**, Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna — **Portugal**, Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira — **Romania**, Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris — **Russia**, Russian Society of Cardiology, Sergey Dzemeshkevich — **Serbia**, Cardiology Society of Serbia, Milika Asanin — **Slovakia**, Slovak Society of Cardiology, Iveta Šímková — **Spain**, Spanish Society of Cardiology, Manuel Anguita — **Sweden**, Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson — **The Former Yugoslav Republic of Macedonia**, Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova — **Tunisia**, Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar — **Turkey**, Turkish Society of Cardiology, Leyla Elif Sade — **Ukraine**, Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko — **United Kingdom**, British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЭМБОЛИЕЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2014” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (УЕМС). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующие в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

**Список литературы:** [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_esc/](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/)