

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019

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

Авторы/члены Рабочей группы: Stavros V. Konstantinides* (Председатель) (Германия/Греция), Guy Meyer* (Со-председатель) (Франция), Cecilia Vecattini (Италия), Néctor Bueno (Испания), Geert-Jan Geersing (Нидерланды), Veli-Pekka Harjola (Финляндия), Menno V. Huisman (Нидерланды), Marc Humbert¹ (Франция), Catriona Sian Jennings (Великобритания), David Jiménez (Испания), Nils Kucher (Швейцария), Irene Marthe Lang (Австрия), Mareike Lankeit (Германия), Roberto Lorusso (Нидерланды), Lucia Mazzolai (Швейцария), Nicolas Meneveau (Франция), Fionnuala Ni Áinle (Ирландия), Paolo Prandoni (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Marc Righini (Швейцария), Adam Torbicki (Польша), Eric Van Belle (Франция), José Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Nazzareno Galié (Координатор КПП) (Италия), J. Simon R. Gibbs (Координатор КПП) (Великобритания), Victor Aboyans (Франция), Walter Ageno (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Ana G. Almeida (Португалия), Felicita Andreotti (Италия), Emanuele Barbato (Италия), Johann Bauersachs (Германия), Andreas Baumbach (Великобритания), Farzin Beygui (Франция), Jørn Carlsen (Германия), Marco De Carlo (Италия), Marion Delcroix¹ (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Pilar Escribano Subias (Испания), Donna Fitzsimons (Великобритания), Sean Gaine¹ (Ирландия), Samuel Z. Goldhaber (США), Deepa Gopalan (Великобритания), Gilbert Habib (Франция), Sigrun Halvorsen (Норвегия), David Jenkins (Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Barbro Kjellström (Швеция), Mitja Lainscak (Словения), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Geraldine Lee (Великобритания), Grégoire Le Gal (Канада), Emmanuel Messas (Франция), Joao Morais (Португалия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Susanna Price (Великобритания), Marco Roffi (Швейцария), Aldo Salvi (Италия), Olivier Sanchez¹ (Франция), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), Stefan Storteky (Швейцария), Matthias Thielmann (Германия), Anton Vonk Noordegraaf¹ (Нидерланды)

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Дополнительные данные, которые включают справочную информацию и подробное обсуждение данных, послуживших основой для Рекомендаций доступны: <https://academic.oup.com/eurheartj/articlelookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz405#supplementary-data>

*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: +49 613 1176255, Fax: +49 613 1173456. Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, and Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece. Email: skonst@med.duth.gr. Сопредседатель, Франция: Guy Meyer, Respiratory Medicine Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, France. Tel: +33 156 093 461, Fax: +33 156 093 255, Email: guy.meyer@aphp.fr; and Université Paris Descartes, 15 rue de l'école de médecine 75006 Paris, France.

Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.

Комитет ESC по практическим руководствам и рецензенты из Национальных кардиологических обществ: перечислены в Приложении.

¹Представляет Европейское респираторное общество.

Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация медицинских сестер сердечно-сосудистого профиля и вспомогательных специалистов (Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions; ACNAP), 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 Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая хирургия, Аорта и патология периферических сосудов, Легочная циркуляция и функция правого желудочка, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных 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 ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленности между Рекомендациями ESC и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении профилактических или лечебных стратегий. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений, а также в определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. При этом Рекомендации ESC никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и правильных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента, индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от тщательного рассмотрения официальных обновляемых рекомендаций или руководств по соответствующим темам, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, с целью использования в их работе с больными научно обоснованных данных, что соответствует этическим и профессиональным обязательствам врача. Также медицинский работник в ходе своей деятельности обязан учитывать стандарты и требования, установленные в каждой конкретной стране, к используемым им лекарственным препаратам и медицинскому оборудованию.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3848.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3848

Ключевые слова: рекомендации, легочная эмболия, венозный тромбоз, шок, одышка, сердечная недостаточность, правый желудочек, диагностика, оценка

риска, эхокардиография, биомаркеры, лечение, антикоагуляция, тромбоз, беременность, венозная тромбоемболия, эмболектомия.

Научное редактирование перевода выполнено: директором института сердца и сосудов ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, д.м.н. Моисеевой О. М.

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

Адаптированный перевод на русский язык: Симакова М.А., Гончарова Н.С., Карелкина Е.В.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3848. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3848

biomarkers, treatment, anticoagulation, thrombolysis, pregnancy, venous thromboembolism, embolectomy.

Key words: Guidelines, pulmonary embolism, venous thrombosis, shock, dyspnoea, heart failure, right ventricle, diagnosis, risk assessment, echocardiography,

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	184
1. Преамбула.....	185
2. Введение.....	186
2.1. Почему нам необходимы новые Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоемболии легочной артерии?	186
2.2. Что нового в Рекомендациях 2019?	186
2.2.1. Новые/пересмотренные концепции в 2019г.....	186
2.2.2. Изменения в рекомендациях 2014-2019гг.....	187
2.2.3. Основные новые рекомендации 2019г.....	187
3. Общие положения.....	188
3.1. Эпидемиология.....	188
3.2. Предрасполагающие факторы.....	189
3.3. Патофизиология и предикторы исходов.....	190
4. Диагностика.....	192
4.1. Клиническая картина.....	192
4.2. Оценка клинической вероятности (пред-тестовой)	193
4.3. Предотвращение использования большого числа тестов для диагностики ЛЭ	193
4.4. Определение уровня D-димера	193
4.4.1. Пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту	194
4.4.2. Пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ТЭЛА	194
4.4.3. Определение уровня D-димера в медицинских учреждениях.....	194
4.5. Компьютерная томография легочной артерии с контрастным усилением.....	194
4.6. Сцинтиграфия легких.....	196

4.7. Ангиопульмонография.....	196
4.8. Магнитно-резонансная томография.....	197
4.9. Эхокардиография.....	197
4.10. Компрессионное ультразвуковое исследование вен.....	198
4.11. Рекомендации по диагностике ЛЭ.....	199
4.12. Компьютерная томография вен.....	200
5. Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти.....	200
5.1. Клинические признаки тяжести легочной эмболии.....	200
5.2. Визуализация размеров и функции правого желудочка.....	200
5.2.1. ЭхоКГ.....	200
5.2.2. КТ-АПГ.....	200
5.3. Лабораторные тесты и биомаркеры.....	201
5.3.1. Маркеры поражения миокарда.....	201
5.3.2. Маркеры дисфункции ПЖ.....	201
5.3.3. Другие лабораторные биомаркеры.....	202
5.4. Комбинирование показателей и шкалы для оценки тяжести легочной эмболии.....	202
5.5. Интеграция отягощающих состояний и сопутствующей патологии в оценку риска острой легочной эмболии.....	202
5.6. Оценка прогноза.....	203
5.7. Рекомендации по оценке прогноза.....	205
6. Терапия острого периода тромбоэмболии легочной артерии.....	205
6.1. Гемодинамическая и респираторная поддержка.....	205
6.1.1. Кислородотерапия и ИВЛ.....	205
6.1.2. Медикаментозное лечение острой правожелудочковой СН.....	205
6.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенация.....	206
6.1.4. Усовершенствованная система жизнеобеспечения при остановке кровообращения.....	207
6.2. Стартовая антикоагулянтная терапия.....	207
6.2.1. Терапия парентеральными антикоагулянтами.....	207
6.2.2. НОАК.....	208
6.2.3. АВК.....	208
6.3. Реперфузионная терапия.....	208
6.3.1. Системный тромболитис.....	208
6.3.2. Чрескожное катетерное лечение.....	209
6.3.3. Хирургическая тромбэктомия.....	210
6.4. Мультидисциплинарная команда по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	210
6.5. Кава-фильтры.....	210
6.6. Рекомендации по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии высокого риска в острую фазу.....	211
6.7. Рекомендации по ведению пациентов с тромбоэмболией промежуточного и низкого риска в острую фазу.....	211
6.8. Рекомендации для мультидисциплинарной команды по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	212
6.9. Рекомендации по установке фильтров в нижнюю полую вену.....	212
6.10. Рекомендации по ранней выписке из стационара и амбулаторному ведению пациентов.....	212
7. Интегрированный риск-адаптированный подход в диагностике и тактике ведения.....	212
7.1. Стратегии диагностики.....	212
7.1.1. Подозрение на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой.....	212
7.1.2. Подозрение на ТЭЛА без нестабильной гемодинамики.....	213
7.1.2.1. Стратегии, основанные на результатах КТ-АПГ.....	213
7.1.2.2. Стратегия, основанная на результатах V/Q сцинтиграфии легких.....	214
7.2. Стратегии лечения.....	216
7.2.1. Неотложная терапия пациентов с ТЭЛА высокого риска.....	216
7.2.2. Лечение ТЭЛА промежуточного риска.....	216
7.2.3. Тактика ведения у пациентов с ТЭЛА низкого риска: определение приоритета ранней выписки из стационара и лечения в амбулаторных условиях.....	216
8. Хроническая терапия и профилактика рецидива.....	218
8.1. Оценка риска рецидива венозного тромбоза.....	219
8.2. Риск кровотечений, ассоциированный с антикоагулянтной терапией.....	219
8.3. Режимы дозирования и длительность терапии НОАК и другими не-АВК антитромботическими препаратами.....	220
8.4. Рекомендации по режиму дозирования и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний.....	221
8.5. Ведение пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием.....	221
8.6. Рекомендации режима и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов с активными онкологическими заболеваниями.....	223
9. Беременность и эмболия легочной артерии.....	223
9.1. Эпидемиология и факторы риска эмболии легочной артерии во время беременности.....	223
9.2. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии во время беременности.....	224
9.2.1. Стратификация риска и D-димер.....	224
9.2.2. Визализирующие методики.....	225
9.3. Лечение тромбоэмболии легочной артерии у беременных.....	226
9.3.1. Роль междисциплинарной бригады по беременности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний.....	227

9.4. Эмболия околоплодными водами	227
9.5. Рекомендации по ведению пациентов с ЛЭ во время беременности	227
10. Долгострочные последствия легочной эмболии	228
10.1. Симптомы и толерантность к физической нагрузке после тромбоэмболии легочной артерии	228
10.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия	229
10.2.1. Эпидемиология и патофизиология ХТЭЛГ	229
10.2.2. Клиническая картина и диагностика	230
10.2.3. Хирургическое лечение	231
10.2.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий	231
10.2.5. Медикаментозная терапия	232
10.3. Алгоритм наблюдения пациентов после тромбоэмболии легочной артерии	233
10.4. Рекомендации по наблюдению после острого легочной эмболии	234
11. Нетромботическая легочная эмболия	235
12. Основные положения	235
13. Пробелы доказательной базы	236
14. Основные идеи рекомендаций “Что делать и чего не делать”	237
15. Дополнительные данные	238
16. Приложение	238

Список сокращений и условных обозначений

АВК — антагонисты витамина К	ТГВ — тромбоз глубоких вен
АД — артериальное давление	ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
БАПЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии	ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ВТ — венозный тромбоз	ФР — факторы риска
ВТЭ — венозная тромбоэмболия	ХТЭ — хирургическая тромбоэктомия
ДИ — доверительный интервал	ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ДЛА — давление в легочной артерии	ЦВД — центральное венозное давление
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	ЧПЭхоКГ — чреспищеводная ЭхоКГ
ИФА — метод иммуноферментного анализа	ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен	ЭОБ — эмболия околоплодными водами
КК — клиренс креатинина	ЭхоКГ — эхокардиография
КПР — комитет по практическим рекомендациям	рТАП — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
КРТ — кардиореспираторный нагрузочный тест	BNP — мозговой натрийуретический пептид
КТ — компьютерная томография	ERS, EPO — Европейское респираторное общество
КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография	ESC, EOK — Европейское общество кардиологов
КТЛА — компьютерная томография легочной артерии	H-FABP — сердечный белок, связывающий жирные кислоты
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид N-концевого натрийуретического пропептида (NT-proBNP)
ЛГ — легочная гипертензия	NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
ЛЖ — левый желудочек	PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление	RR — относительный риск
ЛТЭ — легочная тромбартерэктомия	SaO ₂ — насыщение артериальной крови кислородом
ЛЭ — легочная эмболия	TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК
МКК — малый круг кровообращения	V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких)
МНО — международное нормализованное отношение	sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии
МОК — минутный объем кровообращения	
МРТ — магнитно-резонансная томография	
НМГ — низкомолекулярный гепарин	
НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты	
НПВ — нижняя полая вена	
НФГ — нефракционированный гепарин	
ОКС — острый коронарный синдром	
ОР — отношение рисков	
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография	
ОШ — отношение шансов	
ПЖ — правый желудочек	
РКИ — рандомизированное клиническое исследование	
СИ — сердечный индекс	
СН — сердечная недостаточность	
	GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary
	PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis
	PIOPED — Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
	PISAPED — Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis
	PREPIC — Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы доказательные данные, доступные на момент их написания, с целью помощи практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным заболеванием. Рекомендации призваны помочь практикующим врачам в принятии ежедневных решений. Однако конечное решение по конкретному пациенту должно приниматься в соответствии с текущими обстоятельствами ответственными за больного врачом(ами), непосредственно взаимодействующим с пациентом и его законными представителями.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC, ЕОК), также, как и другими обществами и организациями, выпущено довольно много рекомендаций. С учетом их влияния на клиническую практику были выработаны критерии качества для разработки медицинских руководств, чтобы принятие решений с их использованием было максимально понятным для пользователя. Подобные критерии для Рекомендаций ЕОК могут быть найдены на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации представляют официальную позицию сообщества по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

ЕОК ведет ряд регистров, которые важны для оценки диагностических/терапевтических подходов, использования ресурсов и соблюдение принципов, указанных в рекомендациях. Эти регистры предна-

значены для обеспечения лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основании данных, собранных в ходе рутинной клинической практики.

Рекомендации разрабатываются вместе с производным учебным материалом, направленным на удовлетворение культурных и профессиональных потребностей кардиологов и специалистов смежных специальностей. Сбор высококачественных данных наблюдательных исследований, осуществляемый после публикации соответствующих рекомендаций, поможет оценить степень внедрения рекомендованных принципов, проверяя в приоритетном порядке ключевые конечные точки, обозначенные разработчиками рекомендаций — членами Рабочей группы и образовательного комитета.

С целью включения в Рабочую группу экспертов специалистов, непосредственно участвующих в ведении больных с данной патологией, члены Рабочей группы были отобраны ЕОК с вовлечением профессионалов из соответствующих специализированных подгрупп. Отобранные эксперты в этой области провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению больных с данным заболеванием в соответствии с политикой Комитетом ЕОК по Практическим Рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риск-польза. Уровень доказательности и сила рекомендации конкретных диагностических и лечебных опций были взвешены и классифицированы в соответствии с заранее определенными шкалами, приведенными в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	<i>Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.</i>	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	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.

Эксперты и рецензенты заполнили декларацию конфликта интересов по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайте ЕОК (www.escardio.org/guidelines). Любые изменения интересов, возникшие в период написания текста, сообщались ЕОК и обновлялись в соответствующем документе. Рабочая группа была финансирована ЕОК без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций. КПР также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. После прохождения рецензирования членами КПР и внешними экспертами и получения одобрения текст Рекомендаций утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается КПР для публикации в Европейском кардиологическом журнале. Данные Рекомендации были созданы с большой ответственностью на основании доступной на момент их написания научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций включает в себя также создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций, включая выпуск сокращённых карманных версий; слайдов; буклетов с общей информацией и информационных карточек для неспециалистов, а также электронные версии рекомендаций (приложения для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому пользователь при необходимости должен обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайте ЕОК и Европейского кардиологического журнала. Национальные общества, входящие в ЕОК, должны способствовать переводу, распространению и внедрению всех Рекомендаций ЕОК. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕОК при принятии клинического решения, а также при выборе и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. При этом Рекомендации ЕОК никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и правильных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента, индивидуальных особенностей и предпочтении пациентов и, при необходимости, предпочтении их опекунов и попечителей. Также медицинский работник в ходе своей деятельности обязан учитывать стандарты и требования, установленные в каждой конкретной стране, к используемым им лекарственным препаратам и медицинскому оборудованию.

2. Введение

2.1. Почему нам необходимы новые Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии?

Настоящий документ является продолжением ранее опубликованных в 2000, 2008 и 2014гг Рекомендаций ЕОК, посвященных ведению пациентов с легочной эмболией (ЛЭ). Многие рекомендации были сохранены или их уровень доказательности усилен; несколько модифицированы наши знания в отношении оптимальной диагностики, оценки и лечения пациентов с ЛЭ. Эти новые аспекты были интегрированы в предыдущие знания, чтобы предложить оптимальные и, когда это возможно, объективно подтвержденные стратегии ведения пациентов с вероятной или подтвержденной ЛЭ. С целью уменьшения размера печатной версии документа дополнительная информация в виде таблиц, рисунков и ссылок на литературу доступна в качестве Дополнительных данных на веб-сайте ЕОК (www.escardio.org).

Настоящие рекомендации сфокусированы на диагностике и лечении острой ЛЭ у взрослых пациентов. Для уточнения деталей, связанных с диагностикой и лечением тромбоза глубоких вен (ТГВ), читателю предлагается обратиться к соответствующему документу, разработанному совместно Рабочей группой ЕОК по заболеваниям аорты и периферических сосудов и Рабочей группой ЕОК, занимающейся легочной циркуляцией и функцией правого желудочка (ПЖ) [1].

2.2. Что нового в Рекомендациях 2019?

2.2.1. Новые/пересмотренные концепции в 2019г

Диагностика
Предельно допустимые значения нормального уровня D-димера, скорректированные по возрасту или клинической вероятности, могут быть использованы в качестве альтернативы фиксированным значениям.
Представлена обновленная информация по дозам облучения при применении КТ-АПГ и сцинтиграфии легких для диагностики ЛЭ (табл. 6).
Оценка риска
Представлено четкое определение гемодинамической нестабильности и ЛЭ высокого риска (табл. 4).
Рекомендована оценка тяжести ЛЭ и раннего, ассоциированного с ЛЭ, риска в дополнение к сопутствующим/усугубляющим ФР и общему риску смерти.
Сформулировано предупреждение о том, что дисфункция ПЖ может присутствовать и влиять на ранние исходы у пациентов "низкого риска", вычисленного на основании шкалы оценки клинического состояния.
Лечение в острый период
Тщательно переработан раздел о гемодинамической и респираторной поддержке для пациентов с ЛЭ высокого риска (раздел 6.1).
Предложен модифицированный алгоритм ведения пациентов с ЛЭ высокого риска (Дополнительный рисунок 1).
НОАК рекомендованы как препараты первой линии для антикоагулянтной терапии при отсутствии у пациента противопоказаний к их приему; АВК рекомендованы как альтернатива НОАК.

Алгоритм ведения пациентов в зависимости от риска ЛЭ (рис. 6) был скорректирован с учетом клинической оценки риска, наличием усугубляющих ФР/сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ.

Дальнейшее лечение после 3 мес. от момента ЛЭ

ФР рецидива ВТЭ были классифицированы в соответствии с высоким, средним или низким риском рецидива (табл. 11).

Обсуждаются показания для продления антикоагулянтной терапии, включая сохраняющееся присутствие у больного модифицируемого ФР, наличие немодифицируемых ФР или отсутствие выявленных ФР у пациента.

Термины “спровоцированный” или “неспровоцированный” эпизод ЛЭ/ВТЭ не рекомендованы к использованию, поскольку потенциально вводят в заблуждение и затрудняют принятие решения относительно продолжительности антикоагулянтной терапии.

Представлены шкалы расчета риска рецидива ВТЭ и риска кровотечения для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (Дополнительные таблицы 3 и 4, соответственно).

Редуцированные дозы аписабана и ривароксабана должны рассматриваться для продленной антикоагулянтной терапии после первых 6 мес. лечения.

ЛЭ и онкология

Эдоксабан и ривароксабан должны рассматриваться в качестве альтернативы НМГ в этой группе больных, за исключением пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта в силу повышенных рисков кровотечения при использовании НОАК у этих больных.

ЛЭ и беременность

Предлагается обновленный диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ (рис. 7).

Обновлена информация о лучевой нагрузке при разных процедурах, выполняемых при диагностике ЛЭ (табл. 12).

Отдаленные последствия

Предлагается комплексная модель ведения пациента после ЛЭ.

Рекомендации по ведению пациента после эпизода ТЭ учитывают оценку всего спектра жалоб и постэмболических симптомов, а не только ХТЭЛГ.

Предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения пациентов после острой ЛЭ (рис. 8).

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамино-К-зависимые оральные антикоагулянты, ПЖ — правый желудочек, ТЭ — тромбоземболия, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия.

2.2.2. Изменения в рекомендациях 2014-2019гг

Рекомендации	2014	2019
Спасительная тромболитическая терапия рекомендована у пациентов с ухудшением гемодинамики.	IIa	I
Хирургическая эмболэктомия или транскатетерное лечение должны рассматриваться в качестве альтернативы спасительной тромболитической терапии у пациентов с ухудшением гемодинамики.	IIb	IIa
Оценка уровня D-димера и клинической вероятности должны использоваться для исключения ЛЭ во время беременности и в послеродовом периоде.	IIb	IIa
Дальнейшая оценка может быть рассмотрена в случае асимптомных пациентов, перенесших ЛЭ и имеющих ФР развития ХТЭЛГ.	III	IIb

Сокращения: ЛЭ — легочная эмболия, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия.

2.2.3. Основные новые рекомендации 2019г

Диагностика	
При проведении анализа крови на D-димер использование порогового значения с коррекцией на возраст пациента или клиническую вероятность ЛЭ должно быть рассмотрено как альтернатива фиксированным референтным значениям данного показателя.	IIa
Если для подтверждения ЛЭ используется положительный результат КВУЗИ, то для определения дальнейшей тактики должна быть выполнена оценка риска ЛЭ.	IIa
V/Q ОФЭКТ может быть рассмотрена для диагностики ЛЭ.	IIb
Оценка риска	
Оценка ПЖ с помощью визуализирующих методов или биомаркеров должна быть рассмотрена даже в случае низкого риска по шкале PESI или 0 баллов по шкале sPESI.	IIa
Валидированные шкалы, включающие в себя клинические, визуализированные и лабораторные прогностических факторы, могут быть использованы для последующей стратификации риска ЛЭ.	IIb
Терапия острого периода	
Если пероральная антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения НОАК (аписабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), то рекомендуется отдавать предпочтение терапии НОАК.	I
Следует рассмотреть организацию мультидисциплинарной команды и программы ведения пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного риска с учетом возможностей и опыта клиники.	IIa
ЭКМО можно рассматривать в комбинации с ХТЭ из легочной артерии или катетерным лечением у пациентов с ТЭЛА и рефрактерным циркуляторным коллапсом или остановкой сердечной деятельности.	IIb
Хроническая терапия и профилактика рецидивов	
Пероральная терапия АВК на неопределенный период рекомендуется пациентам с антифосфолипидным синдромом.	I
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР.	IIa
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с постоянным ФР, другим нежели антифосфолипидный синдром.	IIa
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с малым транзиторным или обратимым ФР.	IIa
При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациента без онкопатологии следует назначать уменьшенную дозировку НОАК аписабана (2,5 мг 2 раза/сут.) или ривароксабана (10 мг 1 раз/сут.) через 6 мес. применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках.	IIa
ТЭЛА при онкологических заболеваниях	
Следует назначать эдоксабан или ривароксабан в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта.	IIa
ЛЭ эмболия во время беременности	
Эмболию околоплодными водами следует заподозрить у гемодинамически нестабильных беременных/женщин в послеродовом периоде с одышкой и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.	IIa
Беременным с ЛЭ высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболитизиса или хирургической эмболэктомии.	IIa
Не рекомендуется использование НОАК во время беременности или кормления грудью.	III

Тактика ведения пациентов после ЛЭ и долгосрочные последствия	
Рекомендуется плановая клиническая оценка пациентов через 3-6 мес. после острой ТЭЛА.	I
Для оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка интегрированной модели маршрутизации пациента.	I
Симптомных пациентов с сохраняющимися через 3 мес. после ЛЭ зонами вентиляционно-перфузионного несоответствия рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ с предварительно выполненными ЭхоКГ, анализом уровня натрийуретического пептида и/или КРТ.	I

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХТЭ — хирургическая тромбоэктомия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКМО — экстракорпоральной мембранная оксигенация, ЭхоКГ — эхокардиография, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

3. Общие положения 3.1. Эпидемиология

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ЛЭ находятся на третьем месте в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда и инсульту [2]. В эпидемиологических исследованиях ежегодная заболеваемость ЛЭ варьирует от 39 до 115 человек на 100 тыс. населения; для ТГВ показатели заболеваемости колеблются от 53 до 162 на 100 тыс. населения [3, 4]. Данные поперечного анализа показывают, что заболеваемость ВТЭ почти в восемь раз выше у лиц в возрасте старше 80 лет, чем в пятом десятилетии жизни [3]. В параллельных, продольных исследованиях выявлена тенденция

роста ежегодных показателей заболеваемости ЛЭ с течением времени [4-7]. Значительные ежегодные расходы на ВТЭ, включающие непосредственные расходы на госпитализацию и профилактику, а также непрямые расходы (по некоторым оценкам до €8,5 млрд в Европейском Союзе) [8] подчеркивают актуальность проблемы ЛЭ и ТГВ для стареющего населения в Европе и других странах. Предполагается, что в последующем затраты на ВТЭ будут все больше обременять систему здравоохранения во всем мире.

ЛЭ может вызвать ≤300 тыс. смертей в год в США, что является высоким показателем среди причин сердечно-сосудистой смертности [3]. В шести европейских странах с общим населением 454,4 млн человек, >370 тыс. смертей в 2004г связаны с ВТЭ, согласно оценкам, выполненным на основе эпидемиологической модели [9]. Из этих пациентов 34% умерли внезапно или в течение нескольких часов после острого события, прежде чем терапия могла быть начата или могла бы подействовать. В оставшейся группе у 59% больных ЛЭ как причина смерти была диагностирована посмертно, и только у 7% умерших диагноз ЛЭ был поставлен правильно при жизни [9].

Анализ временных рядов в популяциях Европы, Азии и Северной Америки указывает на возможность снижения летальности при острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [4-7, 10, 11]. Внедрение и широкое использование более эффективных методов лечения и инвазивных вмешательств, возможно, более тщательное соблюдение рекомендаций [12, 13], скорее всего, оказало значительное положительное влияние на прогноз ЛЭ в последние годы. Однако в настоящее время отмечается тенденция к гипердиагностике (субсегментарной или даже несуществующей) ЛЭ [14], и это, в свою очередь, может привести к ложному снижению показателей летальности за счет увеличения знаменателя — общего числа случаев ЛЭ.

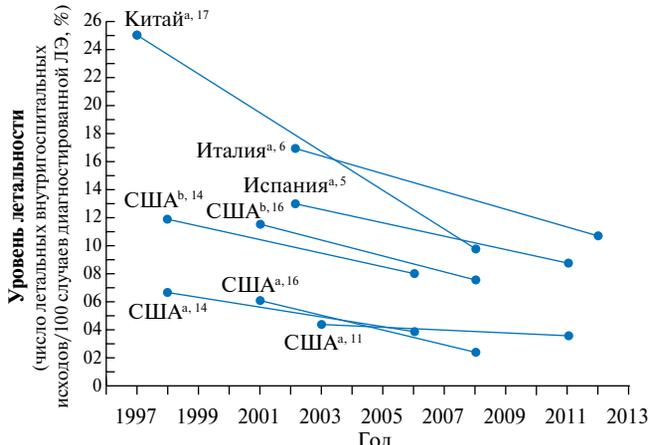
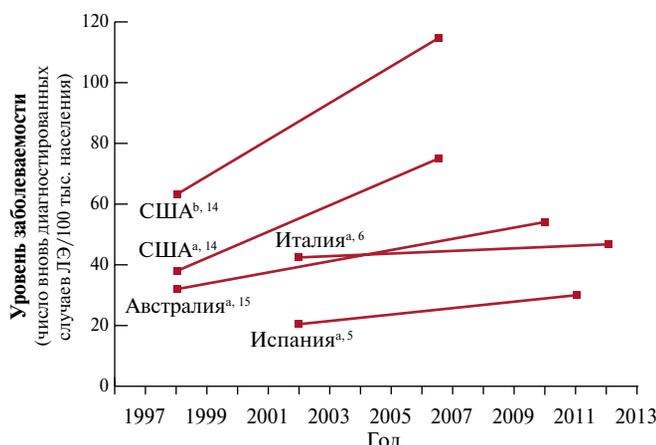


Рис. 1. Тенденция изменения ежегодной заболеваемости (левая панель) и летальности (правая панель) от ТЭЛА во всем мире на основе данных, полученных из различных источников [5, 6, 11, 14-17]. Воспроизведено с разрешения JACC 2016;67:976-90.

Примечание: ^a — диагноз ЛЭ указан в качестве основного диагноза, ^b — диагноз ЛЭ указан в качестве любого диагноза.

Сокращение: ЛЭ — легочная эмболия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 3

ФР развития ВТЭ (адаптировано из Rogers et al. [23] и Anderson и Spencer [24])

Факторы высокого риска (ОШ >10)
Перелом нижних конечностей
Госпитализация по причине СН или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х мес.)
Протезирование тазобедренных или коленных суставов
Обширная травма
Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3-х мес.)
Ранее перенесенные ВТЭ
Повреждение спинного мозга
Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)
Артроскопические операции на коленных суставах
Аутоиммунные заболевания
Переливание крови
Наличие центрального венозного катетера
Наличие периферических венозных катетеров
Химиотерапия
Застойная СН или дыхательная недостаточность
Стимуляторы эритропоэза
Гормональная заместительная терапия (зависит от состава препарата)
Экстракорпоральное оплодотворение
Прием оральных контрацептивов
Послеродовый период
Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыносящих путей и ВИЧ)
Воспалительные заболевания кишечника
Рак (риск выше при наличии метастазов)
Инсульт
Тромбофлебит
Тромбофилия
Факторы низкого риска (ОШ <2)
Иммобилизация в постели >3 дней
Сахарный диабет
Артериальная гипертензия
Иммобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении (авиаперелеты, длительные поездки)
Старший возраст
Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)
Ожирение
Беременность
Варикозная болезнь

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФР — факторы риска.

На рисунке 1 приведены обобщены существующие данные о глобальных тенденциях в области ЛЭ, которые подчеркивают увеличение показателей заболеваемости параллельно со снижением показателей смертности за 15-летний период.

Исследования показали, что у детей ежегодная частота ВТЭ составляет от 53 до 57 на 100 тыс. среди госпитализированных пациентов [19, 20] и от 1,4 до 4,9 на 100 тыс. в популяции в целом [21, 22].

3.2. Предрасполагающие факторы

Существует большое число внешних и генетических факторов риска (ФР) для ВТЭ; список предрасполагающих ФР приведен в таблице 3. Считается, что ВТЭ является следствием взаимодействия между ФР, связанными с пациентом, обычно постоянными (немодифицируемые ФР), и временными ФР, связанными с конкретной клинической ситуацией (модифицируемые ФР). Выявление и категоризация временных и постоянных ФР развития ВТЭ важна для оценки риска рецидива ВТЭ события, и, следовательно, является определяющим в принятии решения о продлении антикоагулянтной терапии. Этот вопрос более подробно обсуждается в разделе 8 настоящих Рекомендаций.

Обширная травма, перелом нижних конечностей, повреждение спинного мозга, а также хирургические вмешательства, включая протезирование суставов, являются серьезными провоцирующими факторами для ВТЭ [23, 24]. Рак относится к общепризнанным предрасполагающим фактором для ВТЭ, при этом риск ВТЭ варьируется в зависимости от различных типов рака [25, 26]. Рак поджелудочной железы, онкогематологические заболевания, рак легких, рак желудка и рак головного мозга относятся к наиболее значимым провоцирующим факторам в отношении ВТЭ [27, 28]. Более того, наличие онкологического заболевания является важным предиктором смерти от всех причин в рамках эпизода ВТЭ события [29].

Использование пероральных контрацептивов, содержащих эстроген, ассоциировано с повышенным риском ВТЭ, а применение контрацептивов является наиболее частым ФР ВТЭ у женщин репродуктивного возраста [30-32]. Использование комбинированных оральных контрацептивов (содержащих как эстроген, так и прогестаген) приводит к увеличению риска ВТЭ примерно в 2-6 раз по сравнению с исходным уровнем [32, 33]. В целом, абсолютный риск ВТЭ остается низким у большинства среди более чем 100 млн пользователей комбинированных оральных контрацептивов во всем мире [34]; однако ФР ВТЭ, включая тяжелую наследственную тромбофилию (обсуждается в разделе 8) [35], увеличивают этот риск. Комбинированные оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие прогестагены, такие как дезогестрел или гестоден, связаны с более высо-

ким риском ВТЭ, чем комбинированные оральные контрацептивы второго поколения, которые содержат такие прогестагены, как левоноргестрел или норгестрел [36, 37]. С другой стороны, применение внутриматочных устройств, высвобождающих гормоны, и некоторых таблетированных форм, содержащих только прогестерон (используются в противозачаточных дозах), не ассоциировано со значительным увеличением риска ВТЭ [33, 38]; следовательно, после консультирования и полной оценки риска эти варианты часто предлагаются женщинам с семейным анамнезом ВТЭ событий.

У женщин в постменопаузе, которые получают заместительную гормональную терапию, риск ВТЭ

широко варьируется в зависимости от используемого препарата [39].

Инфекция является распространенным триггером для ВТЭ [23, 40, 41]. Переливание крови и препараты, стимулирующие эритропоэз, также связаны с повышенным риском ВТЭ [23, 42].

У детей ЛЭ обычно ассоциирована с ТГВ и редко бывает неспровоцированной. Серьезные хронические заболевания и наличие центральных венозных катетеров считаются вероятными триггерами ЛЭ [43].

ВТЭ можно рассматривать как часть континуума сердечно-сосудистых заболеваний, и такие общие ФР, как курение сигарет, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертония и сахарный диабет [44-47], являются общими для сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза [48-51]. Однако это может быть косвенной ассоциацией опосредованной, по крайней мере частично, осложнениями ишемической болезни сердца, а, в случае курения — раком [52, 53]. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (СН) увеличивают риск ЛЭ [54, 55]. И наоборот, у пациентов с ВТЭ повышен риск перенесения инфаркта миокарда, инсульта и эмболизации периферических артерий [56].

3.3. Патофизиология и предикторы исходов

Острая ЛЭ ухудшает кровообращение и газообмен. Недостаточность ПЖ ввиду перегрузки давлением считается основной причиной смерти при тяжелой ЛЭ. Давление в лёгочной артерии (ДЛА) повышается, только если >30-50% общего её сечения закрыто тромбозом [57]. Вызванная ЛЭ вазоконстрикция, опосредованная выделением тромбосана А2 и серотонина, приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [58]. Анатомическая обструкция и гипоксическая вазоконстрикция в поражённом лёгком ведут к повышению ЛСС и пропорциональному снижению артериального комплаенса [59].

Внезапное увеличение ЛСС ведёт к дилатации ПЖ, что влияет на сократимость его миокарда по механизму Франка-Старлинга. Перегрузка давлением и объёмом ПЖ приводят к усилению напряжения его стенки и растяжению миоцитов. Время сокращения ПЖ увеличивается, тогда как нейрогуморальная активация ведёт к инотропной и хронотропной стимуляции. В сочетании с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы повышают ДЛА, улучшая кровотоки сквозь частично перекрытый лёгочный бассейн, и т.о. временно стабилизируют системное артериальное давление (АД). Однако способность ПЖ к такой быстрой адаптации ограничена: неадаптированный к нагрузке и имеющий тонкую стенку ПЖ не может создавать среднее ДЛА >40 мм рт.ст.

Удлинение времени сокращения ПЖ до периода ранней диастолы левого желудочка (ЛЖ) ведёт

к взбуханию межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ [60]. Асинхронная работа желудочков может усиливаться развитием блокады правой ножки пучка Гиса. В результате наполнение ЛЖ в раннюю диастолу нарушается, что приводит к снижению сердечного выброса, приводя к системной гипотензии и гемодинамической нестабильности [61].

Как было описано выше, чрезмерная нейрогуморальная активация при ЛЭ может быть результатом как аномального напряжения стенки ПЖ, так и циркуляторного шока. Обнаружение массивных инфильтратов воспалительных клеток в миокарде ПЖ у пациентов умерших в течение 48 ч после острой ЛЭ может быть объяснено высоким уровнем эпинефрина, высвобождаемого в результате ЛЭ-индуцированного “миокардита” [62]. Эта воспалительная реакция могла бы объяснить вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда наступает через 24-48 ч после острой ЛЭ, хотя ранний рецидив ЛЭ может быть альтернативным объяснением в некоторых из этих случаев.

Наконец, взаимосвязь между повышением циркулирующих уровней биомаркеров повреждения миокарда и нежелательных ранних исходов указывает на то, что ишемия ПЖ имеет значимое патофизиологическое значение в острую фазу ЛЭ [63, 64]. Несмотря на то, что инфаркт ПЖ редко встречается при ЛЭ, складывается впечатление, что дисбаланс между доставкой кислорода и потреблением может вести к повреждению кардиомиоцитов и ещё большему снижению сократительной способности миокарда ПЖ. При этом системная гипотензия является ключевым элементом в патогенезе правожелудочковой недостаточности, приводя к ухудшению коронарного кровотока в условиях перегрузки ПЖ.

Негативные эффекты острой ЛЭ на миокард ПЖ и кровообращение обобщены на рисунке 2.

Дыхательная недостаточность при ЛЭ — наиболее частое последствие гемодинамических нарушений [66]. Низкий сердечный выброс ведёт к десатурации смешанной венозной крови. В дополнение к этому появление зон со сниженным кровотоком в поражённых сосудах в сочетании с зонами перегрузки потоком в интактных капиллярах ведёт к появлению вентилиционно-перфузионного (V/Q) несоответствия, усугубляющего гипоксемию. У примерно одной трети пациентов по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) также обнаруживается шунтирование крови справа налево через незакрытое овальное окно: это вызвано инверсией градиента давления в предсердиях и может вести к тяжёлой гипоксемии и повышать риск парадоксальной эмболии и инсульта [67]. И наконец, мелкие дистальные эмболы, не влияющие на гемодинамику, могут создавать зоны альвеолярных кровоизлияний, проявляющихся кровохарканьем, плевритом, плевральным выпотом, которые по своей



Рис. 2. Ключевые факторы развития гемодинамического коллапса и смерти при острой ЛЭ (адаптировано с разрешения Konstantinides et al. [65]).

Примечание: ^а — точная последовательность событий, приводящая к повышению постнагрузки ПЖ, до конца неизвестна.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СВ — сердечный выброс, ТК — трикуспидальный клапан, O₂ — кислород.

Таблица 4

**Определение гемодинамической нестабильности
(проявляется одним из представленных ниже клинических вариантов)**

(1) Остановка кровообращения	(2) Обструктивный шок [68-70]	(3) Персистирующая гипотензия
Необходима сердечно-легочная реанимация	Систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ≥90 мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови	Систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение систолического АД ≥40 мм рт.ст., длительностью >15 мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис
	И Гипоперфузия органов и тканей (измененный психический статус; холодная, липкая кожа; олигурия/анурия; повышенное содержание лактата в сыворотке)	

Сокращение: АД — артериальное давление.

интенсивности обычно носят умеренный характер. Такая клиническая картина известна под названием “инфаркт лёгкого”, наличие которого незначительно влияет на газообмен в целом, за исключением пациентов с сопутствующей сердечно-лёгочной патологией.

Согласно вышеизложенным патофизиологическим аспектам, острая правожелудочковая СН, определяемая как быстро прогрессирующий синдром с системным застоем в результате нарушения наполнения ПЖ и/или снижения ударного объёма ПЖ [68], является критическим фактором, определяющим клиническую тяжесть и исход при острой ЛЭ. Соответственно, клинические симптомы и признаки

недостаточности ПЖ и гемодинамической нестабильности указывают на высокий риск ранней (внутрибольничной или 30-дневной) смертности. ЛЭ высокого риска определяется гемодинамической нестабильностью и включает в себя клинические варианты, представленные в таблице 4.

ЛЭ высокого риска является состоянием, непосредственно угрожающим жизни пациента, в связи с чем требует экстренной диагностики (при подозрении) и незамедлительной выработки терапевтической стратегии (при подтверждении ЛЭ или ее высокой вероятности) тактики, как описано в разделе 7. Однако отсутствие гемодинамической нестабильности не исключает начала (и, возможно, про-

грессирования) дисфункции ПЖ и, следовательно, повышенного раннего риска, связанного с ЛЭ. В этой большой популяции пациентов необходима дополнительная оценка (описанная в разделах 5 и 7) уровня риска и соответствующая коррекция тактики ведения больного.

4. Диагностика

Возросшая настороженность в отношении тромбозов эмболических состояний во врачебном сообществе, а также постоянно увеличивающаяся доступность неинвазивных диагностических инструментов, в частности компьютерной томографии легочной артерии (КТЛА), привели к тому, что клиницисты сегодня подозревают ЛЭ и инициируют соответствующее обследование чаще, чем в прошлом. Это изменяющееся отношение врачей к данной проблеме хорошо иллюстрируют следующие показатели: верификация ЛЭ среди пациентов, проходящих диагностическое обследование в недавних североамериканских исследованиях, составила всего 5% против показанной ранее, в начале 1980-х годов распространенности, составившей ~50% [71]. Таким образом, крайне важно, чтобы современные неинвазивные диагностические алгоритмы для ЛЭ были способны безопасно исключать ЛЭ в современных популяциях пациентов с довольно низкой предтестовой вероятностью заболевания [72]. И наоборот, положительный тест должен обладать достаточной специфичностью для определения показаний к лечению антикоагулянтами.

4.1. Клиническая картина

Клинические признаки и симптомы острой ЛЭ неспецифичны. В большинстве случаев, ЛЭ подозревается у пациента с одышкой, болью в груди, предсинкопальными состоянием или обмороком, кровохарканьем [73-75]. Нестабильность гемодинамики возникает редко, но является важным клиническим признаком, указывающим на массивность тромботического поражения с вовлечением крупных ветвей легочной артерии и снижением гемодинамического резерва. Появление обморока у пациента с ЛЭ связано с выраженной нестабильностью гемодинамики и дисфункцией ПЖ [76]. И наоборот, согласно результатам недавнего исследования, острая ЛЭ может быть частой находкой у пациентов с обмороком (17%), даже при наличии альтернативного объяснения [77].

В ряде случаев ЛЭ может быть бессимптомной или обнаруживаться случайно во время диагностического обследования по поводу другого заболевания.

Выраженная одышка характерна для массивной ЛЭ с поражением крупных ветвей легочной артерии; в случае эмболизации мелких, дистальных ветвей одышка менее выражена и может носить транзиторный характер. У пациентов с ранее существовавшей

Таблица 5

Пересмотренная шкала Geneva клинической оценки вероятности ЛЭ

Параметры	Баллы	
	Оригинальная версия [91]	Упрощенная версия [87]
Анамнез ЛЭ или ТГВ	3	1
Частота сердечных сокращений		
75-94 уд./мин	3	1
≥95 уд./мин	5	2
Хирургия или перелом за последний мес.	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
Клиническая вероятность		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-3	0-1
Промежуточный риск	4-10	2-4
Высокий риск	≥11	≥5
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-5	0-2
ЛЭ вероятна	≥6	≥3

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

СН или заболеванием легких ухудшение одышки может быть единственным симптомом, свидетельствующим о ЛЭ. Боль в груди является частым симптомом ЛЭ и обычно вызывается раздражением плевры в случае дистальной эмболии, вызывающей инфаркт легкого [78]. При массивной ЛЭ с поражением крупных ветвей легочной артерии боль в груди может иметь типичный характер стенокардии, возможно отражающий ишемию ПЖ, и требует дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом или расслоение аорты.

Помимо оценки симптомов для определения клинической вероятности ВТЭ важно выявление предрасполагающих факторов, наличие которых повышает вероятность заболевания. Однако у 40% пациентов с ЛЭ предрасполагающие факторы отсутствуют [79]. Гипоксемия встречается достаточно часто, при этом ≤40% пациентов имеют нормальное артериальное насыщение кислородом (SaO₂), а 20% имеют аномальный альвеолярно-артериальный градиент кислорода [80, 81]. Гипокапния также часто присутствует. Изменения, часто выявляемые при рентгенографии органов грудной обычно неспецифичны для ЛЭ, но само исследование может быть полезно для исключения других причин одышки или боли в груди [82]. Электрокардиографические изменения, такие как инверсия зубцов Т в отведения VI-V4, QR-паттерн

в отведении V1, S1Q3T3-паттерн, а также неполная или полная блокада правой ветви пучка Гиса свидетельствуют о нагрузке на ПЖ и обычно обнаруживаются в более тяжелых случаях ЛЭ [83]; в более легких случаях единственным отклонением может быть синусовая тахикардия, присутствующая в 40% пациентов. Наконец, предсердная аритмия, чаще всего фибрилляция предсердий, может быть связана с острой ЛЭ.

4.2. Оценка клинической вероятности (пред-тестовой)

Сочетанная оценка симптомов, клинических данных и ФР ВТЭ позволяет классифицировать пациентов с подозрением на ЛЭ на отдельные категории клинической или, так называемой предтестовой вероятности ЛЭ. Принадлежность к той или иной группе соответствует фактической распространенности подтвержденной ЛЭ. Эта предварительная оценка может быть сделана либо по средством оценки клинической картины, либо с использованием прогностических шкал. Ключевым моментом всех диагностических алгоритмов является то, что для конечного определения вероятности наличия ЛЭ у пациента результаты визуализирующих методов (посттестовая оценка) оцениваются в сочетании с исходной предтестовой вероятностью. Поскольку вероятность ЛЭ после проведения теста (т.е. после визуализирующего теста) зависит не только от характеристик самого диагностического теста, но также и от вероятности ЛЭ до его выполнения, это ключевой шаг во всех диагностических алгоритмах ЛЭ.

Значимость оценки клинических данных была подтверждена в ряде исследований [84, 85]. Клиническая оценка обычно включает в себя обычные тесты, такие как рентгенография грудной клетки и электрокардиограмма. Однако с учетом их низкой стандартизации разработано несколько четких шкал клинического прогнозирования. Наиболее часто используемыми шкалами являются пересмотренная Женевская шкала (табл. 5) и шкала Уэлса (Дополнительная таблица 1) [86]. С целью увеличения использования в реальной клинической практике обе шкалы были упрощены [87, 88]; упрощенные версии были также валидированы [89, 90].

При использовании трехуровневой классификации можно ожидать, что доля пациентов с подтвержденной ЛЭ составит ~10% в категории с низкой вероятностью, 30% в категории с средней вероятностью и 65% в категории высокой вероятности [92]. Когда используется двухуровневый подход доля пациентов с подтвержденной ЛЭ составляет ~12% в категории маловероятных ЛЭ и 30% в категории вероятных ЛЭ [92]. Проспективное прямое сравнительное исследование этих шкал подтвердило их сходную диагностическую способность [89].

4.3. Предотвращение использования большого числа тестов для диагностики ЛЭ

Поиск ЛЭ у каждого пациента с одышкой или болью в груди может привести к необоснованно большим расходам на диагностику и неоправданным осложнениям при выполнении ненужных анализов. Для пациентов отделения неотложной помощи были разработаны специальные критерии исключения ТЭЛА, позволяющие отобрать пациентов, у которых вероятность наличия ЛЭ настолько низка, что диагностическое обследование даже не следует инициировать [93]. Они включают восемь клинических показателей, ассоциированных с отсутствием ЛЭ: возраст <50 лет; пульс <100 уд./мин; $\text{SaO}_2 >94\%$; отсутствие одностороннего отека ног; отсутствие кровохарканья; отсутствие недавних травм или операций; отсутствие анамнеза ВТЭ и отсутствие приема гормональных препаратов. Результаты проспективного исследования по валидации этих критериев [94] и рандомизированного клинического исследования (РКИ) с их применением [95] продемонстрировали возможность безопасного исключения ЛЭ при наличии всех восьми критериев у пациента с низкой клинической вероятностью ЛЭ. Тем не менее, низкая общая распространенность ЛЭ в обследованных группах [94, 95] не позволяет обобщить их результаты.

4.4. Определение уровня D-димера

Уровни D-димера повышаются в плазме крови при наличии острого тромбоза из-за одновременной активации коагуляции и фибринолиза. Отрицательная прогностическая ценность измерения уровня D-димера высока, и нормальный уровень D-димера делает наличие острой ТЭЛА или ТГВ маловероятным. С другой стороны, положительная прогностическая ценность повышенных уровней D-димера крайне низкая, поэтому определение уровня D-димера бесполезно для верификации наличия ТЭЛА. Повышенный уровень D-димера часто встречается у пациентов с раком [96, 97], у стационарных пациентов [89, 98], при тяжелых инфекционных или воспалительных заболеваниях, а также во время беременности [99, 100]. Соответственно, число пациентов, у которых D-димер должен быть измерен для исключения одного случая ТЭЛА (число, необходимое для тестирования) возрастает с 3 в общей популяции отделения скорой помощи до ≥ 10 в конкретных ситуациях, перечисленных выше.

В настоящее время доступно несколько методов определения уровня D-димера, поэтому клиницисты должны знать о диагностической эффективности теста, используемого в их стационаре. Тесты с использованием количественного иммуноферментного анализа (ИФА) имеют диагностическую чувствительность $\geq 95\%$ и могут использоваться для исключения

ТЭЛА у пациентов с низкой или промежуточной предтестовой вероятностью. В отделении скорой помощи отрицательный результат тестирования на D-димер (ИФА) в сочетании с клинической вероятностью исключает ТЭЛА без необходимости дальнейшего дообследования у 30% пациентов с подозрением на ЛЭ. [101-103]. Ряд исследований показал, что риск ВТЭ событий в течение первых 3 мес. наблюдения был <1% у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА, которых не лечили на основании отрицательного результата анализа на D-димер [104].

4.4.1. Пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту

Специфичность анализа на D-димера при подозрении на ТЭЛА постоянно снижается с возрастом, почти до 10% у пациентов старше 80 лет [105]. Использование скорректированных по возрасту пороговых значений может улучшить результаты тестирования на D-димер у пожилых людей. В проспективном многонациональном исследовании с включением 3346 пациентов оценены ранее валидированные пороговые значения уровня D-димера, скорректированные по возрасту пациента (возраст*10 мг/л, для пациентов в возраст старше 50 лет) [106]. Пациентам с нормальным скорректированным по возрасту значением D-димера не выполняли компьютерную томографию с ангиопульмонографией (КТ-АПГ); их не лечили и далее наблюдали в течение 3-х мес. Среди 766 пациентов, которые были ≥ 75 лет, 673 больных имели низкую или промежуточную вероятность ТЭЛА. Использование скорректированного по возрасту (вместо “стандартного” 500 мг/л) порогового значения D-димера позволило увеличить число пациентов, у которых стало возможным исключение ТЭЛА без дополнительных ложноотрицательных результатов с 6,4% до 30% [106].

4.4.2. Пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ТЭЛА

В одном проспективном исследовании для оценки вероятности ТЭЛА использовалась шкала “YEARS”, которая включает определение уровня D-димера и три клинических признака шкалы Wells (Дополнительная таблица 1), а именно: наличие признаков ТГВ, наличие кровохарканья и альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ [107]. ТЭЛА исключалась у пациентов без клинических признаков с уровнем D-димера <1000 нг/мл, или у пациентов с одним и более клиническими признаками в сочетании с уровнем D-димера <500 нг/мл. Всем остальным пациентам выполнялась КТ-АПГ. Из 2946 больных (85%), у которых ТЭЛА была исключена на исходном уровне и которые не получали лечения, у 18 в течение

3-х мес. наблюдения (0,61%, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36-0,96%) был диагностировано симптомное ВТЭ событие. В данном исследовании, использование вышеобозначенного алгоритма позволило отказаться от выполнения КТ-АПГ у 48% включенных пациентов, по сравнению с 34%, если бы применялась шкала Wells с фиксированным пороговым значением D-димера — 500 нг/мл [107].

4.4.3. Определение уровня D-димера в медицинских учреждениях

В определенных ситуациях, особенно при оказании первичной медицинской помощи, тестирование на уровень D-димера на месте может иметь преимущества по сравнению с направлением пациента в центральную лабораторию. Это может особенно относиться к отдаленным районам, где доступ к медицинской помощи ограничен [108, 109]. Однако анализы, выполняемые на местах оказания первичной медицинской помощи имеют более низкую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с полноценными лабораторными тестами на D-димер. В систематическом обзоре и метаанализе чувствительность анализа на D-димер в месте оказания медицинской помощи составила 88% (95% ДИ 83-92%), тогда как лабораторное определение уровня D-димера в стандартных условиях имело чувствительность не менее 95% [110]. Таким образом, определение уровня D-димера в месте оказания первичной медицинской помощи должно использоваться только у пациентов с низкой предтестовой вероятностью ЛЭ. В этом случае ЛЭ может быть исключена у 46% пациентов без выполнения визуализирующих методов (с частотой отказов 1,5%), как было предложено в голландском проспективном исследовании, выполненном на базе учреждений первичной медицинской помощи [111].

4.5. Компьютерная томография легочной артерии с контрастным усилением

Мультidetекторная компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением является методом выбора для визуализации легочной артерии у пациентов с подозрением на ЛЭ, позволяя адекватно визуализировать ветви легочной артерии вплоть до субсегментарного уровня [112-114]. В проспективном исследовании PIOPED II (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) для КТ-АПГ (преимущественно четырехдетекторной КТ) была показана чувствительность 83% и специфичность 96% [115]. В данном исследовании также было выявлено влияние пред-тестовой клинической вероятности ЛЭ на прогностическую ценность КТ-АПГ. У пациентов с низкой и промежуточной клинической вероятностью ЛЭ отрицательный результат КТ-АПГ имел высокую отрицательную прогно-

Таблица 6

Визуализирующие методы для диагностики ЛЭ

	Преимущества	Недостатки/ограничения	Лучевая нагрузка ^а
КТ-АПГ	<ul style="list-style-type: none"> • Круглосуточная доступность в большинстве медицинских центров • Высокая точность • Хорошая валидация метода в проспективных исследованиях с оценкой отдаленных результатов • Низкий процент необузданных результатов (3-5%) • Может быть выявлен альтернативный диагноз, если ЛЭ не подтверждается • Быстрота выполнения 	<ul style="list-style-type: none"> • Лучевая нагрузка • Использование йодсодержащих контрастных веществ: <ul style="list-style-type: none"> — ограниченное применение при аллергии на йод и гипертиреозе — риск применения у беременных и кормящих женщин — противопоказан при тяжелой почечной недостаточности • Тенденция к чрезмерному использованию метода из-за его широкой доступности • Клиническая значимость КТ-АПГ в диагностике субсегментарной ЛЭ неизвестна 	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективная доза облучения 3-10 мЗв^б • Значимое облучение для тканей молочной железы у молодых женщин
Планарная V/Q скintiграфия	<ul style="list-style-type: none"> • Почти отсутствуют противопоказания • Относительно недорогой метод • Хорошая валидирован в проспективных исследованиях с оценкой исходов 	<ul style="list-style-type: none"> • Доступен не во всех центрах • Субъективность в интерпретации результата • Результаты представлены в виде оценки вероятности • Непоказателен в 50% случаев • Не предполагает альтернативный диагноз в случае исключения ЛЭ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ниже уровень лучевой нагрузки, чем при КТ-АПГ: эффективная доза облучения ~2 мЗв^б
V/Q ОФЭКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Почти отсутствуют противопоказания • Самый низкий показатель недиагностических тестов (<3%) • Высокая точность согласно доступным данным • Однозначность интерпретации ("ЛЭ" vs "отсутствие ЛЭ") 	<ul style="list-style-type: none"> • Разнообразие методик выполнения • Вариабельность диагностических критериев • Не предполагает альтернативный диагноз в случае исключения ЛЭ • Не валидирован в проспективных исследованиях с оценкой исходов 	<ul style="list-style-type: none"> • Ниже уровень лучевой нагрузки, чем при КТ-АПГ: эффективная доза облучения ~2 мЗв^б
Ангиопульмонография	<ul style="list-style-type: none"> • Исторический золотой стандарт 	<ul style="list-style-type: none"> • Инвазивная процедура • Доступен не во всех центрах 	<ul style="list-style-type: none"> • Самый высокий уровень лучевой нагрузки: эффективная доза облучения 10-20 мЗв^б

Примечание: ^а — в этом разделе эффективная доза радиации выражена в мЗв (доза в мЗв = поглощенная доза в мГр * коэффициент излучения (1,0 для рентгеновских лучей) * тканевой коэффициент). Этот показатель отражает эффективные дозы всех органов, которые подверглись воздействию, т. е. общую дозу облучения организма после выполнения визуализирующей методики. Сравните с таблицей 12, в которой приведена доза поглощенной радиации в мГр, для отражения облучения отдельных органов или плода. ^б — для сравнения эффективная доза облучения при выполнении рентгенографии составляет 0,1 мЗв [141].

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, мГр — миллигрей, мЗв — миллизиверты, ЛЭ — легочная эмболия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, V/Q — вентилиционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

стическую ценность для диагностики ЛЭ (96% и 89%, соответственно), но она снижалась до 60% у больных с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ. И наоборот, положительная прогностическая ценность положительного результата КТ-АПГ была высокой (92-96%) у пациентов с промежуточной или высокой клинической предтестовой вероятностью ЛЭ, но в группе с низкой вероятностью ЛЭ составляла всего 58% [115]. Поэтому, врачи должны рассмотреть возможность дальнейшего обследования пациента в случае наличия расхождений между результатом КТ-АПГ и клиническим представлением о больном.

Ряд исследований предоставили доказательства в пользу диагностического подхода, где КТ-АПГ используется в качестве единственного визуализирующего метода для исключения ЛЭ. Совокупность доступных данных указывает на то, что отрицательный результат КТ-АПГ может быть достаточным

аргументом для исключения ЛЭ у пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью возникновения ЛЭ. С другой стороны, остается спорным вопрос о том, следует ли дополнительно обследовать пациентов с отрицательным результатом КТ-АПГ и высокой клинической предтестовой вероятностью ЛЭ.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является потенциально фатальным поздним осложнением ТЭЛА. При этом не следует пропускать ранее существовавшую ХТЭЛГ у пациентов, обследуемых на предмет подозрения на острую ЛЭ. Признаки исходно присутствующей ХТЭЛГ, выявляемые при выполнении КТ-АПГ перечислены в Дополнительной таблице 2; диагностика и лечение ХТЭЛГ обсуждаются в разделе 10.

Основные преимущества/недостатки/ограничения, а также дозы облучения при использовании КТ-АПГ в диагностике ЛЭ обобщены в таблице 6.

4.6. Сцинтиграфия легких

Планарная V/Q сцинтиграфия легких (V/Q-сканирование) — известный метод диагностики при подозрении на ЛЭ. Выполнение V/Q сканов сочетается с исследованиями вентиляции, для которых используются различные дыхательные смеси, меченные изотопами, такие как газ ксенон-133; газ криптон-81; аэрозоли, меченные технецием-99m или углеродные микрочастицы, меченные технецием-99m. Вентиляционный скан выполняется для повышения специфичности метода: при острой ЛЭ вентиляционный скан должен быть нормальным в сегментах с гипоперфузией (несоответствие). С учетом низкой лучевой нагрузки и отсутствием использования контрастных веществ V/Q-сканирование преимущественно может применяться у амбулаторных пациентов с низкой пред-тестовой вероятностью ЛЭ и нормальной рентгенографией грудной клетки, у молодых (особенно женщин) пациентов, у беременных женщин, у пациентов с анафилаксией, вызванной контрастным веществом в анамнезе и у больных с тяжелой почечной недостаточностью [116].

Результаты планарной сцинтиграфии легких часто классифицируются в соответствии с критериями, установленными в исследовании PLOPED [117]. Эти критерии широко обсуждались и были пересмотрены [118, 119]. Для облегчения интерпретации результатов клиницистами в заключение предпочтительно использовать трехуровневую классификацию: норма (исключает ЛЭ), высокая вероятность (предполагает подтверждение наличия ЛЭ у большинства больных) и недиагностический скан [120-122]. Ряд проспективных клинических исследований с оценкой отдаленных результатов продемонстрировали безопасность стратегии отказа от терапии антикоагулянтами в случае нормального результата V/Q сканирования. Этот подход подтвердил свою эффективность в РКИ, сравнивающим V/Q-сканирование с КТ-АПГ [122]. Результаты исследования PLOPED II предполагают достаточным для верификации ЛЭ получение результата V/Q-скана, свидетельствующего о высокой вероятности ЛЭ. При этом, ряд других источников предполагают, что положительная прогностическая ценность высоко вероятного V/Q скана недостаточна для подтверждения ЛЭ у пациентов с низкой предтестовой клинической вероятностью [123, 124].

Выполнение только V/Q сцинтиграфии может быть приемлемым у пациентов с нормальной рентгенографией грудной клетки; любой дефект перфузии в этом случае будет рассматриваться как несоответствие. Высокая частота недиагностических сканирований является ограничением данного метода, т.к. приводит к необходимости дальнейшего дообследования. Были предложены различные варианты преодоления этой проблемы, в частности, включение в интерпретацию результатов исходную предтесто-

вую клиническую вероятность ЛЭ. Использование V/Q сканирования и рентгенографии грудной клетки в сочетании с критериями исследования PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis) приводит к уменьшению числа недиагностических сканирований, при этом чувствительность метода остается слишком низкой, чтобы достоверно исключить ЛЭ, поэтому этот подход может быть менее эффективен, чем КТ-АПГ [123,125].

Ряд исследований предполагают, что выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с использованием или без низкодозовой КТ, может уменьшить долю недиагностических сканирований до 0-5% [121, 126-128]. Однако большинство исследований, сообщающих о точности ОФЭКТ, имеют ряд ограничений: их ретроспективным дизайном [129, 130] или использованием самого ОФЭКТ в качестве эталонного метода сравнения [127], помимо этого только в одном исследовании применялся валидированный диагностический алгоритм [131]. Диагностические критерии для V/Q ОФЭКТ также различались: в большинстве работ ЛЭ подтверждалась при наличии одного или двух субсегментарных дефектов перфузии при нормальном вентиляционном скане, при этом такие критерии редко используются в реальной клинической практике. В будущем еще предстоит определить оптимальный метод сканирования (перфузионная ОФЭКТ, V/Q ОФЭКТ, перфузионная ОФЭКТ с контрастным усилением или без него). Наконец, на данный момент недостаточно данных с оценкой отдаленных результатов применения диагностических алгоритмов с применением ОФЭКТ [132], что требует в дальнейшем проведение больших проспективных исследований для валидации метода.

Основные преимущества/недостатки/ограничения, а также дозы облучения при использовании планарной V/Q сцинтиграфии и V/Q ОФЭКТ в диагностике ЛЭ обобщены в таблице 6.

4.7. Ангиопульмонография

В течение нескольких десятилетий легочная ангиография была “золотым стандартом” для диагностики или исключения острой ЛЭ, но в настоящее время она редко проводится, поскольку менее инвазивная КТ-АПГ демонстрирует аналогичную диагностическую точность [133]. Подтверждение наличия острой ТЭЛА основано на визуализации тромба в двух проекциях: либо как дефект наполнения ветвей легочной артерии, либо как ампутация ее ветвей [134]. Тромбы размером всего 1-2 мм в субсегментарных артериях можно визуализировать с помощью ангиопульмонографии в режиме субтракции, но при этом уровне поражения присутствуют отличия в их оценке у разных специалистов [135, 136].

При выполнении ангиопульмонографии возможны осложнения. Легочная ангиография не свободна от риска. В исследовании, включающем 1111 пациентов смертность, связанная с процедурой, составила 0,5%; основные нефатальные осложнения возникали в 1%, а незначительные осложнения — в 5% случаев [137]. Большинство смертей произошло у пациентов с нестабильной гемодинамикой или дыхательной недостаточностью. Количество введенного контрастного вещества следует уменьшать и избегать неселективных инъекций у пациентов с гемодинамической нестабильностью [138].

Основные преимущества/недостатки/ограничения, а также дозы облучения при использовании ангиопульмонографии в диагностике ЛЭ обобщены в таблице 6.

4.8. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) оценивалась в течение нескольких последних лет в отношении ее применения при подозрении на ЛЭ [139, 140]. Результаты крупных исследований показывают, что этот многообещающий метод, пока не может использоваться в клинической практике ввиду его низкой чувствительности и малой доступности в отделениях неотложной помощи, а также высокой доле непоказательных в плане диагностики ЛЭ МРТ-сканов. Предположение, что отрицательный МРТ-скан в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ при компрессионном ультразвуковом исследовании вен (КВУЗИ) может безопасно исключить клинически значимую ЛЭ проверяется в настоящее время в многоцентровом исследовании (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

4.9. Эхокардиография

Острая ЛЭ может привести к перегрузке давлением ПЖ и его дисфункции, что можно обнаружить с помощью ЭхоКГ. Учитывая специфическую геометрию ПЖ, не существует отдельного ЭхоКГ параметра, быстро и надежно оценивающего размер или функции ПЖ. Именно поэтому ЭхоКГ критерии диагностики ЛЭ различались в разных исследованиях. В силу низкой отрицательной прогностической ценности — ~40-50%, отрицательный результат при выполнении ЭхоКГ не может исключать ЛЭ [124, 142, 143]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут выявляться и при отсутствии острой ЛЭ, и могут быть связаны в таком случае с сопутствующей патологией [144].

ЭхоКГ признаки перегрузки и/или дисфункции ПЖ графически представлены на рисунке 3. Дилатация ПЖ обнаруживается у более чем 25% пациентов с ЛЭ при выполнении трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) и полезна для стратификации риска заболевания [145]. Было показано, что более специ-

фические ЭхоКГ данные сохраняют высокую положительную прогностическую ценность для ЛЭ даже при наличии у больного предсуществующих кардиореспираторных заболеваний. Так, сочетание времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <60 мсек с максимальным систолическим градиентом на ТК <60 мм рт.ст. (признак “60/60”) или со снижением сократимости свободной стенки ПЖ в сравнении с верхушкой (симптом Макконела) предполагает наличие ЛЭ [146]. Однако эти признаки присутствуют примерно у 12% и 20% пациентов, соответственно, в общей группе больных с ЛЭ [145]. Обнаружение ЭхоКГ признаков перегрузки ПЖ помогает дифференцировать острую ЛЭ от гипокинезии/акинезии свободной стенки ПЖ при инфаркте ПЖ, который может имитировать симптом Макконела [147]. Следует отметить, что примерно у 10% пациентов с ЛЭ при выполнении ЭхоКГ могут выявляться такие находки, как значительная систолическая дисфункция ЛЖ или клапанная патология, которые вводят врача в заблуждение [145]. Снижение систолической экскурсии фиброзного кольца ТК (TAPSE) также может присутствовать у пациентов с ЛЭ [148, 149]. Показатели тканевой доплерографии и деформации (strain) свободной стенки ПЖ, свидетельствующие о функции ПЖ, также могут изменяться у больного с ЛЭ (рис. 3). Однако эти показатели, имеют низкую чувствительность в качестве самостоятельных критериев, т.к. в ряде работ было показано, что они могут оставаться нормальными у гемодинамически стабильных пациентов, несмотря на наличие ЛЭ [150, 151].

Выполнение ЭхоКГ исследования не обязательно в рамках диагностического алгоритма у гемодинамически стабильных пациентов при подозрении на ЛЭ [124], при этом оно может быть полезно при дифференциальной диагностике остро возникшей одышки в этой группе. Наоборот, при подозрении на ЛЭ высокого риска отсутствие ЭхоКГ признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает диагноз ЛЭ как причину гемодинамической нестабильности больного. При этом ЭхоКГ может помочь в дифференциальной диагностике причины шока, выявляя тампонаду сердца, острую клапанную дисфункцию, тяжелую глобальную или региональную дисфункцию ЛЖ, расслоение аорты или гиповолемию [152]. Наоборот, при нестабильности гемодинамики у пациента с подозрением на ЛЭ, выявление признаков перегрузки давлением ПЖ, особенно в сочетании с такими специфическими находками, как признак “60/60”, симптом Макконела или тромб в правых камерах сердца, оправдывают экстренное реперфузионное лечение ТЭЛА, при отсутствии возможности немедленного выполнения КТ-АПГ у больного с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ и без других очевидных причин перегрузки ПЖ [152].

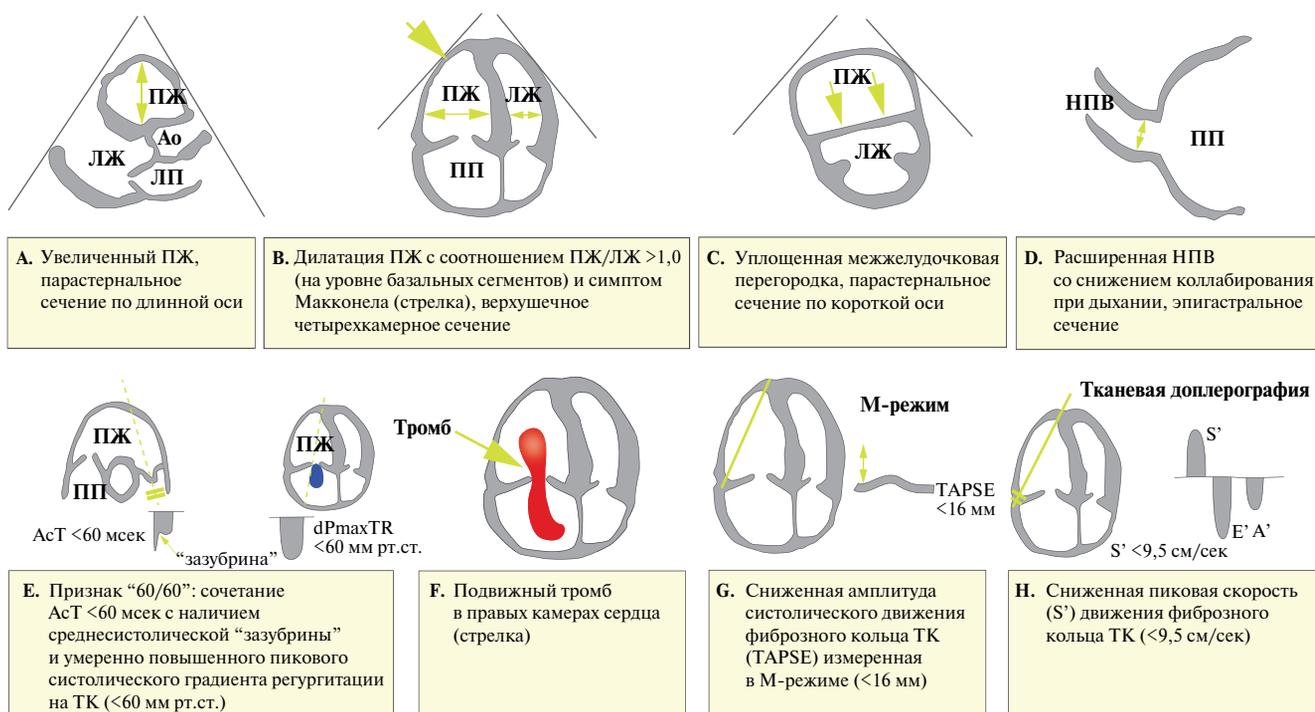


Рис. 3. Показатели ЭхоКГ, оценивающие перегрузку давлением ПЖ.

Сокращения: A' — пиковая поздняя диастолическая (при сокращении предсердий) скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии, AcT — время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ, Ao — аорта, E' — пиковая ранняя диастолическая скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии, НПВ — нижняя полая вена, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, S' — пиковая систолическая скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии, ТК — трикуспидальный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, dPmaxTR — максимальный градиент трикуспидальной регургитации.

Подвижные тромбы в правых камерах сердца выявляются с помощью чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) или КТ-АПГ у <4% пациентов с ТЭЛА [153-155]. Их распространенность может достигать 18% среди пациентов с ЛЭ в условиях отделения интенсивной терапии [156]. Наличие подвижных правосторонних тромбов в сердце подтверждает диагноз ТЭЛА и ассоциировано с высокой ранней смертностью, особенно у пациентов с дисфункцией ПЖ [155, 157-159].

У некоторых пациентов с подозрением на острую ЛЭ при ЭхоКГ может выявиться утолщение стенки ПЖ или высокая скорость трикуспидальной регургитации, превышающая значения, совместимые с острой перегрузкой давления ПЖ (>3,8 м/с или пиковый систолический градиент на ТК >60 мм рт.ст.) [160]. В этих случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз с ХТЭЛГ или другой легочной гипертензией (ЛГ).

4.10. Компрессионное ультразвуковое исследование вен

В большинстве случаев источником ТЭЛА служат тромбированные глубокие вены нижних конечностей и очень редко — глубокие вены верхних конечностей (в основном после катетеризации этих вен). В исследовании с использованием венографии ТГВ

был обнаружен у 70% пациентов с верифицированной ТЭЛА [161]. В настоящее время КВУЗИ в значительной степени заменило венографию для диагностики ТГВ. КВУЗИ имеет чувствительность >90% и специфичность ~95% для проксимального симптомного ТГВ [162, 163]. КВУЗИ выявляет ТГВ у 30-50% пациентов с ТЭЛА [162-164], при этом выявление проксимального ТГВ у пациентов с подозрением на ЛЭ достаточно для инициации терапии антикоагулянтами без дальнейшего дообследования [165]. При этом таким пациентам (косвенное подтверждение ТЭЛА) в обязательном порядке должна быть выполнена оценка тяжести ТЭЛА и стратификация риска ранней смерти.

При подозрении на ЛЭ выполнение КВУЗИ можно ограничить четырьмя точками (подколенная ямка и пах с обеих сторон). Единственным валидным диагностическим критерием для ТГВ является неполная сдавливаемость вены, говорящая о наличии тромба; тогда как измерение параметров кровотока ненадежно. Выявление проксимального ТГВ при КВУЗИ имеет высокую положительную прогностическую ценность для ТЭЛА. Так в недавнем метаанализе была продемонстрирована высокая диагностическая специфичность (96%), наряду с низкой чувствительностью (41%) метода [165, 166]. КВУЗИ является полезным методом в диагностическом

алгоритме для пациентов с противопоказаниями к КТ-АПГ. При этом вероятность обнаружения ТГВ у больных с подозрением на ЛЭ выше при наличии симптомов поражения вен нижних конечностей [162, 163].

У гемодинамически нестабильных пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на ЛЭ, сочетание КВУЗИ с ЭхоКГ может еще больше повысить специфичность. И наоборот, по данным одного исследования, отсутствие

дисфункции ПЖ при выполнении ЭхоКГ в сочетании с нормальным вариантом КВУЗИ исключало ЛЭ с высокой (96%) отрицательной прогностической ценностью [167].

Для получения более подробной информации о диагностике и лечении ТГВ, читатель может обратиться к совместному согласованному документу нескольких Рабочих групп ESC: “Заболевания аорты и периферических сосудов” и “Легочная циркуляция и функция правого желудочка”.

4.1.1. Рекомендации по диагностике ЛЭ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Вероятная ЛЭ с нестабильной гемодинамикой		
При подозрении на ЛЭ высокого риска с нестабильной гемодинамикой рекомендовано выполнение ЭхоКГ “у постели” или неотложной КТ-АПГ (в зависимости от доступности и конкретной клинической ситуации) [169].	I	C
Рекомендовано безотлагательное в/в введение НФГ, включая скорректированное по возрасту болюсное введение у пациентов с вероятной ЛЭ высокого риска.	I	C
Вероятная ЛЭ без нестабильной гемодинамики		
Рекомендовано использование валидированных критериев для диагностики ЛЭ [12].	I	B
Рекомендована безотлагательная инициация антикоагулянтной терапии у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью ЛЭ в процессе реализации диагностического алгоритма.	I	C
Клиническая оценка		
Диагностическая стратегия должна основываться на оценке клинической вероятности по клиническим данным или валидированным прогностическим шкалам [89, 91, 92, 103, 134, 170-172].	I	A
D-димер		
Рекомендовано измерять уровень D-димера в плазме крови у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском ЛЭ, либо если ЛЭ маловероятна, чтобы избежать лишних методов визуализации и облучения пациента [101-103, 122, 164, 171, 123, 174].	I	A
Отрицательное значение теста на D-димер с использованием порогового значения, скорректированного по возрасту пациента (возраст*10 мг/л, у пациентов >50 лет), должно использоваться для исключения ЛЭ в качестве альтернативы фиксированным значениям нормального уровня D-димера у пациентов с низким и промежуточным предтестовым риском ЛЭ или в случае, когда ЛЭ маловероятна [106].	Ila	B
Отрицательное значение теста на D-димер с использованием порогового значения, скорректированного по уровню клинической вероятности ^c ЛЭ, должно использоваться для исключения ЛЭ в качестве альтернативы фиксированным значениям нормального уровня D-димера [107].	Ila	B
Измерение уровня D-димера не рекомендовано у пациентов с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ, т. к. нормальный уровень D-димера достоверно не исключает ЛЭ, даже при использовании высоко чувствительных тест-систем [175, 176].	III	A
КТ-АПГ		
У пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью ЛЭ, а также в случае, когда ЛЭ маловероятна, отрицательный результат КТ-АПГ исключает диагноз ЛЭ без необходимости дальнейшего обследования [101, 122, 164, 171].	I	A
У пациентов с промежуточной и высокой предтестовой вероятностью ЛЭ визуализация при КТ-АПГ сегментарных и более проксимальных дефектов контрастирования подтверждает диагноз ЛЭ без необходимости дальнейшего дообследования [115].	I	B
У пациентов с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ, а также в случае, когда ЛЭ вероятно нормальный вариант КТ-АПГ может исключать диагноз ЛЭ может без необходимости дальнейшего обследования [171].	Ila	B
Дальнейшее применение визуализирующих методов может потребоваться для подтверждения ЛЭ при обнаружении изолированных субсегментарных дефектов контрастирования [115].	Ilb	C
КТ-венография не рекомендована в качестве дополнения к КТ-АПГ [115, 164]	III	B
V/Q скintiграфия (V/Q-скан)		
Нормальный результат V/Q-скана исключает диагноз ЛЭ без необходимости дальнейшего обследования [75, 122, 134, 174].	I	A
Диагноз ЛЭ должен быть рассмотрен без необходимости дальнейшего обследования в случае получения высоко вероятного V/Q-скана [134].	Ila	B
Отрицательный в диагностическом плане V/Q-скан может исключать ЛЭ, если сочетается с отрицательными данными КВУЗИ у пациентов с низкой предтестовой вероятностью ЛЭ, а также в случае, когда ЛЭ маловероятна [75, 122, 174].	Ila	B
V/Q-ОФЭКТ		
V/Q-ОФЭКТ может рассматриваться для диагностики ЛЭ [121, 126-128].	Ilb ^d	B
КВУЗИ		
КВУЗИ нижних конечностей, верифицирующее проксимальный ТГВ у пациента с клиническим подозрением на ЛЭ, подтверждает ВТЭ (или ЛЭ) [164, 165].	I	A

Если КВУЗИ нижних конечностей визуализирует только дистальный ТГВ, дальнейшее обследование следует рассмотреть для подтверждения ЛЭ [177].	IIa	B
Если наличие ТГВ по данным КВУЗИ используется для подтверждения ЛЭ, необходимо провести оценку тяжести ЛЭ для выбора стратегии лечения [178, 179].	IIa	C
МРТ		
МРТ не используется для исключения ЛЭ [139, 140].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ЛЭ, согласно модели YEARS (симптомы ТГВ, кровохарканье, альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ) могут быть использованы. Согласно этой модели, ЛЭ может исключаться у пациентов при отсутствии вышеперечисленных клинических признаков в сочетании с уровнем D-димера <1000 мг/л, или при наличии у пациента одного или более клинических признаков при уровне D-димера <500 мг/л [107], ^d — низкий уровень рекомендаций с учетом ограничений, приведенных в таблице 5.

Сокращения: в/в — внутривенное введение, ВТЭ — венозные тромбоземболии, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография с контрастным усилением легочной артерии, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЭ — легочная эмболия, НФГ — нефракционированный гепарин, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЭхоКГ — эхокардиография, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

4.12. Компьютерная томография вен

При выполнении КТ-АПГ возможно визуализировать глубокие вены ног в рамках одного исследования [155]. Однако этот подход пока недостаточно валидирован, а дополнительная диагностическая ценность венозной визуализации ограничена [164]. Кроме того, использование КТ-венографии связано с повышенной лучевой нагрузкой [168].

5. Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти

Стратификация риска у пациентов с острой ЛЭ обязательна для определения подходящей терапевтической стратегии. Как описано в разделе 3.3, первичная оценка риска основана на клинических симптомах и признаках наличия гемодинамической нестабильности (табл. 4), которые указывают на высокий риск ранней смерти. При отсутствии нестабильности гемодинамики дальнейшая (расширенная) стратификация риска требует оценки двух типов прогностических критериев: (i) клинических, визуализированных и лабораторных показателей тяжести ЛЭ, в основном связанных с наличием дисфункции ПЖ; и (ii) наличие сопутствующей патологии и любых других усугубляющих состояний, которые могут неблагоприятно повлиять на ранний прогноз.

5.1. Клинические признаки тяжести легочной эмболии

Острая правожелудочковая недостаточность возникает вследствие снижения наполнения ПЖ и/или снижения его сердечного выброса [68], определяется как быстро прогрессирующий синдром, сопровождающийся системными застойными явлениями, и является важной детерминантой исхода ЛЭ. Тахикардия, низкое систолическое АД, дыхательная недостаточность (тахипноэ и/или низкая SaO₂) и синкопальные состояния как по отдельности, так и в сочетании друг с другом определяют неблагоприятный краткосрочный прогноз при острой ЛЭ.

5.2. Визуализация размеров и функции правого желудочка

5.2.1. ЭхоКГ

ЭхоКГ параметры, используемые для стратификации раннего риска у пациентов с ЛЭ, представлены на рисунке 3, а их прогностические значения суммированы в Дополнительной таблице 3. Для таких показателей как, соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ ≥1,0 и TAPSE <16 мм в исследованиях наиболее часто демонстрировалась ассоциация с неблагоприятным прогнозом [148].

В целом, признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ обнаруживаются у более чем 25% пациентов с острой ЛЭ [145]. Результаты систематических обзоров и метаанализов позволяют предположить, что дисфункция ПЖ ассоциирована с повышенным риском краткосрочной смертности у пациентов, гемодинамически стабильных на момент обследования [180, 181]. При этом общая положительная прогностическая ценность дисфункции ПЖ в отношении смерти, связанной с ЛЭ, была низкой (<10%) по данным метаанализа [180]. Это отчасти связано с трудностями стандартизации показателя ЭхоКГ [148, 180]. Тем не менее, ЭхоКГ оценка морфологии и функции ПЖ является ценным инструментом для оценки прогноза гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ.

В дополнение к оценке функции ПЖ, ЭхоКГ может идентифицировать шунт справа налево через открытое овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца, наличие которых ассоциировано с повышенной смертностью у пациентов с острой ЛЭ [67, 158]. Существование открытого овального окна также увеличивает риск ишемического инсульта из-за парадоксальной эмболии у пациентов с острой ЛЭ и дисфункцией ПЖ [182, 183].

5.2.2. КТ-АПГ

Параметры КТ-АПГ, используемые для стратификации раннего риска смерти у пациентов с ЛЭ суммированы в Дополнительной таблице 3. В качестве

индикатора дисфункции ПЖ при выполнении КТ-АППГ при анализе четырехкамерного сечения сердца может визуализироваться увеличенный ПЖ (конечно-диастолический размер ПЖ и соотношение ПЖ/ЛЖ, измеренное в поперечном или четырехкамерном сечении). Прогностическая значимость увеличенного ПЖ подтверждается результатами проспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего 457 пациентов [184]. Так увеличение ПЖ (определяемое как отношение ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$) было независимым предиктором неблагоприятного исхода в ходе госпитализации как в общей популяции с пациентами с ЛЭ (отношение рисков (ОР) 3,5, 95% ДИ 1,6-7,7), так и у гемодинамически стабильных больных с ЛЭ (ОР 3,8, 95% ДИ 1,3-10,9) [184]. Мета-анализ 49 исследований с включением более чем 13 тыс. пациентов с ЛЭ, подтвердил то, что увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ по данным КТ-АППГ, было связано с повышением риска смертности от всех причин в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) 2,5, 95% ДИ 1,8-3,5) и с пятикратным повышением риска смерти по причине ЛЭ (ОШ 5,0, 95% ДИ 2,7-9,2) [185].

Умеренное расширение ПЖ (ПЖ/ЛЖ незначительно выше 0,9) является частой находкой при выполнении КТ (обнаруживается у $>50\%$ гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ [186]), но, вероятно, имеет низкое прогностическое значение. Тем не менее, увеличение соотношения диаметра ПЖ/ЛЖ ассоциировано с повышением специфичности прогноза [187, 188], даже у пациентов, которые относятся к категории “низкого” риска на основании клинических критериев [186]. Таким образом, соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ (вместо 0,9) по данным КТ-АППГ, вероятно, с большей точностью определяет плохой прогноз больных.

Помимо оценки размера ПЖ и отношения ПЖ/ЛЖ, КТ может давать дополнительную информацию для оценки прогноза, основанную на измерении объемов камер сердца [189-191] и оценке заброса контрастного вещества в нижнюю полую вену (НПВ) [185, 192, 193].

5.3. Лабораторные тесты и биомаркеры

5.3.1. Маркеры поражения миокарда

Повышенные концентрации тропонина в плазме при поступлении может быть ассоциировано с плохим прогнозом в острой фазе ЛЭ. Повышение сердечного тропонина I или T определяется как их концентрации в крови выше нормального уровня, при этом пороговые значения зависят от используемых тест-систем; обзор пороговых значений был предоставлен в метаанализе [194]. Пациенты с острой ЛЭ от 30% (при использовании обычных тест-систем) [194, 195] до 60% (при использовании высокочувствительных тест-систем) [196, 197] случаев имели повышенный уровень сердечный тропонин I или T. Мета-

анализ показал, что повышенные концентрации тропонина были связаны с повышенным риском смертности, как в общей популяции пациентов с ЛЭ (ОШ 5,2, 95% ДИ 3,3-8,4), так и у гемодинамически стабильных на момент забора крови больных (ОШ 5,9, 95% ДИ 2,7-13,0) [195].

Само по себе повышение уровня сердечных тропонинов в крови имеют относительно низкую специфичность и положительную прогностическую ценность для ранней смертности у гемодинамически стабильных пациентов с острой ЛЭ. Однако при их интерпретации в сочетании с клиническими данными и результатами визуализирующих методов может быть улучшена идентификация пациентов высокого риска и последующая оценка прогноза (Дополнительная таблица 4). При этом высокочувствительный анализ на уровень тропонина демонстрирует высокую отрицательную прогностическую ценность в отношении неблагоприятного риска в больных с ЛЭ [197]. Так, в проспективном многоцентровом исследовании с включением 526 нормотензивных пациентов с ЛЭ уровень тропонина T < 14 пг/мл имел отрицательное прогностическое значение и в 98% случаев исключал неблагоприятный клинического исхода в рамках госпитализации [63]. Скорректированные по возрасту пороговые значения высокочувствительного теста на тропонина T (≥ 14 пг/мл для пациентов в возрасте < 75 лет и ≥ 45 пг/мл для пациентов старше 75 лет) могут дополнительно улучшать отрицательную прогностическую ценность этого биомаркера [196].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (Н-FAВР) — ранний и чувствительный маркер повреждения миокарда, предлагающий дополнительную прогностическую информацию при острой ЛЭ как во всей обследованной группе [198, 199], так и у гемодинамически стабильных пациентов [200, 201]. В метаанализе, анализирующем данные обследования 1680 пациентов с ЛЭ, концентрация Н-FAВР ≥ 6 нг/мл была ассоциирована с неблагоприятным краткосрочным исходом (ОШ 17,7, 95% ДИ 6,0-51,9) и смертностью от всех причин (ОШ 32,9, 95% ДИ 8,8-123,2) [202].

5.3.2. Маркеры дисфункции ПЖ

ЛЭ приводит к перегрузке ПЖ давлением, что сопровождается растяжением миокарда, и высвобождением натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Таким образом, уровни натрийуретических пептидов в плазме отражают тяжесть дисфункции ПЖ и состояние гемодинамики малого круга кровообращения (МКК) при острой ЛЭ [203]. Метаанализ показал, что 51% из 1132 обследованных пациентов с острой ЛЭ имели при поступлении повышенные концентрации BNP или NT-

proBNP. Эти пациенты демонстрировали 10% риск ранней смерти (95% ДИ 8,0-13%) и 23% риск неблагоприятного клинического исхода (95% ДИ 20-26%) [204].

Подобно сердечным тропонинам (см. выше), повышение концентрации BNP или NT-proBNP обладает низкой специфичностью и положительной прогностической ценностью (для ранней смертности) у гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ [205], при этом низкие уровни BNP или NT-proBNP обладают высокой отрицательной прогностической ценностью и высокой чувствительностью, что позволяет исключать неблагоприятные ранние исходы в этой группе больных [180]. В связи с этим в многоцентровом исследовании пороговое значение NT-proBNP <500 пг/мл использовано для отбора пациентов для домашнего лечения [206]. При необходимости увеличения прогностической специфичности для оценки вероятности неблагоприятного раннего исхода может быть использовано более высокое пороговое значение ≥ 600 пг/мл [207].

5.3.3. Другие лабораторные биомаркеры

Лактат является маркером дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода в тканях и, как следствие, тяжелой ЛЭ с нарушением гемодинамики МКК или пограничным состоянием. Повышенный уровень лактата в плазме артериальной крови ≥ 2 ммоль/л является предиктором ассоциированных с ЛЭ осложнений как во всей группе пациентов с ЛЭ [208], так и у исходно гемодинамически стабильных пациентов [209, 210].

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации ассоциированы с 30-дневной летальностью от всех причин при острой ЛЭ [211]. Повышенные уровни липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов и цистатина С указывают на острое повреждение почек, и также имеют прогностическую ценность [212].

Недавний метаанализ, включающий 18616 пациентов с острой ЛЭ, показал, что гипонатриемия также может быть предиктором внутрибольничной летальности (ОШ 5,6, 95% ДИ 3,4-9,1) [213].

Вазопрессин высвобождается при эндогенном стрессе, гипотонии и низком сердечном выбросе. Показано, что его суррогатный маркер, копептин, полезен для стратификации риска у пациентов с острой ЛЭ [214, 215]. Так, в одноцентровом исследовании с участием 268 гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ уровень копептина ≥ 24 пмоль/л был ассоциирован с повышением риска неблагоприятного исхода в 5,4 раза (95% ДИ 1,7-17,6) [216]. Эти результаты были подтверждены у 843 пациентов с ЛЭ без нарушения гемодинамики, включенных в три европейских когортных исследования [217].

5.4. Комбинирование показателя и шкалы для оценки тяжести легочной эмболии

У гемодинамически стабильных пациентов, оценка отдельных параметров может быть недостаточной для оценки тяжести состояния и прогноза риска ранней смерти. В связи с этим используются различные комбинации клинических, визуализирующих и лабораторных параметров, описанных выше, для составления прогностических шкал, позволяющих (полу) количественно оценивать риск ранней смерти, связанной с ЛЭ. Из них шкалы Bova [218-221] и FAST (H-FABP, Syncore, Tachycardia) [219, 222, 223] были валидированы в когортных исследованиях (Дополнительная таблица 4). Тем не менее, их значение для ведения пациентов в рутинной клинической практике остается неясным. На сегодняшний день только комбинация ЭхоКГ показателей дисфункции ПЖ (или показателей, полученных при КТ-АПГ) с положительным тестом на тропонин была опробована в РКИ пациентов с ЛЭ, сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, в качестве определяющего критерия для выбора ранней терапевтической стратегии (антикоагуляция в сочетании с реперфузионной терапией против изолированной антикоагулянтной терапии) [224].

5.5. Интеграция отягощающих состояний и сопутствующей патологии в оценку риска острой легочной эмболии

Для оценки общего риска смерти пациента с ЛЭ и его ранних исходов помимо клинических, лабораторных и визуализированных показателей, непосредственно связанных с тяжестью ЛЭ, необходимо также учитывать сопутствующую патологию пациента и наличие обстоятельств, отягощающих его состояние. Из клинических шкал, учитывающих тяжесть ЛЭ и сопутствующую патологию, шкала тяжести ЛЭ (индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии (PESI)) (табл. 7) является наиболее валидированной на сегодняшний день [225-228]. Основное преимущество расчетного индекса PESI заключается в надежной идентификации пациентов с низким риском смертности в течение 30 дней (классы PESI I и II). Одно РКИ использовало низкий риск по шкале PESI в качестве основного критерия включения больных в группу амбулаторного лечения острой ЛЭ [178].

Ввиду сложности исходной шкалы PESI, которая включает в себя 11 показателей с разной степенью значимости, разработана и валидирована ее упрощенная версия (шкала sPESI; табл. 7) [229-231]. Как и в первоначальной версии индекса PESI, преимущество индекса sPESI заключается в надежной идентификации пациентов с низким риском смертности в течение 30 дней. Прогностическая эффективность sPESI подтверждена в обсервационных когортных исследованиях [227, 228], при этом данный индекс

Таблица 7
Оригинальный и упрощенный индекс тяжести ЛЭ

Параметр	Оригинальная версия [226]	Оригинальная версия [229]
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 ≥110 уд./мин	+20 баллов	1
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	+30 баллов	1
Частота дыхания >30 в мин	+20 баллов	-
Температура <36° С	+20 баллов	-
Нарушенное сознание	+60 баллов	-
Насыщение оксигемоглобином крови <90%	+20 баллов	1
	Уровни риска^а	
	Класс I: ≤65 баллов очень низкий риск 30-дневной смерти (0-1,6%) Класс II: 66-85 баллов низкий риск смерти (1,7-3,5%)	0 баллов = 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0,0-2,1%)
	Класс III: 86-105 баллов умеренный риск смерти (3,2-7,1%) Класс IV: 106-125 баллов высокий риск смерти (4,0-11,4%) Класс V: >125 баллов очень высокий риск смерти (10,0-24,5%)	≥1 балла = 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%)

Примечание:^а — основан на сумме баллов.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал.

еще не использовался в проспективных исследованиях в качестве определяющего для выбора терапевтической стратегии фактора у пациентов с ЛЭ низкого риска.

ТГВ в качестве сопутствующего заболевания идентифицирован как самостоятельный неблагоприятный фактор, ассоциированный со смертью в течение первых 3 мес. после перенесения острой ЛЭ [232]. В метаанализе, обобщившем данные 8859 обследованных пациентов с ЛЭ, наличие сопутствующего ТГВ подтверждено в качестве предиктора

30-дневной смертности от всех причин (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,5-2,4), при этом присутствие ТГВ у пациента не обладало прогностической ценностью в отношении неблагоприятных исходов, связанных с ЛЭ, в течение 90 дней наблюдения [223]. Таким образом, наличие ТГВ у больного с острой ЛЭ может рассматриваться в качестве значимой в отношении прогноза сопутствующей патологии.

5.6. Оценка прогноза

Классификация степени тяжести ЛЭ и риска ранней (внутрибольничной или 30-дневной) смерти приведена в таблице 8. Оценка риска острой ЛЭ начинается уже при подозрении на заболевание в самом начале диагностического алгоритма, т.к. уже на этой стадии крайне важно идентифицировать пациентов с (подозреваемой) ЛЭ высокого риска. Принадлежность пациента к категории высокого риска требует использования алгоритма экстренной диагностики (рис. 4) и немедленного проведения реперфузионного лечения, как объяснено в разделе 7 и показано на рисунке 6 и Дополнительном рисунке 1. Определение уровня лабораторных биомаркеров, таких как сердечные тропонины или натрийуретические пептиды, не требуется для принятия неотложных терапевтических решений у пациентов с ЛЭ высокого риска.

При отсутствии нестабильности гемодинамики в дебюте заболевания рекомендуется дальнейшая стратификация риска ЛЭ, поскольку это имеет значение для принятия решения о возможности ранней выписки из стационара (объяснено в разделе 7). В таблице 8 представлен набор клинических, визуализируемых и лабораторных параметров, используемых для разделения категорий ЛЭ среднего или низкого риска. Шкала PESI — в своей первоначальной или упрощенной форме — это наиболее хорошо валидированная и широко используемая клиническая шкала стратификации риска на сегодняшний день, объединяющая базовые показатели тяжести острого эпизода ЛЭ с отягощающими состояниями и сопутствующей патологией пациента. В целом, принадлежность пациента к I-II классу по шкале PESI или к категории sPESI 0 является надежным предиктором ЛЭ низкого риска.

При наличии у пациентов из группы промежуточного риска признаков дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ) и повышенного уровню сердечных биомаркеров (в частности, положительного теста на сердечный тропонин), они классифицируются как больные промежуточно-высокого риска. Как будет подробно обсуждаться в разделе 7, в этих случаях рекомендуется тщательный мониторинг, для своевременной диагностики декомпенсации гемодинамики с необходимостью применения спасительной реперфузионной терапии [179]. Пациенты с отсут-

Таблица 8

Классификация тяжести ЛЭ и риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти

Риск ранней смерти		Показатели риска			
		Шок или гипотония ^a	Клинические признаки тяжести ЛЭ и/или сопутствующей патологии: класс III-IV по PESI или sPESI ≥ 1	Признаки дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ или КТ-АПГ ^b	Повышенный уровень сердечного тропонина ^c
Высокий		+	(+) ^d	+	(+)
Промежуточный	Промежуточно-высокий	-	+ ^e	+	+
	Промежуточно-низкий	-	+ ^e	Один (или ни одного) положительный	
Низкий		-	-	-	Оценка опциональна; если оценивался, то отрицательный

Примечание: ^a — одно из следующих состояний (табл. 4): остановка кровообращения, обструктивный шок (систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ≥ 90 мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови, в сочетании с гипоперфузией органов), или персистирующая гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение систолического АД ≥ 40 мм рт.ст., длительностью >15 мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис), ^b — прогностически значимые показатели (при ТТЭхоКГ или КТ-АПГ) у пациента с ЛЭ и соответствующие пороговые значения графически представлены на рисунке 3, а их прогностическая значимость приведена в Дополнительной таблице 3, ^c — увеличение уровня таких лабораторных биомаркеров как NT-proBNP ≥ 600 нг/л, H-FABP ≥ 6 нг/мл, или копептин ≥ 24 пмоль/л может дать дополнительную прогностическую информацию. Эти биомаркеры были валидированы в когортных исследованиях, но еще не использовались для принятия терапевтических решений в рамках РКИ, ^d — нестабильность гемодинамики в сочетании с подтверждением ЛЭ при выполнении КТ-АПГ и/или признаками дисфункции ПЖ при ЭхоКГ достаточны для отнесения больного к категории высокого риска. В этом случае не требуется расчет индекса PESI, а также оценка уровня сердечного тропонина или других биомаркеров, ^e — могут присутствовать признаки дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ (или КТ-АПГ) или повышенные уровни биомаркеров сердца несмотря на то, что PESI I-II или sPESI 0 [234]. До тех пор, пока последствия таких несоответствий для ведения пациентов с ЛЭ полностью не поняты, эти пациенты должны быть классифицированы в категорию промежуточного риска.

Сокращения: АД — артериальное давление, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, sPESI — упрощенный индекс тяжести лёгочной эмболии, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, H-FABP — сердечный белок, связывающий жирные кислоты, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, PESI — индекс тяжести лёгочной эмболии,

ствием признаков дисфункции ПЖ и/или имеющие нормальные уровни сердечных биомаркеров, принадлежат к категории с промежуточно-низкого риска. В качестве альтернативного подхода можно использовать дополнительные прогностические показатели, сочетающие клинические, визуализирующие и лабораторные параметры, для полуколичественной оценки тяжести эпизода ЛЭ и дополнительного разделения пациентов между категориями промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска. В Дополнительной таблице 4 перечислены дополнительные шкалы, наиболее часто используемые с этой целью в наблюдательных исследованиях; однако ни одна из них до сих пор не использовалась в РКИ.

Недавний метаанализ включал в себя 21 когортное исследование с оценкой 3295 пациентов с ЛЭ “низкого риска” на основе индекса PESI I-II или sPESI 0 [234].

В 34% случаев (95% ДИ 30-39%) имелись признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ или КТ-АПГ. Данные о ранней смертности были предоставлены в семи исследованиях (1597 пациентов) и выявили ОШ 4,19 (95% ДИ 1,39-12,58) увеличение риска смерти по любой причине при наличии дисфункции ПЖ; повышение уровня сердечного тропонина связано с сопоставимым увеличением риска смерти [234]. Показатели ранней смертности от всех причин (1,8% для дисфункции ПЖ и 3,8% для повышенного уровня тропонина [234]) были ниже ранее приводимых для категории больных с промежуточным риском [235]. До выяснения клинических последствий подобных расхождений пациентов с признаками дисфункции ПЖ или повышением маркеров поражения сердца, несмотря на низкий индекс PESI или sPESI, равный 0, следует относить к категории с промежуточно-низкого риска.

5.7. Рекомендации по оценке прогноза

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
С целью выделения пациентов с высоким риском ранней смертности рекомендована первичная стратификация риска при подозрении на ЛЭ или ее верификации, основанная на наличии нестабильной гемодинамики [218, 219, 235].	I	B
У гемодинамически стабильных пациентов рекомендована последующая стратификация риска с выделением категорий промежуточного и низкого риска [179, 218, 219, 235].	I	B
У гемодинамически стабильных пациентов для оценки риска в острую фазу ЛЭ должны применяться прогностические шкалы, объединяющие показатели тяжести ЛЭ и коморбидный статус пациента; предпочтительно применение шкал PESI или sPESI [178, 226, 229].	IIa	B
Должны выполняться оценка ПЖ с помощью визуализирующих методов ^c и измерение уровень биомаркеров ^d в крови даже в случае низкого риска по шкале PESI или отрицательном значении sPESI [234].	IIa	B
У гемодинамически стабильных пациентов, использование валидированных прогностических шкал, объединяющих показатели тяжести ЛЭ и коморбидный статус пациента и лабораторных тестов, ассоциированных с ЛЭ, может выполняться для оценки тяжести ЛЭ и стратификации риска [218-223].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — трансторакальная ЭхоКГ или КТ с контрастным усилением легочной артерии, ^d — сердечный тропонин или натрийуретические пептиды.

Сокращения: ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

6. Терапия острого периода тромбоэмболии легочной артерии

6.1. Гемодинамическая и респираторная поддержка

6.1.1. Кислородотерапия и ИВЛ

Одним из симптомов тяжелой ТЭЛА является гипоксемия, в основе которой лежит несоответствие между вентиляцией и перфузией легких. Поддерживающая кислородотерапия показана пациентам с ТЭЛА и SaO₂ <90%. Тяжелая гипоксемия/респираторная недостаточность, сохраняющаяся на фоне кислородной поддержки, может быть обусловлена шунтированием кровотока справа-налево через открытое овальное окно или дефект межпредсердной перегородки [67]. При нестабильной гемодинамике (например, остановка сердечной деятельности) и нарастании респираторной недостаточности следует начать высокопоточную кислородотерапию через носовую канюлю [236, 237] и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), принимая во внимание, что коррекция гипоксемии невозможна без одновременного восстановления перфузии легких.

У пациентов с правожелудочковой СН часто регистрируется гипотензия. Подобные пациенты очень чувствительны к развитию тяжелой гипотензивной реакции во время индукции анестезии, интубации и ИВЛ с позитивным давлением. Соответственно, интубацию следует проводить только при невозможности осуществления адекватной неинвазивной вентиляции. По возможности предпочтение следует отдавать неинвазивной вентиляции или высокопоточной кислородотерапии через носовую канюлю. При механической ИВЛ необходимо минимизировать негативные гемодинамические эффекты. Положительное внутригрудное давление, возникающее при механической ИВЛ, может уменьшить венозный возврат и снизить и так низкий минутный объем крово-

обращения (МОК) при правожелудочковой СН у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Поэтому тактику ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха следует использовать с большой осторожностью. Рекомендуется ориентироваться на остаточный объем 6 мл/кг сухой массы тела для поддержания плато конечного давления вдоха <30 см водного столба. При необходимости интубации следует избегать анестетиков, которые вызывают гипотензию.

6.1.2. Медикаментозное лечение острой правожелудочковой СН

Острая правожелудочковая СН с низким сердечным выбросом является основной причиной смерти у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Принципы лечения острой правожелудочковой СН освещены в брошюре Ассоциации Сердечной Недостаточности и Рабочей группы Кровообращения Легких и Функции Правого Желудочка ЕОК (Heart Failure Association, Working Group on Pulmonary Circulation, Right Ventricular Function of the ESC) [68]. Обзор современных стратегий медикаментозного лечения острой правожелудочковой СН представлен в таблице 9.

В случае низкого центрального венозного давления (ЦВД) умеренная гидратация (≤500 мл) может увеличить сердечный индекс (СИ) пациента с острой ТЭЛА [238]. Однако водная нагрузка может привести к дилатации ПЖ и, как следствие, неизбежному снижению сердечного выброса [239]. В эксперименте продемонстрировано отсутствие положительного эффекта и даже ухудшение функции ПЖ при агрессивной гидратации [240]. В случае низкого АД и отсутствия повышения давления рекомендуется осторожная инфузионная тактика. Оценка ЦВД с помощью ультразвуковой визуализации НПВ (малый диаметр и/или коллабирующая НПВ при

Таблица 9

Лечение правожелудочковой СН у пациентов с ТЭЛА высокого риска

Стратегия	Свойство и применение	Предостережение
Оптимизация волюмического статуса		
Водная нагрузка с осторожностью, солевой раствор, или раствор Рингера лактата, ≤500 мл в течение 15-30 мин	У пациентов с нормальным — низким уровнем ЦВД (вследствие, например, сопутствующей гиповолемии)	Водная нагрузка может способствовать дилатации ПЖ, ухудшить межжелудочковое взаимодействие и снизить СВ [239]
Вазопрессоры и инотропы		
Норэпинефрин, 0,2-1,0 мкг/кг/мин ^a [240]	Усиление инотропной функции ПЖ и повышение АД, улучшение межжелудочкового взаимодействия и восстановление перфузионного градиента коронарных артерий	Избыточная вазоконстрикция может ухудшить перфузию в тканях
Добутамин, 2-20 мкг/кг/мин [241]	Усиление инотропной функции ПЖ, снижение давление заполнения	Может усугублять гипотензию при монотерапии без сопутствующего применения вазопрессора; может индуцировать или ухудшить нарушения ритма
Механическая поддержка кровообращения		
Веноартериальное ЭКМО/экстракорпоральная поддержка жизнеобеспечения [251, 252, 258]	Краткосрочная поддержка в сочетании с оксигенатором	Осложнения при длительном использовании (>5-10 дней) включают кровотечения, инфекции. Нет клинических преимуществ при отсутствии хирургической эмбол/тромбэктомии. Требуется наличия опыта в применении

Примечание:^a — эпинефрин применяется при остановке кровообращения.

Сокращения: АД — артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЦВД — центральное венозное давление, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

острой ТЭЛА высокого риска свидетельствуют о низком волюмическом статусе) или путем инвазивного мониторинга ЦВД помогает в осуществлении инфузионной терапии. При появлении признаков повышения ЦВД водную нагрузку следует прекратить.

Вазопрессорная поддержка обычно необходима одновременно с (или на период ожидания) достижением медикаментозной, хирургической или интервенционной реперфузии. Норэпинефрин может улучшить системную гемодинамику путем оптимизации систолического взаимодействия желудочков и перфузии коронарных артерий без влияния на ЛСС [240]. Норэпинефрин следует применять ограниченно, у пациентов с кардиогенным шоком. Основываясь на данных небольших исследований, добутамин можно использовать у пациентов с ТЭЛА с низким СИ и нормальным АД. Однако увеличение СИ может увеличить V/Q несоответствие вследствие перераспределения кровотока из зон (частичной) обструкции в зону без обструкции кровотока в легочных артериях [241]. В эксперименте при острой ТЭЛА левосимендан восстанавливал взаимодействие ПЖ с легочной артерией за счет вазодилатации легочных артерий и повышения сократительной способности ПЖ [242]. Однако клинических данных, подтверждающих данное наблюдение, в настоящее время нет.

Вазодилаторы снижают ДЛА и ЛСС, но могут усугубить гипотензию и системную гипоперфузию вследствие отсутствия специфичности действия

на сосуды МКК при внутривенном введении. В малочисленных клинических исследованиях показано, что ингаляции оксида азота могут улучшить гемодинамику и газообмен у пациентов с ТЭЛА [243-245]. Однако достоверных данных о его клинической эффективности и безопасности в настоящее время [246].

6.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенация

Временное использование механической поддержки кровообращения, преимущественно веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), может помочь в ведении пациентов с ТЭЛА высокого риска и циркуляторным коллапсом или остановкой кровообращения. Данные о выживаемости пациентов, находящихся в критическом состоянии, получены из серии клинических случаев [247-252]. У пациентов с ТЭЛА высокого риска не проводились РКИ, которые бы оценивали эффективность и безопасность стратегий механической поддержки кровообращения. Использование ЭКМО сопряжено с большим количеством осложнений, даже при краткосрочном применении. Результаты зависят от опыта центра, где используют ЭКМО, и адекватного отбора пациентов. Следует помнить о высоком риске кровотечений, который связан как с потребностью в сосудистом доступе, так и с тромбозом, если он проводился пациенту. В настоящее время целесообразность применения ЭКМО

Таблица 10

Режимы назначения тромболитической терапии, дозировка и противопоказания

Молекула	Режим назначения	Противопоказания к фибринолизу
рТАП	100 мг за 2 ч	Абсолютные <ul style="list-style-type: none"> Геморрагический инсульт или инсульт неясной этиологии в анамнезе Ишемический инсульт за последние 6 мес. Новообразование центральной нервной системы Политравма, оперативное вмешательство, травма головы за последние 3 нед. Геморрагический диатез Кровотечение Относительные <ul style="list-style-type: none"> Транзиторная ишемическая атака за последние 6 мес. Пероральные антикоагулянты Беременность или первая неделя после родоразрешения Места пункции не поддающиеся компрессии Травматическая реанимация Рефрактерная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт.ст.) Тяжелая патология печени Инфекционный эндокардит Активная пептическая язва
Стрептокиназа	250000 Ед. нагрузочная дозировка в течение 30 мин, в последующем 100000 Ед./ч в течение 12-24 ч	
Урокиназа	4400 Ед./кг нагрузочная дозировка за 10 мин, в последующем 4400 Ед./кг/ч в течение 12-24 ч	
	Ускоренный режим введения: 1,5 млн Ед. в течение 2 ч	
	Ускоренный режим введения: 3 млн Ед. за 2 ч	

Примечание: ^a — ускоренный режим введения для рТАП при ТЭЛА официально не одобрен, но иногда применяется в случаях тяжелой нестабильности гемодинамики, таких как остановка сердечной деятельности.

Сокращения: АД — артериальное давление, Ед. — единицы, рТАП, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

в сочетании с антикоагулянтами в качестве единственного метода лечения вызывает сомнения [247, 252]. Прежде всего следует рассматривать сочетание ЭКМО с хирургической эмбол/тромбоэктомией (ХТЭ).

Были опубликованы несколько случаев благоприятных исходов при применении катетера Impella® у пациентов с шоком вследствие острой ТЭЛА [253, 254].

6.1.4. Усовершенствованная система жизнеобеспечения при остановке кровообращения

При дифференциальной диагностике остановки кровообращения с наличием сердечного ритма, но без пальпируемого пульса, острая ТЭЛА является одним из состояний, не требующих электроимпульсной терапии. При остановке сердечной деятельности, возможной причиной которой является ТЭЛА, следует соблюдать существующие рекомендации по поддержанию жизнеобеспечения [255, 256]. Решение о лечении острой ТЭЛА должно приниматься как можно раньше, когда еще возможен хороший исход. Следует назначать тромболитическую терапию. Как только тромболитическое средство введено, сердечно-легочную реанимацию следует выполнять не менее 60-90 мин [257].

6.2. Стартовая антикоагулянтная терапия

6.2.1. Терапия парентеральными антикоагулянтами

У пациентов с ТЭЛА высокой или промежуточной вероятности (см. раздел 4), терапию антикоагулянтами следует начинать незамедлительно, ожидая результатов диагностических исследований. Обычно

терапия осуществляется путем подкожного введения низкомолекулярного гепарина (НМГ) согласно весу пациента или фондапаринукса (Дополнительная таблица 5), или внутривенным введением нефракционированного гепарина (НФГ). Согласно данным фармакокинетики (Дополнительная таблица 6) [259], одинаково быстрый антикоагулянтный эффект можно достигнуть на фоне применения не-витамины К зависимых, пероральных новых антикоагулянтов (НОАК). В III фазе РКИ не было продемонстрировано преимуществ приема в более высоких дозах апиксабана в качестве монотерапии в течение 7 дней, ни ривароксабана в течение 3 нед. [259-261].

При стартовой антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА предпочтение отдается НМГ и фондапаринуксу, применение которых ассоциировано с более низким риском развития больших кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с НФГ [262-265]. НМГ и фондапаринукс не нуждаются в рутинном мониторинге уровня анти-Ха. Применение НФГ в настоящее время ограничено пациентами с очевидной нестабильностью гемодинамики или неминуемым появлением гемодинамических нарушений, которые нуждаются в первичной реперфузионной терапии. НФГ рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина (КК) ≤30 мл/мин) или при выраженном ожирении. У пациентов с КК 15-30 мл/мин необходимо корректировать дозировку НМГ. Дозирование НФГ осуществляется по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (Дополнительная таблица 7) [266].

6.2.2. НОАК

НОАК представляют собой молекулы малого размера, которые прямо ингибируют один их активированных коагуляционных факторов. Таковыми являются дабигатран для тромбина, апиксабан, эдоксабан и ривароксабан для Ха. Характеристики НОАК, используемых для лечения острой ТЭЛА, представлены в качестве дополнительных сведений в таблице 6. Соответственно предсказуемой биодоступности и фармакокинетики НОАК можно применять в фиксированной дозировке без рутинного лабораторного контроля. Описано небольшое количество межлекарственных взаимодействий с НОАК в отличие от антагонистов витамина К (АВК) [259]. В III фазе клинических исследований у пациентов с венозными тромбозами (ВТ) и легким/умеренным снижением функции почек (КК 30–60 мл/мин) дозировку дабигатрана, ривароксабана и апиксабана не снижали, тогда как эдоксабан назначали в дозировке 30 мг/сут. Пациенты с КК <25 мл/мин исключались из клинических исследований с апиксабаном, а пациенты КК <30 мл/мин — из исследований с ривароксабаном, эдоксабаном и дабигатраном (Дополнительная таблица 8).

В III фазе КИ по лечению острых ВТ (Дополнительная таблица 8), а также при продлении терапии после первых 6 мес. (см. раздел 8) было показано отсутствие преимущества НОАК по сравнению с комбинацией НМГ и АВК в отношении предотвращения рецидива симптомных или летальных ВТ. Одновременно регистрировалось значительное снижение риска больших кровотечений [267]. Различные варианты назначения препаратов в данных КИ представлены в Дополнительной таблице 8. В метаанализе частота достижения первичной конечной точки эффективности терапии была 2,0% у пациентов, получавших НОАК, и 2,2% в группе больных, находящихся на терапии АВК (относительный риск (RR) 0,88, 95% ДИ 0,74–1,05) [268]. Большие кровотечения регистрировались в 1,1% случаев пациентов группы НОАК и в 1,7% случаев — в группе больных, получавших АВК, RR 0,60 (95% ДИ 0,41–0,88). По сравнению с группой пациентов на терапии АВК жизнеугрожающие большие кровотечения регистрировались реже у пациентов, получавших терапию НОАК (RR 0,38, 95% ДИ 0,23–0,62). В особенности отмечалось значительное снижение частоты внутричерепных кровотечений (RR 0,37, 95% ДИ 0,21–0,68) и фатальных кровотечений (RR 0,36, 95% ДИ 0,15–0,87) среди пациентов группы НОАК по сравнению с больными, получающими терапию АВК [268].

Предложения по антикоагулянтной терапии при ТЭЛА в клинических ситуациях, для которых отсутствуют убедительные доказательства, представлены в Дополнительной таблице 9.

Практические рекомендации по назначению НОАК и тактике ведения в экстренных ситуациях

с применением НОАК регулярно обновляются Европейским обществом нарушений ритма [259].

6.2.3. АВК

Более 50 лет АВК оставались “золотым” стандартом антикоагулянтной терапии. При инициации терапии АВК следует одновременно продолжать терапию НФГ, НМГ или фондапаринуксом в течение ≥ 5 дней до достижения стабильного уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 в течение двух последовательных дней. Терапию варфарином можно начинать в дозировке 10 мг у пациентов более молодого возраста (т.е. <60 лет), не имеющих другой сопутствующей патологии и в дозировке ≤ 5 мг у пациентов старшего возраста [269]. Суточная дозировка варфарина подбирается по уровню МНО в течение 5–7 дней с целевым достижением уровня 2,0–3,0. Фармакогенетическое исследование может увеличить точность дозирования варфарина [270, 271]. Использование фармакогенетического исследования в дополнение к клиническим характеристикам позволяет улучшить контроль антикоагулянтной терапии, и ассоциировано со снижением риска кровотечений, но не уменьшения риска тромбоэмболических событий или летальности [272].

Внедрение структурированной антикоагулянтной службы (наиболее часто антикоагулянтных клиник) приводит к увеличению времени нахождения в терапевтическом окне антикоагуляции и улучшению клинических исходов по сравнению с результатами контроля за антикоагулянтной терапией в условиях общей врачебной практики [273, 274]. В заключении следует отметить, что тщательный отбор и обучение пациентов, самостоятельное мониторирование терапии АВК ассоциировано с меньшим числом тромбоэмболических событий и увеличением времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО по сравнению с общепринятой практикой наблюдения и контроля за терапией оральными антикоагулянтами [275].

6.3. Реперфузионная терапия

6.3.1. Системный тромболизис

Тромболитическая терапия ведет к более быстрому уменьшению обструкции легочной артерии, снижению давления в легочной артерии (ДЛА) и ЛСС у пациентов с ТЭЛА по сравнению с монотерапией НФГ. Эти положительные изменения сопровождаются уменьшением дилатации ПЖ по данным ЭхоКГ [276–279]. Наибольший эффект терапии наблюдается при инициации терапии в течение 48 ч от момента начала симптоматики, однако тромболизис может быть полезным и у пациентов в течение 6–14 дней от начала симптомов ТЭЛА [280]. Отсутствие эффекта тромболитической терапии в виде сохранения клинической нестабильности и дисфункции ПЖ по дан-

ным ЭхоКГ через 36 ч наблюдается у 8% пациентов с ТЭЛА высокого риска [281].

Метаанализ РКИ с тромболитической терапией, включавших (но не ограниченных только этой категорией пациентов) пациентов с ТЭЛА высокого риска, которая определялась преимущественно по наличию кардиогенного шока, показал значительное снижение комбинированного исхода, определяемого как летальность и рецидив ТЭЛА (Дополнительная таблица 10). Достижение данного результата сопровождалось тяжелым кровотечением в 9,9% случаев и в 1,7% — интракраниальным кровотечением [282].

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, определяемой по наличию дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина, влияние тромболитической терапии изучалось в РКИ РЕИТНО (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [179]. Применение тромболитической терапии ассоциировалось со значительным снижением риска декомпенсации гемодинамики или коллапса, но одновременно сопровождалось повышением риска тяжелого интра- и экстракраниального кровотечения [179]. В РКИ РЕИТНО 30-дневная летальность была низкой в обеих группах, однако по данным метаанализа в группе пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, получавших тромболитическую терапию, смертность от всех причин и летальность, связанная с ТЭЛА, снизились на 50-60% (Дополнительная таблица 10) [282, 283].

Одобренные режимы дозирования препаратов, применяющихся для тромболитической терапии при ТЭЛА, противопоказания к данному виду лечения представлены в таблице 10. Ускоренное внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП) 100 мг за 2 ч является предпочтительным в сравнении с пролонгированной инфузией тромболитиков первого поколения (стрептокиназа и урокиназа). Предварительные данные об эффективности и безопасности применения более низких доз рТАП [284, 285] требуют убедительного подтверждения, прежде чем будут даны новые рекомендации. НФГ можно назначать во время инфузии альтеплазы, но следует прекратить введение гепарина при инфузии стрептокиназы или урокиназы [65]. Также проводились исследования с применением ретеплазы [286], десмотеплазы [287], тенектеплазы [179, 278, 279], однако ни один из этих препаратов до сих пор не одобрен к применению у пациентов с острой ТЭЛА.

Остается неясным влияет ли раннее применение тромболитической терапии у пациентов с острой ТЭЛА (промежуточного и высокого риска) на клиническую симптоматику, ограничение функциональных возможностей и развитие ХТЭЛГ в долгосрочной перспективе. В небольшом РКИ с включением 83 пациентов продемонстрировано положительное влия-

ние тромболитической терапии на переносимость физической нагрузки по сравнению с применением монотерапии антикоагулянтами через 3 мес. после ТЭЛА [278]. В РКИ РЕИТНО [179] при длительном наблюдении ($41,6 \pm 15,7$ мес.) у 33% пациентов сохранялась небольшая симптоматика, преимущественно одышка [288]. Однако большинство пациентов (85% в группе тенектеплазы и 96% в группе плацебо), перенесших ТЭЛА, имели низкую или промежуточную вероятность персистенции или появления ЛГ по данным ЭхоКГ, согласно определению рекомендации ЕОК [288, 289]. Поэтому результаты данного исследования не поддерживают роли тромболитической терапии в предотвращении долгосрочных последствий (раздел 10) перенесенной ТЭЛА промежуточного риска, хотя подобные выводы лимитированы наличием данных длительного наблюдения только у 62% пациентов.

6.3.2. Чрескожное катетерное лечение

Механическая реперфузия осуществляется путем введения катетера в легочную артерию через феморальный доступ. Применяются различные типы катетеров (Дополнительная таблица 11) для механической фрагментации, аспирации тромба или наиболее часто используемого фармакомеханического подхода, при котором комбинируется механическая или ультразвуковая фрагментация тромба вместе с тромболитической терапией *in situ* в низких дозах.

Большая часть сведений о катетерной тромбэктомии подчерпнута из регистров и анализа объединенных серий клинических случаев [290, 291]. Общие показатели эффективности (определяемые как стабилизация гемодинамики, коррекция гипоксемии, выживаемость на момент выписки из стационара) чрескожного катетерного лечения, опубликованные по результатам данных исследований, достигали 87% [292]; однако эти результаты могут быть вследствие системного анализа необъективных публикаций. В одном РКИ у 59 пациентов с ТЭЛА промежуточного риска сравнивали общепринятую терапию с применением гепарина и катетерное лечение с ультразвуковой фрагментацией в сочетании с низкодозовым тромболитическим *in situ*. Применение ультразвуковой фрагментации вместе с тромболитической терапией было ассоциировано с большим уменьшением соотношения ПЖ/ЛЖ через 24 ч без повышения риска кровотечения [293]. При использовании данного подхода в лечении пациентов с ТЭЛА промежуточного и высокого риска улучшение функции ПЖ, перфузии легких и ДЛЖ было подтверждено в двух проспективных когортных исследованиях [294, 295] и регистре [296] с общим количеством пациентов 352. Интракраниальные кровотечения регистрировались редко, хотя уровень GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary) для

тяжелых и умеренных кровотечений составлял 10% в одной из данных когорт пациентов [294]. Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание относительно небольшое количество пациентов, нехватку исследований, которые бы непосредственно сравнивали катетерное лечение и тромболитическую терапию, и данных из РКИ о клинической эффективности в зависимости от исхода.

6.3.3. Хирургическая тромбоэктомия

Хирургическая тромбоэктомия при острой ТЭЛА обычно выполняется в условиях экстракорпорального кровообращения без пережатия аорты и кардиоплегии с разрезом главных ветвей легочной артерии и удалением или аспирацией свежих тромботических масс. В последних публикациях описаны положительные результаты оперативного лечения у пациентов с ТЭЛА высокого риска с или без остановки сердечной деятельности и в отдельных случаях у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска [297-300]. Среди 174322 пациентов, госпитализированных между 1999 и 2013гг с диагнозом ТЭЛА в Нью-Йорке показатели выживаемости и рецидивирования ТЭЛА были сопоставимыми между пациентами с тромболизом (n=1854) и ХТЭ (n=257) в качестве первой линии лечения [297]. В целом не было различий между двумя стратегиями реперфузии на летальность в течение 30 дней (15 и 13%, соответственно), однако применение тромболиза было ассоциировано с более высоким риском инсульта и повторного вмешательства в течение 30 дней. Не было найдено различий в 5-летней актуальной выживаемости, тем не менее, у пациентов, получавших тромболизис, чаще регистрировался рецидив ТЭЛА, требующей госпитализации, по сравнению с пациентами, перенесшими оперативное вмешательство (7,9 vs 2,8%). Однако в данном обсервационном ретроспективном исследовании пациенты не рандомизировались в две группы и больные, отобранные для хирургического лечения, могли существенно отличаться. По результатам анализа многоцентровой базы данных Общества Торакальных Хирургов, включавшей 214 пациентов с ТЭЛА высокого риска (n=38) и промежуточного риска (n=176), внутрибольничная летальность после ХТЭ составила 12%, причем наибольший уровень летальности (32%) регистрировался у пациентов с периоперационной остановкой сердечной деятельности [299].

Опыт последних лет поддерживает использование ЭКМО при ХТЭ, в особенности у пациентов с ТЭЛА высокого риска с или без необходимости сердечно-легочной реанимации. Среди пациентов ТЭЛА промежуточного риска (n=28), высокого риска без остановки сердечной деятельности (n=18), и ТЭЛА с остановкой сердца (n=9) внутрибольничная и годовая летальность составила 93 и 91%, соответственно [300].

6.4. Мультидисциплинарная команда по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Концепция мультидисциплинарной команды быстрого реагирования для ведения пациентов с тяжелой ТЭЛА (ТЭЛА высокого риска и отдельные случаи ТЭЛА промежуточного риска) впервые была сформулирована в США, после чего данная стратегия была принята и внедрена врачебным сообществом в Европе и по всему миру. Организация команд быстрого реагирования по ведению ТЭЛА поощряется, поскольку они отражают потребности современной системы здравоохранения [301]. Команды ТЭЛА объединяют различных специалистов, включая, например, кардиологов, пульмонологов, гематологов, сосудистых хирургов, анестезиологов/реаниматологов, кардиоторакальных хирургов и специалистов интервенционной медицины. Командное обсуждение в ходе персонального общения или с помощью веб-конференции позволяет улучшить качество принимаемых решений. Кроме того, благодаря командному подходу, можно сформулировать план лечения и ускорить его немедленную реализацию [301]. Четкая структура команды по ведению пациентов с ТЭЛА и характер взаимодействия в настоящее время не регламентирован и зависит от ресурсов и опыта специалистов конкретного госпиталя в ведении пациентов с ТЭЛА.

6.5. Кава-фильтры

Целью перекрытия полых вен является механическое предотвращение попадания ВТ в легочную артерию. Большинство устройств, применяемых в настоящее время, устанавливаются чрескожным путем и их можно удалить через несколько недель или месяцев, или же оставить на месте в течение длительного периода при необходимости. Возможные показания к установке кава-фильтра включают наличие ВТЭ при абсолютных противопоказаниях к антикоагулянтной терапии, рецидив ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, и первичную профилактику у пациентов высокого риска ВТЭ. Другие показания для установки кава-фильтра, включая наличие свободного флотирующего тромба, не подтверждены у пациентов без противопоказаний к применению антикоагулянтов в лечебных дозировках.

Только в двух РКИ III фазы проводилось сравнение двух стратегий лечения: антикоагулянтной терапии с и без установки кава-фильтра у пациентов с проксимальным ТГВ в сочетании с ТЭЛА и без нее [302-304]. В РКИ PREPIC (Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption) установка постоянного кава-фильтра ассоциировалась со значительным снижением риска рецидива ТЭЛА и значительным возрастанием риска ТГВ без существенного раз-

личия в рисках рецидива ВТЭ или смерти [303, 304]. В исследование PREPIC-2 рандомизировали 399 пациентов с ТЭЛА и ВТ на две группы: первая группа получала антикоагулянтную терапию в сочетании с установкой временного кава-фильтра, тогда как во второй группе терапия оральными антикоагулянтами проводилась без установки временного кава-фильтра. В данном исследовании уровень рецидивов был низкий и не различался между группами пациентов [302]. Систематический обзор и метаанализ опубликованных исследований по оценке эффективности и безопасности применения кава-фильтров включали 11 исследований с совокупным числом пациентов 2055, которым был имплантирован кава-фильтр, против 2149 пациентов контрольной группы без кава-фильтра [305]. Постановка кава-фильтра ассоциировалась со снижением на 50% частоты развития ТЭЛА и приблизительно на 70% риска развития ТГВ. Не обнаружено различий в смертности от всех причин и летальности, ассоциированной с ТЭЛА, между пациентами с кава-фильтром и без него.

Абсолютное показание для имплантации кава-фильтра у пациентов с недавним (<1 мес.) проксимальным ТГВ и абсолютным противопоказанием к антикоагулянтной терапии основано преимущественно на ощутимо высоком риске рецидива ТЭЛА и отсутствия других возможностей лечения.

Осложнения, связанные с кава-фильтрами, довольно распространены и могут быть серьезными. По данным систематического литературного обзора пенетрация венозной стенки регистрировалась во время 1699 (19%) из 9002 процедур имплантации кава-фильтра; среди данных случаев в 19% был поврежден смежный орган и в более чем 8% случаев развивалась соответствующая симптоматика [306]. Летальные осложнения были редкими (2 случая), но у 5% пациентов потребовалось хирургическое вмешательство, такое как удаление фильтра оперативным путем, эндоваскулярная имплантация стента или эмболизация, эндоваскулярное удаление постоянного стента, чрескожная нефростомия или постановка стента в мочеточник [306]. Кроме того, описаны такие осложнения как перелом стента и/или эмболизация, и ТГВ, порой распространяющийся вверх до полых вен [303, 307, 308].

6.6. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии высокого риска в острую фазу^a

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Рекомендуется начинать без промедления антикоагулянтную терапию с болюсным введением НФГ, дозированного по весу пациента, у пациентов с ТЭЛА высокого риска.	I	C
Системный тромболитический препарат рекомендован для лечения пациентов с ТЭЛА высокого риска [282].	I	B

ХТЭ из легочной артерии рекомендована пациентам с ТЭЛА высокого риска с противопоказанием или неэффективным тромболитическим препаратом ^d [281].	I	C
Чрескожное катетерное лечение следует обсуждать у пациентов с ТЭЛА высокого риска с противопоказанием или неэффективным тромболитическим препаратом ^d .	Ila	C
Норэпинефрин и/или добутамин следует рассматривать в лечении пациентов с ТЭЛА высокого риска.	Ila	C
ЭКМО можно рассматривать в комбинации с ХТЭ из легочной артерии или катетерным лечением у пациентов с ТЭЛА и рефрактерным циркуляторным коллапсом или остановкой сердечной деятельности ^d [252].	Ilb	C

Примечание: ^a — см. табл. 4 для определения ТЭЛА высокого риска. После стабилизации гемодинамики показано продолжение антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска (раздел 6.7), ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности, ^d — при необходимости доказательства и источники доступны на сайте.

Сокращения: НФГ — нефракционированный гепарин, ТЭЛА — эмболия легочной артерии, ХТЭ — хирургическая тромбэктомия, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

6.7. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии промежуточного и низкого риска в острую фазу

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Инициация антикоагулянтной терапии		
У пациентов с ТЭЛА ^c высокого или промежуточного риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать без промедления в процессе обследования.	I	C
При начале парентеральной антикоагулянтной терапии рекомендуется предпочтительно НМГ или фондапаринукс над НФГ у большинства пациентов [262, 309-311].	I	A
Если пероральная антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), то рекомендуется выбрать терапию НОАК по сравнению с АВК [260, 261, 312-314].	I	A
При старте терапии АВК рекомендуется временный совместный прием с парентеральными антикоагулянтами до достижения МНО 2,5 (целевой уровень 2,0-3,0) [315-316].	I	A
НОАК не рекомендуются пациентам с тяжелым поражением почек ^d во время беременности и лактации и пациентам с антифосфолипидным синдромом [260, 261, 312-314].	III	C
Реперфузионная терапия		
Жизнеспасающая тромболитическая терапия показана у пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне терапии антикоагулянтами [282].	I	B
В качестве альтернативы жизнеспасающему тромболитическому препарату следует обсуждать ХТЭ ^e или чрескожные катетерные методы лечения ^e у пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии.	Ila	C
Рутинное применение первичного системного тромболитического препарата у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска не рекомендуется ^{c,f} [179].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. таблицу 8 для определения тяжести ТЭЛА и риска, ассоциированного с ТЭЛА, ^d — дабигатран не рекомендуется для применения у пациентов с КК <30 мл/мин. Эдоксабан следует назначать в дозировке 30 мг/сут. у пациентов с КК 15-50 мл/мин; эдоксабан не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин. Следует с осторожностью применять ривароксабан и аликсабан у пациентов с КК 15-29 мл/мин; использование ривароксабана и аликсабана не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин, ^e — при необходимости доказательства и источники доступны на сайте, ^f — соотношение риска-пользы хирургической эмболизомии и катетерных методов лечения у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска до настоящего времени не определено.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, КК — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭ — хирургическая тромбоэмболия.

6.8. Рекомендации для мультидисциплинарной команды по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Следует рассмотреть организацию мультидисциплинарной команды и программы ведения пациентов с ТЭЛА высокого и (в отобранных случаях) промежуточного риска с учетом возможностей и опыта клиники.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

6.9. Рекомендации по установке фильтров в нижнюю полую вену

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Постановку кава-фильтра следует обсуждать у пациентов с острой ТЭЛА и противопоказанием к антикоагулянтной терапии.	IIa	C
Постановку кава-фильтров следует обсуждать у пациентов с рецидивом ТЭЛА несмотря на терапевтический уровень антикоагуляции.	IIa	C
Рутинное применение кава-фильтров не рекомендуется [302-304].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

6.10. Рекомендации по ранней выписке из стационара и амбулаторному ведению пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Следует тщательно отбирать пациентов с ТЭЛА низкого риска для ранней выписки из стационара и продолжения лечения в амбулаторных условиях при наличии надлежащих возможностей для амбулаторного ведения пациента и антикоагулянтной терапии ^c [178, 206, 317-319].	IIa	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. раздел 7 и рисунок 6 для определения ТЭЛА низкого риска и стратегии ведения.

Сокращение: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

7. Интегрированный риск-адаптированный подход в диагностике и тактике ведения

7.1. Стратегии диагностики

Существуют различные варианты комбинаций клинической оценки. Определение уровня Д-димеров в плазме крови и визуализирующие методики были предложены и утверждены для диагностики ТЭЛА. Данные стратегии диагностики были проверены на пациентах с подозрением на ТЭЛА, находящихся в отделениях неотложной терапии, или во время пребывания в стационаре [101, 164, 171, 320] и совсем недавно в отделениях оказания первой помощи [111]. Отказ от антикоагулянтной терапии без следования диагностическим стратегиям, имеющим крепкую доказательную базу, ассоциировано со значительным увеличением числа ВТЭ эпизодов и внезапной сердечной смерти в течение 3-х мес. периода наблюдения [12]. Наиболее передовой диагностический алгоритм при подозрении ТЭЛА с и без нестабильной гемодинамики представлен на рисунках 4 и 5, соответственно. Однако следует иметь в виду, что диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА может варьировать в зависимости от доступности специфических диагностических исследований и опыта проведения/интерпретации данных в различных больницах и при различных клинических обстоятельствах.

Диагностический алгоритм при подозрении на острую ТЭЛА у беременных обсуждается в разделе 9.

7.1.1. Подозрение на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой

Предлагаемая стратегия при ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой представлена на рисунке 4. При возникновении острой нестабильности гемодинамики клиническая вероятность ТЭЛА обычно высока и дифференциальный диагноз включает в себя тампонаду сердца, острый коронарный синдром, диссекцию аорты, острую дисфункцию клапана сердца и гиповолемию. Наиболее полезным начальным тестом в этой ситуации является ТТЭхоКГ у постели больного, с помощью которой можно выявить острую дисфункцию ПЖ, если острая правожелудочковая СН является причиной гемодинамической декомпенсации пациента. У пациентов с выраженной нестабильностью гемодинамики наличие ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ достаточно для немедленного начала реперфузионного лечения без дальнейшего тестирования. Это решение усиливается при обнаружении тромбов в ПЖ [155, 157, 321, 322]. Вспомогательные визуализирующие методики включают ЧПЭхоКГ непосредственно у постели больного, с помощью которой можно обнаружить тромбы в легочной артерии и ее основных ветвях в особенности у пациентов с дисфункцией ПЖ. ЧПЭхоКГ следует выполнять с осторожностью у пациентов с гипоксемией. Кроме того, с помощью ком-

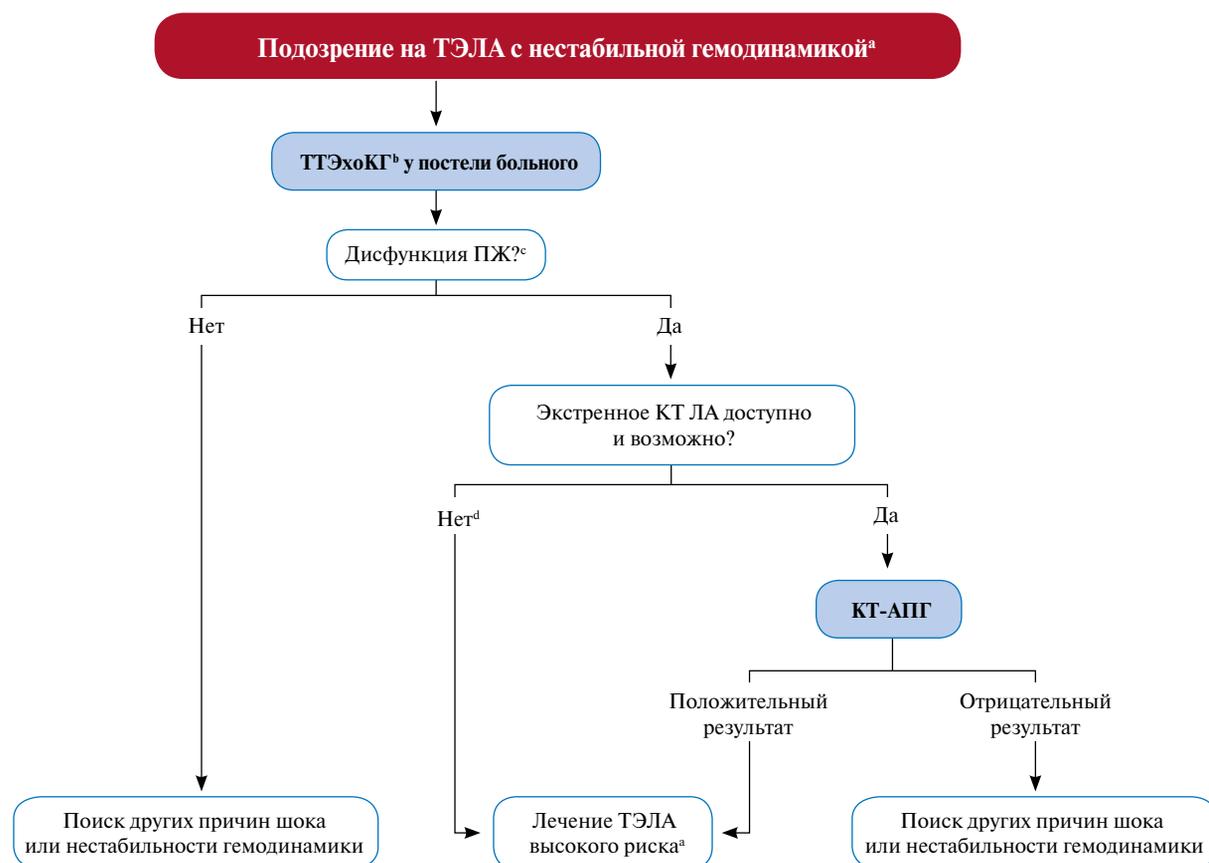


Рис. 4. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска с признаками нестабильной гемодинамики.

Примечание: ^a — см. таблицу 4 для определения нестабильности гемодинамики и ТЭЛА высокого риска, ^b — вспомогательные методики визуализации у постели пациента могут включать ЧПЭхоКГ, которая позволяет обнаружить эмболы в стволе легочной артерии и ее главных ветвях; билатеральная КВУЗИ, с помощью которой можно подтвердить ТГВ и таким образом, венозную эмболию, ^c — в экстренной ситуации при подозрении на ТЭЛА высокого риска это относится преимущественно к соотношению диаметров ПЖ/ЛЖ >1,0; ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ и соответствующие пределы значений графически представлены на рисунке 3, а их прогностическое значение обобщено в дополнительных сведениях в таблице 3, ^d — включает случаи, когда состояние пациента настолько критично, что возможно диагностические исследования возможно выполнить исключительно у постели больного. В подобной ситуации ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ подтверждают ТЭЛА высокого риска, что является показанием к реперфузионной терапии.

Сокращения: КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ТЭЛА — тромбоз эмболия в легочную артерию, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

прессионного ультразвукового исследования вен можно обнаружить проксимальные ТГВ. При стабилизации состояния пациента на фоне поддерживающей терапии следует верифицировать диагноз ТЭЛА с помощью КТ-АПГ.

Если пациент с нестабильной гемодинамикой поступил напрямую в рентгенэндоваскулярное отделение с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), то после исключения ОКС возможно выполнение КТ-АПГ для исключения возможного альтернативного диагноза ТЭЛА в особенности при наличии возможности катетерного лечения.

7.1.2. Подозрение на ТЭЛА без нестабильной гемодинамики

7.1.2.1. Стратегии, основанные на результатах КТ-АПГ

Предлагаемая стратегия при ТЭЛА без нестабильной гемодинамики, основанная на результатах КТ-

АПГ, представлена на рисунке 5. У пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи, измерение уровня Д-димера в плазме крови является логичным первым шагом вслед за клинической оценкой вероятности ТЭЛА, который позволяет исключить ТЭЛА приблизительно у 30% амбулаторных пациентов. Не следует измерять уровень Д-димера у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА вследствие низкого отрицательного прогностического значения теста у данной категории больных [323]. Использование Д-димера у стационарных пациентов также менее информативно, потому что число пациентов, у которых необходимо выполнить тест для получения клинически значимого отрицательного результата, велико.

В большинстве медицинских центров многосрезовая КТ-АПГ является исследованием второй линии у пациентов с повышенным уровнем Д-димеров

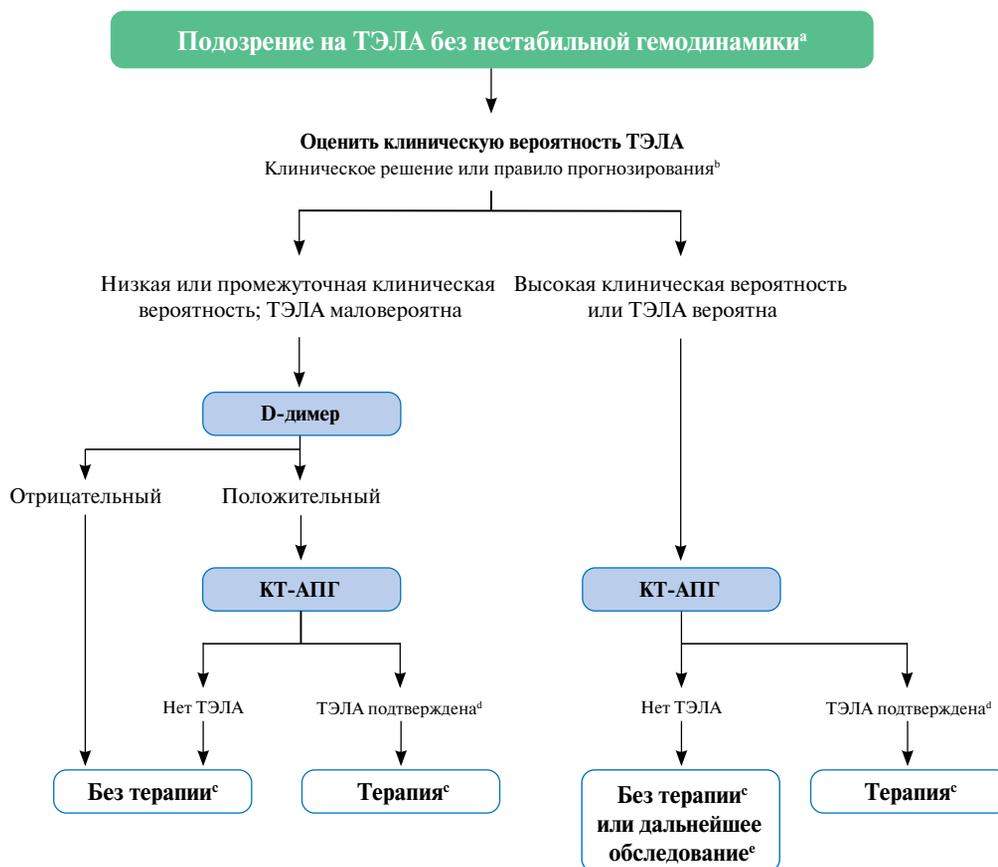


Рис. 5. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА без признаков нестабильной гемодинамики.

Примечание: ^а — диагностический алгоритм у беременных при подозрении ТЭЛА обсуждается в разделе 9, ^б — две альтернативные классификации можно использовать для оценки клинической вероятности, т. е. трехуровневая схема (клиническая вероятность низкая, промежуточная и высокая) или двухуровневая схема (ТЭЛА вероятна или ТЭЛА сомнительна). При использовании аналитических систем с умеренной чувствительностью, определение уровня Д-димеров следует проводить только у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА или при сомнительной ТЭЛА, тогда как анализы с высокой чувствительностью можно так же применять у пациентов с промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА в связи с их более высокой чувствительностью и отрицательной предсказательной ценностью. Обратите внимание, что измерение Д-димера в плазме имеет ограниченное применение при подозрении на ТЭЛА, возникающем у госпитализированных пациентов, ^с — антикоагулянтная терапия при ТЭЛА, ^д — КТ-АПГ позволяет выявить диагностические признаки ТЭЛА на сегментарном и более проксимальном уровне, ^е — в случае отсутствия признаков ТЭЛА по данным КТ-АПГ у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА следует выполнить дальнейшие визуализирующие исследования прежде, чем отказаться от специфического лечения ТЭЛА.

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

и исследование первой линии — у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. Изменения на КТ-АПГ считаются диагностически значимыми при обнаружении тромба как минимум на сегментарном уровне легочной артерии. Ложноотрицательные результаты КТ-АПГ встречаются и у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [115], однако подобное несоответствие наблюдается редко, и у таких пациентов трехмесячный риск тромбоэмболий низкий [171]. Соответственно остается неясным нужно ли выполнять дальнейшие исследования и какие именно в таких ситуациях.

7.1.2.2. Стратегия, основанная на результатах V/Q сцинтиграфии легких

При наличии в клинике V/Q сцинтиграфия легких этот метод является надежным исследованием для диагностики ТЭЛА у пациентов с повышенным уров-

нем Д-димеров и противопоказанием для выполнения КТ-АПГ. V/Q сцинтиграфия легких может быть предпочтительным диагностическим тестом по сравнению с КТ-АПГ с целью избегания лучевой нагрузки в особенности у молодых пациентов и женщин, у которых КТ грудной клетки может увеличить риск рака молочной железы в течение жизни [324]. V/Q сцинтиграфия легких является диагностической (как при нормальной, так и высокой вероятности данных) у ~30-50% пациентов с подозрением на ТЭЛА в отделении неотложной помощи [75, 122, 134, 325]. Доля диагностических V/Q сканов выше у больных с нормальными результатами рентгенографии грудной клетки, и это подтверждает целесообразность применения V/Q сцинтиграфии легких в качестве диагностического теста первой линии для выявления ТЭЛА у молодых пациентов в зависимости от доступности исследования [326]. Число пациентов с неубедитель-

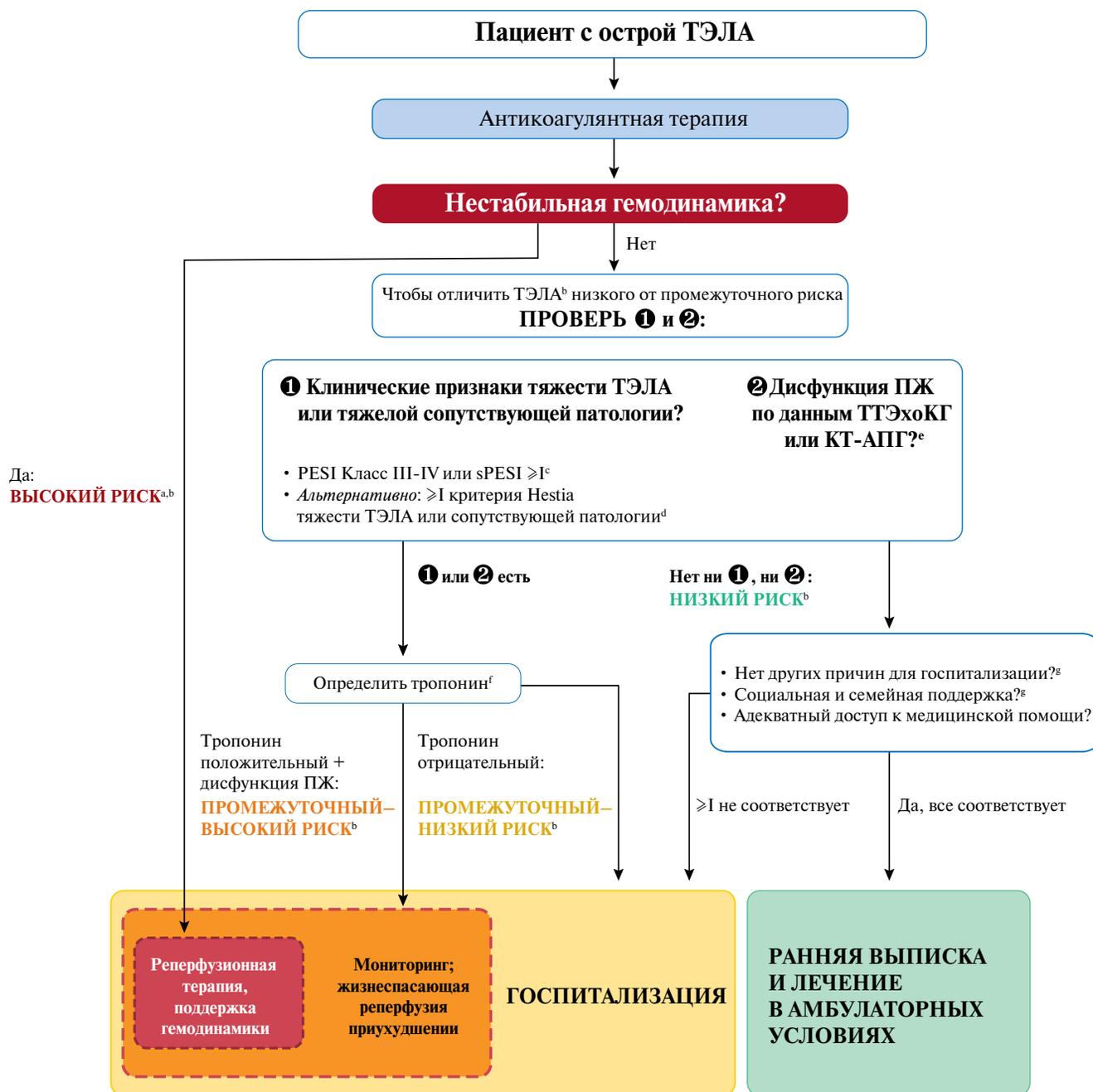


Рис. 6. Главная иллюстрация. Стратегия ведения пациентов с острой ТЭЛА, основанная на стратификации риска.

Примечание: ^a — см. так же алгоритм неотложной терапии в онлайн Дополнительных данных, ^b — ссылка на таблицу 8 для определения ТЭЛА высокого, промежуточного-высокого, промежуточного-низкого и низкого риска, ^c — наличие онкопатологии, СН и хронических заболеваний легких включено в систему оценки PESI и sPESI (табл. 7), ^d — см. Дополнительную таблицу 12 для критериев Hestia, ^e — прогностически значимые данные визуализирующих методов исследований (ТТЭхоКГ или КТ-АПГ) у пациентов с острой ТЭЛА представлены графически на рисунке 3, ^f — определение сердечного тропонина можно выполнять во время первичной диагностики, ^g — включен в критерий Hestia.

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, PESI — индекс тяжести тромбоза легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоза легочной артерии.

ными результатами исследования можно уменьшить в дальнейшем, опираясь на клиническую вероятность ТЭЛА. Таким образом, пациенты с недиагностической V/Q сцинтиграфией и низкой клинической вероятностью ТЭЛА имеют низкую распростра-

ненность подтвержденной ТЭЛА [124, 325]. Негативное предсказательное значение данной комбинации усиливается при отсутствии ТГВ при выполнении компрессионного ультразвукового исследования вен нижних конечностей. Если же данные сцинти-

графии легких демонстрируют высокую вероятность ТЭЛА при низкой клинической вероятности, следует выполнить дополнительные подтверждающие исследования.

7.2. Стратегии лечения

7.2.1. Неотложная терапия пациентов с ТЭЛА высокого риска

Алгоритм лечения острой ТЭЛА, основанный на стратификации риска летальности, представлен на рисунке 6. Алгоритм экстренного лечения в особенности у пациентов с острой ТЭЛА высокого риска описан в Дополнительном рисунке 1. Первичная реперфузионная терапия, в большинстве случаев системный тромболитизис, является терапией выбора у пациентов с ТЭЛА высокого риска. ХТЭ из легочной артерии или чрескожное катетерное лечение могут рассматриваться в качестве альтернативных реперфузионных стратегий у пациентов с противопоказанием к тромболитизису при наличии опыта и соответствующих ресурсов в центре для реализации данных методик.

Вслед за реперфузионной терапией, стабилизацией гемодинамики и разрешения ТЭЛА высокого риска пациента можно перевести с парентеральной на пероральную терапию антикоагулянтами. Пациентов с ТЭЛА высокого риска не включали в клинические исследования III фазы с НОАК, поэтому оптимальное время для перевода на пероральную терапию не подтверждено доказательными методами и в настоящее время определяется на основании клинических данных. Следует придерживаться рекомендаций использования более высокой первоначальной дозировки апиксабана или ривароксабана (1 и 3 нед. после диагностики ТЭЛА, соответственно), минимального периода (5 дней) антикоагулянтной терапии гепарином до переключения на пероральную терапию дабигатраном или эдоксабаном (см. Дополнительную таблицу 8 для тестируемых и одобренных режимов терапии).

7.2.2. Лечение ТЭЛА промежуточного риска

Для большинства случаев ТЭЛА без гемодинамических нарушений парентеральная или пероральная антикоагулянтная терапия (без реперфузионного лечения) является адекватной медикаментозной терапией. Как показано на рисунке 6, нормотензивных пациентов с хотя бы одним ФР, ассоциированным с ТЭЛА, или с усугубляющим состояние сопутствующим заболеванием, следует госпитализировать. Подобных пациентов с признаками дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ (графически представлено на рисунке 3) в сочетании с положительным тропониновым тестом необходимо тщательно мониторировать в течение первых часов и дней в связи с высоким риском ранней декомпенсации гемодина-

мики и циркуляторного коллапса [179]. Рутинное первичное реперфузионное лечение в особенности полнодозовый системный тромболитизис, не рекомендуется, т.к. риск жизнеугрожающего кровотечения слишком высокий по сравнению с возможной пользой данного вида лечения [179]. Жизнеспасающая тромболитическая терапия или альтернативная стратегия в виде ХТЭ из легочной артерии или чрескожного катетерного лечения следует оставить для пациентов с признаками нестабильной гемодинамикой. В РКИ РЕИТНО среднее время между рандомизацией и до летального исхода или декомпенсации гемодинамики составляло $1,79 \pm 1,60$ день в группе плацебо (монотерапия гепарином) [179]. Таким образом, целесообразно оставлять пациентов с ТЭЛА промежуточного-высокого риска на терапии НМГ в течение первых 2-3 дней, убедившись в стабильности состояния пациента перед переключением на пероральную антикоагулянтную терапию. Как упоминалось в предыдущем разделе, следует придерживаться особенностей назначения более высокой стартовой дозировки апиксабана или ривароксабана, а также минимального периода антикоагулянтной терапии гепарином перед переключением на пероральную терапию дабигатраном или эдоксабаном.

Рекомендации по антикоагулянтной терапии и ведению пациентов с острой ТЭЛА в отдельных клинических ситуациях, для которых недостаточно доказательной базы, представлены в Дополнительной таблице 9.

7.2.3. Тактика ведения у пациентов с ТЭЛА низкого риска: определение приоритета ранней выписки из стационара и лечения в амбулаторных условиях

Как правило, раннюю выписку пациента с острой ТЭЛА и продолжение терапии антикоагулянтами следует обсуждать при наличии совокупности трех критериев: (i) низкий риск ранних осложнений и смерти, ассоциированных с ТЭЛА (раздел 5); (ii) отсутствие серьезной сопутствующей патологии или отягчающих состояний, определяющих показания к пребыванию в стационаре (раздел 5); (iii) адекватное наблюдение и антикоагулянтная терапия осуществимы в амбулаторных условиях, включая комплаентность пациента и соответствующие возможности локальной системы здравоохранения и социальной инфраструктуры.

Критерии ранней выписки из стационара сформулированы на основании изучения РКИ и проспективных когортных наблюдений, оценивающих тактику ведения, осуществимость и безопасности ранней выписки пациентов с ТЭЛА и лечения в амбулаторных условиях на основании вышеперечисленных принципов, иногда с небольшим отклонением критериев выписки и их комбинации.

Критерий исключения Hestia (Дополнительная таблица 12) представляют собой чек-лист клиниче-

ских параметров или вопросов, которые оценивают у постели больного. Они интегрируют в себя показатели тяжести ТЭЛА, сопутствующую патологию и возможность лечения в амбулаторных условиях. Если ответ на один или более вопросов “да”, в таком случае ранняя выписка пациента из стационара не показана. В исследовании с использованием вышеописанных критериев ранней выписки из стационара рецидив ТЭЛА в течение 3-х мес. наблюдался в 2,0% (0,8-4,3%) у пациентов с острой ТЭЛА, выписанных из стационара в течение 24 ч [317]. В последующем было проведено клиническое исследование с оценкой превосходства нового подхода, в которое рандомизировали 550 пациентов на две группы: группу с решением о выписке на основании только критериев Hestia против группы с дополнительным тестированием уровня NT-proBNP и выписке из стационара при концентрации NT-proBNP ≤ 500 пг/мл. Первичная конечная точка (30-дневная летальность, ассоциированная с ТЭЛА или кровотечением, сердечно-легочная реанимация или госпитализация в отделение интенсивной терапии) была очень низкой в обеих группах. Результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, которых можно выписать на амбулаторное лечение на основе критериев Hestia, нет дополнительной ценности в определении уровня NT-proBNP, хотя исследование не исключает эту возможность [318].

Индекс PESI или его упрощенный вид sPESI (табл. 7), также интегрирует показатели тяжести ТЭЛА и сопутствующей патологии для оценки общей 30-дневной летальности. По сравнению с критериями Hestia PESI более стандартизован, однако включает менее полный список утяжеляющих состояний; более того, sPESI включает всех пациентов с онкопатологией из категории низкого риска (сравните данные таблицы 7 с Дополнительной таблицей 12). Первоначально индекс PESI не рассматривался в качестве средства отбора пациентов для амбулаторного лечения. Тем не менее, в РКИ с использованием индекса PESI включили 344 пациентов, рандомизированных на группу лечения ТЭЛА в стационаре и группу лечения в амбулаторных условиях [178]. В каждой группе в течение 90 дней умерло по одному (0,6%) пациенту [178].

В проспективных когортных исследованиях среди пациентов, лечившихся в амбулаторных условиях, с или без предшествующего короткого периода госпитализации, частота рецидива тромбоэмболий, большого кровотечения и смерти в течение 3-х мес. составляли 1,75, 1,43, и 2,83%, соответственно [327].

В заключение можно сказать, что доступные в настоящее время факты свидетельствуют о способности надежно идентифицировать пациентов, которые (i) имеют низкий ТЭЛА, ассоциированный риск, и (ii) не имеют серьезной сопутствующей патологии

при использовании как правила Hestia, так и индекса PESI или sPESI. Следовательно, любую из шкал можно использовать для клинической сортировки пациентов для ранней выписки в соответствии с местным опытом и предпочтениями. Если выбран подход, основанный на PESI или sPESI, он должен сочетаться с оценкой возможности ранней выписки и амбулаторного лечения; эта оценка уже включена в критерии Hestia.

Более сложное решение связано с немедленной или ранней выпиской, и оно заключается в определении адекватности исключения ТЭЛА промежуточного риска только по клиническим признакам или для обеспечения максимальной безопасности пациента в “уязвимый” ранний период необходима оценка тяжести дисфункции ПЖ или повреждения миокарда (см. раздел 5) с помощью визуализирующего теста или определения уровня лабораторного биомаркера. Систематический обзор и результаты метаанализа когортных исследований свидетельствуют об увеличении чувствительности прогнозирования при комбинации клинических критериев (PESI или sPESI) с визуализирующими тестами и лабораторным определением уровня биомаркеров [234]. В многоцентровом проспективном исследовании изучена эффективность и безопасность ранней выписки из стационара и терапии ривароксабаном в амбулаторных условиях у пациентов, отобранных согласно клиническим критериям и отсутствию дисфункции ПЖ. В целом ~20% неотобранных скринированных пациентов с ТЭЛА включили в исследование. При заранее спланированном промежуточном анализе данных 525 пациентов (50% от запланированной популяции) частота симптомного или фатального рецидива ВТЭ в течение 3 мес. составила 0,6% (односторонний верхний уровень 99,6% ДИ 2,1%), что позволило рано опровергнуть нулевую гипотезу и досрочно завершить клиническое исследование. Большое кровотечение было зарегистрировано у 6 пациентов (1,2%) контрольной группы. Не зарегистрировано смертей, ассоциированных с ТЭЛА [319]. Принимая во внимание имеющиеся факты и (i) катастрофический сценарий с ранней смертью в ситуации, когда пациент с острой ТЭЛА ошибочно был охарактеризован как имеющий низкий риск на основании только клинических данных и выписан из стационара слишком рано (как это описано в досрочно прекращенном клиническом исследовании [328]) и (ii) легкость и минимальные дополнительные усилия по оценке размера и функции ПЖ с помощью ЭхоКГ при поступлении пациента; или КТ-АПГ для диагностики ТЭЛА [329] (раздел 5), целесообразно исключать дисфункцию ПЖ и тромбы в правых камерах сердца незамедлительно или как можно раньше (в течение первых 24-48 ч) перед планируемой выпиской пациента.

Таблица 11

Категоризация ФР развития ВТЭ на основе долгосрочного риска рецидива

Предполагаемый риск долгосрочных рецидивов ^а	Категоризация ФР индексированной ТЭЛА ^б	Примеры ^б
Низкий риск <3% в год	Большой транзиторный или обратимые ФР, ассоциированные с >10-кратным увеличением риска повторного ВТЭ события (по сравнению с пациентами без ФР)	<ul style="list-style-type: none"> • Оперативное лечение с общим наркозом >30 мин • Постельный режим в условиях стационара (возможность реализации санитарных нужд) ≥3 дней вследствие острого заболевания или обострения хронического заболевания • Травма с переломами
Промежуточный риск (3-8% в год)	Транзиторные или обратимые факторы ассоциированы с ≤10-кратным увеличением риска повторного ВТЭ	<ul style="list-style-type: none"> • Малое хирургическое вмешательство (общий наркоз <30 мин) • Госпитализация в стационар <3 дней вследствие острого заболевания • Терапия эстрогенами/ контрацепция • Беременность/послеродовый период • Постельный режим вне госпиталя ≥3 дней с острым заболеванием • Повреждение нижних конечностей (без перелома) с ограничением подвижности ≥3 дней • Длительный авиаперелет
	Незлокачественные персистирующие ФР	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительное заболевание кишечника • Аутоиммунное заболевание, активно протекающее
	Отсутствие идентифицированных ФР	
Высокий риск (>8% в год)		<ul style="list-style-type: none"> • Активно протекающее онкологическое заболевание • Один и более эпизодов ВТЭ при отсутствии большого транзиторного или обратимого ФР • Антифосфолипидный синдром

Примечание: ^а — при прекращении антикоагулянтной терапии после первых трех месяцев лечения (на основании данных из Baglin et al. [340] и Iorio et al. [341]), ^б — категоризация ФР для индекса венозного тромбоземболического события в соответствии с рекомендациями Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [338]. В настоящих рекомендациях не используются термины “спровоцированная”, “неспровоцированная” или “идиопатическая” ВТЭ.

Сокращения: ВТЭ — венозная тромбоземболия, ТЭЛА — тромбоземболия легочной артерии, ФР — факторы риска.

8. Хроническая терапия и профилактика рецидива

Цель антикоагулянтной терапии после острой ТЭЛА завершить лечение острого эпизода и предотвратить рецидив ВТЭ в долгосрочной перспективе. Современные лекарственные препараты и режимы терапии первоначальной и последующих нескольких месяцев антикоагулянтной терапии описаны в разделе 6.

В большинство РКИ, посвященных изучению долгосрочной антикоагулянтной терапии при ВТЭ, включали больных с ТГВ с или без ТЭЛА; только 2 РКИ специально фокусировались на пациентах с ТЭЛА [330, 331]. Похоже, что частота рецидивирования ВТЭ не зависит от клинической манифестации первичного события (т.е. одинаково часто как при ТЭЛА, так и при проксимальном). Однако у пациентов, перенесших ТЭЛА, ВТ чаще рецидивирует в виде ТЭЛА, тогда как у пациентов с ТГВ — в виде ТГВ [332]. Как следствие, летальность вследствие рецидива ВТ в 2 раза выше у пациентов с исходной ТЭЛА по сравнению с пациентами, перенесшими тромбоз глубоких вен [333, 334].

В основных клинических исследованиях оценивали различную продолжительность антикоагулянт-

ной терапии АВК для лечения ВТ [330, 331, 335-337]. Результаты данных исследований позволили прийти к следующему заключению. Во-первых, пациенты с ТЭЛА должны получать терапию антикоагулянтами ≥3 мес. Во-вторых, после отмены антикоагулянтов через 3-6 мес. риск рецидива будет сопоставимым с таковым при более длительном периоде лечения (т.е. 12-24 мес.). В-третьих, пролонгированная терапия пероральными антикоагулянтами снижает риск рецидива ВТЭ на ≤90%, что, однако, сопряжено с повышением риска кровотечений.

Пероральная антикоагулянтная терапия высокоэффективна в предупреждении рецидивирующих ВТ на период непосредственного приема препаратов, однако они не устраняют риск последующих ВТ после прекращения терапии [330, 331]. Учитывая с одной стороны, этот факт, а, с другой стороны, сопутствующий антикоагулянтной терапии риск кровотечения, клинически важным является оптимальный отбор пациентов для длительной или неопределенно длительной терапии антикоагулянтами. Вовлечение пациента в процесс принятия решений имеет решающее значение для оптимизации и поддержания приверженности лечению.

8.1. Оценка риска рецидива венозного тромбоза

Риск рецидива ВТ после прекращения лечения связан с особенностями первичного эпизода острой ТЭЛА (или в более широком смысле индекса первичного острого ВТ, который подразумевает совокупную характеристику локализации тромбоза и ФР). Исследование, в котором участвовали пациенты после первого эпизода острой ТЭЛА, показало, что частота рецидивов после прекращения лечения составляла ~2,5% в год после ТЭЛА, связанной с временными ФР, по сравнению с 4,5% в год после возникновения ТЭЛА в отсутствие таких известных ФР как онкопатология, документированная тромбофилия или любого транзиторного ФР [331]. Аналогичные наблюдения были сделаны в других проспективных исследованиях у пациентов с ТГВ [337]. Для дальнейшего развития концепции, пациентов из РКИ за последние 15 лет с применением антикоагулянтов для вторичной профилактики ВТ классифицировали по отдельным группам в зависимости от их риска рецидива ВТЭ после прекращения лечения антикоагулянтами. Пациенты разделены на следующие группы: (i) пациенты с сильным (большим) транзиторным или обратимым ФР, наиболее часто большая травма или хирургическое вмешательство, которое можно идентифицировать в качестве причины острого первичного эпизода ВТЭ; (ii) пациенты, у которых эпизод может частично объяснен наличием слабого (малого) транзиторного или обратимого ФР или при наличии неонкологического ФР; (iii) пациенты, у которых первый эпизод произошел при отсутствии известных ФР (в настоящих Рекомендациях термин “неспровоцированный” или “идиопатический” ВТ не употребляется); (iv) пациенты с одним или более эпизодами ВТ с большим перманентным про-тромботическим состоянием, таким как антифосфолипидный синдром; и (v) пациенты с активным онкологическим заболеванием [338].

В таблице 11 представлены примеры транзиторных/обратимых и постоянных ФР ВТ, классифицированных в соответствии с долгосрочным риском рецидивирования. Поскольку активное онкологическое заболевание является наиболее значимым (большим) ФР ВТ, как и, впрочем, кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии [339], раздел 8.4 специально посвящен тактике ведения ТЭЛА у пациентов с онкопатологией.

В целом, оценка риска ВТЭ после острой ТЭЛА при отсутствии большого транзиторного или обратимого ФР представляет собой сложную проблему. За пределами примеров, приведенных в таблице 11, пациенты являющиеся носителями некоторых форм наследственных тромбофилий, в особенности с большими с подтвержденным дефицитом антитромбина, протеина С или протеина S и пациенты с гомозиготной мутацией гена фактора V Leiden или гомозигот-

ной мутацией гена протромбина *G20210A* часто являются кандидатами для неопределенно длительного режима антикоагулянтной терапии после первого эпизода ТЭЛА, случившейся при отсутствии большого обратимого ФР. Учитывая возможные последствия, тестирование на тромбофилию (включая антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт) [342] следует проводить у пациентов с ВТ в молодом возрасте (например, в возрасте <50 лет) и при отсутствии идентифицированного ФР, в особенности при наличии семейной истории ВТ. В подобных случаях тестирование может помочь в подборе режима и дозировки антикоагулянтов на длительный срок. С другой стороны, доказательств клинической пользы пролонгированной терапии антикоагулянтами у носителей гетерозиготной мутации гена фактора V (Лейденовская мутация) или мутации гена протромбина *20210A* нет.

Были разработаны различные модели прогнозирования риска рецидива у отдельных пациентов (Дополнительная таблица 13) [343, 344]. Однако остается неясным клиническое значение данных моделей и возможные последствия в модификации медикаментозной терапии в эру применения НОАК.

8.2. Риск кровотечений, ассоциированный с антикоагулянтной терапией

Оценка заболеваемости по данным когортных исследований, проведенных >15 лет назад, показала, что ежегодная частота больших кровотечений у пациентов, получавших АВК, составляла ~3% [345]. Мета-анализы III фазы КИ с акцентом на первые 3-12 мес. лечения антикоагулянтами показали снижение риска большого кровотечения на фоне терапии НОАК на ~40% по сравнению с терапией АВК [346]. Риск большого кровотечения выше в первый месяц антикоагулянтной терапии, и в последующем снижается и остается стабильным с течением времени. Основываясь на имеющихся в настоящее время фактических данных, ФР кровотечения включают в себя: (i) пожилой возраст (в особенности >75 лет); (ii) предшествующее кровотечение (если оно не связано с обратной или излечимой причиной) или анемия; (iii) активное онкологическое заболевание; (iv) наличие в анамнезе геморрагического или ишемического инсульта; (v) хроническое заболевание почек или печени; (vi) сопутствующая антитромбоцитарная терапия или нестероидные противовоспалительные препараты (по возможности следует избегать); (vii) другие серьезные острые или хронические заболевания; и (viii) плохой антикоагулянтный контроль.

Существующие системы оценки риска кровотечения и их текущий статус валидации рассматриваются в Дополнительной таблице 14. Риск кровотечения у пациента следует оценивать либо путем неясного суждения после оценки индивидуальных ФР,

либо с помощью оценки риска кровотечения во время начала лечения антикоагулянтами. Риски кровотечения следует периодически пересматривать (например, 1 раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 мес. у пациентов с высоким риском кровотечения). Оценка риска кровотечения должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых ФР кровотечения, и она может влиять на принятие решения о продолжительности и режиме/дозировке антикоагулянтного лечения после острого эпизода ТЭЛА.

8.3. Режимы дозирования и длительность терапии НОАК и другими не-АВК анти тромботическими препаратами

Все пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию >3 мес. [347]. По истечении этого периода следует оценить баланс между риском рецидива ВТ и кровотечения для решения вопроса о продлении антикоагулянтной терапии. В настоящее время критерии отбора кандидатов для длительного приема антикоагулянтов пересматривается на основании более низких показателей кровотечения на фоне приема НОАК по сравнению с эпохой применений АВК. Однако, несмотря на улучшение параметров безопасности при использовании НОАК по сравнению с АВК, терапия НОАК имеет свои риски. В III фазе РКИ с пролонгированной терапией ВТ показано, что уровень больших кровотечений составлял ~1%, а частота клинически значимых, но небольших кровотечений — 6%. Частота кровотечений может быть выше в повседневной клинической практике [348, 349].

Данные клинических исследований с применением пролонгированной терапии НОАК ВТ представлены в Дополнительной таблице 15. Во всех исследованиях пациенты с ТЭЛА составляли приблизительно одну треть от общей популяции больных, тогда как остающиеся две третьих пациентов с проксимальным ТГВ без клинических проявлений ТЭЛА. Пациенты должны были завершить начальную и долгосрочную антикоагулянтную фазу для включения в длительные исследования.

Терапия дабигатраном сравнивалась с варфарином или плацебо в двух различных исследованиях (Дополнительная таблица 15) [350]. В данных исследованиях терапия дабигатраном не имела превосходства над варфарином в отношении предотвращения подтвержденного рецидива симптомной ВТЭ или смерти, ассоциированной с ВТ, но терапия дабигатраном была более эффективной по сравнению с плацебо в предупреждении симптомного рецидива ВТ или необъяснимой смерти [350]. Частота большого кровотечения составляла 0,9% у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с 1,8% — у пациентов, принимавших варфарин (ОР 0,52, 95% ДИ 0,27-1,02) [350].

Терапия ривароксабаном сравнивалась с плацебо или аспирином в двух различных исследованиях у пациентов, завершивших 6-12 мес. прием антикоагулянтов по поводу первого эпизода ВТ (Дополнительная таблица 15). На фоне терапии ривароксабаном (20 мг 1 раз/сут.) частота рецидивов ВТ снижалась до ~80%, частота большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения составляла 6% по сравнению с 1,2% в группе плацебо [351]. В другом исследовании терапия ривароксабаном в дозировке 20 или 10 мг 1 раз/сут. сравнивалась с аспирином (100 мг 1 раз/сут.) у 3365 пациентов [352]. На фоне обеих дозировок ривароксабана регистрировалось уменьшение числа симптомных рецидивов фатальных и нефатальных ВТ до ~70% по сравнению с применением аспирина. Частота больших или клинически значимых небольших кровотечений не различалась между пациентами, получавшими ривароксабан и аспирин [352].

В исследовании с апиксабаном пациенты с ВТЭ рандомизировались на группы с различными дозировками апиксабана (2,5 или 5 мг 2 раза/сут.) vs плацебо спустя 6-12 мес. начальной антикоагулянтной терапии (Дополнительная таблица 15) [353]. На обеих группах с различными дозировками апиксабана отмечалось снижение частоты симптомных рецидивов ВТЭ или смерти от всех причин по сравнению с группой плацебо без проблем в отношении безопасности терапии [353].

Пациенты с высоким риском кровотечений, который был сформулирован на основании мнения исследователей, истории болезни пациента и результатах лабораторного исследования, не включались в вышеупомянутые клинические исследования; тоже касается и клинических исследований пролонгированного применения АВК [330, 331]. Этот факт следует иметь в виду при отборе пациентов для пролонгированной терапии с использованием одного из описанных режимов антикоагуляции.

В открытом РКИ с участием пациентов высокого риска с антифосфолипидным синдромом (положительные тесты на волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела и анти-β2-гликопротеин I) терапия ривароксабаном была ассоциирована с увеличением числа тромбоэмболических событий и больших кровотечений по сравнению с группой пациентов, получавших варфарин (ОР для комбинированной конечной точки 6,7; 95% ДИ 1,5-30,5) [354]. В настоящее время НОАК не являются альтернативой АВК у пациентов с антифосфолипидным синдромом.

В двух исследованиях с общим количеством пациентов 1224 пролонгированная терапия аспирином (после прекращения стандартной антикоагулянтной терапии) ассоциирована со снижением на 30-35% риска рецидива по сравнению с группой плацебо

(Дополнительная таблица 15) [355, 356]. Однако недавно в другом исследовании было продемонстрировано преимущество антикоагулянтной терапии ривароксабаном в дозировке 20 или 10 мг/сут. по сравнению с аспирином для вторичной профилактики рецидива ВТЭ [352].

Результаты плацебо-контролируемого РКИ по изучению эффекта терапии сулодексимом (2×250 липасомические единицы в капсуле 2 раза/сут.) для преду-

ждения рецидива после первого эпизода ВТ у 615 пациентов без идентифицированных ФР, завершивших 3-12 мес. антикоагулянтную терапию (Дополнительная таблица 15) [357]. На фоне терапии сулодексимом регистрировалось снижение риска на ~50% без очевидного повышения риска кровотечения. Однако только у 8% пациентов в данном исследовании ТЭЛА индексировалась как венозное тромбоэмболическое событие [357].

8.4. Рекомендации по режиму дозирования и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антикоагулянтная терапия ≥3 мес. рекомендуется у всех пациентов с ТЭЛА [347].	I	A
Пациенты, которым рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.		
У пациентов с первым эпизодом ТЭЛА/ВТЭ вследствие больших транзиторных/обратимых ФР рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 мес. [331, 340, 341].	I	B
Пациенты, которым рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.		
Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется на неопределенный срок пациентам с рецидивом ВТЭ (хотя бы с одним предшествующим эпизодом ТЭЛА или ТГВ), не связанным с большим транзиторным или обратимым ФР [358].	I	B
Пероральная терапия АВК на неопределенный период рекомендуется пациентам с антифосфолипидным синдромом [359].	I	B
Пациенты, у которых следует обсуждать продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.^{c,d}		
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР [330, 331, 347, 351-353].	IIa	A
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с постоянным ФР, другим нежели антифосфолипидный синдром [330, 352, 353].	IIa	C
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с малым транзиторным или обратимым ФР [330, 331, 352].	IIa	C
Дозировка НОАК при продолжении антикоагулянтной терапии^e		
При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациента без онкопатологии следует назначать уменьшенную дозировку НОАК апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) или ривароксабана (10 мг 1 раз/сут.) через 6 мес. применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках [352, 353].	IIa	A
Пролонгированное лечение альтернативными антитромботическими препаратами		
Пациентам, которые отказываются или не переносят любые пероральные антикоагулянты, можно назначить аспирин или сулодексимид в качестве длительной профилактики ВТЭ [355-357].	IIb	B
Динамическое наблюдение за пациентами, принимающими антикоагулянты		
У пациентов, получающих пролонгированную терапию антикоагулянтами, рекомендуется регулярно оценивать переносимость лекарств, функцию печени и почек ^f и риск кровотечений [259].	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — необходимо оценить риск кровотечения у пациента (см. Дополнительную таблицу 14 для предсказания риска) для идентификации и лечения модифицируемых факторов кровотечения, поскольку это может повлиять на принятие решения в отношении длительности и режима дозирования антикоагулянтной терапии, ^d — ссылка на Дополнительную таблицу 9 для принятия решения в определенных клинических ситуациях, ^e — при выборе дабигатрана или эдоксабана для длительной антикоагулянтной терапии после ТЭЛА дозировка должна оставаться неизменной, поскольку терапия в более низких дозировках не исследована в соответствующих длительных исследованиях [313, 350], ^f — специально для пациентов, получающих НОАК.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска.

8.5. Ведение пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием

Проведено пять РКИ, сравнивающих терапию НМГ против традиционного лечения (гепарин с последующим назначением ВКА), у пациентов с ВТЭ, ассоциированными с онкопатологией [360-364]. В 2003г были опубликованы данные о значительном снижении рецидивов ВТЭ на фоне терапии НМГ по сравнению с общепринятой терапией АВК без увеличения частоты кровотечений [362]. В последних иссле-

дованиях долгосрочная терапия тинзапарином не привела к достоверному уменьшению рецидивов ВТЭ по сравнению с традиционной терапией (ОР 0,65, 95% ДИ 0,41-1,03); однако в целом частота рецидивов ВТЭ в контрольной группе (АВК) была ниже по сравнению с ранее наблюдавшейся, что, вероятно, обусловлено включением в исследование пациентов с более низким онкоспецифичным тромботическим риском [360]. В совокупности, на фоне лечения НМГ риск рецидивов ВТЭ снижался на 40% при риске кро-

вотечений аналогичном терапии АВК [365]. Таким образом, НМГ стали стандартом лечения. Однако терапия НМГ достаточно дорогостоящая и может ложиться существенным финансовым бременем на пациента. В дополнение, абсолютное число рецидивов ВТ на фоне терапии НМГ остается довольно высоким (7-9%) по сравнению с пациентами с ВТ без онкопатологии (1,5-3%), получающих общепринятую антикоагулянтную терапию [365].

Применение НОАК может сделать терапию ВТЭ более легким и удобным для пациентов с онкологическим заболеванием, поскольку НОАК имеют фиксированную дозировку, пероральный прием и более низкую стоимость по сравнению с НМГ. Однако в клинических исследованиях III фазы с НОАК включали только 3-9% пациентов с ВТ на фоне онкопатологии [260, 261, 312, 314, 351]. В открытом РКИ эдоксабана препарат сравнивался с НМГ в качестве вторичной профилактики ВТЭ у 1050 пациентов с тромбозами, ассоциированными с онкологическим заболеванием (в большинстве случаев симптомной или бессимптомной ТЭЛА) [366]. Эдоксабан (60 мг/сут., дозировка уменьшена до 30 мг/сут. у пациентов с умеренным поражением почек, низким весом, или сопутствующей необходимостью в терапии сильными ингибиторами гликопротеина — Р) назначали через 5 дней терапии НМГ и продолжали лечение ≥ 6 мес. В результате не выявлено превосходства эдоксабана по сравнению с дальтепаринем в отношении профилактики рецидивов ВТЭ, а также увеличения частоты кровотечений в течение 12 мес. с момента рандомизации (ОР 0,97, 95% ДИ 0,70-1,36). Большие кровотечения регистрировались в 6,9% пациентов группы эдоксабана и у 4% пациентов группы дальтепарина (разница в рисках в 2,9%, 95% ДИ 0,1-5,6). Наблюдаемое различие преимущественно обусловлено более высокой частотой кровотечений в группе пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, которые были рандомизированы на получение терапии эдоксабаном [366]. Подобные результаты получены в открытом пилотном РКИ, в котором сравнивали терапию ривароксабаном и дельтапаринем у 406 пациентов с ВТ и онкологическими заболеваниями, причем у 58% пациентов были метастазы [367]. Значительное снижение риска рецидивирования ВТЭ наблюдалось в группе пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,43, 95% ДИ 0,19-0,99). Совокупная 6-мес. частота больших кровотечений, преимущественно из желудочно-кишечного тракта, составляла 6% (95% ДИ 3-11%) для группы ривароксабана и 4% (95% ДИ 2-8%) для группы дальтепарина (ОР 1,83, 95% ДИ 0,68-4,96). Соответствующий уровень клинически значимых небольших кровотечений составлял 13% (95% ДИ 9-19%) и 4% (95% ДИ 2-9%), соответственно (ОР 3,76, 95% ДИ 1,63-8,69) [367].

На основании доступных в настоящее время фактов, и как описано выше, пациентов с острой ТЭЛА и онкологическим заболеванием, в особенности с опухолями желудочно-кишечного тракта, следует поощрять к продолжению терапии НМГ в течение $\geq 3-6$ мес. Такой же подход применим к пациентам с невозможностью пероральной терапии вследствие проблем с приемом или всасыванием препарата и у пациентов с тяжелым поражением почек. Во всех остальных случаях, в особенности у пациентов с ожидаемым низким риском кровотечения и при отсутствии опухолей желудочно-кишечного тракта, выбор между НМГ и эдоксабаном или ривароксабаном остается на мнение лечащего врача с учетом предпочтений пациента.

Из-за высокого риска рецидива пациенты с онкопатологией должны получать неопределенно долго антикоагулянтную терапию первого эпизода ВТ. Хотя существующие данные ограничены, вполне возможно, что после того, как онкологическое заболевание излечено, риск рецидива уменьшается, и антикоагулянты можно отменить. Однако критерии излеченности рака не всегда понятны. Риск рецидива ТЭЛА оценен в когортном исследовании с участием 543 пациентов и был подтвержден в независимой группе из 819 пациентов [368]. В предложенной шкале прогнозирования риска рецидива ВТ включены такие параметры как, рак молочной железы (-1 балл), стадия метастазирования I или II (-1 балл), женский пол, рак легких и предшествующие ВТЭ (+1 балл при наличии каждого параметра). Пациенты с суммой баллов ≤ 0 имеют низкий ($\leq 4,5\%$), тогда как пациенты с суммой баллов ≥ 1 имеют высокий риск ($\geq 19\%$) риск рецидива ВТ в течение первых 6 мес. после первого эпизода [368].

Через первые 3-6 мес. антикоагулянтную терапию можно продолжить, используя НМГ, или перевести пациента на пероральные антикоагулянты. В двух когортных исследованиях оценивали эффективность и безопасность продленной терапии НМГ (≤ 12 мес.) при тромбозе, ассоциированном с онкопатологией [369, 370]. В обоих исследованиях частота кровотечений была выше в течение первых месяцев, а затем достигала плато и не изменялась спустя 6 мес. При отсутствии убедительных доказательств решение о продолжении терапии НМГ или переводе на терапию АВК или НОАК следует принимать индивидуально после оценки успеха противораковой терапии, предполагаемого риска рецидива ВТ, риска кровотечений и предпочтений пациента. Обязательно периодически переоценивать соотношение риска и пользы продолжения антикоагулянтной терапии.

Как описано в разделе 5, венозные фильтры принципиально показаны в случае невозможности назначения антикоагулянтов вследствие активного кровотечения или чрезмерного риска кровоте-

ния. Однако риск рецидива ВТЭ чрезвычайно высокий у пациентов с онкологическими заболеваниями в отсутствие антикоагулянтной терапии, поэтому постановка фильтра не должна задерживать начало назначения антикоагулянтов, как только это будет безопасно. Доказательств, поддерживающих применение венозных фильтров в качестве дополнения к антикоагулянтной терапии у пациентов с раком, нет.

По данным ряда исследований у части пациентов с ТЭЛА при отсутствии идентифицированных ФР в течение первого года с момента постановки диагноза диагностируется онкологическое заболевание [371]. В результате изучена стратегия раннего выявления подобных скрытых онкологических заболеваний. Однако в двух крупных РКИ не было показано, что комплексная КТ брюшной полости или позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-дезоксифторглюкозой

способствовали выявлению большего числа раковых заболеваний по сравнению с ограниченным скринингом пациентов с неспровоцированной ВТЭ [372, 373]. Таким образом, основываясь на современных данных, поиск скрытого онкологического заболевания после эпизода ВТЭ может быть ограничен тщательным сбором анамнеза, физикальным обследованием, базовыми лабораторными исследованиями и рентгенологическим обследованием грудной клетки (если не было проведено КТ-АПГ для диагностики ТЭЛА) [372, 374, 375].

У пациентов с онкологическими заболеваниями случайно выявленную ТЭЛА следует лечить также, как и симптомную ТЭЛА, независимо от того, вовлечены ли сегментарные или более проксимальные ветви, или несколько субсегментарных легочных артерий с сопутствующим обнаруженным ТГВ [376, 377].

8.6. Рекомендации режима и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов с активными онкологическими заболеваниями

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ТЭЛА и онкопатологией следует отдать предпочтение назначению НМГ подкожно сообразно весу пациента перед АВК в течение первых 6 мес. [360-363].	IIa	A
Следует назначать эдоксабан в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта [366].	IIa	B
Следует назначать ривароксабан в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта [367].	IIa	C
У пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием следует обсуждать пролонгированную антикоагулянтную терапию (свыше первых 6 мес.) ^c на неопределенный период или до излечения онкозаболевания [378].	IIa	B
У пациентов с раком ведение случайно обнаруженной ТЭЛА должно осуществляться, так же как и симптомной ТЭЛА при наличии тромбов сегментарных и более проксимальных ветвей легочной артерии, или единственной сегментарной ветви легочной артерии с сочетанием с ТГВ [376, 377].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. Дополнительную таблицу 9 по дальнейшей тактике ведения после 6 мес. с момента ТЭЛА.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

9. Беременность и эмболия легочной артерии

9.1. Эпидемиология и факторы риска эмболии легочной артерии во время беременности

Острая ЛЭ остается одной из основных причин материнской летальности в странах с высоким уровнем дохода [379, 380]. Например, в Великобритании и Ирландии за период с 2013 по 2015гг тромбоз и тромбоэмболия явились наиболее распространенными причинами прямой материнской летальности (причина смерти связана с состоянием беременности, а не с существовавшими ранее заболеваниями), которая составила 1,13 смертей на 100 тыс. матерей (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk>). Беременные женщины имеют более высокий риск развития ВТЭ по сравнению с сопоставимыми по возрасту небеременными женщинами; риск ВТЭ увеличивается во время беременности и достигает пика в послеродовом

периоде [381]. Исходный риск, связанный с беременностью, возрастает в дальнейшем при наличии дополнительных ФР ВТЭ, в т.ч. такого как экстракорпоральное оплодотворение (в перекрестном исследовании данных шведского регистра, ОР для ВТЭ после экстракорпорального оплодотворения составило 1,77 (95% ДИ 1,41-2,23) в целом и 4,22 (95% ДИ 2,46-7,20) в первом триместре [382]. Другими важными и распространенными ФР являются ВТЭ в анамнезе, ожирение, наличие сопутствующих заболеваний, мертворождение, преэклампсия, послеродовое кровотечение и кесарево сечение; в связи с этим, оценка риска имеет важное значение [383].

Рекомендации, представленные в данных Рекомендациях, соответствуют рекомендациям ESC 2018г по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности [384].



Рис. 7. Диагностическое обследование и лечение подозреваемой ЛЭ во время беременности и в первые 6 недель после родов.

Примечание: ^а — в случае выявления патологии на рентгеновском снимке легких, необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями легких, ^б — тромбоз глубоких вен таза не может быть исключен КВУЗИ. Если отек распространяется на всю ногу, или есть боль в ягодицах или другие симптомы, наводящие на мысль о тромбозе сосудов таза, для исключения ТГВ необходимо рассмотреть возможность выполнения магнитно-резонансной венографии, ^с — КТ-АПГ должна выполняться с использованием методик, снижающих облучение плода (табл. 12), ^д — рекомендовано выполнение расширенного клинического анализа крови (с оценкой гемоглобина и количества тромбоцитов), а также расчёт клиренса креатинина перед введением. Также необходимо оценить риск кровотечений и убедиться в отсутствии противопоказаний, ^е — см. таблицу 8.

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярные гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

9.2. Диагностика тромбоза легочной артерии во время беременности

9.2.1. Стратификация риска и D-димер

Диагностика ЛЭ во время беременности может вызывать затруднение в связи с тем, что симптомы часто схожи с симптомами обычной физиологической беременности. В целом, после обследования в данной группе женщин, диагноз ЛЭ подтверждается не очень часто и колеблется от 2 до 7% [385-388]. Во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается [389, 390], и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение “исключения” ВТЭ почти у четверти беременных женщин [390]. Результаты международного проспективного исследования, в котором приняли участие

441 беременная женщина, поступившая в отделения неотложной помощи с клинически подозреваемой ЛЭ показали, что диагностическая стратегия, основанная на оценке клинической вероятности возникновения ЛЭ (стратификация риска), оценка уровня D-димера, выполнение КВУЗИ, а также КТ-АПГ позволяет достоверно исключить ЛЭ при беременности [388]. При этом исключение диагноза ЛЭ на основе только лишь отрицательного (диагностически незначимого) уровня D-димера (без использования визуализирующих методик) было возможно у 11,7% из 392 женщин, стратифицированных как низкого риска (Женевская шкала), причем доля женщин в третьем триместре составила всего лишь 4,2% [388]. В другом проспективном исследовании у 498

женщин с подозрением на ЛЭ во время беременности оценивалась комбинация адаптированного к беременности диагностического алгоритма YEARS с уровнем D-димера. Диагноз ЛЭ был исключен без выполнения КТ-АПГ у женщин, стратифицированных как имеющих низкий риск развития ЛЭ согласно комбинации данного алгоритма и результатов уровня D-димера. Через 3 мес. только у одной женщины с исключенным на основе этого алгоритма диагнозом ЛЭ, развился подколенный ТГВ (0,21%, 95% ДИ 0,04-1,2), и ни у одной женщины не развивалась ЛЭ [391].

9.2.2. Визуализирующие методики

Алгоритм обследования беременной или родившей <6 нед. назад женщины представлен на рисунке 7. Методы современной визуализации позволяют обеспечить низкий уровень облучения как матери, так и плода (табл. 12) [385, 392-398]. При выполнении сцинтиграфии легких и КТ-АПГ дозы облучения плода значительно ниже пороговых, ассоциированных с развитием осложнений (составляющих 50-100 мЗв) [399, 400]. Еще несколько лет назад в литературе обсуждалось негативное влияние КТ-АПГ из-за экспозиции молочных желез, повышающей пожизненный риск развития онкологии [395, 401]. Однако компьютерные технологии значительно шагнули вперед и в настоящее время имеются методики, позволяющие уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. К ним относятся уменьшение анатомического охвата сканирования [393],

снижение киловольтжа, использование итерационных методов реконструкции, а также сокращение мониторинга контрастного компонента при выполнении КТ-АПГ [392, 393]. В связи с этим при использовании современных методов КТ-визуализации доза экспозиции на материнскую грудь оценивается как средняя доза и составляет 3-4 мГр (табл. 12) [392]. Влияние на риск развития рака у матери при использовании таких технологий оценивается как незначительный (по данным литературы, риск возникновения рака в течение жизни увеличивается на 1,0003-1,0007); избегать выполнения КТ-АПГ на основании увеличения вероятности развития рака груди у матери не является обоснованным [394].

По данным ретроспективных исследований отсутствие патологии при перфузионном сканировании легких или при КТ-АПГ, являются одинаково безопасными для исключения ЛЭ во время беременности [385, 386, 402-404]. Неубедительные результаты могут являться диагностической проблемой, их доля составляет от 4 до 33% от всех исследований [385, 386, 405], особенно на поздних сроках беременности [405]. Недавнее исследование 24 центров в Великобритании, с населением в 15,5 млн человек, выявили аналогичные показатели неадекватной трактовки или неопределенных результатов КТ-АПГ и сцинтиграфии легких, в связи с чем было высказано предположение, что первоначальный выбор методики обследования должен определяться наличием специалистов и имеющимися ресурсами больниц [406].

V/Q ОФЭКТ связана с низким уровнем облучения плода и воздействия на мать и выглядит многообещающей при диагностике ЛЭ во время беременности [407]. Однако перед широким включением данной методики в диагностические алгоритмы необходима дальнейшая ее тщательная оценка. Что касается МРТ, то долгосрочные эффекты влияния контраста гадолиния на плод не изучены. У небеременных пациентов часто получают технически неадекватные изображения, и частота неубедительных результатов сканирования высока [140]. В связи с этим, использование этой техники для диагностики или исключения ЛЭ во время беременности не может быть рекомендовано в настоящее время. Обычная инвазивная ангиопульмонография подразумевает значительно более высокое облучение плода (2,2-3,7 мЗв) и его следует избегать во время беременности [400].

Гипердиагностика ЛЭ является потенциальной ловушкой, которая может иметь серьезные последствия для беременной женщины на протяжении всей жизни, включая риск кровотечений во время родов, отказ от контрацепции эстрогенами и необходимость тромбопрофилактики во время будущих беременностей. Следовательно, избегать гипердиагностики ЛЭ при беременности также важно, как и не пропустить диагноз ЛЭ.

Таблица 12

Расчетное количество поглощенного излучения при процедурах, используемых для диагностики ЛЭ (по разным источникам) [385, 392-398]

Исследование	Предполагаемая экспозиция плода (мГр) ^a	Предполагаемая экспозиция на молочную железу матери (мГр) ^a
Рентгенография грудной клетки	<0,01	<0,1
Перфузионное сканирование легких с технецием 99m на альбумине		
Низкая доза: ~40 МБк	0,02-0,20	0,16-0,5
Высокая доза: ~200 МБк	0,20-0,60	1,2
Вентиляционное сканирование легких	0,10-0,30	<0,01
Компьютерная томографическая ангиография легких	0,05-0,5	3-10

Примечание: ^a — в этом разделе доза поглощенной радиации выражается в мГр, для отражения уровня радиационного облучения отдельных органов или плода при различных методах диагностики. Сравните с таблицей 6, в которой эффективная доза облучения выражается в миллизивертах для отражения эффективных доз всех органов, подвергнувшихся радиационному воздействию.

Сокращения: мГр — миллигрей, МБк — мегабеккерель.

9.3. Лечение тромбоза легочной артерии у беременных

Терапия НМГ является методом выбора при лечении ЛЭ во время беременности [384]. В отличие от АВК и НОАК, НМГ не проникают через плаценту, а, следовательно, не создают риска кровотечения и не обладают тератогенным влиянием на плод. По сравнению с НФГ, также безопасными для применения во время беременности, НМГ имеют более предсказуемую фармакокинетику и более благоприятный профиль рисков [408, 411]. Несмотря на то, что ни в одном РКИ не оценивалась оптимальная доза НМГ для лечения ЛЭ во время беременности, опубликованные в настоящее время данные рекомендуют использование аналогичных дозировок, применяемых у небеременных пациенток, рассчитанных на основании веса на начало беременности с частотой введения один или два раза в сутки [408, 410]. Для большинства пациентов с ЛЭ, получающих лечение НМГ во время беременности [412, 413], остается неясным, имеет ли клиническое преимущество выполнение последовательных измерений активности анти-Х активности для определения дозы. Важно иметь в виду, что: (i) НМГ имеет предсказуемый фармакокинетический профиль, (ii) отсутствуют данные об оптимальных уровнях антиХ активности и (iii) сам анализ также имеет ограничения [414]. Кроме того, нет достоверных данных о клинической пользе и вреде частых корректировок дозы НМГ на основе массы тела во время беременности. Таким образом, мониторинг антиХ активности может выполняться при наличии специфических факторов высокого риска, таких как рецидивирующее ВТЭ, почечная недостаточность и экстремальные значения массы тела.

Использование НФГ ассоциировано с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении и потерей костной массы. Остается неясным, увеличивается ли риск потери костной массы при использовании НМГ. В недавнем обсервационном когортном исследовании, в котором пациентам измерялась минеральная плотность костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии через 4-7 лет после последних родов, у 152 женщин (92 из которых получали длительную терапию НМГ во время беременности), минеральная плотность костей поясничного отдела позвоночника была аналогичной женщинам, получавшим терапию НМГ, а также женщинам контрольной группы после поправки на потенциальные ФР. Не было зарегистрировано признаков ни остеопороза, ни остеопорозных переломов [415].

Использование фондапаринукса может рассматриваться в случае, если есть аллергия или неблагоприятная реакция на введение НМГ, хотя убедительные данные на сегодняшний день отсутствуют,

и доказано что препарат проникает через плацентарный барьер, хоть и в незначительном количестве [416]. АВК также проникают через плаценту и вызывают эмбриопатии в первом триместре беременности. Использование АВК в третьем триместре может быть причиной кровоизлияний у плода и новорожденного, а также отслойки плаценты. Терапия варфарином может быть ассоциирована с аномалиями центральной нервной системы у плода на протяжении всей беременности. Препараты группы НОАК противопоказаны и не применяются у беременных пациенток [417].

Тактика ведения родов и способ родоразрешения требует особого внимания. У женщин, получающих терапевтическую НМГ, особое внимание следует уделять плановым родам, и привлекать к сотрудничеству междисциплинарную команду, чтобы избежать риска самопроизвольных родов на фоне выраженной гипокоагуляции. Частота возникновения спинальных гематом после проведения регионарной анестезии на фоне лечения антикоагулянтами у беременных женщин неизвестна. Если региональная спинальная или эпидуральная анестезия планируется женщине, получающей терапевтические дозы НМГ, рекомендован перерыв ≥ 24 ч с момента введения последней дозы НМГ до проведения анестезии (при условии нормальной функции почек и с оценкой риска при экстремальных значениях массы тела).

У пациентов с высоким риском, например, у пациентов с недавней ЛЭ, рекомендуется перевод с НМГ на НФГ в сроки ≥ 36 ч до предполагаемого родоразрешения. Введение НФГ следует прекратить за 4-6 ч до предполагаемого родоразрешения, а значение активированного частичного тромбопластинового времени должно быть в пределах нормы (т.е. не продленным) для проведения регионарной анестезии [418].

В настоящее время отсутствуют данные по оптимальным временным интервалам возобновления терапии НМГ после родоразрешения [419, 420]. Сроки будут зависеть от способа родоразрешения и оценки рисков тромбоза/кровотечений мультидисциплинарной бригадой. Терапию НМГ не следует возобновлять менее чем через 4 ч после удаления эпидурального катетера. Решение о сроках и дозе должно приниматься с учетом того, насколько сильна была травматизация тканей при проведении процедуры регионарной анестезии, а также с учетом профиля рисков женщины. Например, возможно рассматривать вариант однократного введения профилактической дозы НМГ после операции (кесарева сечения), по крайней мере, минимум через 4 ч после удаления эпидурального катетера и далее с интервалом $\geq 8-12$ ч между профилактической и следующей терапевтической дозой. Рекомендуется тесное сотрудничество между акушером-гинекологом, анестезиологом и терапевтом/кардиологом.

Антикоагулянтная терапия рекомендована после родоразрешения на срок ≥ 6 нед. и с минимальной общей продолжительностью лечения 3 мес. НМГ и варфарин могут назначаться кормящим матерям; использование NOAC не рекомендуется [417].

Жизнеугрожающая ЛЭ высокого риска — явление во время беременности редкое, но потенциально серьезное. Недавний систематический обзор продемонстрировал 127 случаев тяжелой ЛЭ во время беременности (и в течение 6 нед. после родов), потребовавших применения тромболиза, тромбоэктомии и/или установки ЭКМО [421]. В обзор были включены как случаи ЛЭ высокого, так и промежуточного риска, 23% женщины перенесли остановку сердца. Показатели выживаемости были 94 и 86% после тромболиза и ХТЭ, соответственно. Однако эти благоприятные результаты могут быть связаны с погрешностями в отчетности. После тромболиза серьезное кровотечение возникло в 18% и 58% случаев во время беременности и в послеродовом периоде, соответственно [421]. Антенатальная гибель плода произошла в 12% случаев после тромболиза и в 20% случаев после тромбоэктомии [421]. Тромболитическая терапия не рекомендована в перипартальном периоде, за исключением жизнеугрожающей ЛЭ. Как правило, в остром периоде лечения ЛЭ высокого риска используется НФГ.

Хотя показания к имплантации кава-фильтра аналогичны для небеременных пациентов (обсуждается в разделе 6) опыт их использования во время беременности ограничен, а риск, связанный с процедурой, может быть выше, чем у небеременных.

Предложения по антикоагулянтной терапии при ЛЭ в специфических клинических ситуациях во время беременности, с дефицитом доказательной базы, представлены в Дополнительной таблице 9.

9.3.1. Роль междисциплинарной бригады по беременности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний

Междисциплинарная бригада должна сотрудничать в планировании тактики ведения женщин с сердечно-сосудистой патологией (включая женщин с ЛЭ) в до-, пери- и послеродового периоде. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ЛЭ во время беременности, а также в послеродовом периоде. Выработка согласованного и регламентированного подхода к оказанию медицинской помощи позволяет (если позволяют сроки) обеспечить эффективный путь оказания медицинской помощи пациентам с ЛЭ (пример на рис. 7).

9.4. Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) — редкое состояние, возникающее во время беременности или сразу после родов, которое является одной из основных причин прямой материнской летальности (т.е.

смерти, ассоциированной непосредственно с состоянием беременности, а не с сопутствующими заболеваниями) в странах с высоким уровнем дохода [422]. Диагностика ЭОВ часто вызывает затруднение, и это всегда клинический диагноз исключения. Решающее значение в диагностике этого состояния играют осведомленность врача об ЭОВ, быстрая диагностика и агрессивная тактика лечения. Необходимо подумать о возможной ЭОВ у пациентки во время беременности или после родов [423, 424], когда на фоне полного благополучия появляются жалобы/симптомы со стороны ССС или дыхательной системы, связанные с внезапным ухудшением гемодинамики [422], часто с одновременным развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Зарегистрированная заболеваемость составляет приблизительно 2–7 случаев на 100 тыс. родовспоможений, при этом уровень летальности достигает 0,5–6 смертей на 100 тыс. родов [422, 425, 426]. Статистические показатели летальности варьируются, отражая проблемы в диагностике и редкость ЭОВ. В ретроспективном Калифорнийском исследовании, включающем $>3,5$ млн случаев родов, уровень смертности составил 13%, как и в других исследованиях, проведенных в США и Канаде [425]. Аналогичные данные были получены в недавнем проспективном популяционном исследовании в Великобритании, где с подтвержденными критериями ЭОВ был зарегистрирован уровень смертности 19% [422]. В последних публикациях высказано предположение, что ФР для ЭОВ могут включать в себя наличие сердечной, цереброваскулярной и почечной патологии, предлежание плаценты, многоводие, мертворождение, хориоамнионит, гипертонические расстройства, роды, с применением пособий (перинеотомия и т.д.), а также кесарево сечение [422, 425]. Тактика ведения и лечения пациентов с ЭОВ основаны на своевременном оказании высококачественной неотложной помощи после распознавания и диагностики состояния с безотлагательным началом лечения расстройств коагуляции [423]. Повышение информированности о ЭОВ должно быть неотъемлемой частью обучения врачей, наряду с разработкой четких алгоритмов действий при неотложных ситуациях.

9.5. Рекомендации по ведению пациентов с ЛЭ во время беременности

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Диагноз		
При подозрении на ЛЭ во время беременности или в послеродовом периоде рекомендовано стандартное диагностическое обследование с использованием валидных методов [388, 391].	I	B
Рекомендовано выполнять оценку уровня Д-димера и стратификацию риска для исключения ЛЭ во время беременности или в послеродовом периоде [388, 391].	Ila	B

У беременных с подозрением на ЛЭ (особенно при наличии симптомов ТГВ) рекомендовано выполнение КВУЗИ с целью снижения лучевой нагрузки [388].	IIa	B
Рекомендовано выполнение V/Q скintiграфии или КТ-АПГ (с протоколом низкодозного облучения) для исключения ЛЭ у беременных женщин; при выявлении патологии при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки КТ-АПГ следует рассматривать как метод выбора [385, 386].	IIa	C
Лечение		
Рекомендовано использование терапевтических фиксированных доз НМГ рассчитанных на основании веса на начало беременности в качестве терапии ЛЭ у большинства гемодинамически стабильных беременных женщин [408, 410].	I	B
Беременным с ЛЭ высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболитика или хирургической эмболектомии [421].	IIa	C
Не рекомендуется выполнение спинальной или эпидуральной анестезии, если прошло <24 ч с момента введения последней терапевтической дозы НМГ.	III	C
Не рекомендуется введение НМГ в течение первых 4 ч после удаления эпидурального катетера.	III	C
Не рекомендуется использование НОАК во время беременности или кормления грудью.	III	C
ЭОВ		
ЭОВ следует заподозрить у беременных или женщин в послеродовом периоде с необъяснимой остановкой сердца, сохраняющейся гипотензией или симптомами ухудшения дыхания, особенно если эти симптомы сопровождаются синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [422, 425, 426].	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КВУЗИ — компрессионное венозное ультразвуковое исследование, КТ-АПГ — мультиспиральная компьютерная томография ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — не-витамин-К-зависимые новые пероральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЭОВ — эмболия околоплодными водами, V/Q — вентилиционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

10. Долгосрочные последствия легочной эмболии

У большинства выживших после острого эпизода ЛЭ проходимость легочного артериального русла восстанавливается в течение первых нескольких месяцев. Таким образом, нет необходимости в плановом выполнении КТ АПГ у пациентов после лечения ЛЭ [427]. Однако существует категория пациентов, у которых тромб становится постоянным и организованным, что в редких случаях может привести к формированию ХТЭЛГ — потенциально жизнеугрожающей обструктивной васкулопатии. Редкая встречаемость этого состояния контрастирует с относительно большим числом пациентов, сообщавших о сохраняющейся одышке или плохой переносимости физической нагрузки в течение нескольких месяцев после острой ЛЭ. Таким образом, целью эффективной

стратегии последующего наблюдения после ЛЭ должно быть: (i) оказание надлежащей помощи (физическая реабилитация, лечение сопутствующей патологии, поведенческое обучение и модификация ФР) пациентам с сохраняющимися симптомами и (ii) обеспечение раннего выявления ХТЭЛГ для направления пациента на дальнейшее диагностическое обследование и специальное лечение.

10.1. Симптомы и толерантность к физической нагрузке после тромбоэмболии легочной артерии

Когортные исследования, проведенные за последнее десятилетие (литературный обзор Klok et al. [428]) показали, что в период от 6 мес. до 3 лет после острого эпизода ЛЭ пациенты часто жалуются на постоянную или нарастающую одышку, а также на плохую переносимость физических нагрузок. Доля пациентов, заявляющих что их состояние здоровья хуже через 6 мес. наблюдения, чем было в время установления диагноза ЛЭ варьирует в широких пределах и составляет от 20 до 75% [429–431]. Предикторами одышки при длительном наблюдении после эпизода ЛЭ являлись такие факторы как пожилой возраст, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых или легочных заболеваний, высокий индекс массы тела и курение [429]; повышенный уровень систолического давления в легочной артерии, признаки дисфункции ПЖ [430, 432, 433]; а также наличие резидуальной обструкции легочных сосудов на момент выписки [434].

Недавно опубликованы результаты проспективного когортного исследования, включавшего 100 пациентов из пяти канадских больниц в период с 2010 по 2013гг, за период наблюдения в течение 1 года после выписки [435]. У 47% пациентов была снижена максимальная аэробная нагрузка, определяемая как пиковое потребление кислорода <80% от должного значения при проведении кардио-респираторного нагрузочного теста (КРТ). Этот функциональный параметр связан со значительным ухудшением общих показателей качества жизни и индекса одышки, а также со значительным уменьшением результатов теста с шестиминутной ходьбой [435]. Независимыми предикторами ухудшения переносимости физической нагрузки и качества жизни с течением времени были женский пол, высокий индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний легких, повышенный уровень систолического давления в легочной артерии по результатам ЭхоКГ, а также расширение диаметра легочной артерии на исходном КТ-АПГ [436]. Следует отметить, что параметры тестов, исследующие функцию легких, а также ЭхоКГ параметры были в основном в пределах нормы как у пациентов со сниженной максимальной аэробной нагрузкой, так и без нее [435]. Отсутствие связи между ухудше-

Факторы риска и предрасполагающие условия для развития ХТЭЛГ [447-449]

Признаки, полученные при обследовании при ЛЭ	Сопутствующие хронические заболевания и состояния, предрасполагающие к развитию ХТЭЛГ (задокументированы при обследовании при ЛЭ или через 3-6 мес. наблюдения)
Предыдущие эпизоды ЛЭ или ТГВ	Вентрикуло-атриальные шунты
Большие тромбы в ЛА по результатам КТ-АПГ	Инфицированные в/в катетеры или кардиостимуляторы
Эхокардиографические признаки ЛГ: дисфункция ПЖ ^а	Спленэктомия
Результаты КТ-АПГ, свидетельствующие о ранее существовавшем хронической тромбоземболической болезни ^б	Тромбофилические расстройства, особенно синдром антифосфолипидных антител и высокий уровень фактора свертывания крови VIII
	Не 0 группа крови
	Гормональная терапия гипотиреоза
	Онкология в анамнезе
	Миелопролиферативные заболевания
	Воспалительные заболевания кишечника
	Хронический остеомиелит

Примечание: ^а — эхокардиографические критерии дисфункции ПЖ графически представлены на рисунке 3, а их прогностическая ценность суммирована в Дополнительной таблице 3. На КТ-АПГ (четырёхкамерная позиция сердца), дисфункция ПЖ определяется как отношение диаметра ПЖ/ЛЖ >1,0, ^б — прямые и непрямые сосудистые признаки, а также признаки поражения паренхимы легких представлены в Дополнительной таблице 2.

Сокращения: в/в — внутривенное введение, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ХТЭЛГ — хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия.

нием переносимости физической нагрузки и наличием постоянных признаков дилатации или дисфункции ПЖ также зарегистрировано в исследовании, наблюдавшем 20 выживших пациентов с массивной или субмассивной ТЭЛА [437].

Проанализировав результаты как более старых, так и недавно проведенных когортных исследований высказано предположение, что жалобы на одышку и плохую переносимость физической нагрузки у пациентов после острого эпизода ЛЭ, особенно при наличии избыточной массы тела и сопутствующей сердечно-легочной патологии, в значительной степени обусловлены детренированностью мышц. Это также означает, что, по крайней мере, в большинстве случаев низкая толерантность к физической нагрузке у пациентов после ЛЭ, по-видимому, не связана с “большими” остаточными тромбами, или резидуальной/прогрессирующей ЛГ и дисфункцией ПЖ. Продолжающиеся проспективные исследования с большим количеством пациентов могут помочь в более точном определении предикторов функциональных и/или гемодинамических нарушений после острой ЛЭ, а также их возможных последствий для разработки последующих программ [438].

Как упоминалось в разделе 6, до сих пор остается неясным, чем обусловлены жалобы на одышку и снижение переносимости физической нагрузки у пациентов после эпизода ЛЭ при долгосрочном наблюдении: ранним реперфузионным лечением, особенно тромболитическим, или же наличием сохраняющейся (или вновь возникшей) ЛГ. Следовательно, в настоящее время профилактика долгосрочных осложнений ЛЭ не является показанием для инициации тромболитической терапии в острой фазе ЛЭ.

10.2. Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия

10.2.1. Эпидемиология и патофизиология ХТЭЛГ

ХТЭЛГ — заболевание, вызванное наличием постоянной обструкции легочных артерий организованными тромбами, приводящее к перераспределению потока крови и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла. По данным литературы заболеваемость ХТЭЛГ составляет от 0,1 до 9,1% в первые 2 года после симптомного эпизода ЛЭ, такая большая погрешность обусловлена необъективностью диагноза при первичных обращениях, слабой выраженностью симптоматики на ранней стадии заболевания, трудностью проведения дифференциального диагноза между симптомами острого эпизода ЛЭ и симптомами ранее существовавшей ХТЭЛГ [439, 440]. В период с марта 2009г по ноябрь 2016г в Швейцарии проводилось проспективное многоцентровое наблюдательное скрининговое исследование, целью которого было обследование пациентов для выявления ХТЭЛГ, и в котором приняли участие пациенты из 11 центров, выжившие после острой ЛЭ. Скрининг на наличие ХТЭЛГ проводился 6, 12 и 24 мес. спустя после эпизода ЛЭ, с использованием пошагового алгоритма, включавшего в себя телефонный опрос на предмет наличия одышки, выполнение ТТЭхоКГ, катетеризации правых камер сердца, а также подтверждение ХТЭЛГ с помощью визуализирующих радиологических методик. Из 508 пациентов, обследованных для скрининга ХТЭЛГ в течение 2 лет, частота выявления ХТЭЛГ после ЛЭ составила 3,7 на 1 тыс. пациентов в год, с совокупной 2-х летней заболеваемостью 0,79% [441]. В Германии заболеваемость ХТЭЛГ в 2016г оценивалась как 5,7 на млн человек взрослой популяции [442].

Отличительным признаком ХТЭЛГ является фиброзная трансформация тромба легочной артерии, вызывающая постоянную механическую обструкцию сосуда и приводящая к переполнению открытого легочного артериального русла. В совокупности с коллатеральным кровотоком от системных артерий ниже места окклюзии легочной артерии, это способствует ремоделированию микрососудистого русла, что приводит к постепенному повышению ЛСС [443]. Из-за этой сложной патофизиологии отсутствует четкая корреляция между степенью механической обструкции, выявленной на визуализирующих исследованиях, и гемодинамическими изменениями, которые могут нарасти даже при отсутствии рецидива ЛЭ [444].

По данным литературы доступны результаты двух исследований, оценивающих выживаемость у пациентов с ХТЭЛГ в период до появления хирургических методов лечения ХТЭЛГ. В обоих исследованиях среднее значение давления в легочной артерии >30 мм рт.ст. было ассоциировано с плохой выживаемостью, аналогичной той, которая репортировалась для идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [445, 446].

Наиболее часто встречающиеся ФР и предрасполагающие условия для ХТЭЛГ перечислены в таблице 13. В международном регистре анамнез острой ЛЭ был зарегистрирован у 75% пациентов [447]. Ассоциированные состояния и сопутствующие заболевания включали тромбофилические расстройства, в частности, антифосфолипидный синдром и высокий уровень фактора свертывания крови VIII, рак, спленэктомию в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника, вентрикуло-предсердные шунты и хроническая инфекция внутривенных катетеров, а также имплантируемые устройства (например, кардиостимуляторы).

10.2.2. Клиническая картина и диагностика

Диагностика ХТЭЛГ сложна. Алгоритмы для того, чтобы заподозрить [450] или исключить диагноз ХТЭЛГ [451, 452], ограничены отсутствием специфичности. Клинические характеристики пациентов, включенных в международный регистр ХТЭЛГ, показали, что средний возраст на момент постановки диагноза составил 63 года, что оба пола встречались с примерно одинаковой частотой; у детей это заболевание встречается редко [447]. Клинические симптомы неспецифичны или отсутствуют на ранних этапах развития ХТЭЛГ, а признаки правожелудочковой недостаточности проявляются только при прогрессии заболевания. Таким образом, ранняя диагностика при ХТЭЛГ остается проблемой, среднее время между появлением симптомов и окончательной установкой диагноза в экспертном центре составляет 14 мес. [453]. Клинические проявления ХТЭЛГ могут

напомянут таковые при острой ЛЭ или ЛАГ; при этом отек и кровохарканье встречаются чаще при ХТЭЛГ, в то время как для ЛАГ более характерны синкопальные состояния [453].

Диагноз ХТЭЛГ базируется на результатах обследования, выполненного после 3-х мес. эффективной антикоагулянтной терапии, чтобы отличить это состояние от острого эпизода ЛЭ. Для установки этого диагноза необходим уровень среднего ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания ≤ 15 мм рт.ст. по данным катетеризации правых камер сердца у пациента с зонами V/Q несоответствия по V/Q скintiграфии легких. Специфические диагностические признаки ХТЭЛГ, полученные по данным мультidetекторной КТ-АПГ или обычной легочной ангиографии, включают кольцевидные стенозы, дисковидные ателектазы, неровности интимы сосудов, признаки полной окклюзии сосудов [289].

У некоторых пациентов сохраняется нормальная легочная гемодинамика в состоянии покоя, несмотря на наличие клинической симптоматики. В случае, если исключены другие причины снижения толерантности к физической нагрузке, эти пациенты расцениваются как имеющие хроническую тромбоэмболическую болезнь. Идентификация пациентов с хронической тромбоэмболией без формирования ЛГ, имеющих показания к хирургическому или интервенционному лечению, требует особой квалификации и должна проводиться в экспертных центрах ХТЭЛГ. Среди 1019 пациентов, которым была выполнена операция легочной эндартерэктомии в экспертном центре Великобритании, у 42 пациентов отсутствовала ЛГ в состоянии покоя, несмотря на это после операции отмечалось функциональное улучшение [454].

Плоскостная V/Q скintiграфия легких является валидным методом визуализации первой линии при диагностике ХТЭЛГ, поскольку он обладает чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95% [455]. ОФЭКТ обладает меньшей чувствительностью, нежели планарная V/Q скintiграфия легких, если их оценивать по уровню визуализации отдельных сегментарных артерий, однако существует вероятность недооценки состояния при клинически значимый ХТЭЛГ у отдельных пациентов. В отличие от ХТЭЛГ, дефекты перфузии, иногда выявляемые у пациентов с ЛАГ и легочной веноокклюзионной болезнью, обычно носят несегментарный характер.

КТ-АПГ получает все большее распространение в качестве диагностического метода при ХТЭЛГ [456], однако его не следует использовать в качестве единственного метода диагностики заболевания [455]. К новым диагностическим методикам относится двухэнергетическую компьютерная томография, позволяющая одновременно оценить проходимость легочных артерий и перфузию легких, вероятно,

за счет некоторого увеличения лучевой нагрузки пациента. До сих пор считается, что магнитно-резонансная томография сосудистой системы легких обладает меньшей диагностической ценностью по сравнению с КТ [457]. Плоско-панельная КТ [458], ангиоскопия [459], внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография в большей степени подходят для характеристики поражений во время интервенционного лечения, нежели для диагностики. КТ грудной клетки с высоким разрешением может помочь в дифференциальной диагностике ХТЭЛГ, объективизируя признаки эмфиземы, бронхиальную или интерстициальную болезнь легких, а также инфаркты и пороки развития сосудов и грудной стенки. При ХТЭЛГ часто встречаются дефекты перфузии, определяющиеся в виде мозаичного поражения паренхимы легких, при этом они также выявляются у $\leq 12\%$ пациентов с другими причинами ЛГ. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ должен также проводиться с легочным артериитом, легочной ангиосаркомой, опухолевыми эмболиями, контоминацией паразитами (гидатидная киста), эмболией инородным телом, а также врожденными или приобретенными стенозами легочной артерии [289].

10.2.3. Хирургическое лечение

Хирургическая эндартерэктомия легочной артерии является методом выбора при лечении операбельной ХТЭЛГ. В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ЛЭ, лечение ХТЭЛГ требует выполнения истинной двусторонней эндартерэктомии до медиального слоя легочных артерий. Для выполнения этой операции требуется глубокая гипотермия и временная остановка кровообращения без необходимости осуществления церебральной перфузии [460, 461]. В настоящее время внутрибольничная летальность составляет всего 4,7% [462] и даже ниже в отдельных специализированных центрах [463]. У большинства пациентов происходит значительное уменьшение симптоматики и практически нормализуется гемодинамика [461–464]. В связи со сложностью как хирургического лечения, так и периоперационной подготовки, легочная тромбартерэктомия (ЛТЭ) выполняется в специализированных центрах. Показания к хирургическому лечению определяются консилиумным решением междисциплинарной команды ХТЭЛГ, включающей опытных хирургов, выполняющих ЛТЭ, интервенционных хирургов, врачей-радиологов, имеющих опыт визуализации легочных сосудов, и кардиологов с опытом ведения пациентов с ЛГ. Междисциплинарная команда ХТЭЛГ должна подтвердить диагноз, оценить хирургическую доступность уровня посттромботической обструкции (операбельность пациента) и оценить риски, связанные с сопутствующими заболеваниями.

Операбельность пациентов с ХТЭЛГ определяется множеством факторов, которые сложно стандартизировать. Также имеют значение готовность пациента, опыт хирургической бригады и доступные ресурсы госпиталя. Общие критерии включают предоперационную оценку функционального класса (NYHA) и хирургическую доступность тромбов в главной, долевых и/или сегментарных легочных артерий [462]. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к оперативному лечению. Также не существует гемодинамических пороговых критериев или степени дисфункции ПЖ, которые могут рассматриваться как препятствие ЛТЭ.

Данные международного реестра ХТЭЛГ, в котором приняли участие 27 центров, оценивавшие результаты лечения в долгосрочной перспективе, а также предикторы исхода у 679 оперированных и неоперированных пациентов, продемонстрировали 3-х летнюю выживаемость у 89% прооперированных и у 70% неоперированных пациентов [465]. Уровень летальности ассоциирован с функциональным классом NYHA, давлением в правом предсердии и онкологическим анамнезом [465]. Результаты данного проспективного регистра показали, что долгосрочный прогноз оперированных пациентов был лучше, чем неоперированных пациентов [465]. Дополнительными предикторами летальности также являлись предшествующая терапия вазодилататорами малого круга кровообращения, наличие послеоперационной ЛГ, хирургические осложнения, проведение дополнительных инвазивных кардиологических вмешательств у оперированных пациентов, а также наличие сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая СН, хроническая обструктивная болезнь легких у неоперированных пациентов [465]. В недавно опубликованном исследовании определено, что среднее ДЛА ≥ 38 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 425 дин*с*см⁻⁵ были предикторами плохого прогноза у выживших пациентов после хирургического лечения ХТЭЛГ [466].

Использование ЭКМО в послеоперационном периоде рекомендуется как стандарт лечения в центрах, выполняющих ЛТЭ [461]. Развитие раннего послеоперационного реперфузионного отека может потребовать использования веноартериального ЭКМО, а тяжелая персистирующая ЛГ — экстренной трансплантации легких с использованием ЭКМО. После ЛТЭ пациенты должны наблюдаться в центрах по лечению ХТЭЛГ для выявления персистирующей ЛГ или ее рецидива с частотой посещений через 6 и 12 мес. после хирургического вмешательства.

10.2.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

За последнее десятилетие баллонная катетерная ангиопластика легких (БАПЛА) возникла как эффек-

тивное лечение при технически неоперабельной ХТЭЛГ. Этот метод позволяет устранить обструкцию сосудов вплоть до субсегментарного уровня, который недоступен для большой хирургии. БАПЛА – этапная процедура, и обычно требуется несколько (от 4 до 10) отдельных процедур. Это необходимо для того, чтобы охватить все сегменты легких с недостаточной перфузией, одновременно снижая объем контрастной нагрузки и уровня лучевой нагрузки, получаемой пациентом за одну процедуру. Навигация в дистальных отделах легочных артерий требует особого исследования, поскольку сложность и индивидуальная вариабельность строения легочного артериального дерева значительно превышает таковую в других органах. К осложнениям БАПЛА относятся повреждение, вызванное катетером и баллоном, которое может привести к развитию внутреннего кровотечения, кровохарканью и реперфузионному повреждению легких. Обычно кровотечение разрешается самопроизвольно, однако иногда оно может потребовать временной установки раздутого баллона в месте, проксимальнее уровня перфорации; в редких случаях может потребоваться эмболизация. Легкая гипоксемия встречается довольно часто и может контролироваться инсуффляцией кислорода. Потребность в механической вентиляции легких или установке ЭКМО возникают редко.

Крупнейший опубликованный на сегодняшний день регистр включает в себя 249 пациентов со средним возрастом 61,5 лет, которым выполнена процедура БАПЛА в период с 2004г по 2013г в семи центрах Японии [467]. После последней процедуры БАПЛА зарегистрировано снижение среднее ДЛА с 43 до 24 мм рт.ст., и этот результат сохранялся у 196 пациентов по данным катетеризации правых камер сердца. Осложнения возникли у 36% пациентов, в т.ч. повреждение легких (18%), кровохарканье (14%) и перфорация легочная артерия (2,9%). 30 дневная летальность после БАПЛА составила 2,6%, а выживаемость достигала 97% за 1 год [467].

Несмотря на то, что большинство процедур БАПЛА выполняется у пациентов, признанных неоперабельными для выполнения ЛТЭ, этот метод был использован для лечения ЛГ, сохраняющейся после ЛТЭ. Несколько “спасательных” процедур БАПЛА выполнено у гемодинамически нестабильных пациентов, оставшихся на ЭКМО после ЛТЭ, которые оказались неэффективными [468].

10.2.5. Медикаментозная терапия

Оптимальная медикаментозная терапия ХТЭЛГ включает в себя антикоагулянтную и диуретическую терапию, а также кислородную поддержку, в случаях развития признаков СН или гипоксемии. Рекомендуются пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия препаратами группы АВК, в том числе после

выполнения ЛТЭ или БАПЛА. На сегодняшний день отсутствуют данные об эффективности и безопасности препаратов группы НОАК у данной категории больных.

Поражение микроциркуляторного русла системы легочных артерий при ХТЭЛГ является веским основанием тестирования лекарственных препаратов, одобренных для лечения ЛАГ по этому показанию. Основываясь на имеющихся данных, медикаментозное лечение ХТЭЛГ с помощью таргетной терапии в настоящее время оправдано для неоперабельных пациентов [469, 470], а также для пациентов с ЛГ, сохраняющейся после ЛТЭ [469]. На сегодняшний день единственным препаратом, одобренным для лечения неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛТЭ является риоцигуат, пероральным стимулятор растворимой гуанилатциклазы [469]. В проспективном РКИ у 261 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛТЭ, получавших лечение риоцигуатом, значительно выросла дистанция в тесте с 6 минутной ходьбой, а также снизилось ЛСС [469]. В аналогичной популяции из 157 пациентов, получавших препарат группы антагонистов эндотелиновых рецепторов бозентан, отмечено его положительное влияние на гемодинамику, однако улучшения толерантности к физической нагрузке не наблюдалось, и первичные конечные точки не были достигнуты [471]. В другом исследовании показано, что препарат из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов мацитентан значительно снижает ЛСС и улучшает результаты теста с 6 минутной ходьбой по сравнению с плацебо во II фазе клинического исследования с участием неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ [470]. В настоящее время идут клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности риоцигуата: (i) в качестве “мост-терапии” для пациентов, которым показано выполнение ЛТЭ (NCT 03273257) в сравнении с пациентами (ii) отобранными на проведение БАПЛА (NCT 02634203).

В целом, до сих пор остается неясным влияние препаратов, протестированных в плацебо-контролируемых РКИ на клиническое ухудшение у пациентов с ХТЭЛГ. Кроме того, отсутствуют данные о медикаментозной терапии у операбельных пациентов с противопоказаниями к оперативному лечению по сопутствующей патологии или у тех, кто отказывается от операции. Для пациентов с ХТЭЛГ и тяжелыми гемодинамическими нарушениями, предложена нерегламентированная (off-label) комбинация препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, однако на сегодняшний день доступны только ограниченные проспективные данные [470].

Медикаментозная терапия не показана у выживших после острой ЛЭ симптомных пациентов с доку-

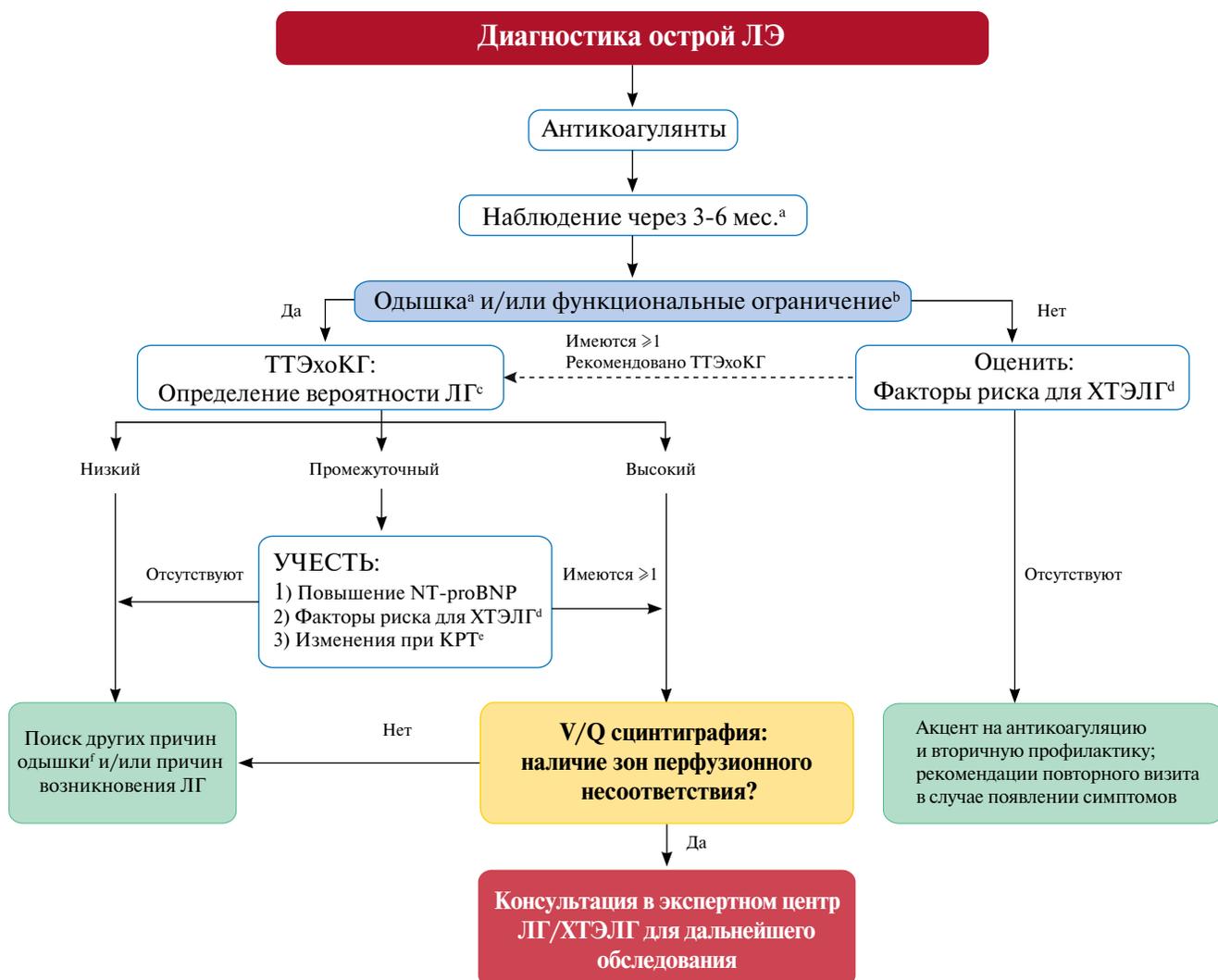


Рис. 8. Стратегия последующего наблюдения и диагностический алгоритм для выявления отдаленных последствий легочной эмболии.

Примечание: ^а — оценить наличие (или появление) и тяжесть одышки или функциональных ограничений, а также проверить возможные признаки рецидива ВТЭ, рака или кровотечений, как возможного осложнения терапии антикоагулянтами, ^б — Шкала Совета по медицинским исследованиям может использоваться для стандартизации оценки одышки [160]. В качестве альтернативы может быть определен функциональный класс по шкале Всемирной организации здравоохранения (Дополнительная таблица 16) [289], ^в — в соответствии с рекомендациями ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ (Дополнительные таблицы 17 и 18) [289], ^д — ФР и предрасполагающие условия для ХТЭЛГ перечислены в таблице 13, ^е — проведение КРТ, при наличии возможностей и ресурсов; к признакам патологии, среди прочего относятся, снижение максимальной аэробной производительности (пиковое потребление кислорода), уменьшение вентиляционного эквивалента по углекислому газу и снижение конечного давления углекислого газа, ^ж — учитывать КРТ в диагностическом алгоритме обследования.

Сокращения: ВТЭ — венозная тромбоземболия, КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия, V/Q — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид.

ментированными посттромботическими обструктивными нарушениями, и отсутствием ЛГ по данным катетеризации правых камер сердца в покое (хроническая тромбоземболическая болезнь).

10.3. Алгоритм наблюдения пациентов после тромбоземболии легочной артерии

На рисунке 8 предложен алгоритм наблюдения за выжившими пациентами с ЛЭ после выписки из больницы. Осмотр пациентов через 3-6 мес. после острого эпизода ЛЭ рекомендуется для оценки нали-

чия и степени выраженности одышки, переносимости физических нагрузок, а также для проверки возможных признаков рецидива ВТЭ, рака или осложнений антикоагулянтной терапии (кровотечений). Выраженности одышки может быть оценена по шкале Совета по медицинским исследованиям [160]; в качестве альтернативы можно также определить функциональный класс по шкале Всемирной организации здравоохранения (Дополнительная таблица 16) [289].

Пациентам с жалобами на постоянную одышку и плохую переносимость физических нагрузок, необ-

ходимо рекомендовать выполнение ТТЭхоКГ для оценки вероятности наличия ЛГ (хронической) и, следовательно, возможной ХТЭЛГ. Критерии диагностики и вероятность наличия ЛГ определены текущими рекомендациями ЕОК [289] и перечислены в Дополнительных таблицах 17 и 18. Пациентам с высокой ЭхоКГ вероятностью наличия ЛГ или с промежуточной вероятностью в сочетании с повышенными уровнями NT-proBNP или наличием ФР, предрасполагающими условиями для формирования ХТЭЛГ (перечислены в таблице 13), следует рекомендовать выполнение V/Q скintiграфии легких.

Если по данным V/Q скintiграфии обнаружены зоны V/Q несоответствия, таких пациентов рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ для дальнейшей обследования. С другой стороны, если по данным V/Q скintiграфии не выявлено патологии, и симптомы пациента остаются необъясненными, рекомендовано выполнение КРТ. Объективизируя снижение уровня максимальной аэробной нагрузки КРТ определяет необходимость дальнейших визитов и помогает выявить пациентов, которым показана дальнейшую реабилитацию, физические упражнения, или программы снижения веса [435, 436]. КРТ также может быть полезен пациентам с подозрением на ХТЭЛГ и сопутствующей патологией левых камер сердца и/или респираторных заболеваний; в таких случаях КРТ может помочь определить основной ограничивающий фактор и, таким образом, обозначить приоритеты для выработки дальнейшей тактики лечения [472].

Для пациентов, не жалующихся на одышку или снижение толерантности к физической нагрузке через 3–6 мес. наблюдения после эпизода острой ЛЭ, но имеющих ФР или предрасполагающими условиями для развития ХТЭЛГ (табл. 13), могут быть назначены дополнительные контрольные посещения, а также необходимо рекомендовать пациенту дополнительно проконсультироваться в случае возобновления симптоматики. Помимо этого, рекомендуется выполнение ТТЭхоКГ для оценки вероятной ЛГ (рис. 8).

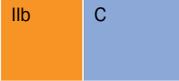
Помимо рекомендуемых скрининговых и диагностических мероприятий, необходимо разработать и внедрить интегрированную модель маршрутизации пациента после ЛЭ с учетом инфраструктуры и возможностей, предлагаемых системой здравоохранения каждой страны. Модель должна включать в себя средний медицинский персонал с соответствующей квалификацией, междисциплинарное взаимодействие врачей на каждом уровне оказания медицинской помощи, стандартизированные протоколы лечения, адаптированные к возможностям каждой больницы, и двунаправленного взаимодействия между врачами амбулаторного и стационарного звеньев. Такие модели способствуют обеспече-

нию плавного перехода пациента между госпитальным и амбулаторным звеньями; обеспечивают преемственность и легкий доступ к медицинской помощи наряду с информационной поддержкой и образованием; обеспечивают уважение к предпочтениям пациентов, а также их семей и социальной среды. Эффективность подобных моделей обеспечения медицинской помощью была показана на примерах модели медицинской помощи под руководством медсестры для последующего наблюдения пациентов после острого коронарного синдрома [473], в первичном звене оказания медицинской помощи для пациентов с хроническими заболеваниями [474] и общинах с инициативой самоуправления [475]. Опубликованные недавно результаты исследования, в котором изучалась помощь 42 пациентам, наблюдавшимся в амбулаторном отделении для пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ под руководством медсестры, также показали положительные результаты [476]. Во время последующих посещений пациентов медсестры с соответствующей квалификацией проверяли признаки и симптомы, указывающие на рецидив ВТЭ или развитие осложнений лечения, а также оценивали приверженность к лечению. Медсестры работают совместно с пациентами, используя поведенческий подход и мотивационное консультирование для определения и изменения модифицируемых ФР (отказ от курения, диета, физическая активность и физические упражнения). Кроме того, они развивают навыки самоконтроля, такие как использование компрессионных чулок, безопасное увеличение физической активности, повышение осведомленности о признаках рецидива или осложнениях.

10.4. Рекомендации по наблюдению после острого легочной эмболии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется плановая клиническая оценка ^c пациентов через 3–6 мес. после острой ТЭЛА [288, 352, 353, 437].	I	B
С целью обеспечения оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка модели маршрутизации пациента, с регламентацией участия специалистов стационара, среднего медицинского персонала, а также специалистов звена первичной медицинской помощи.	I	C
Симптомных пациентов после острой ТЭЛА с сохраняющимися через 3 мес. зонами V/Q несоответствия (по данным V/Q скintiграфии ^d), рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ с предварительно выполненными ЭхоКГ, анализом уровня натрийуретического пептида и/или КРТ [477].	I	C
Пациентам после ЛЭ с сохраняющимися/усилившимися одышкой/ограничением физической активности рекомендуется продолжить диагностический поиск ^e .	Ila	C

Бессимптомным пациентам с ФР ХТЭЛГ^f рекомендуется продолжить диагностический поиск^e [447-449, 478].



Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — для симптомов, предполагающих рецидив, кровотечение, злокачественное образование (имеющееся или впервые выявленное) — ограничение физических нагрузок и принятие решения о продлении лечения антикоагулянтами, ^d — в качестве альтернативы, можно использовать двухэнергетическую КТ при наличии специалистов и ресурсов, ^e — как предложено в алгоритме, показанном на рисунке 8, ^f — ФР и предрасполагающие условия для развития ХТЭЛГ перечислены в таблице 13.

Сокращения: КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, КТ — компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

11. Нетромботическая легочная эмболия

Этот раздел освящен в Дополнительных данных, доступных онлайн на веб-сайтах Европейского кардиологического журнала и ЕОК (www.escardio.org/guidelines).

12. Основные положения

Рабочая группа ЕОК выбрала 10 простых ключевых сообщений и правил для рекомендаций врачам по диагностике и ведению ЛЭ:

(1) У гемодинамически нестабильных пациентов необходимо выполнение ТТЭхоКГ “у кровати” пациента в качестве быстрого и немедленного этапа для дифференциальной диагностики подозреваемой ЛЭ высокого риска от других острых жизнеугрожающих состояний.

(2) При подозрении на острую ТЭЛА рекомендовано немедленная инициация антикоагулянтной терапии пока продолжается диагностика, при условии, что пациент не имеет абсолютных противопоказаний или продолжающегося кровотечения.

(3) Используйте рекомендуемые и проверенные диагностические алгоритмы для ЛЭ, включая стратификацию риска (до начала обследования) клинической вероятности ЛЭ и определения уровня D-димера. Это поможет избежать ненужных, дорогих и потенциально опасных диагностических методов, а также дополнительного воздействия ионизирующего излучения.

(4) При обнаружении на КТ-АПГ единичной субсегментарной ЛЭ рассмотрите возможность ложноположительного результата. Еще раз обсудите результаты с врачом-рентгенологом и/или привлечите специалистов для второго мнения, чтобы избежать ошибочного диагноза и безосновательного назначения потенциально вредной антикоагулянтной терапии.

(5) После подтверждения диагноза ЛЭ у гемодинамически стабильного пациента необходимо провести дальнейшую стратификацию риска, включающая оценку клинических данных, оценку размера и/или

функции ПЖ, а также лабораторных биомаркеров при необходимости. Эта информация поможет вам принять решение о необходимости реперфузионного лечения или мониторинга пациента с повышенным риском развития ЛЭ, а также даст возможность рассмотреть вариант ранней выписки и продолжения терапии антикоагулянтами на амбулаторном этапе у пациентов с низким риском.

(6) Как только вы диагностируете (или уверены в своих подозрениях) ЛЭ высокого риска, выберите наиболее оптимальный вариант реперфузии (системный тромболитический, хирургическая эмболоэктомия или транскатетерные методы лечения) с учетом ФР пациента, а также ресурсов и опыта, доступных в вашем лечебном учреждении. Для пациентов с ЛЭ промежуточного риска, реперфузия не является методом лечения первой линии, однако необходимо разработать стратегию ведения пациента с вашей командой на случай непредвиденного ухудшения состояния пациента.

(7) В случае отсутствия противопоказаний к использованию НОАК предпочтительна антикоагулянтная терапия препаратами этой группы по сравнению с “традиционным” сочетанием НМГ+АВК.

(8) Всегда помните, что, за исключением острой спровоцированной ЛЭ временным/ обратимым ФР, существует пожизненный риск рецидива ВТЭ после первого эпизода ЛЭ. Учитывая это, рекомендуется повторный осмотр пациента после первых 3-6 мес. антикоагуляции, оценкой преимуществ и рисков продолжения лечения, и дальнейшее принятие решение о необходимости продолжения и дозе антикоагулянтной терапии с учетом предпочтений пациента. Не забудьте рекомендовать регулярные повторные осмотры, например, с ежегодными интервалами.

(9) Если вы подозреваете ЛЭ у беременной пациентки, рассмотрите диагностические пути и алгоритмы, включая КТ-АПГ или V/Q сцинтиграфию легких, которые можно безопасно использовать во время беременности.

(10) После эпизода острой ЛЭ пациенты не должны быть потеряны для последующего наблюдения. Кроме обследования на предмет возможных признаков рецидива ВТЭ, рака или возможных осложнений антикоагулянтной терапии (кровотечения), спросите пациента о наличии постоянной одышки или ограничений при физической нагрузке. Если они имеются, проведите поэтапное диагностическое обследование, чтобы исключить ХТЭЛГ или хроническую тромбоэмболическую болезнь, а также для выявления/лечения сопутствующей патологии или “простой” декомпенсации. Использование визуализирующих методик не рекомендуется в рутинной практике у пациентов без клинической симптоматики, однако они могут быть рекомендованы пациентам с ФР развития ХТЭЛГ.

13. Пробелы доказательной базы

Диагностика

• Еще предстоит определить оптимальный метод для корректировки (в зависимости от возраста пациента и уровня стратифицированного риска ЛЭ) пороговых значений уровня D-димера, позволяющий исключить ЛЭ и, одновременно, снизить количество инструментальных лучевых исследований до необходимого минимума.

• До сих пор остаются спорными диагностическая ценность и клиническая значимость выявленных изолированных субсегментарных дефектов контрастного наполнения при проведении мультиспиральной КТ-АПГ.

• Отсутствуют надежные доказательные данные, позволяющие принять решения о том, следует ли начинать лечение антикоагулянтами при случайно выявленной ЛЭ или придерживаться стратегии “бдительного” ожидания.

• Необходимы дополнительные данные для оценки соотношения преимущество/риск выполнения КТ ангиографии у пациентов с болевым синдромом в груди нетравматического характера для исключения “триады” (ишемической болезни сердца, ЛЭ и расслоения аорты), прежде чем КТ ангиография будет рекомендована в рутинной практике для данной категории пациентов.

Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти

• Еще предстоит определить оптимальную наиболее клинически значимую комбинацию (и пороговые уровни) клинических и биохимических предикторов ранней смерти у пациентов с ЛЭ, особенно в отношении выявления возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ЛЭ промежуточного риска.

• Существует необходимость дальнейшего подтверждения проспективными когортными исследованиями важность оценки функции ПЖ в дополнении к клинической картине для того, чтобы стратифицировать пациента с острой симптоматической ЛЭ как низкого/промежуточного риска.

Лечение в остром периоде ЛЭ

• Клинические преимущества против рисков низкодозного тромболиза и катетерных реперфузионных методов у пациентов с ЛЭ высокого риска нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных РКИ.

• Место ЭКМО в ведении пациентов с острой ЛЭ высокого риска нуждается в обосновании дополнительными данными проспективных когортных исследований.

• До сих пор не определены антикоагулянтный препарат(ы) выбора и оптимальный режим у пациентов с почечной недостаточностью и СКФ <30 мл/мин.

• Нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных когортных исследованиях критерии отбора

пациентов для ранней выписки и амбулаторного лечения ЛЭ, и особенно, необходимость оценки состояния ПЖ с помощью методов визуализации и/или лабораторных маркеров как важных дополнений при стратификации рисков.

Постоянная терапия и профилактика рецидивов

• В современную эру НОАК нуждаются в пересмотре своей актуальности модели и шкалы, оценивающие риск рецидива ВТЭ, а также риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии.

• Эффективность длительного лечения с уменьшенной дозой апиксабана или ривароксабана, требует подтверждения у пациентов с высоким риском развития рецидива ЛЭ.

• Необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие эффективность и безопасность НОАК для лечения ЛЭ у больных раком.

• У пациентов с раком, режим и дозы антикоагулянтной терапии после первые 6 мес. должны быть уточнены и проверены в проспективных исследованиях.

• Требуется дальнейшего уточнения оптимальное время для прекращения лечения антикоагулянтами после эпизода острого ЛЭ у больных раком.

Беременность и ЛЭ

• Нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных адекватных когортных исследованиях алгоритмы диагностики ЛЭ при беременности с использованием современных методов радиологической визуализации и низких доз облучения.

• Остается дискуссионным вопрос об оптимальной дозе и режиме НМГ для лечения ЛЭ во время беременности.

• Не допустимо применение препаратов группы НОАК при беременности. Однако если препараты этой группы по какой-либо причине применялись во время беременности, несмотря на это предупреждение, любые возможные последствия для плода требуют регистрации, с целью обеспечения более точной информацией о рисках и осложнениях препаратов этой группы, а также для дальнейшего обучения врачей.

Долгосрочные последствия ЛЭ

• У пациентов с клинической симптоматикой и ограничением толерантности к физической нагрузке после перенесенной острой ЛЭ требует определения и проспективного подтверждения оптимальная стратегия последующего наблюдения, включая спектр необходимых диагностических тестов.

• Нуждаются в дальнейшей разработке и проверке в проспективных когортных исследованиях критерии риска развития ХТЭЛГ у пациентов после острого эпизода ЛЭ, не имеющих постоянной клинической симптоматики или снижения толерантности к физической нагрузке.

14. Основные идеи рекомендаций “Что делать и чего не делать”

Диагностика	Класс ^a
Рекомендуется выполнение ЭхоКГ (у постели пациента) или КТ-АПГ при подозрении на ЛЭ у пациентов высокого риска (при наличии и с учетом клинической ситуации).	I
При подозрении на ЛЭ высокого риска рекомендована немедленная инициация в/в антикоагулянтной терапии НФГ, с болюсной инъекцией с поправкой на вес.	I
У гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ЛЭ рекомендуется использовать валидные диагностические критерии.	I
Рекомендована инициация антикоагулянтной терапии до окончательной верификации диагноза у гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ЛЭ высокого или промежуточного риска.	I
Выбор методов диагностики должен основываться на основании стратификации риска и клинической картины.	I
Рекомендовано определение уровня D-димера в плазме крови (высокочувствительным методом) амбулаторным пациентам или пациентам отделения неотложной помощи с низким или промежуточным риском ЛЭ, а также тем, у которых вероятность ЛЭ незначительна.	I
Пациенту с низким или промежуточным риском, у которого диагноз ЛЭ не подтверждается или маловероятен при отсутствии патологии по КТ-АПГ, дальнейшее обследование не рекомендуется.	I
При отсутствии патологии по результатам V/Q скintiграфии легких диагноз ЛЭ исключается и дальнейшее обследование не рекомендуется.	I
У пациента с промежуточным или высоким риском диагноз ЛЭ подтверждается при выявлении на КТ-АПГ сегментарного или более проксимального дефекта наполнения.	I
У пациента с подозрением на ЛЭ диагноз ВТЭ подтверждается при выявлении проксимального ТГВ при КВЗУИ.	I
Не рекомендовано определение уровня D-димера у пациентов высокого риска в связи с тем, что на основании результата в пределах референтных значений невозможно достоверно исключить ЛЭ.	III
Не рекомендовано выполнение КТ-венографии в качестве дополнения к КТ-АПГ.	III
Не рекомендовано выполнение МРТ для исключения ЛЭ.	III
Оценка риска	
Для выявления лиц с высоким риском ранней смертности среди пациентов с подозрением или подтвержденной ЛЭ, стратификация риска проводится на основании оценки их гемодинамической нестабильности.	I
Гемодинамически стабильные пациенты стратифицируются как ЛЭ промежуточного или низкого риска.	I
Лечение в острый период	
Пациентам с ЛЭ высокого риска рекомендовано проведение системного тромболитика.	I
Пациентам с ЛЭ высокого риска с невозможностью проведения тромболитика рекомендовано выполнение хирургической легочной эмболэктомии.	I
При инициации парентеральной антикоагулянтной терапии у гемодинамически стабильного пациента препаратами выбора являются НМГ или фондапаринукс в сравнении с НФГ.	I
При инициации пероральной антикоагулянтной терапии у пациента с ЛЭ, которому могут быть назначены НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), предпочтение отдается НОАК.	I
При невозможности назначения НОАК необходимо назначить АВК под прикрытием парентеральной антикоагулянтной терапии до достижения значения МНО 2,5 (рекомендуемый диапазон 2,0-3,0).	I
Пациенту с ухудшением гемодинамики на фоне проводимой антикоагулянтной терапии рекомендуется проведение тромболитической терапии.	I
Не рекомендовано назначение НОАК пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или пациентам с антифосфолипидным синдромом.	III
Пациентам с ЛЭ промежуточного или низкого риска не рекомендовано проведение системного тромболитика в качестве основного лечения на регулярной основе.	III
Имплантация кава-фильтров только по строгим показаниям.	III
Постоянная терапия и профилактика рецидивов	
Всем пациентам с ЛЭ показана антикоагулянтная терапия в лечебных дозах в течение ≥ 3 мес.	I
Пациентам с впервые возникшей ЛЭ, как следствие основного преходящего/обратимого ФР, показано прекращение пероральной антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах через 3 мес.	I
Пациентам с рецидивирующими ВТЭ (минимум один предыдущий эпизод ЛЭ или ТГВ), не связанными с наличием основного временного/обратимого ФР, рекомендуется продолжать пероральное лечение антикоагулянтами в течение неопределенного времени.	I
Пациентам с антифосфолипидным синдромом рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия препаратами группы АВК.	I
Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, показана регулярная оценка печеночной и почечной функций, риска кровотечений, а также лекарственной переносимости и приверженности лечению.	I
ЛЭ при беременности	
При подозрении на ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде рекомендовано стандартное диагностическое обследование с использованием валидных методов.	I
Рекомендовано использование терапевтических фиксированных доз НМГ, рассчитанных на основании веса на начало беременности в качестве терапии ЛЭ у большинства гемодинамически стабильных беременных женщин.	I
Не рекомендовано применение спинальной/эпидуральной анестезии в течение 24 ч с момента введения последней дозы НМГ.	III
Не рекомендовано введение НМГ в течение 4 ч после удаления эпидурального катетера.	III
Не рекомендовано применения препаратов группы НОАК в период беременности или кормления грудью.	III

Тактика ведения пациентов после ЛЭ

Рекомендован осмотр пациентов через 3-6 мес. после острой ТЭЛА.

I

С целью обеспечения оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка модели маршрутизации пациента.

I

Симптомных пациентов после острой ТЭЛА, с сохраняющимися через 3 мес. зонами V/Q несоответствия (по данным V/Q скintiграфии), рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ с предварительно выполненными ЭхоКГ, анализом уровня натрийуретического пептида и/или КРТ.

I

Примечание:^a — класс рекомендаций.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, в/в — внутривенное введение, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, МНО — международный нормализованный коэффициент, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

15. Дополнительные данные

Дополнительные данные с таблицами к полному тексту, а также раздел 11, посвященный нетромботической ЛЭ доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines.

16. Приложение

Авторы/Члены Рабочей группы: **Cecilia Becattini**, Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; **Héctor Bueno**, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain; and Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre & i+12 Research Institute, Madrid, Spain; **CIBERCV**, Madrid, Spain; **Geert-Jan Geersing**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Veli-Pekka Harjola**, Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; **Menno V. Huisman**, Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Marc Humbert**, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France; **Catriona Sian Jennings**, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, London, United Kingdom; **David Jiménez**, Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital and Alcalá University, IRYCIS, Madrid, Spain; **Nils Kucher**, Angiology, University Hospital, Zurich, Switzerland; **Irene Marthe Lang**, Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; **Mareike Lankeit**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow Klinikum, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany; and Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; Clinic of Cardiology and Pneumology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany; **Roberto Lorusso**, Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart and Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre (MUMC), Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM),

Maastricht, Netherlands; **Lucia Mazzolai**, Department of Angiology, CHUV, Lausanne, Switzerland; **Nicolas Meneveau**, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot and EA3920, University of Franche-Comté, Besançon, France; **Fionnuala Ní Áinle**, Haematology, Rotunda and Mater University Hospitals, Dublin, University College Dublin, Dublin, Ireland; **Paolo Prandoni**, Arianna Foundation on Anticoagulation, Bologna, Italy; **Piotr Pruszczyk**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; **Marc Righini**, Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; **Adam Torbicki**, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, ECZ-Otwork, Poland; **Eric Van Belle**, Cardiology, Institut Coeur Poumon CHU de Lille and INSERM U1011 Lille, Lille, France; **José Luis Zamorano**, Cardiology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Комитет ESC по практическим рекомендациям: Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национальные кардиологические сообщества ESC, принимавшие активное участие по созданию Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2019. **Algeria:** Algerian Society of

Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Oleg Polonetsky; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Martin Hutyra; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Søren Mellekjær; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mansour Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Julia Reinmets; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **France:** French Society of Cardiology, Denis Angoulvant; **Germany:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Endre Zima; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Dario Vizza; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Robert Xuereb; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Nadejda Diaconu; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Ilyasse Asfalou; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Sigrun Halvorsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Bożena Sobkowicz; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Slobodan Obradovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Peter Radsel; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibanez; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Drahomir Aujesky; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте EOK www.escardio.org/guidelines.