

ГЛАВА 3. КОАГУЛОПАТИИ

CHAPTER 3. COAGULOPATHIES

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-7-6-2024-3-442-508>

3.1. Тромбоэмболия легочной артерии

В.Н. Золкин, П.А. Толстов

3.1. Pulmonary embolism

Vladimir N. Zolkin, Pavel A. Tolstov

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острое заболевание сердечно-сосудистой системы, возникающее при внезапной закупорке просвета легочной артерии (ЛА) и ее ветвей тромботическими эмболами и характеризующееся рядом патофизиологических реакций, выраженность и исход которых зависит от степени нарушения легочного кровообращения, компенсаторных возможностей правого желудочка (ПЖ) и тяжести сопутствующей патологии. В связи с тем, что источником и причиной развития ТЭЛА в большинстве случаев является тромбоз вен большого круга кровообращения, последнее время в литературе эти состояния описываются общим термином – «венозные тромбоэмболические осложнения» (ВТЭО), под которым объединяют тромбоз вен большого круга кровообращения и как его следствие – ТЭЛА. В настоящее время, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ВТЭО, многие аспекты и представления об этой патологии остаются до конца не ясными.

Существуют достаточно много причин, по которым проблема ВТЭО вызывает активные дискуссии, прежде всего это вопросы патогенеза, тактические и диагностические подходы к лечению данного заболевания. ВТЭО – потенциально смертельная патология [1, 2]. Зачастую она возникает исподволь, на фоне других патологических состояний и проявляется неспецифической симптоматикой. Несмотря на широкий спектр диагностических возможностей для ее выявления, последние имеют серьезные технические ограничения и недостаточно информативны.

Оценки распространения венозного тромбоза в популяции довольно значительно варьируются, однако достоверно известно, что в США ежегодно регистрируют по меньшей мере 5 млн случаев острого венозного тромбоза [1], а частота случаев венозной тромбоэмболии составляет ~ 70 : 100 тыс. населения

в год [3, 4], причем в год госпитализируют ~ 200 тыс. пациентов с верифицированным диагнозом ВТЭО [5]. В последних эпидемиологических исследованиях ежегодная заболеваемость варьируется в пределах 39–115 : 100 тыс. населения для ТЭЛА и 53–162 : 100 тыс. населения для тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Отмечено заметное снижение частоты возникновения смертельной ТЭЛА за последние десятилетия [11–14].

Основываясь на данных патологоанатомических исследований, можно сделать вывод, что ВТЭО является истинной причиной смерти как минимум в 3 раза чаще по сравнению со статистикой госпитальной летальности от ТЭЛА; это связано с тем, что у большинства умерших от ТЭЛА заболевание не было диагностировано при жизни [6–9]. Известно, что > 10% пациентов с ВТЭО погибают от данного заболевания, причем обычно это не связано с ошибками, допущенными в лечении. За исключением пациентов, изначально имеющих гемодинамические нарушения, у которых смертность варьируется в пределах 20–30%, в остальных случаях, когда диагноз ВТЭО установлен своевременно и начато необходимое лечение, частота рецидива эмболии и летальный исход достаточно редки [10]. Необходимо отметить, что большинство смертельных исходов связано с нарушениями и ошибками в профилактике ВТЭО у пациентов групп риска и неэффективной диагностикой [11, 12]. Внедрение и широкое использование более эффективных методов лечения, инвазивных вмешательств и возможно, более тщательное соблюдение рекомендаций [15, 16], скорее всего, оказало значительное положительное влияние на результаты лечения пациентов с ТЭЛА [13]. Несмотря на это, высокий уровень смертности от ТЭЛА остается серьезной проблемой здравоохранения, особенно с учетом постепенного старения населения [15, 16].

Указанные выше трудности, противоречия и дискуссии вокруг данной патологии говорят о том, что ВТЭО – это не прерогатива какой-либо одной узкой медицинской специальности, а проблема, вовлекающая широкий круг специалистов: в первую очередь, пульмонологов, кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, гематологов, а также представителей всего спектра хирургических специальностей, акушеров-гинекологов, неврологов, терапевтов и др. Это связано с тем, что ВТЭО может возникнуть как осложнение при лечении обширного спектра заболеваний, а подходы к профилактике этой патологии имеют как общие принципы, так и особенности, связанные с каждым конкретным случаем.

Патогенез

Факторы риска

Основу патогенеза венозного тромбоза составляют стаз венозной крови, нарушения в системе свертывания и повреждение сосудистой стенки, что было определено знаменитым немецким ученым *Рудольфом Вирховом (Rudolf Virchow)* еще в 1856 г. Впоследствии решающая роль этих факторов была доказана многочисленными клиническими и экспериментальными работами как в нашей стране, так и за рубежом.

На современном этапе в связи с развитием биохимии, молекулярной биологии, генетики и других научно-прикладных дисциплин появились новые данные о механизмах тромбообразования. В случаях возникновения ВТЭО были выявлены нарушения в системах коагуляции и фибринолиза, включающие изолированный дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S и плазминогена, наличие волчаночного антикоагулянта, а также подтверждена связь этих нарушений с развитием как первичной, так и повторной ВТЭО (табл. 1) [17, 18]. Кроме того, выявлены и менее серьезные наследственные нарушения, при которых баланс гемостаза «мягко» смещается в сторону тромбоза. Однако в силу незначительного влияния на риск рецидива тромбообразования у больных данной категории не вносить изменения в стратегию лечения, в отличие от пациентов с более серьезными нарушениями [19].

Среди наследственных тромбофилий наиболее часто встречается лейденовская мутация фактора свертывания крови V, описанная *B. Dahlback* в 1993 г. Это точечная мутация, которая приводит к замене аденина на гуанин в одном из локусов гена фактора свертывания V, в результате которой снижается чувствительность к эндогенному антикоагулянту – активированному протеину С. Носителями данной мутации по гетерозиготному типу являются ~ 5% белого населения Европы и Северной Америки, более низкая частота – у представителей коренного населения Америки, Африки и Азии [20, 21]. Проведены исследования, показавшие, что лейденовская мутация определяется у 10–20% пациентов

Таблица 1. Факторы риска развития тромбоза и ТЭЛА (по Rogers M.A. et al., 2012 [17]; Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. [18])

Факторы высокого риска (ОШ >10)
Перелом нижних конечностей Госпитализация по причине СН или фибрилляции / трепетания предсердий (в течение предыдущих 3 мес.) Протезирование тазобедренных или коленных суставов Обширная травма Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3 мес.) Ранее перенесенные ВТЭО Повреждение спинного мозга
Факторы умеренного риска (ОШ – 2–9)
Артроскопические операции на коленных суставах Аутоиммунные заболевания Переливание крови Наличие центрального венозного катетера Периферические венозные катетеры и внутривенные инъекции / инфузии Химиотерапия Застойная СН или дыхательная недостаточность Стимуляторы эритропоэза Гормональная заместительная терапия (зависит от состава препарата) Экстракорпоральное оплодотворение Прием комбинированных оральных контрацептивов Послеродовой период Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыводящих путей и ВИЧ) Воспалительные заболевания кишечника Рак (риск выше при наличии метастазов) Инсульт Тромбофлебит Тромбофилия
Факторы низкого риска (ОШ < 2)
Постельный режим > 3 дней Сахарный диабет Артериальная гипертензия Длительное нахождение в сидячем положении (например, длительные авиаперелеты или поездки на машине) Старшая возрастная группа Лапароскопические операции (например, холецистэктомия) Ожирение Беременность Варикозная болезнь

Примечания: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ОШ – отношение шансов; СН – сердечная недостаточность, ФР – факторы риска.

с ВТЭО [22], при этом гетерозиготные носители имеют 5–10-кратный, а гомозиготные – 80-кратный риск развития тромбоза [23, 24]. Также выявлена роль мутации Лейдена при беременности и в послеродовом периоде, а также у женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [25, 26]. Среди женщин, у которых имеются оба фактора риска (прием КОК и мутация Лейдена), риск развития тромбоза в 30 раз выше по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими КОК [27]. Мутация в гене протромбина (*G20210A*) была описана в 1996 г. и встречается у 2–4% популяции [28]. Она приводит к увеличению уровня

протромбина в крови, что в свою очередь в 3–4 раза повышает риск ТГВ [29].

Гипергомоцистеинемия также является фактором риска ВТЭО. Она связана с генетическими отклонениями, дефицитом витаминов В6, В12 и/или фолиевой кислоты, а также может быть обусловлена другими патологическими процессами (почечной недостаточностью, гипертиреозом, болезнями кишечника воспалительного характера) или комбинацией вышеперечисленных факторов. В настоящее время, несмотря на доказанную связь между наличием гипергомоцистеинемией и частотой развития ВТЭО, остаются разногласия относительно степени влияния данного фактора [30, 31]. Выявлено, что независимыми факторами риска развития ВТЭО являются различные виды наследственной тромбофилии, причем риск значительно повышается при наличии у пациента 2 (и тем более 3) факторов одновременно, по сравнению с носительством только одного из них [32, 33].

На современном этапе в связи с выявлением и продолжением поиска новых факторов риска ВТЭО, обсуждается необходимость скрининга для выявления тромбофилии, однако общего мнения по этому вопросу пока не выработано. Например, несмотря на значительную распространенность мутации Лейдена в общей популяции, скрининговое обследование по этой мутации не рекомендуется, поскольку у большинства таких пациентов в течение жизни ВТЭО не произойдет, а отсутствие данных мутаций не влияет на необходимость применения профилактического лечения у пациентов с клиническими факторами риска развития ВТЭО. Кроме того, нет доказательств, что длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с ВТЭО на фоне лейденской мутации или мутации гена протромбина *G20210A* предпочтительнее, чем у пациентов с ВТЭО без данных отклонений [34, 35]. Доказано, что больные со спонтанными (неспровоцированными) ВТЭО, у которых выявлены оба фактора риска – мутации гена фактора свертывания V и гена протромбина *G20210A*, имеют больший риск рецидива ВТЭО, по сравнению с пациентами без этих факторов риска. Однако несмотря на полученные результаты, в проведенном исследовании до конца не установлено соотношение между риском и пользой длительной антикоагулянтной терапии у таких пациентов [37].

В группах пациентов с рецидивирующими эпизодами ВТЭО, семейным анамнезом тромбоэмболии, развитием ВТЭО в молодом возрасте, тромбозами, связанными с беременностью или применением эстрогенов / КОК, а также при развитии спонтанного (неспровоцированного) тромбоза или образования тромба в нетипичном месте (например, при тромбозе мезентериальных вен) представляется полезным проведение скрининга на наследственную тромбофилию [36, 38, 39]. Скрининг на наличие наследственной тромбофилии перед началом приема КОК остается предметом дискуссий, поскольку, несмотря на повы-

шение относительного риска возникновения ВТЭО в ~ 4 раза при использовании таких препаратов, абсолютный риск возрастает незначительно [40, 41]. То же касается и беременности, при которой в присутствии лейденской мутации или мутации гена протромбина увеличивается относительный риск и лишь незначительно повышается абсолютный риск развития ВТЭО [42].

Состояния, связанные с застоем венозной крови и/или повреждением венозной стенки, служат основой для тромбоэмболических событий у большинства больных даже в отсутствие генетической предрасположенности [21]. Следует отметить, что риск ВТЭО у пациентов, находящихся на госпитальном лечении, сопоставим с таковым у лиц, подвергшихся хирургическим вмешательствам и госпитализированных с широким кругом заболеваний нехирургического профиля [43, 44].

К важнейшим факторам риска ВТЭО относятся: переломы костей таза и нижних конечностей; хирургические вмешательства на бедренной кости и коленном суставе; перенесенные ВТЭО в анамнезе; острое нарушение мозгового кровообращения или спинальная травма с парализацией; открытая простатэктомия и абдоминальная и тазовая хирургия при онкологических заболеваниях. К другим значимым факторам риска относятся: длительная общая анестезия; пожилой возраст; выраженная кардиальная патология; беременность и ранний послеродовый период; применение эстрогеносодержащих гормональных препаратов; онкологические заболевания; нефротический синдром; наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител; длительная иммобилизация [45, 46]. Длительные авиаперелеты («синдром эконом-класса»), поездки на автомобиле, так же как и воспалительные заболевания кишечника, относятся к незначительным факторам риска ВТЭО [47–49]. Важно понимать, что в каждом конкретном случае могут присутствовать и повышать риск ВТЭО сразу несколько различных факторов. Например, при отсутствии профилактических мероприятий риск тромбоэмболии у практически здорового 45-летнего пациента, которому была выполнена плановая холецистэктомия, значительно ниже, чем у 75-летнего пациента, подвергшегося такой же операции и имеющего ВТЭО в анамнезе. При том же условии у больного с переломом шейки бедра, которому провели реконструкцию тазобедренного сустава, риск тромбоза глубоких вен составляет 60–70%, а фатальной ТЭЛА – 2–4%.

Необходимо помнить, что источником ТЭЛА может служить острый тромбоз подмышечной или подключичной вен, возникший вследствие как длительной катетеризации, так и компрессии (опухоль, добавочное шейное ребро), и эндокардит трехстворчатого клапана.

Вышеизложенные факты и соображения указывают на необходимость определять степень риска возникновения и рецидива ВТЭО у каждого кон-

кретного пациента и уже исходя из этого проводить профилактическое лечение нужной интенсивности и длительности.

Естественное течение тромбоза глубоких вен

Несомненно, что основным источником ТЭЛА являются венозные тромбы из системы нижней поллой вены (НПВ). Известно, что их возникновение происходит на венозном клапане, где существуют завихрения потока крови, либо в месте повреждения интимы венозного сосуда [50]. Первичная агрегация тромбоцитов, высвобождение медиаторов, активация системы факторов свертывания приводит к образованию тромба, состоящего из фибрина и эритроцитов. Вместе с процессом развития тромба постепенно увеличивается фибринолитическая активность плазмы. Таким образом, образование тромба является динамическим процессом, который может привести к следующим исходам:

- лизису тромба с полным анатомическим и функциональным восстановлением венозного сосуда;
- частичному растворению тромба, что вызывает разной степени повреждение клапанного аппарата, сужения просвета сосуда с нарушением венозного кровотока;
- проксимальному распространению тромба с возможным развитием тромбоэмболии.

У $> 1/2$ пациентов, перенесших венозный тромбоз, отмечается повреждение стенки вены в виде ее утолщения и фиброза [51]. Если венозный кровоток в пораженном сосуде затруднен (разрушение клапанного аппарата, стеноз или окклюзия просвета), начинает развиваться коллатеральное кровообращение.

В проведенных клинических и патологоанатомических исследованиях было установлено, что источником по крайней мере 90% случаев ТЭЛА, проявившихся клинически, являются ТГВ [52]. Также выявлено, что минимум $1/3$ ТГВ осложняются асимптомной или симптомной ТЭЛА [53]. Кроме того, существуют и другие источники венозной тромбоэмболии. Например, тромбоз подмышечной и подключичной вены может возникать у пациентов с *outlet syndrome* (синдромом выхода из грудной клетки) или у пациентов с длительной катетеризацией центральной вены, а также при наличии установленных электрокардиостимуляторов [51]. Растущая частота использования центральных венозных катетеров, имплантированных электрокардиостимуляторов повлекла за собой увеличение случаев тромбоза глубоких вен верхних конечностей [55, 56]. Тромбы могут также формироваться в правых отделах сердца или в ЛА при состояниях, вызывающих их расширение, что может приводить к последующей эмболии ветвей ЛА.

Установлено, что вероятность ТЭЛА зависит от расположения тромбов в венах нижних конечностей. Хотя большинство тромбозов возникает в венах голени, было наглядно продемонстрировано, что при ограничении распространения тромбоза этой зоной ТЭЛА формируется достаточно редко [54].

Опасность в том, что при отсутствии адекватного лечения 15–25% изолированных тромбозов вен голени прогрессируют, вовлекая проксимальные отделы венозного русла вплоть до илеокавального сегмента [53]. Такое проксимальное распространение тромба увеличивает риск тромбоэмболии на $\sim 50\%$ [57] и дает частоту развития ТЭЛА среди пациентов с первичной локализацией тромбоза в венах голени ~ 1 на 8 случаев [58].

Таким образом, полученные данные о естественном течении ТГВ имеют большое значение как в диагностике, так и в лечении. Во-первых, вследствие того, что источником подавляющего большинства эпизодов ТЭЛА являются глубокие вены нижних конечностей, диагностические мероприятия должны быть направлены главным образом на выявление ТГВ именно в нижних конечностях. Во-вторых, методы диагностики должны позволять выявлять тромбоз на разных уровнях нижних конечностей (вены голени, бедра, илеокавальный сегмент). В-третьих, несмотря на то, что ТГВ голени редко вызывает ТЭЛА, некорректно относить это состояние к мало-значимым в клиническом отношении: такого рода тромбозы могут распространяться в проксимальном направлении и имеют склонность к рецидиву, хотя и в несколько меньшей степени, чем более проксимальные [59, 60].

В некоторых случаях тромбоз проксимального венозного сегмента нижних конечностей может возникать в них первично. Это происходит при переломах, реконструктивных операциях на суставах нижних конечностей, хирургии органов таза и тяжелых травмах паховой и тазовой области. Например, в связи с анатомическими особенностями достаточно сложным для диагностики представляется тромбоз в системе глубокой бедренной вены, который может быть спровоцирован переломом бедренной кости, что требует достаточного опыта врача ультразвуковой (УЗ) диагностики и особого внимания к этой области.

В процессе тромбообразования при определенных условиях может произойти частичный или полный отрыв тромба и превращение его в тромбоэмбол с последующей миграцией в ЛА. Наибольший риск развития ТЭЛА имеет место на ранних стадиях развития тромба, до начала активного фибринолиза или организации тромба.

Отдаленный прогноз течения венозного тромбоза зависит в основном от выраженности венозной обструкции и повреждения клапанного аппарата вены. При тяжелой обструкции и выраженном повреждении клапанного аппарата повышаются риск рецидива ТГВ и степень выраженности посттромботической болезни [60].

Естественное течение тромбоэмболии легочной артерии

ТЭЛА вызывает нарушение газообмена и другие патологические нарушения функции легких. Известно большое количество экспериментальных работ,

в которых описаны патофизиологические процессы в легких при развитии ТЭЛА. В момент эмболии происходят остановка или ослабление кровотока по пораженным ветвям ЛА и изменение кровотока в свободном от эмболов артериальном русле, что ведет к изменению вентиляционно-перфузионного отношения (ВПО) в легких [61, 62]. В областях легких, перфузируемых артериями, подвергшимися эмболии, формируется т. н. мертвое альвеолярное пространство, а также развивается бронхоспазм как следствие альвеолярной гипоксии. В результате возникает гипервентиляция, механизм развития которой остается до конца не ясным.

Одним из главных признаков нарушения газообмена при ТЭЛА является гипоксемия, возникающая из-за нарушения ВПО и шунтирования крови, насыщенной углекислым газом, в артерии большого круга кровообращения. Прогрессирование артериальной гипоксемии отмечается при остром увеличении постнагрузки правого ПЖ, уменьшения сердечного выброса (СВ) и снижении насыщения кислородом венозной крови [63]. Также гипоксемия усиливается при появлении шунтирования крови справа налево у пациентов с массивной ТЭЛА, которое осуществляется на уровне внутрилегочного или внутрисердечного кровообращения [64]. При эмболии, приводящей к значительному увеличению давления в ЛА, начинает повышаться перфузия крови по плохо вентилируемым или невентилируемым отделам легких. Кроме того, значительное повышение давления в правых отделах сердца может привести к внутрисердечному шунтированию крови через овальное окно. Другой механизм развития гипоксемии связан с потерей сурфактанта, которая начинает развиваться через ~ 24 ч после полной окклюзии ЛА и прекращения кровотока. За это время или несколько позже сурфактант начинает разрушаться в измененных альвеолярных зонах из-за развития отека и ателектаза. При разрешении тромбоза и возобновлении перфузии в этих областях гипоксемия также разрешается.

Инфаркт легкого — достаточно редкое проявление ТЭЛА. Невысокая частота инфаркта легкого объясняется тем, что паренхима легкого имеет 3 возможных источника снабжения кислородом: ЛА, бронхиальные артерии и контактное насыщение из воздуха [65]. У пациентов без сопутствующей сердечно-легочной патологии большие инфаркты (видимые на рентгенограмме легких) встречаются редко [66, 67]. Однако при аутопсии достаточно часто выявляются небольшие инфаркты в бассейнах мелких ветвей ЛА [68, 69]. Кроме того, инфаркт легкого развивается у 20–33% пациентов с выраженной сердечной или легочной патологией, которая компрометирует бронхиальное кровообращение или проходимость дыхательных путей. У пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью (ЛЖСН) инфаркт легкого может развиваться в результате повышения венозного давления в малом круге

кровообращения, что приводит к нарушению бронхиальной проходимости [70].

Нарушения сердечной функции и изменения гемодинамики в результате ТЭЛА связаны с тем, насколько уменьшилась площадь поперечного сечения сосудистого русла легких, а также с начальным состоянием сердечно-легочной системы и вазоконстрикцией, опосредованной гипоксическим и нейрогуморальным влиянием [71–76]. Механическая обструкция ЛА тромбом и выделение вазоактивных веществ, таких как эндотелин, серотонин и тромбоксан А₂, являются основными причинами, в силу которых увеличивается артериальное сопротивление в легочном русле [77, 78]. Следует отметить, что правые отделы сердца обладают слабыми компенсаторными резервами в условиях резкого повышения давления в ЛА при массивной ТЭЛА. В то же время при обструкции < 20% легочного русла у пациентов без сопутствующих сердечно-легочных заболеваний включается ряд компенсаторных реакций, которые минимизируют неблагоприятные гемодинамические последствия. Легочные сосуды растягиваются, улучшается их кровенаполнение, в результате нормализуется периферическое сопротивление и снижается давление в ЛА, также отмечается компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) для поддержания адекватного СВ. При увеличении степени обструкции легочного сосудистого русла до 30–40%, выявляется повышение давления в ЛА и правых отделах сердца, включается механизм Франка—Старлинга, вызывая усиление сокращений ПЖ и повышение СВ. При степени обструкции легочного русла в 50–60% компенсаторные механизмы быстро истощаются и давление в ЛА резко повышается. Когда степень обструкции легочного русла превышает эти значения, расширяются правые камеры сердца, увеличивается напряжение стенок ПЖ, развивается ишемия миокарда, СВ падает и возникает системная гипотензия. Гипотензия усугубляет ситуацию путем снижения коронарного перфузионного давления в напряженной стенке ПЖ, что может привести к его острой ишемии [79]. Выявлено, что связь между степенью обструкции легочного русла и периферическим сосудистым сопротивлением имеет гиперболическую зависимость: периферическое сопротивление увеличивается в меньшей степени при повышении степени обструкции сосудистого русла, так как отмечаются компенсаторное растяжение непораженных артерий и вовлечение в кровоток резервных сосудов. При исчерпании компенсаторных возможностей резко повышается периферическое сосудистое сопротивление [80].

Нарушения гемодинамики при ТЭЛА могут заметно различаться у пациентов с сопутствующей сердечно-легочной патологией и без таковой. У последних имеется явная взаимосвязь между подъемом давления в ЛА и степенью обструкции легочного русла, тогда как у больных с выраженной сердечной

и легочной патологией давление в ЛА не всегда соответствует тяжести ТЭЛА. В результате тяжелая ЛГ может развиваться в ответ на сравнительно небольшое уменьшение объема легочного русла вследствие ТЭЛА. Например, у пациентов с предшествующей гипертрофией ПЖ (в т. ч. при хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ), ЛЖСН, патологии клапанного аппарата сердца, наличии внутрисердечного шунтирования) показатели давления в ЛА могут быть высокими и при небольшой ТЭЛА.

После развития ТЭЛА с тромбоемболами в ЛА происходят процессы, сходные с теми, что были описаны ранее для венозных тромбов: происходит частичная или полная резорбция тромбов вследствие фибринолиза, а также организация с последующей реканализацией. Как правило, процесс разрешения ТЭЛА максимально активен в 1-ю нед., постепенно замедляется в следующие 4–8 нед., а затем проходит крайне медленно [81–86]. Термин «разрешение» используется здесь, поскольку обычно невозможно окончательно судить о том, в какой степени лизис (по сравнению с организацией и реканализацией) участвовал в разрешении тромбоемболии. Наиболее часто данные о разрешении ТЭЛА получают, опираясь на перфузионную сцинтиграфию легких, а не на ангиографические данные, соответственно проходимость ЛА оценивается по косвенным признакам. Тем не менее эти данные позволяют предположить, что после перенесенной ТЭЛА остаются анатомические дефекты, а полное восстановление легочного кровотока является скорее исключением, чем правилом [81–86]. Период гемодинамического восстановления, в течение которого стабилизируется давление в ЛА, составляет ~ 6 нед. [87]. У ~ 1/3 пациентов, перенесших ТЭЛА, имеются остаточные нарушения перфузии, приводящие к ряду симптомов, включающих одышку, низкую толерантность к физической нагрузке и сохранение повышенного давления в ЛА [88]. Тем не менее остаточная обструкция легочного русла, достаточная для того, чтобы вызвать клинически значимую легочную гипертензию (ЛГ), встречается редко. Клиническое течение заболевания и лечение этой небольшой группы пациентов будут описаны ниже.

Клиническая картина

Характерными клиническими признаками ТГВ являются: отек конечности; боль, часто распирающего характера; цианоз в связи с расширением подкожной венозной сети. Классическими признаны следующие клинические симптомы: Мозеса – появление или усиление боли при сдавливании голени в передне-заднем направлении, Хоманса – усиление боли при тыльном сгибании стопы.

В нескольких исследованиях выявлено, что клинические методы диагностики при острых венозных тромбозах имеют достаточно низкую информативность [89–92]. У пациентов с клиническими при-

знаками и симптомами, характерными для венозного тромбоза, в 60–80% он не был выявлен после проведения объективных методов обследования. Кроме того, вызывает беспокойство тот факт, что в некоторых случаях с диагностированным ТГВ не имели явных клинических симптомов, характерных для данного заболевания. Для того чтобы определять степень риска наличия тромбоза при отсутствии возможности выполнить инструментальную диагностику были разработаны алгоритмы, включающие клинические факторы риска и симптоматику [93–94]. Достаточно широк спектр патологических состояний, с которыми следует дифференцировать ТГВ: это артриты, травмы мышц и сухожилий, нейропатия, лимфедема, разрыв кисты Бейкера, хроническая артериальная и венозная недостаточность, тромбофлебит подкожных вен.

Диагноз ТЭЛА не может быть установлен или снят только на основании клинической картины [95, 96]. Однако выявление клинических признаков и симптомов, связанных с развитием ТЭЛА необходимо для выбора правильного алгоритма дальнейшей диагностики этого грозного заболевания. Выделяют 3 основных клинических синдрома ТЭЛА [95–97]:

- 1) изолированную одышку;
- 2) боли в грудной клетке и/или кровохарканье;
- 3) циркуляторный коллапс.

Наиболее частый симптом ТЭЛА – внезапная одышка, которая выявляется у большинства больных с ТЭЛА [98–100]. Однако необходимо отметить, что в исследовании PROPED (*Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis* – Проспективное исследование диагностики ТЭЛА), проведенном в 1990 г., одышка отсутствовала у 27% пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА [101]. Боли в грудной клетке встречаются несколько реже – в 66% случаев, кровохарканье – у 15%, а циркуляторный коллапс – у 10% больных. Кашель развивается у < 50% пациентов, отек нижних конечностей – у 28%, боль в ноге – у 26% лиц с ТЭЛА. У больных с массивной ТЭЛА часто возникает коллапс с потерей сознания, имеют место чувство безнадежности и страх смерти. Массивная ТЭЛА также может проявляться болями по типу стенокардии вследствие ишемии ПЖ.

При физикальном обследовании пациентов с ТЭЛА наиболее часто выявляются: одышка (частота дыхательных движения (ЧДД) > 20 мин⁻¹) – у 70% больных, хрипы в легких (55%), тахикардия (30%), усиление 2-го тона в проекции клапана легочного ствола (23%). После ТЭЛА часто развивается гипертермия, однако температура редко превышает 38,3 °С. Кровохарканье, отмечаемое при ТЭЛА, обычно незначительной интенсивности, однако может сохраняться в течение нескольких дней.

Очевидно, что все эти симптомы – неспецифические. В исследовании PROPED не были установлены достоверные различия симптоматики среди пациентов с подтвержденным инструментально и неподтвержденным диагнозом ТЭЛА (положительными

и отрицательными ангиограммами) [101]. Также в части изложения признаков только присутствие хрипов, тон S4 и усиление легочного компонента в S2 позволило дифференцировать больных с положительными и отрицательными ангиограммами [102]. Кроме того, у лиц с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями симптомы и признаки ТЭЛА часто могут быть замаскированы проявлениями сопутствующей патологии [103].

Необходимо помнить, что симптомы ТЭЛА, описанные в клинических исследованиях, выявляются далеко не всегда: ~ 40% больных с подтвержденной ТЭЛА не имели отчетливой клинической симптоматики заболевания [103]. Несомненно, что частота и выраженность симптомов ТЭЛА зависит от степени эмболической окклюзии и исходного состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма человека. При отсутствии значимой сопутствующей патологии небольшой и средний объем тромбоемболической окклюзии легочного артериального русла обуславливает невыраженную симптоматику или даже бессимптомное течение, тогда как у пациентов с выраженной исходной сердечной и легочной патологией симптомы ТЭЛА выражены сильнее [104].

В связи с отсутствием специфической и патогномичной симптоматики ТЭЛА, зачастую протекающей под маской обострения других хронических заболеваний, дифференциальная диагностика достаточно сложна, особенно при наличии сопутствующей сердечной или легочной патологии. Так, например,

непросто отличить ТЭЛА от проявлений застойной сердечной недостаточности, обострения хронических легочных заболеваний, послеоперационных ателектазов. При наличии гипертермии, одышки и рентгенологических изменений, ТЭЛА можно спутать с бактериальной пневмонией. Наличие гипертермии и лейкоцитоза (редко > 15 тыс. в мкл) — не частое, но описанное проявление ВТЭО [104, 105].

Таким образом, несмотря на всю важность оценки клинической симптоматики в установлении первичного диагноза, последняя зачастую является стертой. Поэтому все сомнительные случаи требуют инструментальной диагностики, снижающей вероятность пропустить данное жизнеугрожающее состояние.

Диагностика венозного тромбоза

Современный подход к диагностике ВТЭО должен опираться на факт, не вызывающий сомнения: венозный тромбоз и ТЭЛА — это проявления одного и того же заболевания. Венозный тромбоз является источником ТЭЛА, а ТЭЛА представляет собой осложнение венозного тромбоза.

Рентгенконтрастная флебография

«Золотым стандартом» в диагностике тромбоза илеокавального сегмента на протяжении многих лет остается рентгенконтрастная флебография (рис. 1). И хотя в исследовательских целях этот метод активно применяется, в настоящее время он достаточно редко используется в рутинной клинической практике. Фле-

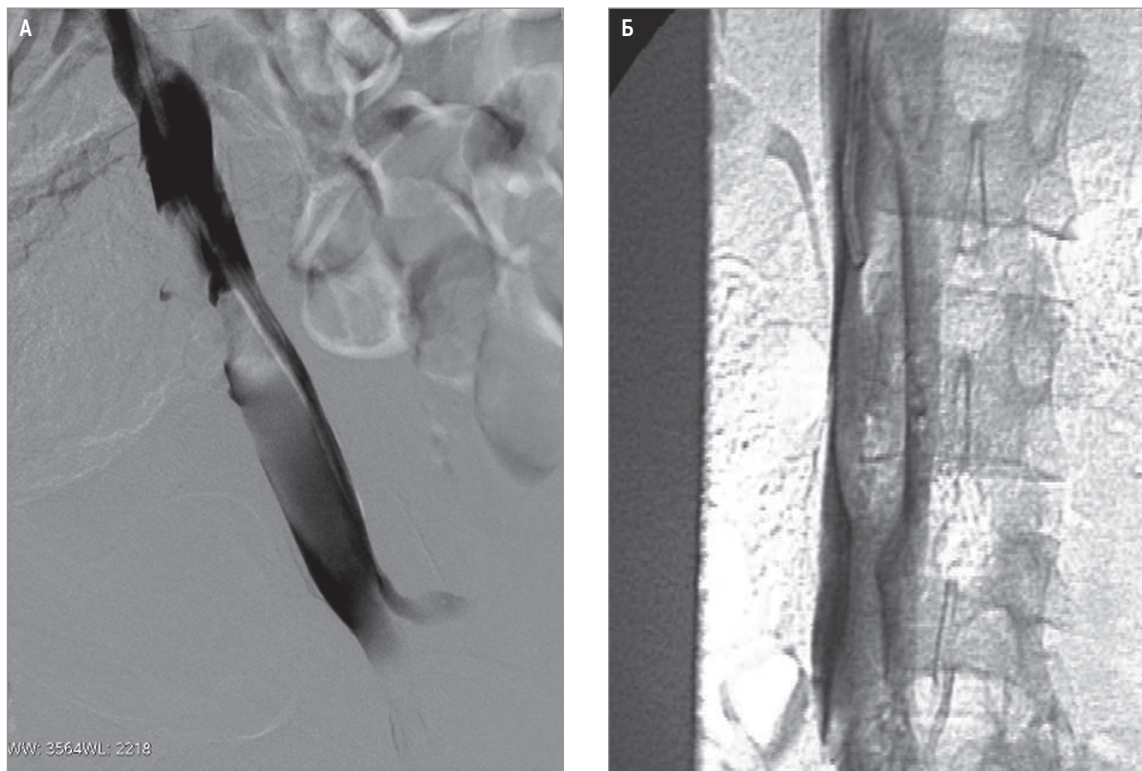


Рис. 1. Контрастная флебография: А — флотирующий тромб левой общей подвздошной вены (из архива К.Б. Марова); Б — гигантский флотирующий тромб нижней полой вены (из архива В.Н. Шиповского)

бография выполняется в соответствии с протоколом, описанным *Rabinov* и *Paulin* в 1972 г. [106]. Критерием для диагностики тромбоза вен является постоянный дефект заполнения внутри просвета исследуемой вены, проявляющийся на ≥ 2 изображениях. Менее точны другие критерии, такие как отсутствие визуализации глубоких вен, наличие венозных коллатералей или непостоянные дефекты наполнения. Рентгенконтрастная флебография имеет высокую чувствительность и специфичность при строгом протоколе выполнения и четких критериях описания.

Несмотря на преимущества, данный метод имеет и ряд недостатков. Специалисты, оценивающие флебограммы, признают, что результаты нелегко интерпретировать, особенно у больных, ранее переносивших венозный тромбоз. К недостаткам рентгенконтрастной флебографии также можно отнести: проблемы катетеризации вены, особенно при наличии выраженного отека; критичную необходимость экспертной интерпретации для установления точного диагноза; аллергический и нефротоксический риски, ассоциированные с введением контрастного вещества; венозный тромбоз, вызванный самой процедурой; высокую стоимость; инвазивный характер исследования и дискомфорт при его проведении. Такой набор трудностей, проблем и рисков делает флебографию непрактичной, особенно с учетом необходимости периодического динамического контроля. В настоящее время в арсенале диагностических средств все же остается ретроградная рентгенконтрастная илеокаваграфия, однако на практике ее применения уменьшается.

Из-за описанных выше ограничений внедрен ряд более безопасных неинвазивных исследований, которые могут проводиться при венозном тромбозе, в т. ч. и последовательными сериями.

Мультиспиральная компьютерная томография вен

Диагностический подход, сочетающий мультиспиральную компьютерную томографическую (МСКТ) флебографию с МСКТ легочной ангиографией (МСКТ-ЛА) может использоваться у пациентов с проксимальным венозным тромбозом и ТЭЛА (рис. 2) [107–109]. Однако этот подход пока недостаточно валидирован, а дополнительная диагностическая ценность венозной визуализации ограничена [110]. Кроме того, использование КТ-венографии связано с повышенной лучевой нагрузкой.

Ультразвуковое дуплексное сканирование

С конца 1990-х гг. центральное место в неинвазивной диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей занимает ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) – комбинация доплеровского картирования венозного кровотока и изображения в реальном времени в В-режиме [111]. Описан ряд диагностических критериев для выявления венозного тромбоза, самым надежным из которых является несжимаемость исследуемого венозного

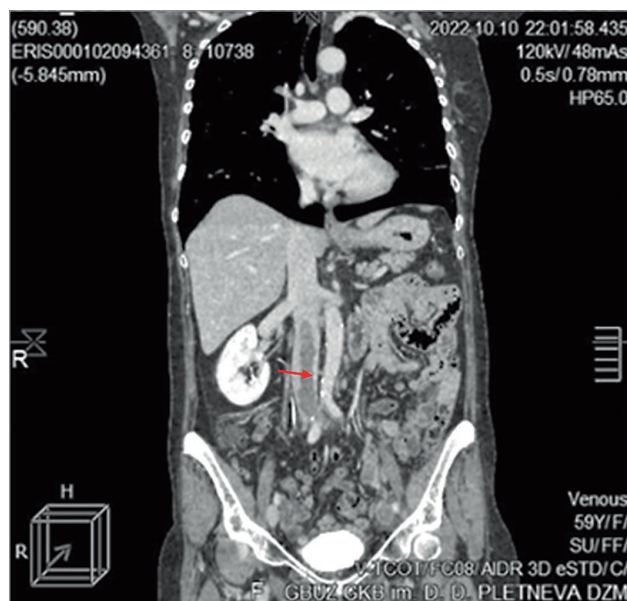


Рис. 2. Флотирующий тромб в нижней полой вене. Мультиспиральная компьютерная томографическая легочная ангиография

сегмента (рис. 3). К другим УЗ-критериям ТГВ относятся: наличие эхогенного материала в просвете вены (рис. 4); расширение вены; отсутствие фазного кровотока, связанного с дыханием, в исследуемой вене; отсутствие рефлюкса по общей бедренной вене при проведении пробы Вальсальвы; уменьшение или отсутствие цветового картирования при доплерографии; отсутствие усиления кровотока в бедренной вене при компрессии голени.

При отсутствии увеличения потока крови (при пробе Вальсальвы или при компрессии голени) можно заподозрить закупорку вен между местом повышения давления и исследуемой веной. Гиперэхогенные массы в просвете исследуемой вены обычно лоцируются при наличии венозного тромбоза, однако их отсутствие не является важным критерием для исключения последнего, так как при начальной фазе этот признак выявляется не всегда.

Серия исследований, проведенных с конца 1990-х гг., продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность УЗДС: $> 95\%$ у симптомных пациентов с проксимальными венозными тромбозами. Были предложены упрощенные компрессионные тесты, которые ограничивались обследованием только симптомной нижней конечности или только общей бедренной и подколенной вен (а не всей венозной системы нижней конечности), что позволяло экономить время, однако при таких подходах оставались недиагностированными локальные тромбозы поверхностной бедренной вены или вен голени [110–112]. Кроме того, у 5–10% пациентов с подтвержденным венозным тромбозом в симптомной нижней конечности также выявляются тромбы в венах асимптомной нижней конечности [112]. Учитывая вышеизложенное, представляется более корректным полное обследование венозной системы симптомной конечности – от вен

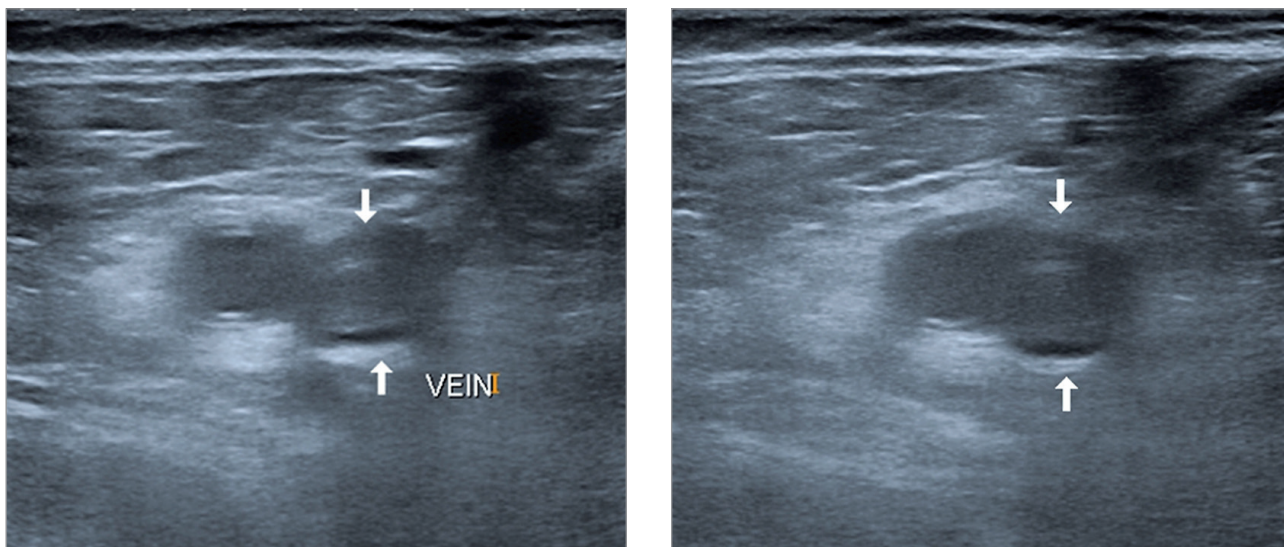


Рис. 3. Плотные тромботические массы в просвете вены, не сжимаемые при компрессии датчиком (вена указана стрелкой). Ультразвуковое исследование в В-режиме, компрессионная проба для диагностики тромбоза глубоких вен (из архива А.В. Федерякиной)

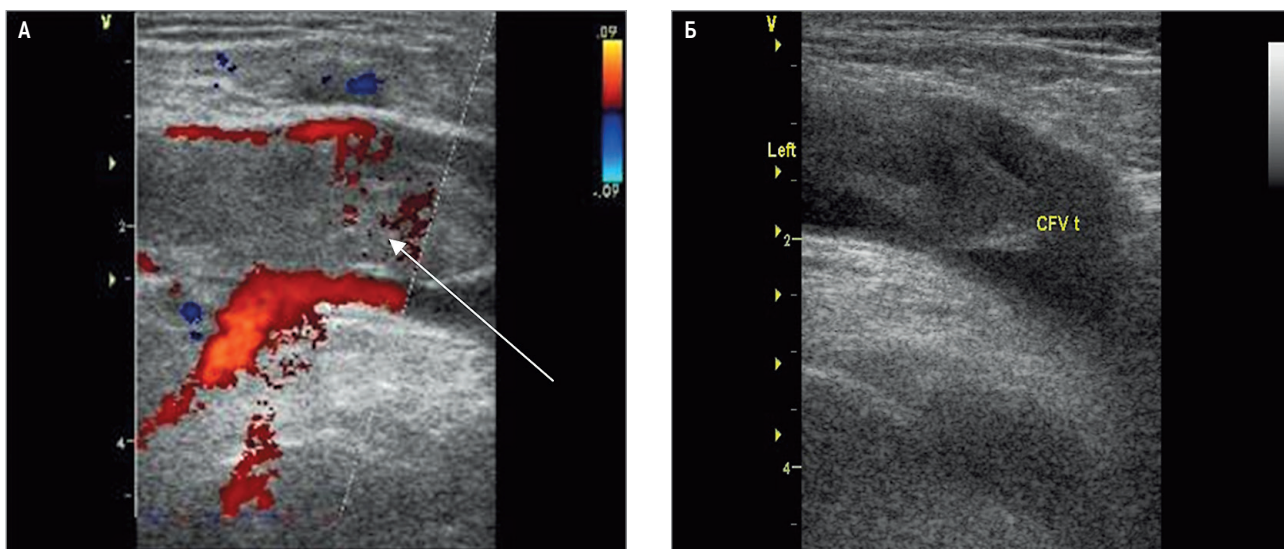


Рис. 4. Ультразвуковое дуплексное сканирование: А – флотирующий тромб в просвете общей бедренной вены, режим цветового доплеровского картирования (из архива А.А. Захаровой); Б – флотирующий тромб в просвете общей бедренной вены, В-режим (из архива М.А. Барзаевой, З.Б. Харсиевой)

подвздошно-бедренного сегмента до вен голени – и проведение исследования вен контралатеральной конечности при выявлении тромбоза в симптомной нижней конечности.

УЗДС является менее точным в обнаружении симптомных тромбов, локализующихся в венах голени (чувствительность ~ 70%) и бессимптомных тромбов в проксимальных венах (чувствительность ~ 50%) [113]. При отрицательном результате УЗДС у пациентов с серьезным подозрением на ТГВ доказала свою эффективность стратегия, предполагающая 1 или 2 дополнительных исследования в течение следующей недели [114].

Магнитно-резонансная томография

Методики магнитно-резонансной томографии (МРТ), используемые для обнаружения венозного

тромбоза, включают спин-эхо-МРТ, градиентную МРТ и МР-ангиографию (венографию). С позиции предварительных данных МРТ имеет приблизительно такую же чувствительность и специфичность, как и УЗДС [115]. Потенциальным преимуществом МРТ является возможность исследования всей венозной системы нижних конечностей, в т. ч. тазовых вен. Недостатки МРТ включают в себя высокую стоимость и ограниченную доступность, а также опыт, необходимый для выполнения и интерпретации исследований должным образом.

Исследование системы гемостаза

Предметом серьезного исследовательского интереса является поиск быстрого и точного анализа крови, позволяющего диагностировать ВТЭО. Изучен ряд различных серологических маркеров,

в т. ч. D-димер, фибрин-мономер, фрагмент протромбина, комплекс тромбин-антитромбин III, фибринопептид В и фибронектин. Наиболее тщательной клинической оценке был подвергнут D-димер — как отдельно, так и в сочетании с другими не инвазивными исследованиями [116, 117].

Тест на уровень D-димера оказался весьма чувствительным, но не специфичным, а именно: повышенные показатели присутствуют почти у всех пациентов с тромбоэмболией, а также наблюдаются при широком диапазоне других клинических состояний, в т. ч. в преклонном возрасте, при беременности, травмах, инфекциях, в послеоперационном периоде, при воспалительных состояниях и злокачественных новообразованиях. В связи с этим D-димер, главным образом, позволяет исключить ВТЭО. Проведены исследования, подтвердившие высокую чувствительность такого анализа — от 80 до почти 100%, по данным разных источников [118, 119].

В определенных ситуациях, особенно при отсутствии лабораторной диагностики в отдаленных районах, возможно применение теста на D-димер «на месте», т. е. на портативном лабораторном устройстве. Это может быть особенно полезным, когда доступ к медицинскому обслуживанию ограничен [120, 121]. Однако такой тест имеет более низкую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с лабораторными анализами на D-димер. В систематическом обзоре и метаанализе чувствительность теста «на месте», в пункте оказания медицинской помощи, составила 88%, тогда как у обычного лабораторного анализа — $\geq 95\%$ [121].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2019 г. предложено вместо фиксированного порогового уровня D-димера (500 нг/мл) использовать пороговый уровень этого биомаркера с поправкой на возраст, чтобы исключить ТЭЛА у пациентов с низкой или средней степенью клинической вероятности заболевания [123]. Скорректированный по возрасту пороговый уровень D-димера рассчитывается путем умножения возраста пациента на 10 (для лиц старше 50 лет) [122]. Например, у 60-летнего пациента с низкой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА уровень D-димера < 600 нг/мл позволяет исключить ВТЭО. С другой стороны, в случае 40-летнего больного с низкой вероятностью наличия ТЭЛА следует исходить из фиксированного уровня D-димера < 500 нг/мл. Вместо фиксированного порогового уровня D-димера также следует рассмотреть тест на D-димер, адаптированный к клиническим возможностям [123]. По критериям исследования YEARS, диагноз ТЭЛА следует исключить, если уровень D-димера $< 1\ 000$ нг/мл и нет ни одного из 3 клинических показателей по шкале *Wells* (признаки ТГВ, кровохарканье, ТЭЛА — наиболее вероятный диагноз) или если уровень D-димера составляет < 500 нг/мл и присутствуют один или несколько клинических показателей по шкале *Wells* [124, 125].

Такой высокочувствительный тест, как энзим-связанный иммуносорбентный анализ, позволяет исключить тромбоэмболию, однако он скомпрометирован высокой частотой ложноположительных результатов, поэтому его клиническое применение ограничено. Менее чувствительные анализы (например, латекс-агглютинация красных кровяных телец) сами по себе не помогают исключить тромбоэмболию, но могут быть успешно использованы в сочетании с другими способами оценки клинической вероятности или неинвазивными диагностическими исследованиями.

Тесты на исследование D-димера успешно применяются в ряде различных диагностических стратегий, а отрицательные результаты этих стандартизированных, высокочувствительных анализов позволяют безопасно исключить венозные тромбозы у амбулаторных больных с низким или промежуточным значением клинической вероятности заболевания [124–127].

Оценка клинической вероятности

Современный подход в диагностике ВТЭО основан на работах персидского математика VIII в. Мухаммада аль-Хорезми и английского математика XVIII в. Томаса Байеса. В рамках этой стратегии начальная вероятность заболевания рассчитывается с помощью эмпирических средств или правила стандартизированного предсказания в сочетании с коэффициентом правдоподобия теста (производная от его чувствительности и специфичности), вне зависимости от конкретного результата теста. Эта посттестовая вероятность может быть использована в качестве основы для клинической оценки, подтверждения или исключения заболевания с определенной степенью вероятности или для оценки потребности в дополнительных диагностических мероприятиях. Разработаны и утверждены несколько схем клинического прогнозирования для венозного тромбоза [126].

В клинической практике наиболее известна шкала *P.S. Wells et al.*, первоначально описанная в 1995 г. и впоследствии пересмотренная [127]. Она включает 9 клинических признаков и позволяет распределить пациентов с подозрением на тромбоз на 3 категории — с низкой, средней и с высокой степенью вероятности, где частота венозных тромбозов составляет ~ 3, 17 и 75% соответственно [127]. Используя эту шкалу в сочетании с УЗДС вен нижних конечностей, можно с легкостью исключить венозный тромбоз у пациентов с низкой клинической вероятностью заболевания и отрицательными показателями УЗДС вен нижних конечностей, а также подтвердить — у пациентов с высокой клинической вероятностью и положительными результатами УЗДС вен нижних конечностей. Такой подход значительно снижает потребность в контрастной флебографии или серийных УЗИ нижних конечностей. После переработки шкалы *Wells* стала включать 10 клинических характеристик,

Таблица 2. Шкала Wells для клинической оценки вероятности тромбоза глубоких вен

Категории риска	Баллы
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующие 6 мес.)	1
Плегии, парезы или длительная иммобилизация нижних конечностей	1
Постельный режим > 3 суток или большие хирургические операции в течение предшествующих 3 мес., потребовавшие регионарной или общей анестезии	1
Локальная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен нижних конечностей	1
Отек всей нижней конечности	1
Отек икры как минимум на 3 см больше, чем на бессимптомной стороне (измерение на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	1
Пальцевые вдавления, остающиеся при пальпации зоны отека	1
Неварикозное расширение коллатеральных подкожных вен	1
Документированный ТГВ в анамнезе	1
Альтернативный диагноз столь же или более вероятен, чем ТГВ	-2
> 2 баллов – ТГВ вероятен; < 2 баллов – ТГВ маловероятен	

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен.

разделяющих пациентов в группы «клинически вероятных» и «клинически маловероятных» категорий (табл. 2) [128].

Для амбулаторных пациентов, попадающих в клинически маловероятную категорию, диагноз ТГВ можно достоверно исключить в случае отрицательного теста на D-димер, ограничивая тем самым необходимость УЗ-оценки. Возможность исключения венозного тромбоза у амбулаторных больных с использованием оценки клинической вероятности и отрицательного теста на D-димер была подтверждена и другими авторами [121].

Следует подчеркнуть, что метод оценки клинической вероятности ТГВ, успешно используемый у амбулаторных пациентов, следует подвергнуть дополнительному изучению, прежде чем применять его в условиях стационара.

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии

Подходы к диагностике тромбоза глубоких вен и ТЭЛА в некоторой степени сходны. Пожалуй, наиболее важно, что в обоих случаях клиническая картина хотя и позволяет заподозрить заболевание, но не дает возможности исключить или подтвердить диагноз без инструментальной диагностики. При этом правильное использование стратегии клинического прогнозирования в сочетании с неинвазивными исследованиями может существенно снизить частоту применения инвазивных методов диагностики.

Стандартное обследование

Применение стандартных инструментальных и лабораторных методов исследования не дает возможности уверенно поставить диагноз ТЭЛА. Однако, хотя ни одно из них не обладает способностью установить диагноз эмболии, такие методы предоставляют ценную дополнительную информацию,

позволяют скорректировать терапию и установить альтернативный диагноз.

Большинство пациентов с ТЭЛА имеют изменения на рентгенограммах грудной клетки [129]. Тем не менее эти изменения, как правило, незначительные, неспецифичные и, следовательно, не имеют существенной диагностической ценности (рис. 5). Так, в исследовании PLOPED наиболее распространенными рентгенологическими изменениями были ателектазы и затемнения в легких [101]. Необходимо отметить, что выявляемые затемнения, примыкающие к плевральной поверхности, могут быть любой формы, не обязательно клиновидный (рис. 6). Плевральный выпот, который наблюдается почти у $\sim 1/2$ пациентов с ТЭЛА, обычно незначителен и ограничивается реберно-диафрагмальным синусом [97]. Такие ранее обнаруженные рентгенологические признаки, как симптом Вестермарка (очаговые области, с обедненным сосудистым рисунком), симптом Хэмптона (область клиновидного затемнения с основанием у плеврального края) и симптом Флейшнера (наличие выпуклости легочного ствола), не подтвердили выраженного селективного значения. В случае гипоксемии или легочных жалоб рентгенография грудной клетки может быть весьма полезна с точки зрения дифференциальной диагностики с другими возможными заболеваниями, протекающими под маской ТЭЛА. Таким образом, при подозрении на ТЭЛА основная задача рентгенографии грудной клетки состоит в выявлении конкурирующих и сопутствующих заболеваний.

При ТЭЛА изменения на электрокардиографии (ЭКГ) хотя и распространены, но разнообразны и неспецифичны [130]. Наиболее распространенные из них включают неспецифическую тахикардию, инверсию зубца Т, а также отклонения сегмента ST. При более обширной окклюзии легочного русла на ЭКГ могут проявиться классические показате-

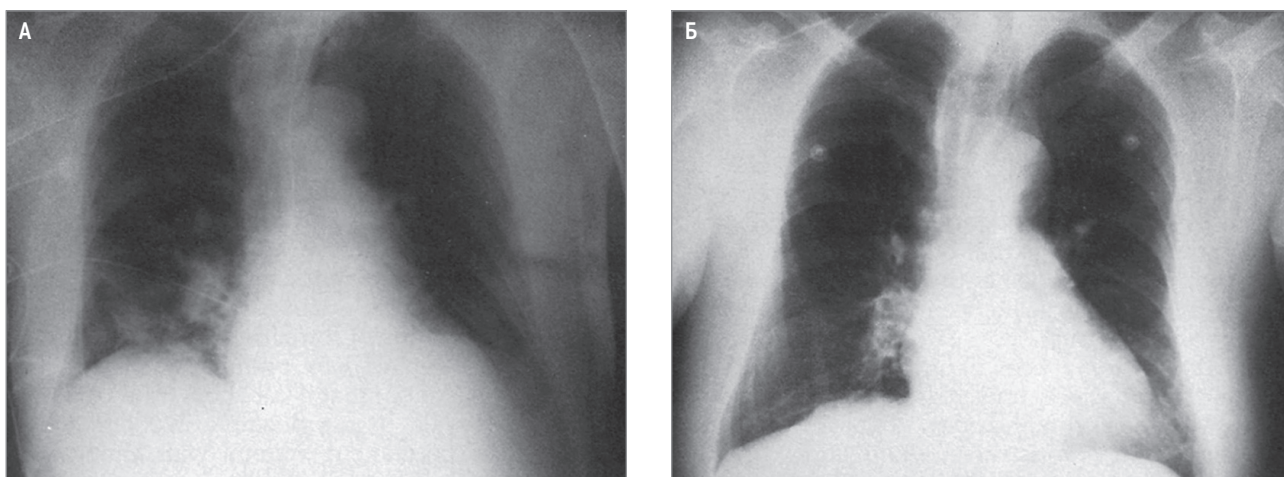


Рис. 5. Тромбоэмболия легочной артерии, подтвержденная ангиопульмонографией: А – затемнения вследствие ателектаза с отеком в правой нижней доле; Б – регрессия затемнений через 2 нед. (из архива М.В. Gotway, MD)

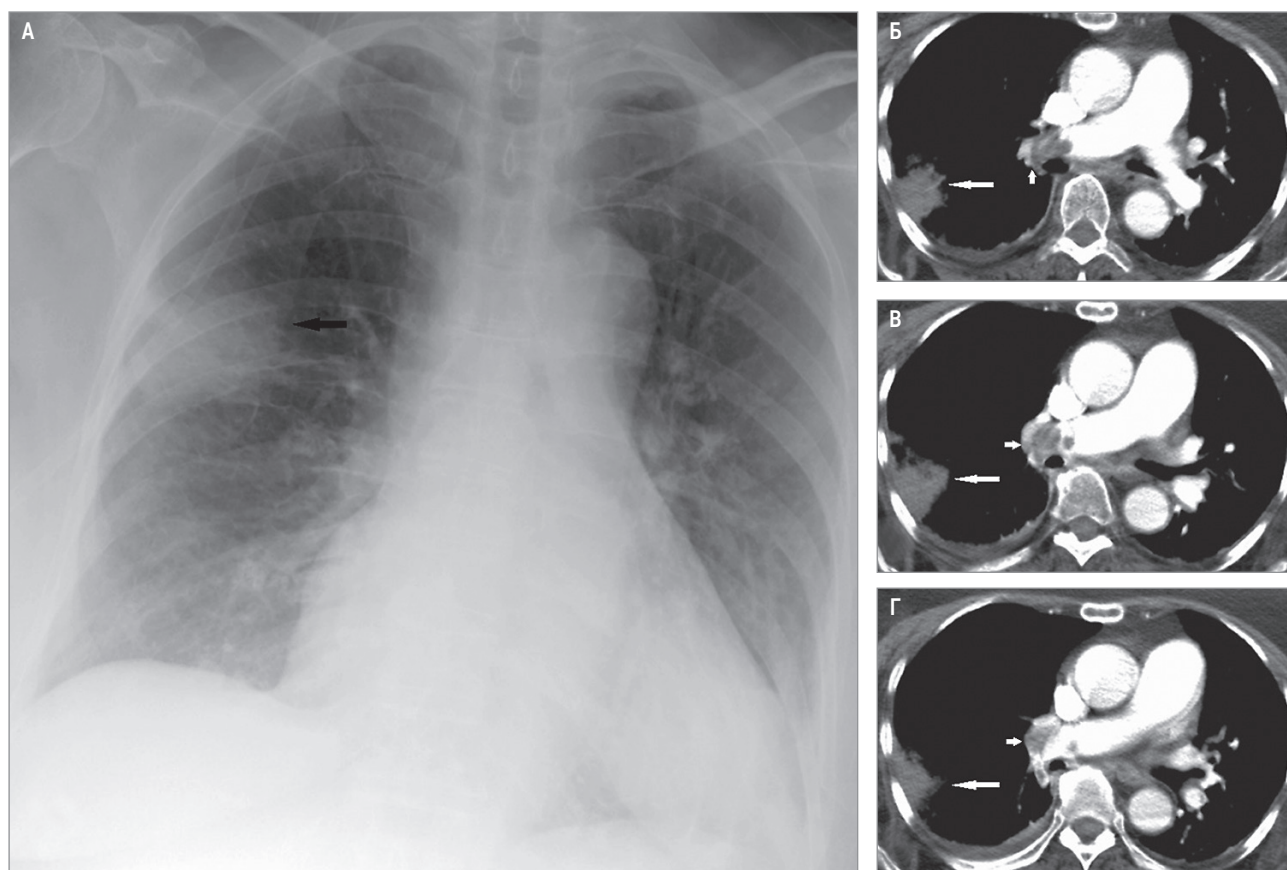


Рис. 6. Тромбоэмболия легочной артерии: А – округлое затемнение (стрелка) в периферической части верхней доли правого легкого, связанное с развитием инфаркта; фронтальная рентгенография; Б–Г – эмболы в правой верхней и средней доле в артериях (короткие стрелки), клиновидной формы затемнение вследствие инфаркта легкого (длинные стрелки); мультиспиральная компьютерная томография (из архива М.В. Gotway, MD)

ли перегрузки правых отделов сердца, в т. ч. комплекс $S_1Q_3T_3$, псевдоинфарктный комплекс (Qr в V_1), полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса или отклонение оси сердца вправо [131]. Другие нарушения ритма, кроме синусовой тахикардии, встречаются редко и, как правило, у пациентов с сопутствующей сердечной патологией [130].

Исследование газов артериальной крови полезно, хотя и не является специфическим [132]. При ТЭЛА

может присутствовать артериальная гипоксемия, которая тем более выражена, чем массивнее нарушение перфузии. Однако многие другие состояния также вызывают гипоксемию, а ТЭЛА зачастую не сопровождается гипоксемией и даже может расширять альвеолярно-артериальную разность напряжения кислорода. Гипокапния обычно присутствует при эмболии, гиперкапния – наоборот, редко. Последняя появляется при эмболии только у больных с выраженным

предшествующим вентиляторными нарушениями или в случае, когда такие нарушения возникли из-за искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Эхокардиография

Важную роль в диагностике ТЭЛА играет эхокардиография (ЭхоКГ). При выявлении увеличенного объема ПЖ (рис. 7) или повышенного давления в правых отделах сердца и ЛА можно предположить эмболию и провести подтверждающие исследования. Характерная ЭхоКГ-картина при ТЭЛА с выявлением гипо- или акинеза средних отделов стенки ПЖ и нормо- или гиперкинеза его верхушки описана как симптом Макконнелла [133, 134].

Возможна, хотя и встречается нечасто, непосредственная визуализация тромбоемболов в правых отделах сердца [135]. Подвижные тромбы правых отделов сердца выявляются с помощью трансторакальной (ТТ) или чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ или МСКТ-ЛА у < 4% пациентов с ТЭЛА [135–138]. Их распространенность может достигать 18% среди больных с ТЭЛА, нуждающихся в интенсивной терапии [139]. Подвижные тромбы правых отделов сердца, по существу, подтверждают диагноз ТЭЛА и связаны с высокой ранней смертностью, особенно у лиц с дисфункцией ПЖ [138, 136–141].

Правильно выполненная ЧП ЭхоКГ продемонстрировала высокую специфичность в выявлении проксимальной эмболии, включающей легочный ствол, правую и левую главные ЛА [142]. Также ЧП ЭхоКГ доказала свою ценность в дифференциальной диагностике с инфарктом ПЖ, эндокардитом, перикардиальной тампонадой и расслоением аорты у больных с необъяснимым шоком и признаками повышенного центрального венозного давления. Однако общая чувствительность ЭхоКГ при ТЭЛА составляет ~ 50% [143, 144].

Эхокардиографические данные, свидетельствующие о перегрузке и/или дисфункции ПЖ, представлены на рис. 8. Дилатация ПЖ, обнаруживае-

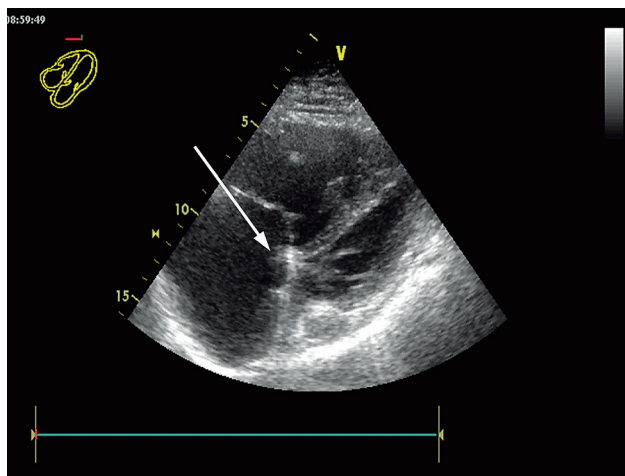


Рис. 7. Дилатация правых отделов сердца в В-режиме при тромбоэмболии легочной артерии (из архива Е.И. Минлекаевой). Эхокардиография

мая у ~ 25% пациентов с ТЭЛА при проведении ТТ ЭхоКГ, полезна для стратификации риска заболевания. Известно, что даже при наличии кардиальной и легочной патологии результаты ЭхоКГ сохраняют высокую положительную прогностическую ценность в диагностике ТЭЛА. Например, сочетание времени ускорения легочного выброса (измеренного в выводящем тракте ПЖ) < 60 м/с с пиковым систолическим градиентом трикуспидального клапана < 60 мм рт. ст. (знак «60/60») или со сниженной сократимостью свободной стенки ПЖ по сравнению с «эхокардиографической» вершиной ПЖ (знак Макконнелла) указывает на ТЭЛА [146]. Однако эти данные присутствуют только у 12 и 20% пациентов с ТЭЛА соответственно [145, 146]. Выявление эхокардиографических признаков перегрузки давлением в ПЖ помогает отличить острую ТЭЛА от гипокинезии свободной стенки ПЖ или акинезии вследствие инфаркта ПЖ, который может имитировать признак Макконнелла [149]. Следует отметить, что у ~ 10% пациентов с ТЭЛА при ЭхоКГ могут быть выявлены потенциально вводящие в заблуждение побочные признаки, такие как значительная систолическая дисфункция ЛЖ или порок клапанов сердца. У пациентов с ТЭЛА также может наблюдаться снижение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) [146–148]. Эхокардиографические параметры функции ПЖ, полученные с помощью тканевой доплерографии, и оценка деформации стенки может также быть полезной при наличии острой ТЭЛА, однако они, вероятно, обладают низкой чувствительностью в качестве самостоятельных параметров, поскольку сообщалось, что они часто были нормальными у гемодинамически стабильных пациентов, несмотря на наличие ТЭЛА [149, 150].

С учетом вышеизложенного ЭхоКГ не может рассматриваться как основной метод диагностики, однако можно рассмотреть его использование для уточнения диагноза у пациентов с подозрением на массивную ТЭЛА, которым недоступно выполнение КТ-ангиографии (например при крайне тяжелом состоянии или невозможности транспортировки), или у больных с абсолютными противопоказаниями к введению контрастного вещества.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Несмотря на значительные ограничения, В/П-сцинтиграфия может внести большой вклад в диагностику ТЭЛА, если в результате исследования получено одно из двух значений (отрицательная либо высокая вероятность) [101, 151]. Во-первых, отрицательный результат исключает диагноз ТЭЛА с той же вероятностью, что и отрицательный результат при ангиографии ЛА, и с более высокой – чем отрицательный результат на КТ [152]. Эти выводы сделаны по результатам 2 крупных клинических исследований, в которых сравнивались В/П-сцинтиграфия и ангиография легких: PLOPED, выполненном в США [101], и проспективном исследо-

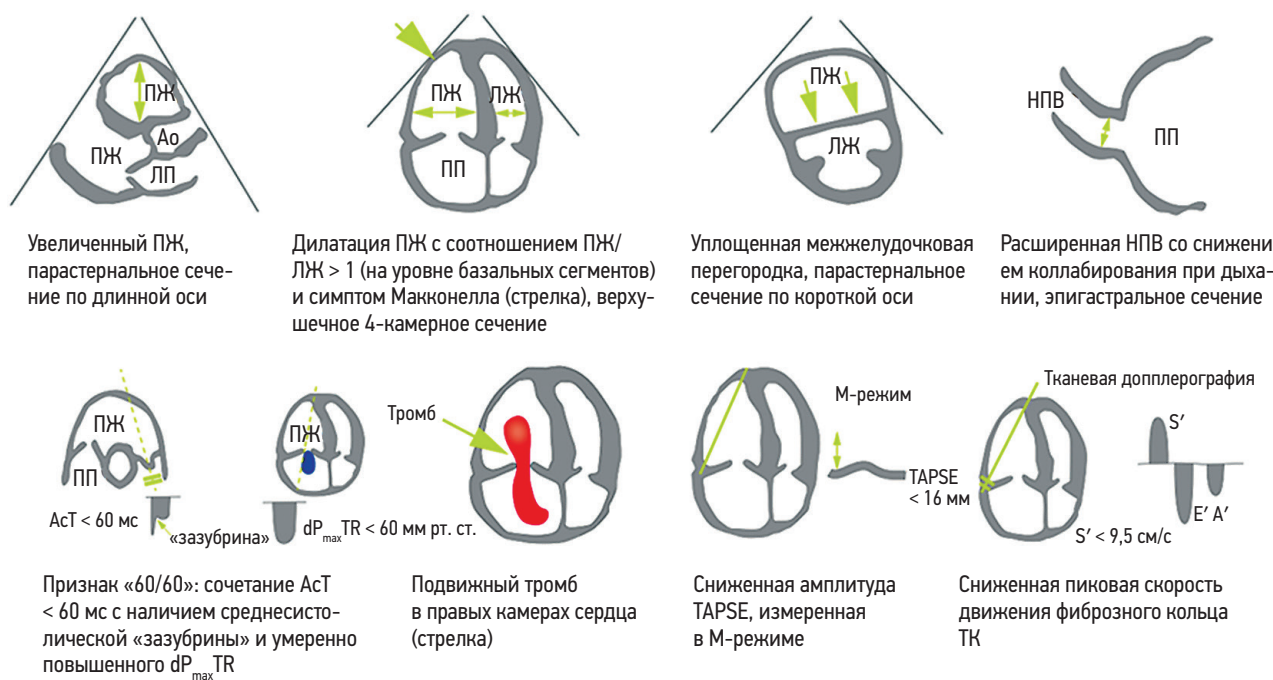


Рис. 8. Показатели эхокардиографии при гемодинамических изменениях, характерных для тромбоэмболии легочной артерии (по Koster T. et al., 1993 [23])

Примечания: А' – пиковая поздняя диастолическая (при сокращении предсердий) скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии; АсТ – время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ; Ао – аорта; Е' – 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.

ваний диагностики ТЭЛА, выполненном в Европе (PISA-PED) [153]. Оба исследования подтвердили, что нормальные показатели при В/П-сцинтиграфии оказались высокочувствительными для исключения ТЭЛА. Высокая ценность нормальных показателей В/П-сцинтиграфии сохранялась как у пациентов с высокой вероятностью ТЭЛА [101], так и у больных в критическом состоянии [154]. Сходные данные были ранее получены и в других исследованиях [155–158].

Метаанализ исследований по диагностике ТЭЛА показал снижение вероятности ТЭЛА до 0,3% при нормальных показателях В/П-сцинтиграфии [159]. В серии из 188 пациентов с подозрением на ТЭЛА, у которых показатели В/П-сцинтиграфии были нормальными, ТЭЛА также не подтверждалась при последующем объективном обследовании [160]. Эти результаты поддержаны клиническими рекомендациями Американского и Британского торакальных обществ [161], Американской сердечной ассоциации и Европейского общества кардиологов [162, 163], в которых предложено при нормальных значениях перфузионного сканирования исключать ТЭЛА с той же уверенностью, что и при ангиографии легких. Кроме того, при высокой вероятности ТЭЛА (наличие множественных сегментарных дефектов) патология подтверждается в ~ 87% случаев, как показано в исследовании PIOPED [101]. Когда это связано с высокой клинической вероятностью эмболии, воз-

можность верного прогнозирования увеличивается до 96% (рис. 9).

Тем не менее существуют значимые ограничения в использовании В/П-сцинтиграфии. Например, в ходе PIOPED обнаружены следующие, довольно тревожные, факты:

- У большинства пациентов с подозрением на ТЭЛА результаты В/П-сцинтиграфии не поддаются однозначной интерпретации.
- У большинство лиц с ТЭЛА отсутствуют показатели высокой вероятности этого заболевания.
- У большей части пациентов без эмболии не было нормальных показателей В/П-сцинтиграфии.
- У существенной доли больных с результатами В/П-сцинтиграфии, интерпретированными как умеренный (33%) и низкий риск (16%), в дальнейшем наливие ТЭЛА было доказано данными ангиографии.

Результаты В/П-сцинтиграфии легких часто классифицируются в соответствии с критериями, установленными в исследовании PIOPED [164, 165]. Важно, чтобы клиницисты понимали, что показатели низкого риска, полученные при В/П-сцинтиграфии, могут вводить в опасное заблуждение ввиду существенной распространенности ТЭЛА у пациентов данной группы [164, 165]. В целях повышения специфичности традиционные показатели, включая критерии PIOPED, опираются на количество и размеры дефектов перфузии, а также на результаты

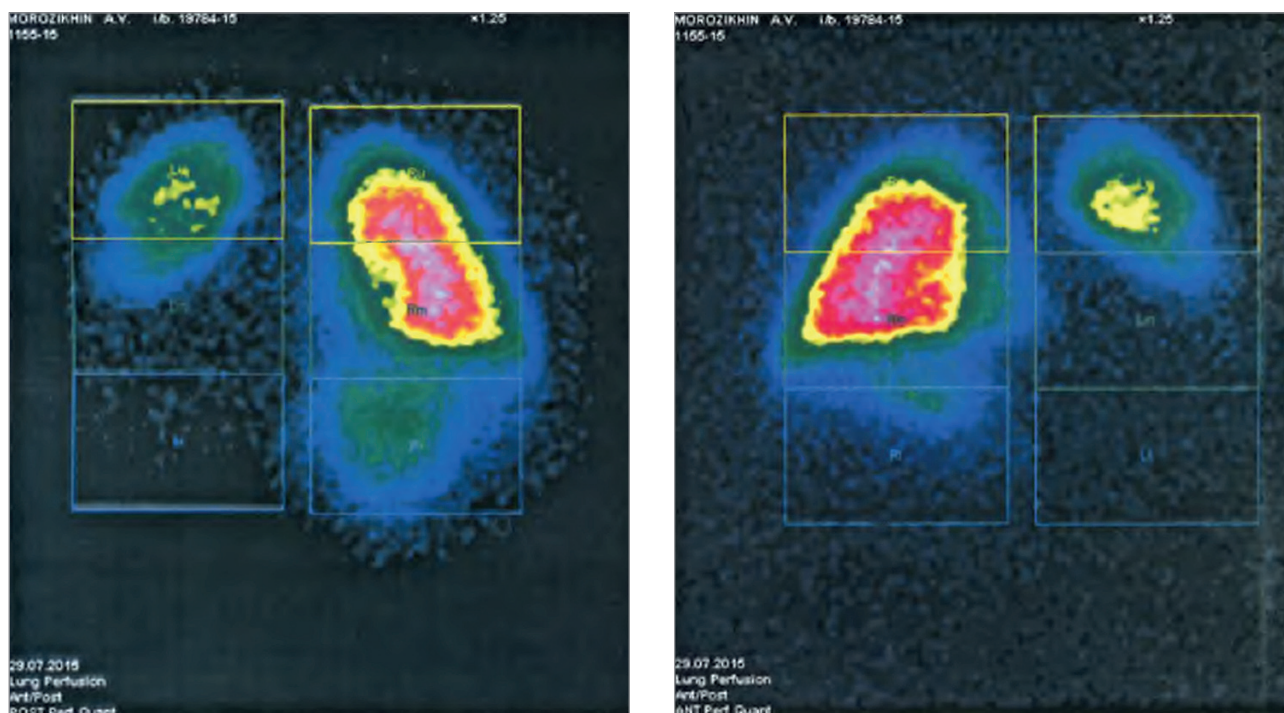


Рис. 9. Нарушение микроциркуляции очагового характера в обоих легких; скintiграфические признаки двусторонней тромбоэмболии легочной артерии. Перфузионная скintiграфия легких (из архива М.В. Овчаровой)

параллельных вентиляционных изображений. При ТЭЛА имеются различия в дефектах перфузии и вентиляции — т. н. несовпадающие дефекты, в отличие от первичных паренхиматозных расстройств в результате компенсаторной легочной вазоконстрикции (т. н. совпадающие дефекты).

В исследовании PISAPED (*Prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis*) использовали другую интерпретационную схему, основанную на форме дефекта перфузии, в которой не учитывали количество и размер дефектов, а также характер вентиляционных сканов. Результаты показали, что ТЭЛА может быть достоверно диагностирована, а необходимость в ангиографии ограничивается случаями расхождения данных В/П-скintiграфии с оценкой клинической вероятности. Анализ пациентов из исследования PLOPED наводит на такой же вывод [166].

Диагностика ТЭЛА у пациентов, страдающих ХОБЛ, остается особенно проблематичной в связи с тем, что проявления ТЭЛА у данной категории могут имитировать приступ их основного заболевания. К сожалению, ценность В/П-скintiграфии в этом случае значительно снижена из-за большой доли исследований, попадающих в неопределенную категорию [167].

Мультиспиральная компьютерная томография легочных артерий

Широкое распространение МСКТ с контрастированием явилось значительным прорывом в проблеме диагностики ТЭЛА. В отличие от В/П-скintiграфии, эта методика позволяет визуализи-

ровать эмбол напрямую, так же как и паренхиматозные аномалии, которые могут свидетельствовать об эмболии или объяснять жалобы пациента альтернативной причиной (рис. 10). Чувствительность МСКТ-ЛА в выявлении ТЭЛА составляет 57–100%, специфичность — 78–100% [168]. Такие широкие диапазоны в специфичности и особенно в чувствительности связаны с различной степенью сосудистой обструкции, которую можно обнаружить на аппаратах разных поколений. Современные сканеры имеют более высокие разрешение и скорость работы, лучше визуализируют периферию и отличаются меньшим количеством артефактов, вызванных движением, по сравнению с более ранними моделями. Чувствительность и специфичность МСКТ-ЛА в обнаружении эмбола в главной и долевыми артериях достигает 95%. При вовлечении сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА отмечается снижение как чувствительности, так и специфичности МСКТ-ЛА. По разным данным, чувствительность МСКТ с контрастированием при ТЭЛА субсегментарных артерий колеблется между 71 и 84% [169], при этом изолированное поражение субсегментарных артерий не является редким и определяется в $\geq 30\%$ случаев [170, 171].

Все вышесказанное позволяет предположить, что дефекты контрастирования, связанные с эмболией в главных или долевыми артериях, подтверждают диагноз ТЭЛА. Напротив, дефекты контрастирования, вовлекающие сегментарные и субсегментарные ветви ЛА, требуют подтверждения ТЭЛА дополнительными методами диагностики. Отсутствие видимых дефектов наполнения снижает вероятность нали-

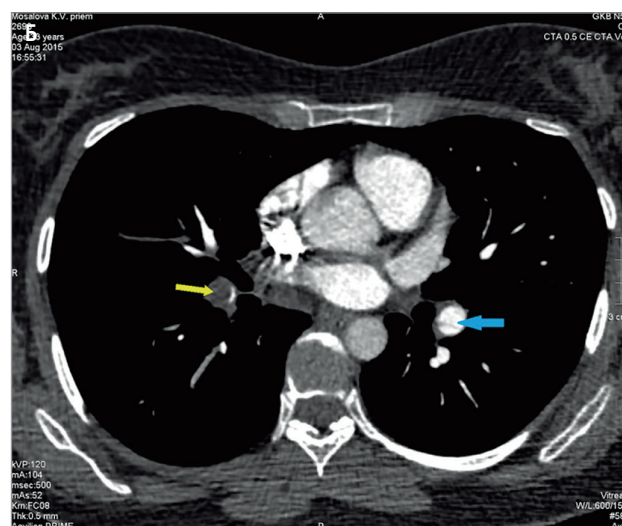
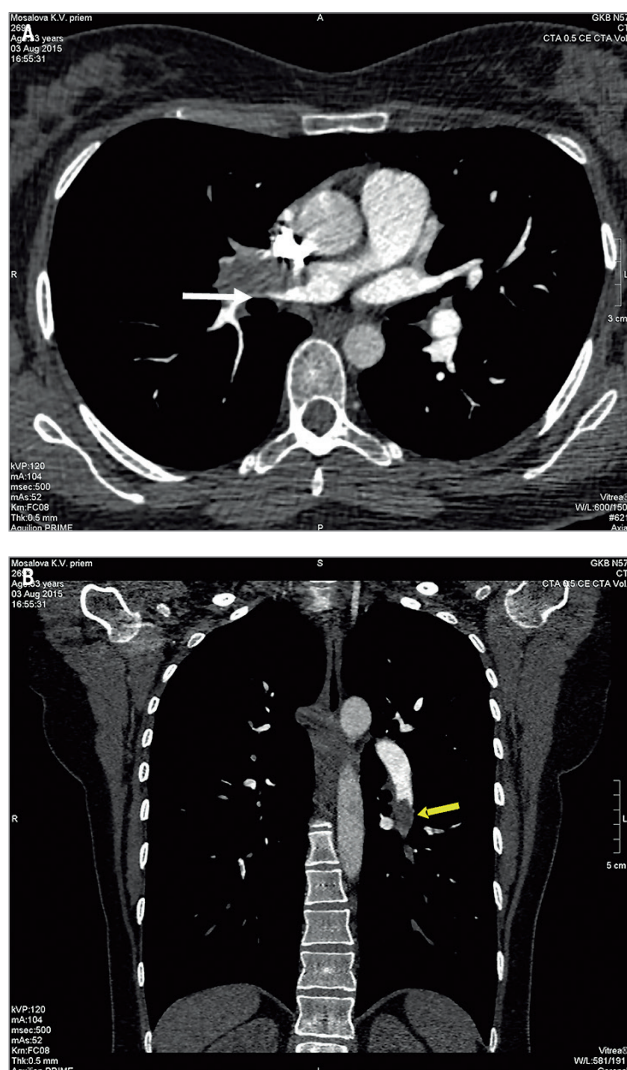


Рис. 10. Тромбоэмболия легочной артерии при компьютерной томографической ангиографии: А – тромбоз в правой легочной артерии в виде дефекта наполнения в просвете сосуда, с четким неровным контуром, мягкой тканной плотности (30–50 HU); Б – дефект наполнения внутри правой нижнедолевой артерии (желтая стрелка), слева – полностью контрастируемый просвет левой нижнедолевой легочной артерии (синяя стрелка); В – мультипланарная реформация, позволяющая оценить истинную протяженность тромбоза; полностью обтурированный артериальный сосуд в нижней доле левого легкого (из архива Г.Э. Поливанова)

чия эмболии, но не дает возможности исключить ее с такой же долей уверенности, как отрицательные результаты В/П-сцинтиграфии. Вызывает вопросы целесообразность терапии у пациентов с субсегментарными эмболиями, выявленными при МСКТ-ангиографии, особенно при отсутствии сопутствующего ТГВ или факторов риска развития ВТЭО и наличии хорошего сердечно-легочного резерва. Кроме того, отсутствуют крупные исследования, в которых оценивались бы эффективность и безопасность антикоагулянтов у таких пациентов [172–174].

Несмотря на то, что применение МСКТ с контрастированием повысило число диагностированных ТЭЛА [173], методике присущи определенные ограничения. Техника исследования подразумевает использование йодосодержащих контрастных веществ, с которыми связано большинство серьезных осложнений. Во ходе исследования введенный через периферическую вену препарат заполняет ЛА и ее ветви, а эмболы проявляются дефектами наполнения в их просвете. Чтобы идентифицировать и описать эмболы в сегментарных или более крупных артериях при проведении МСКТ-ЛА (как и при В/П-сцинтиграфии), специалист должен иметь высокий экспертный уровень [175, 176].

Некоторые участки легкого, например корень, должны быть изучены особенно внимательно ввиду возможных ложноположительных результатов. Кроме того, МСКТ-ЛА позволила выявить эмболы в субсегментарных ветвях в 20–30% случаев ТЭЛА [177], при которых В/П-сцинтиграфия оказалась не информативной [101].

В США было проведено крупное исследование RIOPED II, в котором среди прочего оценивались показания и противопоказания к МСКТ с контрастированием [178]. Прежде чем отобрать 1 090 пациентов, исследователи исключили 1 350 чел. из-за повышенного уровня креатинина, связанного с нарушением функции почек и риском применения контрастного препарата. Еще 272 больных были исключены из-за аллергии на контраст в анамнезе. В ходе исследования ~ 6% сканирований были отбракованы из-за низкого качества сканов. Даже после отбора «плохих» снимков чувствительность МСКТ оказалась ~ 83%. Еще одним недостатком МСКТ-ангиографии, продемонстрированным в ходе RIOPED II, явилась сложность в дифференцировке хронической и острой стадии ВТЭО. Это критически важно, поскольку частота рецидива ТЭЛА составляет ~ 7% в течение полугода после 1-го эпизода и ~ 3% в год – на протяжении дальнейших 5 лет [178].

Немалое значение имеет существенная лучевая нагрузка на пациента при проведении МСКТ-ЛА [179, 180]. Согласно текущим клиническим протоколам, за 1 исследование молочная железа женщины получает дозу в $4-6 \times 10^{-2}$ Гр [180]. При Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что большинство выполняемых МСКТ дают отрицательный результат,

несмотря на соблюдение строгих показаний к обследованию. Повторная МСКТ, проводимая при подозрении на рецидив ТЭЛА, связана с риском радиационного поражения молочной железы и легких.

По клиническим данным, МСКТ-ЛА с контрастированием и В/П-сцинтиграфия легких имеют сходную информативность и могут быть использованы для исключения клинически значимой ТЭЛА у стабильных пациентов. Результаты исследований показали, что отказ от проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с отрицательной МСКТ в сочетании с отрицательным результатом УЗДС вен нижних конечностей является безопасной тактикой, за исключением случаев, в которых имеется высокая клиническая вероятность развития ВТЭО [181, 182]. Сходным образом воздержание от антикоагулянтной терапии оправдано у пациентов с описанной невысокой вероятностью ТЭЛА при проведении В/П-сцинтиграфии в сочетании с отрицательным результатом УЗДС вен нижних конечностей, исключая больных с низким сердечно-легочным резервом [183, 184]. Рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивали МСКТ с контрастированием и В/П-сцинтиграфию в диагностике ТЭЛА, показало сравнимые результаты этих методов в исключении клинически значимой ТЭЛА [152]. Следует отметить, что данные исследования были проведены на стабильных пациентах. Нестабильным больным или лицам с низким сердечно-легочным резервом требуется более тщательное обследование для исключения ТЭЛА [184].

Однофотонная эмиссионная компьютерно-томографическая вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Однофотонная эмиссионная компьютерно-томографическая (ОФЭКТ) вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия – это радиологическая методика, позволяющая создавать 3-мерные изображения из сцинтиграфических данных подобно тому, как при КТ формируются 3-мерные изображения путем компиляции множества отдельных рентгенограмм. Полученные с помощью ОФЭКТ вентиляционные и перфузионные снимки представляют собой многообещающий инструмент в диагностике ТЭЛА [185–194].

Томографические изображения могут показать перфузионные дефекты в зонах легких, которые трудно визуализировать с помощью плоских В/П-сканов из-за наличия промежуточной легочной ткани (например, медиальный базальный сегмент в нижних долях) [195–198]. В результате у ОФЭКТ намного меньше неинформативных, т. е. не имеющих диагностической ценности, результатов по сравнению с обычной 2-мерной В/П-сцинтиграфией. К неинформативным было отнесено всего лишь 0,5–3% ОФЭКТ [199–202]. Другим преимуществом данного исследования является меньшая доза радиоактивного облучения ткани молочной железы,

составляющая ~ ¼ от таковой при МСКТ с контрастированием [203, 204].

Хотя отсутствие диагностического «золотого стандарта» ограничивает наше понимание истинной точности ОФЭКТ, несколько различных исследований подтверждают ее высокую эффективность в оценке ТЭЛА. Выявлено, что результаты ОФЭКТ и МСКТ у больных с подозрением на ТЭЛА имеют высокую степень соответствия [204]. При исследовании эффективности диагностики ТЭЛА, выявлено, что ОФЭКТ имеет чувствительность и специфичность для ТЭЛА 95–100% [205, 206]. Авторы ряда работ предполагают, что выполнение ОФЭКТ с использованием низкодозовой МСКТ или без нее может уменьшить долю недиагностических сканирований до 0–5% (рис. 11). По аналогии с отрицательными результатами выявления ТЭЛА при МСКТ с контрастированием клинические результаты лечения пациентов с отрицательными результатами при ОФЭКТ без применения антикоагулянтной терапии были отличными [205, 206].

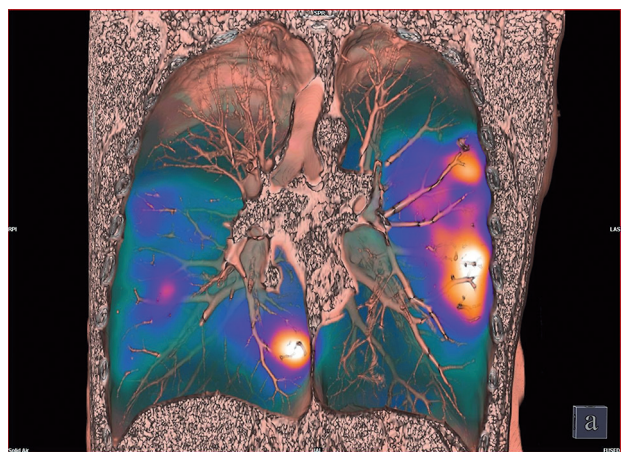


Рис. 11. Нарушение перфузии верхних долей обоих легких и снижение перфузии 8-го, 9-го сегментов нижней доли левого легкого. 3D-гибридное изображение (томосцинтиграфия, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией)

Таким образом, ОФЭКТ является перспективным методом диагностики ТЭЛА, однако он не прошел достаточно широкую апробацию, чтобы заменить МСКТ. Вместе с тем ОФЭКТ может быть при неясных результатах МСКТ или в случаях, когда необходима меньшая доза облучения грудной клетки. Также это исследование можно применять для наблюдения за пациентами с перенесенной ТЭЛА с целью обнаружения и оценки участков нарушенной перфузии.

Исследование вен нижних конечностей

Поскольку источником большинства случаев ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей, обнаружение последнего у пациентов с подозрением на ТЭЛА хотя и не подтверждает наличие эмболии, однако наводит на мысль об этом диагнозе, а также имеет сходный лечебный подход. Положительные результаты УЗИ без симптомов или признаков, характерных

для ТГВ, следует интерпретировать благоразумно, особенно при низкой вероятности ТЭЛА: при некоторых обстоятельствах даже весьма точный тест может давать ложноположительные результаты [207].

При подозрении на ТЭЛА можно ограничить УЗДС простым 4-точечным обследованием (2-сторонний осмотр паховой области и подколенной ямки). Единственным подтверждающим диагностическим критерием ТГВ является неполная сжимаемость вены, что указывает на наличие тромба, тогда как измерения кровотока ненадежны. Наличие проксимального венозного тромбоза по данным УЗДС имеет высокую положительную прогностическую ценность при ТЭЛА. Недавний метаанализ показал высокую диагностическую специфичность (96%) наряду с низкой чувствительностью (41%) УЗДС в этих условиях [208]. УЗДС – полезный элемент диагностической стратегии при противопоказаниях к КТ. Однако важно учитывать, что выявление проксимального венозного тромбоза на УЗДС при подозрении на ТЭЛА выше у пациентов с признаками и симптомами венозного тромбоза, чем у больных с отсутствием симптомов [209, 210].

У пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с нестабильностью гемодинамики и подозрением на ТЭЛА, сочетание УЗДС вен с ЭхоКГ может еще больше повысить специфичность. И наоборот, в одном из исследований ЭхоКГ без признаков дисфункции ПЖ и нормальное УЗДС позволили исключить ТЭЛА с высокой (96%) отрицательной прогностической ценностью [210].

Учитывая вышеизложенное, отрицательный результат УЗДС вен не позволяет исключить наличие ТЭЛА. В некоторых случаях одновременно с МСКТ

с контрастированием органов грудной клетки, целесообразно выполнение МСКТ-флебографии, которая позволяет выявить тромбоз тазовых вен и вен на уровне брюшной полости, сложно диагностируемый с помощью УЗДС. Однако необходимо учитывать значимое увеличение дозы радиации, получаемой пациентом.

Ангиопульмонография

Описанные выше методы исследования на сегодняшний день способны исключить или подтвердить диагноз эмболии у большинства пациентов с подозрением на ТЭЛА. Применение ангиопульмонографии (АПГ) следует рассматривать для пациентов, у которых диагноз не был подтвержден или исключен при использовании неинвазивных методов исследования и отказ от назначения антикоагулянтов является небезопасным, когда есть признаки сердечно-легочной недостаточности или когда результаты диагностического обследования противоречат клинической картине заболевания.

Подобно рентгенконтрастной флебографии АПГ имеет ряд ограничений для использования в качестве «золотого стандарта» диагностики ТЭЛА. АПГ является инвазивной процедурой и несет соответствующие риски, особенно у больных с острой правожелудочковой сердечной недостаточностью (ПЖСН). Тем не менее опыт ее применения показывает, что предполагаемый риск превышает фактический [211, 212]. АПГ может быть вполне безопасной при соблюдении мер предосторожности и достаточном опыте персонала.

Существуют и другие ограничения АПГ. Одним из них является неполная доступность: пациента

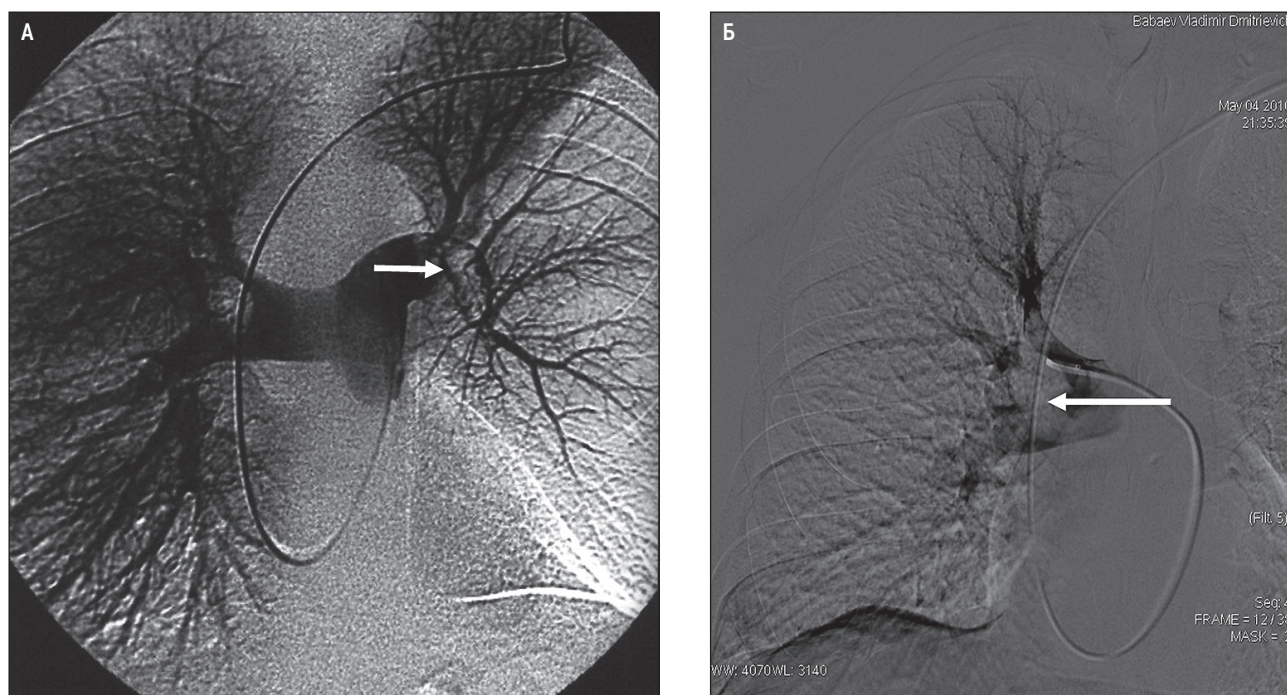


Рис. 12. Тромбоэмболия легочной артерии при ангиопульмонографии: А – тромбоэмболия ствола левой легочной артерии (из архива В.Н. Шиповского); Б – тромбоэмболия ствола правой легочной артерии (из архива К.Б. Марова)

необходимо транспортировать в специальное помещение. В одних учреждениях логистические проблемы могут быть малыми, тогда как в других — довольно существенными. Другое ограничение АПГ — интерпретация результатов, которая зависит от 3 факторов: локализации тромбоэмболической обструкции, качества полученных изображений и опыта исследователя. Только 2 ангиографических признака важны в диагностике ТЭЛА: дефекты заполнения и резкий обрыв контрастирования в легочных сосудах (рис. 12). Для их оценки качество выполненной ангиограммы имеет решающее значение. Артефакты могут ошибочно расценены как дефекты наполнения. Очень важно, чтобы было получено хорошее контрастирование сосудов, и дефекты наполнения были верифицированы на серии снимков.

Хотя беспокойство по поводу риска АПГ не должно быть препятствием для выполнения АПГ, примечательно, что в практической деятельности этой методики нередко избегают. Парадоксально, но в представлении врачей тромбоз коронарных артерий при инфаркте миокарда не вызывает сомнений в необходимости коронарографии, тогда как при подозрении на ТЭЛА опасаются проводить АПГ из-за возможного риска. Учитывая, что летальность от недиагностированной и нелеченной ВТЭО превышает таковую от инфаркта миокарда, причины описанных представлений не вполне ясны, тем более что проведение обоих исследований требует от специалиста равной компетентности как в исполнении, так и в интерпретации результатов.

Определение уровня D-димера

Использование теста на уровень D-димера в диагностике ТЭЛА имеет такие же ограничения, как и при выявлении венозных тромбозов (т. е. низкую специфичность, что делает его наиболее полезным в качестве исключающей методики у амбулаторных больных, а также в отсутствие стандартизации). Тем не менее исследования показали, что нормальный результат позволяет безопасно исключить ВТЭО у пациентов с низкой клинической вероятностью заболевания [213–215]. Хотя предварительные данные свидетельствуют о том, что этот анализ способен исключить эмболию при всех уровнях клинической вероятности, эти результаты требуют подтверждения [215].

Оценка клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии

Использование различных шкал оценки клинической вероятности помогает в диагностике ТЭЛА так же, как и в случае ТГВ. Опубликован ряд стандартизированных схем оценки вероятности ТЭЛА, сложность и удобство применения которых широко варьируются. Простая стандартизированная схема, позволяющая определить вероятность ТЭЛА (табл. 3), включает информацию, которую легко получить даже в амбулаторных условиях или в приемном от-

делении [216, 217]. Сложные схемы прогнозирования ТЭЛА включают множество клинических переменных и требуют квалифицированной интерпретации данных, полученных при рентгенологических, ультразвуковых исследованиях и ЭКГ [218, 219]. Кроме того, врач может выполнить субъективную оценку вероятности ТЭЛА, причем по чувствительности она сопоставима с использованием клинических признаков заболевания [220].

Симптомы и клинические данные в сочетании с наличием факторов, предрасполагающих к ВТЭО, позволяют дифференцировать пациентов с подозрением на ТЭЛА по различным категориям в зависимости от клинической или предтестовой вероятности, т. е. оценить вероятность заболевания до инструментального исследования. Эта предварительная оценка может быть проведена либо с помощью эмпирического клинического суждения, либо с использованием стандартизированных шкал прогнозирования. Ценность эмпирического клинического суждения была подтверждена в нескольких крупных исследованиях [221, 222]. Обычно оно основывается на рутинных методах обследования, таких как рентгенография грудной клетки и ЭКГ, применяемых с целью дифференциальной диагностики. Однако поскольку клиническим суждениям не хватает стандартизации, было разработано несколько несложных шкал (индексов) клинического прогнозирования. Из них наиболее часто используются *Geneva* и *Wells*, в т. ч. их упрощенные версии, эффективность которых подтверждена клинической практикой [223, 224].

Независимо от применяемой шкалы, можно ожидать, что доля пациентов с подтвержденной ТЭЛА составит ~ 10% в категории с низкой вероятностью, 30% — в категории с умеренной вероятностью, 65% — в категории с высокой вероятностью [225]. При использовании 2-уровневой классификации доля пациентов с подтвержденной ТЭЛА составляет ~ 12% в категории «маловероятная ТЭЛА» и ~ 30% — в категории «вероятная ТЭЛА» [226]. Прямое проспективное сравнение этих шкал подтвердило их сходные диагностические возможности [224].

Хотя ни эмпирические, ни стандартизированные способы прогнозирования ТЭЛА не позволяют подтвердить или исключить данное заболевание с клинически приемлемой степенью определенности, с их помощью можно стратифицировать пациентов по категориям вероятности. Если комбинировать данные прогнозирования клинической вероятности с результатами неинвазивных методов диагностики, можно значительно повысить точность в плане подтверждения и/или исключения наличия ТЭЛА, по сравнению с использованием этих методов по отдельности. Кроме того, при уместном применении клинических схем прогнозирования и измерении D-димера можно существенно ограничить количество пациентов, которым необходимо выполнение дополнительных методов обследования [227, 228].

Таблица 3. Шкалы Wells и Geneva для клинической оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии

Показатель Wells, баллы			Модифицированный показатель Geneva, баллы		
	Оригинальная версия	Упрощенная версия		Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
ЧСС > 100 уд./мин	1,5	1	ЧСС 75–94 уд./мин	3	1
			ЧСС ≥ 95 уд./мин	5	2
Операция или иммобилизация < 4 нед. назад	1,5	1	Операция под общим наркозом или перелом нижних конечностей < 1 мес. назад	2	1
Кровохарканье	1	1	Кровохарканье	2	1
Активный раковый процесс	3	1	Активный раковый процесс	2	1
			Боль одной из нижних конечностей (односторонняя боль)	3	1
Клинические признаки ТГВ	3	1	Односторонний отек и болезненность пальпации по ходу глубоких вен нижней конечности	4	1
Другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1	Возраст > 65 лет	1	1
Вероятность ТЭЛА	Сумма баллов		Вероятность ТЭЛА	Сумма баллов	
Низкая	0–1		Низкая	0–3	0–1
Средняя	2–6		Средняя	4–10	2–4
Высокая	≥ 7		Высокая	≥ 11	≥ 5
ТЭЛА маловероятна	0–4	0–1	ТЭЛА маловероятна	0–5	0–2
ТЭЛА вероятна	≥ 5	≥ 2	ТЭЛА вероятна	≥ 6	≥ 3

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Общие диагностические принципы

Таким образом, имеется богатый набор диагностических методик, доступных для пациентов с подозрением на ВТЭО. Находясь у постели больного, врач должен понять и принять тот факт, что возможны разнообразные подходы и для подтверждения или исключения диагноза нужна поэтапная диагностическая стратегия, а не одна, пусть и наилучшая, методика (рис. 13). У пациента, который перенес ТЭЛА, а значит, относится к группе риска по рецидиву заболевания с потенциально возможным летальным исходом, продолжение антикоагулянтной терапии может быть крайне необходимым. С другой стороны, назначение эмпирической антикоагулянтной терапии у пациента, который не переносил ВТЭО, предполагает ненужную госпитализацию и риск развития геморрагических осложнений. Использование схем прогнозирования развития заболевания имеет разное прогностическое значения у практически здоровых лиц в амбулаторной практике и у тяжелых больных, находящихся на стационарном лечении.

Было исследовано несколько схем для диагностики ТЭЛА. Несомненно, начальной точкой диагностического поиска является клиническое подозрение. Следующим вопросом является определение первичного метода инструментальной диагностики заболевания. У пациентов с явным клиническим подозрением на ТЭЛА (с вероятностью > 70%) и положительным результатом МСКТ-ЛА либо высокой вероятностью при В/П-сцинтиграфии или ОФЭКТ диагноз ТЭЛА нужно рассматривать с вероятностью 95%. Отрицательный результат В/П-сканирования (ОФЭКТ или простого 2-мерного) будет исключать данный диагноз. Пациентам с явным клиническим подозрением на ТЭЛА, но с невысокой вероятностью при В/П-сцинтиграфии или ОФЭКТ, либо с отрицательным результатом МСКТ-ЛА показано УЗДС вен нижних конечностей, при положительном результате которого диагноз подтверждается. У оставшихся пациентов возможны различные подходы. Может быть выполнена серия УЗДС вен нижних конечностей, хотя это не исключает эмболию, однако отрицательные результаты говорят о низком риске рецидива.

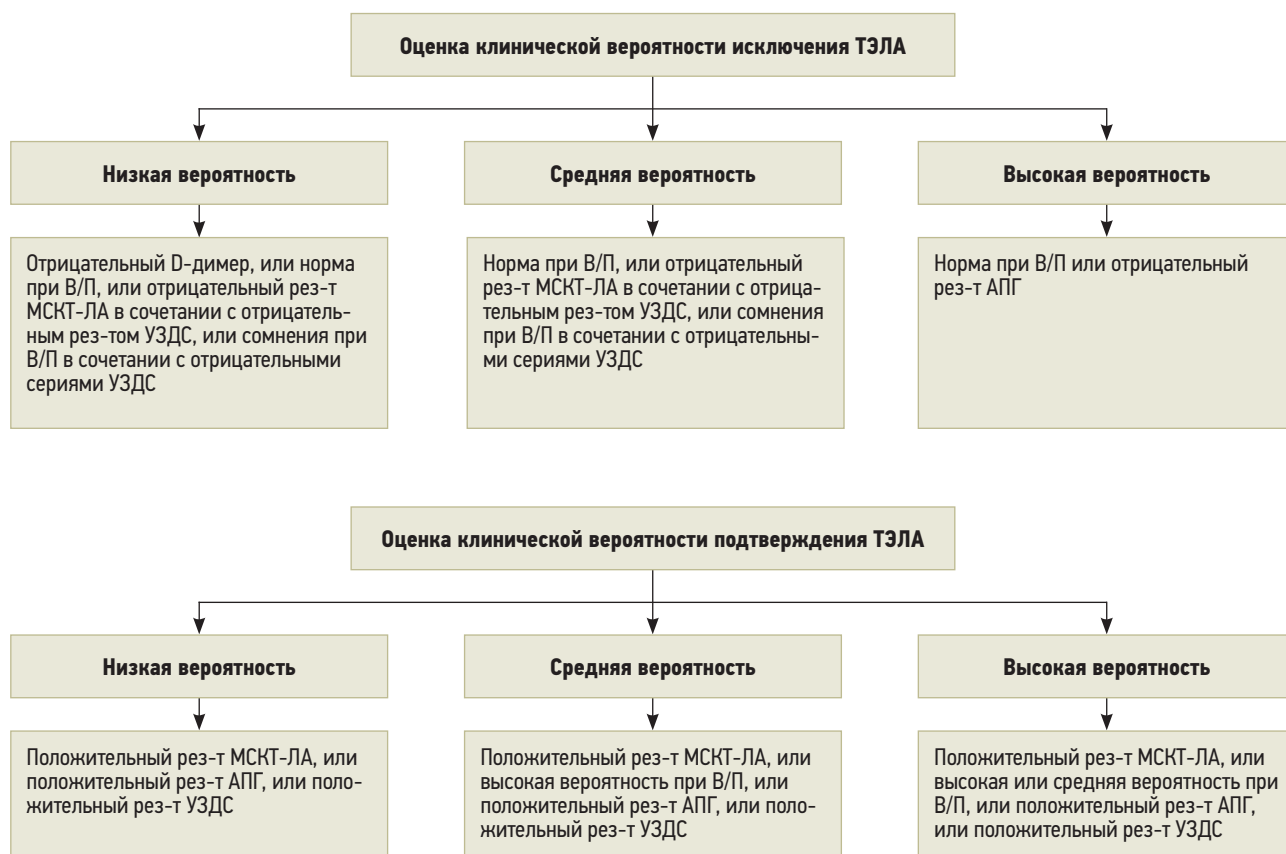


Рис. 13. Оценка клинической вероятности исключения и подтверждения тромбоэмболии легочной артерии

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; МСКТ-ЛА – мультиспиральная компьютерная томографическая легочная ангиография; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование (серия УЗДС – 1–2 дополнительных исследования в течение текущей недели); В/П – вентилационно-перфузионное сканирование; АПГ – ангиопульмонография; рез-т – результат.

Альтернативой выступает АПГ, особенно актуальная у нестабильных больных с сопутствующей кардиальной и легочной патологией, у которых последствия рецидива ТЭЛА могут быть катастрофическими.

При несоответствии данных клинической картины и результатов МСКТ с контрастированием отмечается снижение диагностической ценности для МСКТ-ЛА [229]. Так, прогностическая ценность положительного результата МСКТ-ЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью и, наоборот, отрицательного результат у лиц с высокой клинической вероятностью составляет ~ 60%. У пациентов с низкой клинической вероятностью заболевания негативный анализ на D-димер, отрицательный результат МСКТ-ЛА или нормальный результат В/П-сцинтиграфии могут указывать на исключение заболевания.

Важно отметить, что при сопутствующей патологии легких значительно снижается диагностическая ценность В/П-сцинтиграфии, поскольку заметно увеличивается количество неинформативных сканов. В связи с этим кажется уместным подход с использованием МСКТ-ЛА или ОФЭКТ в качестве первоначальных методов инструментальной диагностики ТЭЛА. Количество йодосодержащего контраста, рекомендованного для МСКТ-сканирования, со временем уменьшилось, однако сохраняется определен-

ный риск контраст-индуцированной нефропатии, особенно у пациентов с предрасполагающей почечной недостаточностью, тем более с диабетической нефропатией [230]. У таких больных ОФЭКТ может быть методом выбора. Если она недоступна или неинформативна, оправдано использование УЗДС и В/П-сцинтиграфии, при недостаточной информативности последних дополнительно выполняют селективную АПГ.

ВТЭО является одной из основных причин материнской смертности [231], однако, учитывая потенциальный риск радиационного облучения для плода [232], оправдан диагностический подход, ограничивающий это воздействие. В такой ситуации УЗДС является методом первого выбора. Если же УЗДС дает отрицательный результат, диагностику необходимо проводить, как было описано ранее, с опорой на оценку клинической вероятности и с В/П-сцинтиграфии или ОФЭКТ. При ТЭЛА, связанных с беременностью, точность МСКТ-ЛА сравнима с таковой В/П-сцинтиграфии, но доза облучения при такой процедуре выше ($7,3 \times 10^{-3}$ Зв для МСКТ-ЛА vs $0,9 \times 10^{-3}$ Зв для В/П-сцинтиграфии) [230]. Однако некоторые данные позволяют предположить, что доза облучения плода при МСКТ-ЛА сравнима с таковой или при В/П-сцинтиграфии или даже ниже [233].

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Важнейшим направлением в разделе медицины, посвященном ВТЭО, с конца 1980-х гг. стало изучение и внедрение методов профилактики этой патологии. Это направление остается одним из важнейших элементов современного подхода в отношении ВТЭО. Несомненно, что одной из основных целей профилактики ТЭЛА, является предотвращение тромбоза глубоких вен нижних конечностей. На современном этапе основная информация и методы, необходимые для разработки профилактики ВТЭО являются, доступны и хорошо отработаны в клинической практике.

В основе профилактической стратегии лежат 3 фундаментальные позиции:

- 1) оценка степени риска развития ВТЭО;
- 2) определение длительности периода риска возникновения ВТЭО;
- 3) эффективные и безопасные профилактические средства.

Популяционные группы вероятности развития ТГВ, а следовательно, и ТЭЛА были распределены в зависимости от высокого, среднего и низкого риска ВТЭО. В клиническую практику внедрены различные эффективные и безопасные профилактические меры. Необходимо отметить, что тенденция к более ранней выписке из стационара сопровождается увеличением случаев развития ВТЭО на амбулаторном этапе лечения [234]. У пациентов с длительной предрасположенностью к тромбозам при выписке из стационара после острого периода заболевания (например, у тех, кто прошел основной этап лечения после ортопедической, абдоминальной или тазовой хирургии) профилактика должна быть продолжена до тех пор, пока риск ВТЭО не разрешится [235].

Целью профилактической стратегии является определение степени риска тромбоэмболических осложнений у конкретного пациента и проведение профилактического лечения соответствующего данной степени риска. Несмотря на то, что имеется много исследованных и опробованных средств профилактики, доказана эффективность пяти из них: низких доз нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ), варфарина, фондапаринукса натрия и прямых ингибиторов Хафактора и тромбина. Также хорошо зарекомендовали себя устройства, позволяющие создать переменную пневматическую компрессию нижних конечностей.

Нефракционированный гепарин

Подробно изучено применение низких доз НФГ в качестве средства профилактики ВТЭО. Гепарин, применяемый подкожно в дозе 5 000 единиц каждые 8–12 ч, начинают вводить, как только появляется вероятность развития ТГВ, и продолжают до исчезновения риска. Такой режим дозирования показал эффективность, приводя к снижению количества случаев ТГВ и ТЭЛА, в т. ч. фатальной, у пациентов

с низким и средним уровнем риска, например у подвергшихся хирургическому вмешательству под общей анестезией длительностью > 30 мин и/или соблюдавшими постельный режим в течение нескольких дней [236]. Однако такая форма профилактики не является достаточно результативной у пациентов с высоким риском ВТЭО, например после переломов бедренной кости или протезирования тазобедренного сустава, у больных после открытых операций на предстательной железе, реконструкции бедра, у лиц с массивными травматическими повреждениями [237]. Более того, несмотря на номинальную степень риска кровотечения при использовании низких доз НФГ, есть группы пациентов, которым его применение противопоказано (в т. ч. больные с активным кровотечением и геморрагическим диатезом, перенесшие геморрагический инсульт, нейрохирургическое или офтальмологическое вмешательство). Планируя профилактическое введение НФГ, необходимо определить количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время. В ходе профилактической терапии мониторинг показателей коагуляции не проводится, поскольку в данной ситуации такой тест не отражает безопасности и эффективности лечения. В качестве меры предосторожности необходимо еженедельно контролировать уровень тромбоцитов крови.

Низкомолекулярный гепарин

Одним из основных вариантов профилактики на современном этапе является использование препаратов НМГ. По данным исследований, в которых сравнивалась эффективность НМГ и НФГ в группах хирургического и терапевтического лечения, превосходство НМГ по сравнению с НФГ не выявлено, однако отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических осложнений [238]. Препараты НМГ оказались более эффективными, по сравнению с НФГ, в качестве профилактических средств в нескольких группах высокого риска ВТЭО: у пациентов после протезирования тазобедренного или коленного сустава, больных с повреждением спинного мозга, а также при ишемическом инсульте и сочетанной травме [237, 238].

Учитывая, что препараты НМГ выводятся преимущественно почками, необходимо использовать их с осторожностью, если у пациента проявляется почечная недостаточность, и при необходимости заменять профилактическими средствами других групп.

Пневматическая компрессия

Широко распространенными и эффективными профилактическими средствами для пациентов из групп низкого и среднего риска являются приспособления для механической компрессии нижних конечностей [239, 240]. Эти устройства периодически (1–2 раза в минуту) сжимают ногу с помощью

наполняемой воздухом манжеты. Существуют различные модели: системы, позволяющие осуществлять компрессию всей нижней конечности либо только компрессию голени, системы простой и раздельной компрессии. Тем не менее остается неуточненным ряд вопросов. Например, не изучена сравнительная эффективность различных устройств. Также неизвестно, насколько зависит эффективность данного метода от соблюдения режима применения устройств для компрессии в течение периода повышенного риска тромбоэмболических осложнений [240, 241]. Несмотря на это, применение устройств для пневматической компрессии, по данным большинства исследований, снижает количество ВТЭО на $\sim 2/3$ [242]. Также выявлено, что сочетание механических и фармакологических методов профилактики у пациентов с высоким риском ВТЭО снижает частоту возникновения данного осложнения на 50–80%, по сравнению с исключительно фармакологической профилактикой [239, 242, 243].

В систематическом обзоре *D. Tito* сообщает о более эффективном сочетании пневмокомпрессии с антикоагулянтной терапией у пациентов с риском развития ВТЭО, находящихся на лечении после травмы или хирургического вмешательства, по сравнению с изолированным применением пневмокомпрессии или антикоагулянтной терапии [244]. Выводы о более эффективном предотвращении ТГВ и ТЭЛА при сочетании пневмокомпрессии и антикоагулянтной терапии также делают авторы кохрейновского обзора, однако отмечается и более высокий риск развития кровотечения, что требует дополнительных исследований [245].

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К в достаточной степени эффективны, безопасны и подобно гепарину назначаются при высоком риске ВТЭО (например, в предоперационный период) [246]. Несмотря на это, варфарин и его аналоги не нашли широкого применения в качестве метода профилактически ВТЭО. Это связано с медленным достижением необходимой степени антикоагуляционного эффекта, а также большой продолжительностью его действия после отмены препарата. Кроме того, применение варфарина требует тщательного лабораторного контроля, а среди врачей распространено мнение, что риск кровотечений, связанных с использованием этого препарата, выше, чем сообщается в литературе. Тем не менее у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, варфарин доказал свою эффективность и получил общее признание в качестве профилактического средства. Существует 2 режима, в которых он широко применяется: 1) малые дозы (1–2 мг) 1 раз в сутки за несколько дней до предполагаемого вмешательства с последующим увеличением дозировки до терапевтической; 2) сразу после выполнения оперативного вмешательства [246]. У пациентов, перенесших протезирование

коленного или тазобедренного сустава, НМГ оказались несколько эффективнее варфарина, однако имели и риск кровотечений был выше [247]. Также очевидно, что повышенный риск ВТЭО у таких больных может сохраняться 4–6 нед. после выписки из больницы [248], поэтому целесообразна стратегия расширенной профилактики [249].

Фондапаринукс натрия

Фондапаринукс натрия (фондапаринукс) – синтетический пентасахарид, который селективно ингибирует активный фактор X (Ха-фактор свертывания крови). В нескольких исследованиях была продемонстрирована его эффективность в предотвращении ВТЭО у пациентов, подвергшихся ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях [250, 251]. Подобно НФГ и НМГ фондапаринукс, связываясь с антитромбином, повышает его активность. В силу небольшого размера фондапаринукс максимально усиливает антитромбин-опосредованную инактивацию Ха-фактора. Кроме того, препарат имеет почти полную биодоступность и более длительный период полураспада, чем НМГ. Нужно отметить, что применение фондапаринукса целесообразно при выраженной тромбоцитопении. Стандартная профилактическая дозировка составляет 2,5 мг в сутки подкожно не ранее чем через 6 ч после оперативного вмешательства.

Прямые ингибиторы Ха-фактора и тромбина

В настоящее время стали доступными несколько пероральных антикоагулянтов, включая ривароксабан (специфический ингибитор активированного Ха-фактора) [252–255], дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина, активный против свободного и связанного тромбина) [256–258] и апиксабан (также ингибитор активированного Ха-фактора) [259, 260]. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) они показали различную эффективность в сравнении с НМГ – эноксапарином у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на суставах нижних конечностей. Причем в данной группе больных ортопедического профиля прямые ингибиторы продемонстрировали не меньшую эффективность в профилактике ВТЭО, чем эноксапарин натрия, при этом была отмечена небольшая, но значимая тенденция к снижению риска кровотечений. Однако существуют факторы, ограничивающие применение препаратов этой группы. Основное ограничение – отсутствие специфического антидота к этим препаратам, что может привести к развитию плохо контролируемого кровотечения при их применении.

Проведены исследования, показавшие эффективность апиксабана в качестве профилактики ВТЭО у онкобольных. Так в РКИ с участием 574 онкологических больных, которые начали получать химиотерапию с высоким или средним риском ВТЭО (оценка по шкале Хорана ≥ 2 баллов), проводили

наблюдения в течение 180 дней. В основной группе применялся апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Выявлено, что ВТЭО развились у 4,2% пациентов в основной группе и у 10,2% – в группе плацебо. При этом значительное кровотечение отмечалось в 2,1% случаев в группе апиксабана и в 1,1% – в группе плацебо [261]. В международных практических рекомендациях 2022 г. по лечению и профилактике ВТЭО у онкопациентов, в т. ч. с COVID-19, описывается необходимость первичной профилактики ВТЭО с помощью НМГ или прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан или апиксабан) у амбулаторных пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, получающих противоопухолевую терапию и имеющих низкий риск кровотечения [262].

Имплантация кава-фильтра

В тех случаях, когда у пациентов с высоким риском развития ВТЭО имеются противопоказания к проведению механической и особенно фармакологической профилактики, оправдано применение кава-фильтра (КФ). К этой группе относятся лица с обширной травмой, особенно с переломами костей таза и нижних конечностей и внутрисполостными и внутричерепными кровоизлияниями, а также те, кому противопоказана антикоагулянтная терапия [263].

В недавних европейских рекомендациях по периперативной профилактике ВТЭО с применением КФ обсуждаются показания для данного вмешательства [264]. Резюмировано, что в настоящее время нет четких данных об эффективности и безопасности имплантации КФ у пациентов с противопоказаниями к фармакологической и механической тромбопрофи-

лактике, перенесших операции или процедуры с высоким риском развития ВТЭО. По-видимому, при этом осложнения, связанные с имплантацией КФ, часто перевешивают потенциальную пользу. Предлагается рассмотреть возможность временной имплантации КФ у пациентов с высоким риском ВТЭО, когда фармакологическая и механическая тромбопрофилактика полностью противопоказана. Также предлагается рассмотреть вопрос о временной установке КФ пациентам с документально подтвержденным недавним ТГВ и абсолютными противопоказаниями к адекватной антикоагулянтной терапии при запланированном серьезном хирургическом вмешательстве, не подлежащем отсрочке (рис. 14). Не рекомендуется систематическое применение КФ для предотвращения ТЭЛА в периоперационном периоде.

Учитывая наличие целого ряда эффективных вариантов профилактики ВТЭО, большинство пациентов с риском венозного тромбоза могут быть надежно защищены. Однако имеются опубликованные данные о недостаточном использовании профилактических мер в группах риска развития ВТЭО [265, 266]. Такое несоответствие обусловлено несколькими причинами. Во-первых, у врачей вызывают беспокойство возможные геморрагические осложнения, связанные с фармакологическими методами профилактики, что, несомненно, является сдерживающим фактором. Во-вторых, случаи госпитальной ТЭЛА со смертельным исходом, как правило, редки и часто отсутствуют в личном клиническом опыте конкретного врача, что также влияет на восприятие риска. И наконец, вопрос профилактики тесно связан с правильным отношением пациента к своему диагнозу и пониманием того, что назначениям

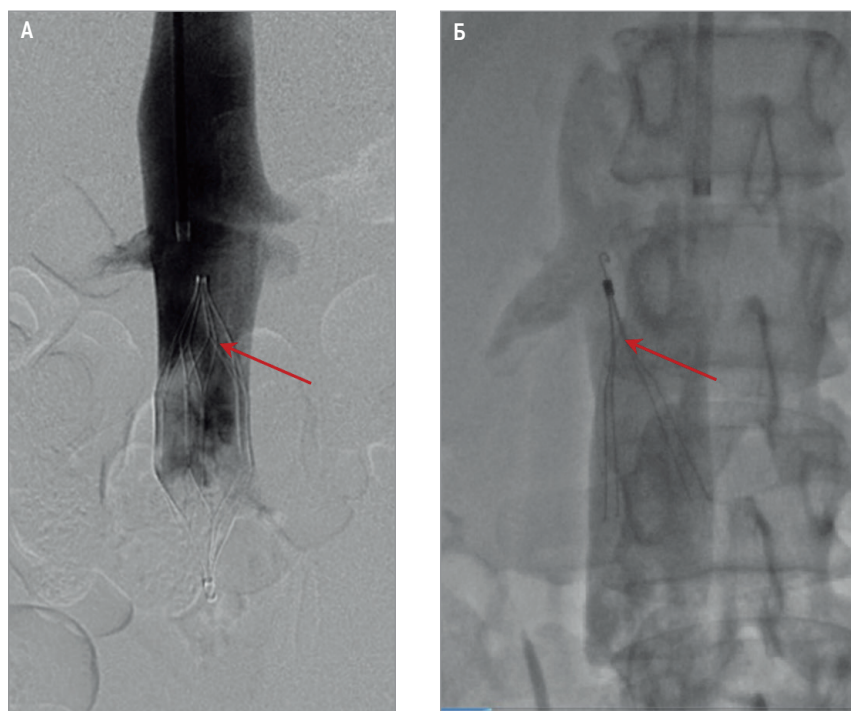


Рис. 14. Ретроградная каваграфия: А – кава-фильтр Optease (из архива К.Б. Марова); Б – съемный фильтр Tulip (из архива А.В. Ситникова)

врача надо следовать неукоснительно. Таким образом, представляется необходимым увеличить объем мер, чтобы избежать смертности от ТЭЛА, связанной с отсутствием должной профилактики. Следует не просто проводить профилактику, но проводить ее в степени, пропорциональной риску развития ТЭЛА у конкретного пациента.

Лечение тромбоза легочной артерии

Основные подходы к лечению венозной тромбоза базируются на известных данных о патогенезе, патофизиологии и естественном течении венозного тромбоза и ТЭЛА.

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Гипоксемия является одним из признаков тяжелой ТЭЛА и в основном обусловлена несоответствием между вентиляцией и перфузией. Введение дополнительного кислорода показано пациентам с ТЭЛА и сатурацией гемоглобина крови кислородом (SpO_2) < 90%. Тяжелая гипоксемия / дыхательная недостаточность, невосприимчивая к традиционной инсуффляции кислорода, может быть обусловлена шунтированием справа налево через открытое овальное отверстие или дефект межпредсердной перегородки [267]. По показаниям следует рассмотреть такие методы оксигенации, как высокопоточная подача кислорода через назальную канюлю [269, 270] и ИВЛ (неинвазивная (НВЛ) или инвазивная) в случаях выраженной нестабильности (в т. ч. при остановке сердца), принимая во внимание, что коррекция гипоксемии невозможна без одновременного проведения реперфузионной терапии. Надо учитывать, что пациенты с ПЖСН часто находятся в гипотонии или крайне восприимчивы к развитию тяжелой гипотензии во время проведения анестезии, интубации и вентиляции легких с положительным давлением. Следовательно, интубацию следует проводить только в том случае, если пациент не в состоянии переносить НВЛ. При возможности следует отдавать предпочтение НВЛ или оксигенации с помощью носовой канюли с высоким потоком; если используется ИВЛ, следует соблюдать осторожность, чтобы ограничить ее неблагоприятные гемодинамические эффекты. В частности, положительное внутригрудное давление, вызванное ИВЛ, может снизить венозный возврат и усугубить низкий СВ у пациентов с ТЭЛА высокого риска, поэтому положительное давление в конце выдоха следует применять с осторожностью. Если необходима интубация, для индукции следует избегать применения анестетиков, применение которых часто сопровождается гипотензией.

Фармакологическое лечение острой правожелудочковой недостаточности

Острая ПЖСН с развитием низкого СВ является ведущей причиной смерти у пациентов с высоким риском ТЭЛА. Принципы лечения острой ПЖСН

были рассмотрены в заявлении Ассоциации по сердечной недостаточности и Рабочей группы по легочному кровообращению и функции правого желудочка Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) [268]. При снижении центрального венозного давления можно использовать небольшое количество жидкости (≤ 500 мл физиологического раствора, раствора Рингера в течение 15–30 мин), поскольку это может увеличить сердечный индекс у пациентов с ТЭЛА [271]. Однако объемная нагрузка потенциально может привести к чрезмерному растяжению ПЖ и в итоге вызвать снижение СВ [272]. Экспериментальные исследования показывают, что агрессивная объемная нагрузка не приносит пользы и может ухудшить функцию ПЖ [272, 273]. Осторожная объемная нагрузка может быть целесообразной, если низкое артериальное давление (АД) сочетается с отсутствием повышения системного давления наполнения. Оценка центрального венозного давления с помощью УЗ-визуализации НПВ (небольшая и/или коллабирующая НПВ в условиях ТЭЛА высокого риска указывает на низкий объемный статус) также помогает определить необходимую объемную нагрузку. В качестве альтернативы возможен мониторинг центрального венозного давления. Если имеются признаки повышения последнего, следует воздержаться от применения или продолжения объемной нагрузки.

Часто возникает необходимость в вазопрессорах в ожидании фармакологического, хирургического или интервенционного реперфузионного лечения или параллельно с терапией. Норэпинефрин может улучшать системную гемодинамику, вызывая увеличение систолической функции желудочков и коронарной перфузии без изменения сопротивления ЛА [273]. Его применение должно быть ограничено у пациентов с кардиогенным шоком. На основании результатов небольшой серии применение добутамина можно рассмотреть у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД; однако повышение сердечного индекса может усугубить несоответствие вентиляции и перфузии за счет дальнейшего перераспределения кровотока из (частично) закупоренных сосудов в свободные [274]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что левосимендан может восстанавливать связь между ПЖ и ЛА при ТЭЛА путем расширения легочных сосудов при увеличении сократимости ПЖ [275], однако отсутствуют доказательства клинической пользы при его применении.

Вазодилататоры снижают давление в ЛА и резистентность ЛА, однако могут усугублять гипотензию и системную гипоперфузию из-за их низкой специфичности. Хотя небольшие клинические исследования показали, что вдыхание оксида азота может улучшить гемодинамический статус и газообмен у пациентов с ТЭЛА [276–278], на сегодняшний день нет достаточных доказательств его клинической эффективности и безопасности [278, 279].

Механическая поддержка кровообращения и оксигенация

Временное применение механической сердечно-легочной поддержки с помощью системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) может быть полезным у пациентов с ТЭЛА высокого риска и коллапсом кровообращения или остановкой сердца. Выживаемость пациентов в критическом состоянии была описана в ряде исследований [280–285], однако на сегодняшний день не проведено ни одного РКИ, где была бы проверена эффективность и безопасность этой методики в условиях ТЭЛА высокого риска. Использование ЭКМО связано с высокой частотой осложнений даже при применении в течение короткого времени, и результаты зависят от опыта медицинского центра, а также от тщательного отбора пациентов. Следует также учитывать повышенный риск кровотечения, связанный с необходимостью сосудистого доступа, особенно у пациентов, проходящих тромболитическую терапию. В настоящее время использование ЭКМО в качестве основного метода лечения с применением антикоагулянтов является спорным [285, 290], что предполагает необходимость рассмотрения дополнительного лечения в объеме хирургической эмболектомии. Сообщалось о нескольких случаях, свидетельствующих о хороших результатах применения минимально инвазивных катетерных насосов Impella® у пациентов, находящихся в состоянии шока, вызванного ТЭЛА [286, 287].

ТЭЛА является частью дифференциальной диагностики при остановке сердца с нерегулируемым ритмом на фоне безымпulseвой электрической активности. При остановке сердца, предположительно вызванной ТЭЛА, следует соблюдать современные рекомендации по проведению реанимационных мероприятий [288, 289]. Решение о лечении ТЭЛА должно приниматься как можно раньше, когда еще возможен хороший исход. Следует рассмотреть возможность проведения тромболитической терапии; после введения тромболитического препарата следует продолжать сердечно-легочную реанимацию в течение не менее 60–90 мин [290].

Антикоагулянтная терапия

При подозрении на ТЭЛА в случае высокой вероятности данной патологии следует немедленно начать антикоагулянтную терапию – внутривенное введение НФГ, подкожные инъекции НМГ или фондапаринукса в дозе, соответствующей массе пациента. Целесообразно ввести стартовую дозу препарата, не дожидаясь окончания диагностического поиска. Исключения составляют ситуации, когда антикоагулянтная терапия представляется крайне рискованной. Согласно исследованию фармакокинетических свойств, сопоставимый по скорости развития антикоагулянтный эффект может быть достигнут при приеме новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [291]. Данные о не меньшей эффективности применения НОАК в качестве антикоагулянтной терапии

при использовании высоких доз апиксабана в течение 7 дней или ривароксабана на протяжении 3 нед. были продемонстрированы в 3-й фазе клинических исследований [292, 293].

Применение НМГ и фондапаринукса предпочтительнее, по сравнению с НФГ, так как несет меньший риск развития большого кровотечения и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [294–297], а также не требует мониторинга уровня анти-Ха. В настоящее время НФГ используется при нестабильном состоянии больного, необходимости в реперфузионной терапии, а также при выраженной почечной недостаточности и ожирении. НМГ в сниженной дозе может применяться при уменьшении клиренса креатинина 15–30 ммоль/л. Доза НФГ во время лечения регулируется исходя из уровня АЧТВ [298].

Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин

Использование НФГ и НМГ является основой лечения как острого венозного тромбоза, так и ТЭЛА, протекающей без выраженных гемодинамических нарушений [299]. Имеются данные, указывающие на то, что нередко применение НФГ не приводит к достаточному уровню антикоагулянтного эффекта, рекомендуемого в настоящее время [300]. С целью преодоления этой проблемы разработан протокол применения НФГ и мониторинга уровня антикоагулянтного эффекта. Опубликовано несколько схем применения гепарина, позволяющих быстро достичь необходимого уровня антикоагулянтного эффекта [301]. Наиболее широко распространена схема, базирующаяся на масс-зависимом применении гепарина, включающая болюсное внутривенное введение НФГ в количестве 80 МЕ/кг, с последующей инфузией 18 МЕ/кг в час [302]. При использовании данного режима целесообразно определять АЧТВ через 6 ч после первого болюсного введения, а также через 6 ч после каждой коррекции дозировки; в дальнейшем уровень АЧТВ следует контролировать ежедневно в течение всего курса лечения.

Поддержание уровня АЧТВ в пределах жестко заданного диапазона никак не отражается на повышении эффективности или безопасности препарата, поэтому не требуется часто корректировать дозировку после того, как она была стабилизирована в пределах терапевтического интервала. Этот терапевтический диапазон АЧТВ соответствует уровню гепарина 0,2–0,4 ед/мл, полученному путем титрования протамина сульфатом, или 0,3–0,7 ед/мл, полученному с помощью анализа анти-фактора-Ха, и может существенно меняться в зависимости от чувствительности реагента, используемого для анализа коагуляции [303].

Считается, что поддержание АЧТВ в пределах жестко очерченного терапевтического диапазона не является самоцелью, так как требует постоянной коррекции дозировки, не приводя к значимому повышению эффективности терапии. Для пациентов

с резистентностью к гепарину (необходимостью введения $> 40\ 000$ ед/сутки) наиболее безопасным является контроль антифактора-Ха по сравнению с определением уровня АЧТВ [304]. Интересно, что при значениях АЧТВ, превышающих терапевтический диапазон, не происходит значимого увеличения частоты кровотечений, также нет прямых доказательств взаимосвязи между абсолютной дозой гепарина или уровнем АЧТВ и риском кровотечения. Однако кровотечения при гепаринотерапии связаны с наличием сопутствующей патологии: болезни почек, хронический алкоголизм, предшествующие хирургические вмешательства, язвенная болезнь. Сочетанное применение гепарина и аспирина также связано с повышенным риском кровотечения.

Таким образом, полученные данные говорят о необходимости применения адекватных доз гепарина, отказ от раннего применения необходимых доз гепарина, по-видимому, приводит к развитию рецидивов тромбоэмболических эпизодов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. В настоящее время окончательно не ясно, на какой критерий следует прежде всего ориентироваться при лечении ТЭЛА — дозировку гепарина или уровень АЧТВ [305, 306].

НМГ широко применяются при ТЭЛА в связи с высокой биодоступностью и длительностью периода полувыведения, что позволяет вводить препарат 1 или 2 раза в сутки без необходимости отслеживать уровень АЧТВ [308]. Сходная стратегия применима и при использовании НФГ, который вводится в высоких дозах 2 или 3 раза в сутки. Начинают с дозы 333 МЕ/кг и затем вводят 250 МЕ/кг каждые 12 ч. Такая схема максимально безопасна, эффективна и сравнима с применением НМГ у больных с венозным тромбозом и ТЭЛА [307]. Необходимо понимать, что препараты НМГ не всегда предпочтительны. Можно выделить следующие их недостатки:

- 1) существующие стандартные дозировки не всегда подходят больным с крайними значениями массы тела;
- 2) необходимо корректировать дозу и проводить мониторинг анти-Ха-фактора у больных с почечной недостаточностью, поскольку препарат выводится почками;
- 3) сложность контроля антикоагулянтного эффекта НМГ;
- 4) длительный период полувыведения как нежелательный эффект у некоторых групп пациентов (например, у больных с высоким риском кровотечения);
- 5) способность протамина сульфата ингибировать антикоагулянтный эффект, остающаяся неопределенной (т. е. нет эффективного антидота);
- 6) расходы на лечение НМГ значительно выше, чем на НФГ.

Клинические исследования продемонстрировали, что безопасность и эффективность препаратов НМГ сравнима с таковой НФГ у пациентов с венозными тромбозами. В некоторых случаях введение

стандартных доз НМГ подкожно оказалось более безопасным и эффективным по сравнению с внутривенным корректируемым введением НФГ [309]. Однако подкожное введение стандартных (фиксированных) доз НМГ сопоставимо с таковым для НФГ как при стандартных, так и при регулируемых дозировках [309]. Также было определено, что значительное количество пациентов с острым венозным тромбозом могут получать НМГ амбулаторно, что вполне безопасно и позволяет значительно снизить затраты на лечение [309]. Примерно 50% больных с венозными тромбозами не подходит амбулаторное наблюдение в связи с такими факторами, как высокий риск кровотечения, почечная недостаточность, выраженная сопутствующая патология, отсутствие постоянного врачебного контроля. Кроме того, нельзя забывать, что ТЭЛА может развиваться в любой момент, особенно на ранних сроках лечения, даже при применении НФГ или НМГ. В условиях стационара риск возникновения ТЭЛА у больных с ТГВ сходен с таковым при амбулаторном лечении, однако вероятность благополучного исхода, особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-легочной патологией, все же выше [310].

В исследовании NESTIA оценивали целесообразность амбулаторного лечения пациентов с ТЭЛА при их гемодинамической стабильности, низком риске кровотечения, отсутствии гипоксемии, нормальной функции печени и почек, отсутствии выраженного болевого синдрома и других причин для госпитализации, исключая пациентов, у которых ТЭЛА развивалась на фоне приема антикоагулянтов и во время беременности [311, 312]. Также в данном исследовании для амбулаторной терапии были отобраны пациенты с увеличением ПЖ при условии стабильной гемодинамики [313]. У больных, первично потребовавших стационарного лечения, период госпитализации значительно сократился в связи с переводом на амбулаторное лечение после стабилизации общего состояния.

Исследования, посвященные оценке длительности терапии НФГ и НМГ, не показали различий между 5- и 10-дневными курсами препарата в частоте развития рецидива тромбообразования [314]. В настоящее время чаще всего осуществляется последующий перевод пациента на прием НОАК по схеме, разработанной для каждого из применяемых в клинической практике препаратов. Также больного можно перевести на варфарин. При этом следует помнить, что терапевтический эффект этого лекарственного средства должен развиваться за 2 дня до прекращения введения НФГ или НМГ. Таким образом, можно считать оправданным короткий курс гепаринотерапии и ранний перевод на пероральные препараты у пациентов с неосложненной ТЭЛА, однако при тяжелой форме данного заболевания или распространенном илеофemorальном флелотромбозе предпочтителен более длительный курс инъекционных антикоагулянтов.

К основным осложнениям применения НФГ и НМГ относятся кровотечения и развитие тромбоцитопении [315, 316]. Единственную доказанную причину последней составляют более ранние эпизоды тромбоцитопении, которая может возникнуть при терапии как НФГ, так и НМГ [317]. Описаны 2 типа тромбоцитопении, связанной с применением гепарина: 1) ранняя тромбоцитопения (1–5-е сутки терапии), связанная с уменьшением количества тромбоцитов на фоне прямого агглютинирующего действия гепарина на тромбоциты (I типа); 2) тромбоцитопения, связанная с развитием гепарин-индуцированных иммунных комплексов, или поздняя тромбоцитопения (≥ 4 суток) II типа, приводит к развитию венозных и артериальных тромбозов. Иммуноопосредованная тромбоцитопения также может возникнуть и в 1-е сутки терапии у пациентов, которые подверглись воздействию препарата в течение последних 100 дней [318]. Несмотря на то, что гепарин-ассоциированная тромбоцитопения развивается редко, она приводит к значительному росту летальности. Если гепарин-ассоциированная тромбоцитопения II типа подтверждается при функциональном анализе или иммунном анализе, одной отмены гепарина может быть недостаточно для благоприятного исхода [319]. Тем не менее при подозрении на гепарин-ассоциированную тромбоцитопению необходимо немедленно отменить препарат и назначить в качестве альтернативы прямые ингибиторы тромбина (лепирудин или аргатробан), которые не вступают в реакцию с антителами к гепарину, или данапароид, для которого характерен низкий уровень перекрестных реакций с гепарином [320, 321]. НФГ и НМГ имеют близкое родство, поэтому их взаимной замены в этом случае следует избегать [322].

Фондапаринукс натрия

Еще одним эффективным и безопасным препаратом антикоагулянтного действия для первичной терапии ТЭЛА и ТГВ является фондапаринукс натрия [323, 324]. Проведены исследования, в которых фондапаринукс в дозе 7,5 мг подкожно 1 раз в сутки (при массе тела больного от 50 до 100 кг) по эффективности и безопасности оказался сопоставимым с НФГ, вводимым под контролем АЧТВ, или эноксапарином в дозировке 1 мг/кг 2 раза в сутки. Схема предполагала 5 суток введения фондапаринукса натрия с одновременным назначением варфарина и отменой фондапаринукса на следующий день после достижения необходимых параметров международного нормализованного отношения (МНО). В двойном слепом рандомизированном исследовании данный режим дозирования был также эффективен в лечении ТГВ и профилактике ВТЭО, как и эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в день [323]. Выявлено, что результаты лечения фондапаринуксом натрия и стандартной терапии гепарином не имели значимых отличий по таким параметрам, как рецидив ТЭЛА,

кровотечения и смертность – общая и вследствие ТЭЛА. Важно помнить, что фондапаринукс натрия может накапливаться, достигая опасного уровня, у пациентов с выраженной почечной недостаточностью [323, 325].

Пероральные антикоагулянты прямого действия

НОАК ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (ингибиторы Ха-фактора свертывания), дабигатран (прямой ингибитор тромбина) являются веществами с небольшой молекулярной массой. Их важное преимущество – хорошая биодоступность при пероральном приеме. Данные препараты могут применяться как в острой фазе ТЭЛА и ТГВ, так и в течение более длительного периода [326, 327, 371–375].

Хорошая биодоступность и безопасность в применении, предсказуемость ежедневного 1-кратного или 2-кратного приема [328, 329], отсутствие необходимости коррективы показателей коагулограммы делают назначение НОАК очевидно выгодным. Кроме того, для этих препаратов характерна низкая частота нежелательных взаимодействий при одновременном приеме других лекарственных средств [330]. Выведение осуществляется как почками, так и печенью, в связи с чем необходимо обращать внимание на наличие патологии этих органов. При этом в исследованиях дозы дабигатрана, апиксабана и ривароксабана при средней степени почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) оставляли неизменными, а дозу эдоксабана снижали до 30 мг. Кроме того, пациенты с клиренсом креатинина < 30 мл/мин были исключены из исследования дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана, а с клиренсом креатинина < 25 мл/мин – из исследования апиксабана.

Проведен ряд клинических испытаний НОАК, в которых продемонстрированы сходная эффективность и безопасность апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана в сравнении со стандартной схемой с применением парантеральных антикоагулянтов и варфарина. Для каждого препарата разработана оригинальная схема применения с варьированием дозировки в зависимости от срока лечения ВТЭО. При сравнении длительного применения в качестве антикоагулянтной терапии при ВТЭО варфарина и НОАК выявлена не меньшая эффективность НОАК в профилактике рецидива ВТЭО и лучший профиль безопасности в виде более низкой частоты больших кровотечений, в т. ч. интракраниальных, по сравнению с варфарином [331, 332].

В настоящее время применение прямых пероральных антикоагулянтов выходит на лидирующее место в лечении ВТЭО, что обусловлено высокой эффективностью, достаточным уровнем безопасности, отсутствием необходимости обязательного лабораторного мониторинга и удобством применения этих препаратов. К недостаткам НОАК можно отнести их относительно высокую стоимость и отсутствие специфического антидота. Кроме того, в некоторых

случаях нежелательной является значительная продолжительность их антикоагулянтного эффекта.

Антикоагулянты непрямого действия

Среди не прямых пероральных антикоагулянтов наиболее известен и широко распространен в клинической практике варфарин – антагонист витамина К. Этот перпарат блокирует синтез в печени факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, а именно II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, и процесс свертывания крови замедляется. К преимуществам применения варфарина относятся низкая стоимость лечения, понятный алгоритм контроля над терапией. К недостаткам можно отнести необходимость тщательного лабораторного мониторинга уровня МНО, что требует многократного повторения анализа в период приема препарата, особенно в первые недели, когда идет подбор оптимальной дозы.

Лечение варфарином необходимо начать как можно раньше после старта терапии НФГ или НМГ – при условии обязательного контроля МНО. Начальная дозировка варфарина составляет ≥ 10 мг у более молодых (< 60 лет), в целом здоровых пациентов и ≤ 5 мг – у пожилых больных [333]. Целевой уровень МНО составляет 2–3, по достижении этого диапазона введение парентеральных антикоагулянтов прекращают. Для более прецизионного дозирования варфарина полезно применение фармакогенетического тестирования [334, 335]. Как было отмечено выше, существуют короткая 5-дневная и длинная 10-дневная схемы антикоагулянтной терапии варфарином с использованием парентерального введения НМГ или НФГ. Лечение варфарином продолжают в течение последующих 3–6 мес. и более в зависимости от локализации тромбоза и степени реканализации, длительность лечения в каждом конкретном случае определяется индивидуально с оценкой факторов риска развития рецидива ВТЭО. Длительное применение варфарина снижает риск рецидива ТЭЛА на 90%, однако при этом существует 1% ежегодного риска развития больших кровотечений [336]. Выявлено, что варфарин имеет преимущество перед ривароксабаном при лечении ВТЭО у пациентов с антифосфолипидным синдромом [335]. В настоящее время НОАК не рекомендованы для лечения и профилактики ВТЭО у пациентов с данной патологией.

Когортные исследования, проведенные > 15 лет назад, показали, что ежегодная частота крупных кровотечений у пациентов, получавших варфарин, составляла ~ 3% [337]. Метаанализ исследований, посвященных первым 3–12 мес. лечения НОАК, продемонстрировал снижение риска крупных кровотечений на 40% при их применении, по сравнению с варфарином [338]. При этом оказалось, что риск крупных кровотечений выше в 1-й мес. лечения антикоагулянтами, а затем снижается и остается стабильным на протяжении последующего лечения.

Факторы риска, способные привести к кровотечению, включают:

- 1) пожилой возраст (особенно > 75 лет);
- 2) предшествующее кровотечение (если оно не связано с обратимой или поддающейся лечению причиной) или анемию;
- 3) активный рак;
- 4) предшествующий инсульт, геморрагический или ишемический;
- 5) хроническое заболевание почек или печени;
- 6) сопутствующую антитромбоцитарную терапию или применение нестероидных противовоспалительных препаратов (которых по возможности следует избегать);
- 7) выраженную сопутствующую патологию;
- 8) плохой контроль применения антикоагулянтов.

Оценка риска кровотечений должна использоваться для выявления и лечения поддающихся модификации факторов риска кровотечений, что может повлиять на принятие решения о продолжительности и режиме / дозировке антикоагулянтного лечения после острой ТЭЛА. Несмотря на более высокий профиль безопасности НОАК, по сравнению с варфарином, при длительном применении таких препаратов большие кровотечения отмечены в 1% случаев, а доля малых, но клинически значимых кровотечений составила 6% [339–341].

Другие препараты для антитромботической терапии

Возможность применения ацетилсалициловой кислоты для продолженной антитромботической профилактики исследовалась у 1 224 пациентов, перенесших ВТЭО. При этом прием ацетилсалициловой кислоты после прекращения курса НОАК был связан с 30–35% снижением риска рецидива ВТЭО, по сравнению с плацебо [342–344]. Вместе с тем, недавнее исследование продемонстрировало превосходство ривароксабана (в дозе 20 или 10 мг) над ацетилсалициловой кислотой (100 мг) в профилактике рецидива ВТЭО [342].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффект сулодексида (в дозе по 250 ЛЕ 2 раза в день) в профилактике рецидива у 615 пациентов (307 и 308 чел. в группе сулодексида и плацебо соответственно) с первым случаем ВТЭО без идентифицируемого фактора риска; все испытуемые прошли курс перорального лечения варфарином в течение 3–12 мес. [345]. По сравнению с плацебо, сулодексид снижал риск рецидива ВТЭО на ~ 50% без значимого увеличения частоты кровотечений. Клинически значимые небольшие кровотечения возникли у 2 пациентов в обеих группах.

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия позволяет быстрее, чем НФГ, уменьшить легочную обструкцию, снизить давления в ЛА и сопротивление легочного артериального русла у пациентов с ТЭЛА (рис. 15); эти улучшения сопровождаются уменьшением дилатации ПЖ

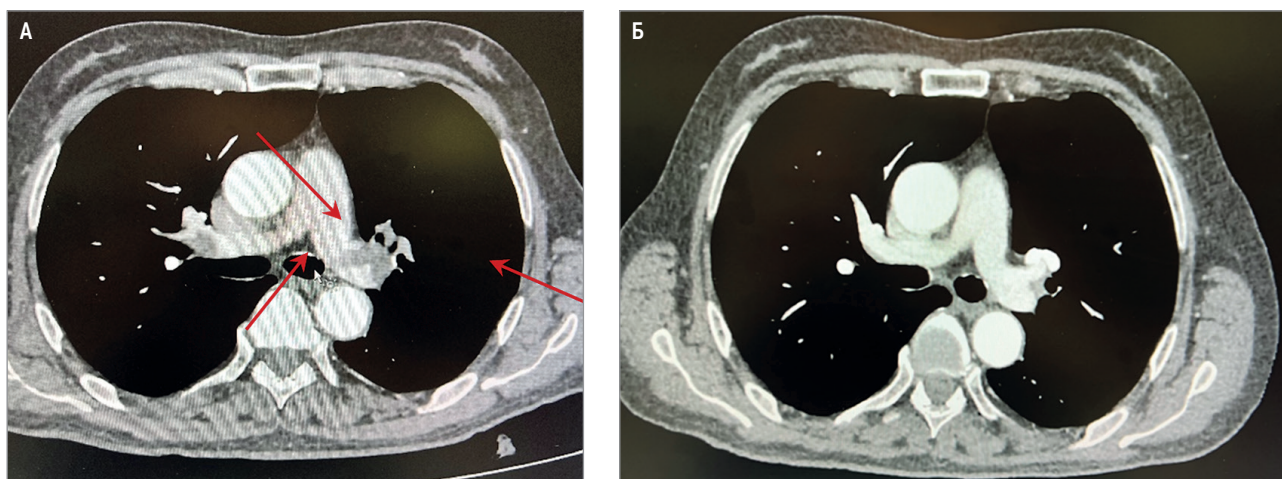


Рис. 15. Картина двусторонней тромбоземболии легочной артерии: А – тромбы в стволе левой легочной артерии, долевых артериях обеих легких; признаки легочной гипертензии; Б – лизис крупных тромбов в долевых артериях с обеих сторон после сеанса тромболитического лечения. Мультиспиральная компьютерная томографическая легочная ангиография

по данным ЭхоКГ [346–349]. Наиболее выраженный эффект наблюдается, когда лечение начинают в течение 48 ч после появления симптомов, однако он сохраняется и у пациентов с симптомами, возникшими в течение 6–14 дней до момента лечения [350]. Безуспешный тромболитический эффект, о котором судят по стойкой клинической нестабильности и сохраняющейся дисфункции ПЖ при эхокардиографии через 36 ч, был отмечен у 8% пациентов с ТЭЛА высокого риска [351]. Метаанализ исследований тромболитической терапии, которые включали (не ограничиваясь) пациентов с ТЭЛА высокого риска, определяемого главным образом по наличию кардиогенного шока, показал значительное снижение комбинированного исхода (смертности и рецидива ТЭЛА). При этом частота больших кровотечений составила 9,9%, в т. ч. 1,7% – внутричерепных кровоизлияний [352].

У пациентов с нормотонией и ТЭЛА среднего риска, определяемого по дисфункции ПЖ и повышенному уровню тропонина, влияние тромболитического лечения изучали в исследовании РЕИТНО (*Pulmonary Embolism Thrombolysis* – Тромболитический эффект при ТЭЛА) [353]. Указанная терапия показала значительное снижение риска гемодинамической декомпенсации или коллапса, однако при этом был отмечен повышенный риск тяжелого экстракраниального и внутричерепного кровотечения. В исследовании РЕИТНО показатели 30-дневной смертности были низкими в обеих группах; отмечено снижение летальности – как общей, так и связанной с ТЭЛА – на 50–60% после тромболитического у пациентов со средним риском [354, 355].

Меньшее по времени внутривенное введение комбинации активатора плазминогена тканевого типа (rtPA) – 100 мг в течение 2 ч – предпочтительнее длительных инфузий тромболитических средств первого поколения (стрептокиназы и урокиназы). Предварительные отчеты об эффективности и безопасности rtPA в сниженных дозах [356, 357] нуждаются в убедительных доказательствах, прежде чем

можно будет давать какие-либо рекомендации. Введение НФГ возможно во время непрерывной инфузии алтеплазы, но его следует прекратить при инфузии стрептокиназы или урокиназы [355]. Кроме того, были исследованы ретеплаза [357], десмотеплаза [358], или тенектеплаза [348, 349, 353], однако в настоящее время ни одно из этих средств не одобрено для применения при острой ТЭЛА. Ускоренный режим применения rtPA при ТЭЛА официально не одобрен, но иногда к нему прибегают при крайней нестабильности гемодинамики, например при остановке сердца.

Остается неясным, влияет ли ранний тромболитический эффект при ТЭЛА (среднего или высокого риска) на клинические симптомы, функциональные ограничения или развитие ХПЭЛГ в отдаленном периоде. Небольшое рандомизированное исследование с участием 83 пациентов показало, что тромболитический эффект позволяет улучшить функциональное состояние через 3 мес., по сравнению с применением исключительно антикоагулянтной терапии [348]. В исследовании РЕИТНО сохранение невыраженных симптомов, в основном одышки, присутствовало у 33% пациентов при длительном ($41,6 \pm 15,7$ мес.) клиническом наблюдении [359]. При этом у большинства пациентов (85% в группе тенектеплазы и 96% в группе плацебо) отмечена низкая или промежуточная вероятность (по критериям ESC) [360] сохраняющейся или вновь возникшей ЛГ по данным Эхо-КГ в динамике [359]. Таким образом, результаты РЕИТНО не подтверждают роль тромболитического лечения в предотвращении отдаленных последствий при ТЭЛА среднего риска, хотя полученные данные ограничены тем, что клиническое наблюдение было доступно только для 62% исследуемой группы.

Методы хирургического лечения и профилактики

Тромбэмболэктомия из легочной артерии

Тромбэмболэктомия из ЛА – сложное оперативное вмешательство, выполняемое при массивной тромбоэмболии легочного ствола или главных ветвей

ЛА и при наличии резко выраженных гемодинамических нарушений, когда эффективность консервативных методов лечения крайне низка. Это трудоемкая операция, проведение которой возможно только в специализированных медицинских учреждениях. Первая успешная тромбэмбоlectомия из ЛА была осуществлена в 1924 г., за несколько десятилетий до появления медикаментозного лечения ТЭЛА. Как правило, тромбэмбоlectомию проводят с использованием аппарата искусственного кровообращения, без пережатия аорты и кардиоплегии, путем рассечения стенки легочного ствола и главных ЛА и удаления тромботических масс из их просвета.

Имеются недавние сообщения о благоприятных результатах тромбэктоми при ТЭЛА высокого риска проведенной, а также при отдельных случаях ТЭЛА среднего риска [361–364]. В исследовании, включавшем 174 322 пациентов, госпитализированных с 1999 по 2013 г. с диагнозом ТЭЛА в штате Нью-Йорк, сравнивали выживаемость и частоту рецидивов у пациентов, перенесших тромболитическую терапию ($n = 1854$) или хирургическую эмбоlectомию ($n = 257$) в качестве терапии 1-й линии [361]. В целом не установлены статистически значимые различия между 2 типами реперфузионного лечения в отношении 30-дневной смертности (15 и 13% соответственно), однако тромболитическая терапия была связана с более высоким риском инсульта и повторного вмешательства в течение 30 дней. Не обнаружены различия в показателях 5-летней актуарной выживаемости, но тромболитическая терапия была связана с более высокой частотой рецидивов ТЭЛА, требующих повторной госпитализации, по сравнению с хирургическим вмешательством (7,9 vs 2,8%). Однако исследование не являлось рандомизированным и носило ретроспективный характер. Анализ базы данных Общества торакальных хирургов, включающей 214 пациентов, отправленных на хирургическую эмбоlectомию по поводу ТЭЛА высокого ($n = 38$) или среднего риска ($n = 176$), выявил госпитальную смертность в 12% с наихудшим исходом (32%) в группе пациентов, перенесших остановку сердца перед оперативным вмешательством [363].

В настоящее время хирургическая эмбоlectомия выполняется при наличии профессиональных мультипрофильных команд специалистов, в т. ч. бригады кардиохирургов, и при возможности искусственного кровообращения [365]. Роль открытой эмбоlectомии при острой массивной ТЭЛА остается спорной [366–369]. Пациентам с анатомически массивной или субмассивной ТЭЛА, с гемодинамическими нарушениями, однако без эпизодов остановки сердечной деятельности и без абсолютных противопоказаний к тромболитической терапии проказана агрессивная консервативная терапия с применением тромболитиков и гепарина. Открытая тромбэмбоlectомия рекомендована в случаях гемодинамически массивной ТЭЛА, при абсолютных противопоказаниях к тромболитической и/или антикоагулянтной

терапии, а также больным, перенесшим остановку сердечной деятельности (хотя в этом случае смертность, связанная с открытой эмбоlectомией намного выше, чем у лиц, не переживавших такого события) [370]. Кроме того, открытая операция может быть проведена при отсутствии эффекта от проведения агрессивной консервативной терапии с применением тромболитиков. Еще одним показанием к открытому оперативному вмешательству при ТЭЛА является выявление тромботических масс в правых отделах сердца [371].

В критических ситуациях у пациентов с ТЭЛА высокого риска при необходимости сердечно-легочной реанимации необходимо сочетать ЭКМО и тромбэмбоlectомию. При тяжелой тромбоэмболии главных ветвей ЛА или легочного ствола, но без критических гемодинамических нарушений показания к хирургическому вмешательству являются относительными, так как есть время для проведения системного тромболитического лечения.

Эндоваскулярная катетерная реперфузия

Представляется привлекательной возможностью чрезкожной эндоваскулярной дезобструкции ЛА и уменьшения постнагрузки на ПЖ [372]. При этом описанные катетерные методики при ТЭЛА позволяют выполнять как механическую или ультразвуковую фрагментацию и аспирацию тромботических масс, так и местное введение тромболитика в сниженной дозировке непосредственно в область локализации тромбозов, либо сочетание описанных приемов.

Большая часть информации об эндоваскулярной эмбоlectомии из ЛА почерпнута из реестров и обобщенных серий случаев, в которых применялась данная методика [273, 274]. В этих исследованиях общие показатели успеха процедуры (стабилизация гемодинамики, коррекция гипоксии и выживаемость до выписки из больницы) при чрезкожной катетерной терапии достигли 87% [375]. Следует отметить, что эти результаты могут быть достаточно субъективными в связи с отсутствием крупных рандомизированных исследований. При этом остается неясен вклад эндоваскулярного этапа, так как в 67% случаев был также проведен сеанс тромболитического лечения.

Основными видами применяемых в настоящее время эндоваскулярных вмешательств являются: реологическая тромбэктомия; роторная тромбэктомия; тромбэктомия с применением УЗ-фрагментации тромбозов с локальным тромболитическим препаратом; катетерная фрагментация тромбозов с локальным тромболитическим препаратом.

В одном РКИ у 59 пациентов с ТЭЛА среднего риска сравнивали традиционное лечение на основе гепарина и катетерную терапию, сочетающую фрагментацию сгустка на основе УЗ с низкодозированным тромболитическим препаратом *in situ*. При проведении тромболитического лечения с помощью УЗ через 24 ч соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ было ниже, чем при в группе гепаринотерапии, риск кровотечения не повышался [376].

Несмотря на многочисленные данные, пока отсутствуют РКИ, где результаты эндоваскулярных вмешательств сравнивались бы с системной тромболитической терапией при массивной ТЭЛА, в связи с чем эффективность и показания данной методики не определены окончательно [377].

Имплантация кава-фильтра

Венозные фильтры (КФ) — эндоваскулярные устройства, которые имплантируются в инфраренальный отдел НПВ. Они используются для профилактики возможной ТЭЛА из бассейна НПВ. Целью их установки является предотвращение попадания венозных тромбов в бассейн ЛА. Большинство используемых в настоящее время устройств вводятся эндоваскулярно и при необходимости могут быть извлечены через несколько недель, месяцев или даже больший срок.

Основными показаниями к имплантации КФ являются: наличие ВТЭО и абсолютное противопоказание к лечению антикоагулянтами; рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на проводимую адекватную антикоагулянтную терапию; первичная профилактика ТЭЛА при высоком риске ВТЭО. Другие возможные показания к установке КФ, в т. ч. наличие флотирующего тромбоза, не были подтверждены при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

В 2 РКИ сравнивали консервативную терапию антикоагулянтами и имплантацию КФ у пациентов с проксимальным ТГВ, сопутствующей ТЭЛА или без нее [378–380]. В исследовании PREPIC (фр. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave* — Профилактика риска ТЭЛА путем применения кава-фильтра), установка постоянного КФ была связана со значительным снижением риска рецидива ТЭЛА; при этом отмечено значимое увеличение риска ТГВ без существенной разницы в частоте летальных исходов [379, 380]. В исследовании PREPIC-2 399 больных ТЭЛА и венозным тромбозом с извлекаемым КФ или без него были рандомизированы для получения антикоагулянтной терапии. Частота рецидивов ВТЭО была низкой у всех испытуемых, различия между группами не обнаружены [378]. Систематический обзор и метаанализ опубликованных отчетов об эффективности и безопасности фильтров для НПВ включали 11 исследований, в которых участвовали 2 055 пациентов с имплантированными КФ и 2 149 лиц группы контроля [381]. Выявлено, что установка КФ была связана со снижением частоты ТЭЛА на 50% и увеличением риска ТГВ на 70% с течением времени. Показатели смертности — как общей, так и вызванной ТЭЛА — не различались у пациентов с установленным фильтром и без него.

Осложнения, связанные с венозными фильтрами, достаточно часты и бывают тяжелыми. В систематическом обзоре литературы сообщается о пенетрации венозной стенки в 1 699 (19%) из 9 002 процедур, причем в 19% случаев было выявлено вовлечение прилежащих органов и в $\geq 8\%$ повреждение прояв-

лялось различными симптомами [382]. Летальные осложнения были редкими (всего 2 случая), но 5% пациентов нуждались в оперативных вмешательствах, таких как хирургическое или эндоваскулярное удаление фильтра, установка стента, эмболизация, чрескожная нефростомия или установка мочеточникового стента [382]. Другие осложнения включают в себя перелом и фрагментацию фильтра с эмболизацией, а также развитие ТГВ, в т. ч. с распространением на НПВ [379, 383, 384].

При распространении венозного тромба до уровня устьев почечных вен и выше требуется катетерная тромбэкстракция. Она направлена на удаление флотирующего участка и освобождение от тромба инфраренального отдела НПВ на участке, необходимым для имплантации КФ, т. е. надо освободить от тромба $\sim 4\text{--}5$ см пространства ниже устьев почечных вен. Операция проводится под местной анестезией. Обнажается участок внутренней яремной вены на протяжении ~ 4 см, выполняется продольная венотомия ~ 2 см длиной, через которую в НПВ проводится катетер для тромбэкстракции. Под рентгенологическим контролем выполняется одно или более «скусывание» верхушки тромба, после чего оценивают состояние инфраренального отдела вены и при адекватном результате производят одномоментную имплантацию КФ по стандартной методике.

В зависимости от конструкции и назначения выделяют постоянные, временные и съемные венозные фильтры. Постоянные имплантируют на срок, соответствующий продолжительности жизни пациента. Их задача — постоянная защита больного при высокой вероятности ТЭЛА и неустраняемых факторах риска тромбоэмболических состояний. Конструкция постоянных КФ должна соответствовать следующим требованиям: высокая способность улавливать тромбоземболы при минимальных препятствиях кровотоку; сохранение наиболее оптимальных условий гемодинамики после улавливания тромбоземболов; атромбогенность; биологическая инертность; механическая прочность и устойчивость к коррозии; минимальный диаметр доставочного устройства; технически простая и безопасная установка в оптимальную позицию без наклона; надежная фиксация с минимальным риском повреждения НПВ и прилегающих к ней органов; возможность в последующем проводить МРТ; низкая стоимость. Выполнение значительной части этих требований возможно благодаря созданию низкопрофильных устройств, использованию инертных немагнитных материалов (титана, фенокса, нитинола и др.), импрегнации гепарина, применению вертикальных направляющих с фиксаторами.

Временные КФ устанавливаются в НПВ, как правило, на 2–3 нед., иногда на более длительный срок. Одна из основных задач — профилактика рецидива легочной эмболии во время проведения тромболитической терапии при ТЭЛА. В их конструкции отсутствуют фиксирующие крючки, из-за которых может произойти перфорация вены и образоваться

экстравазальная гематома в процессе тромболизиса. Фиксация осуществляется за счет упругости конструкции. Кроме того, в нее включено специальное «якорное» устройство, конец которого выводится наружу или закрепляется под кожей. Его назначение – удерживать КФ в определенной позиции и, что особенно важно, без особых трудностей извлекать его из НПВ. Чаще других в используют временные КФ Гюнтера, *Antheor, Prolyser, Filkard, Lisofilter*.

Съемные, или удаляемые, КФ используют в зависимости от клинической ситуации для временной имплантации, которая при определенных условиях может перейти в постоянную. Известны съемные КФ *Amplatz*, «тюльпан» Гюнтера, *ALN, RNF, Opt Ease*, отечественные устройства типов «волан», «зонтик» и др. К этим фильтрам предъявляют те же требования, что и к постоянным, но с определенными дополнениями. Съемные КФ должны гарантировать возможность простого и безопасного удаления из НПВ после ликвидации угрозы легочной эмболии. Для этого в их конструкцию включены детали, обеспечивающие захват фильтра и отсоединение его фиксаторов от стенок вены. Однако при сохранении угрозы рецидива ВТЭО конструкция и надежность фильтра должны быть такими, чтобы он мог оставаться в НПВ постоянно.

Таким образом, универсальных КФ не существует и подбор данного устройства необходимо тщательно осуществлять в каждом конкретном случае исходя из клинических и анатомических условий и перспектив.

Венозная тромбэктомия

При наличии эмболоопасного тромбоза в венах бассейна НПВ одним из вариантов профилактики ТЭЛА является тромбэктомия из проксимального венозного сегмента с одномоментной перевязкой тромбированной вены. Наиболее распространенный вариант такого вмешательства – тромбэктомия из общей бедренной вены с перевязкой поверхностной бедренной вены. При необходимости операция дополняется наложением артериовенозной фистулы. По данным некоторых авторов, тромбэктомия из проксимальных сегментов венозного русла позволяет снизить тяжесть посттромботической болезни в отдаленном периоде [385, 386]. Крайне редко, при выявлении венозного тромбоза в первые 5 суток заболевания, возможно выполнение радикальной венозной тромбэктомии. При этом необходим тщательный отбор пациентов.

Еще одним вариантов хирургической профилактики ТЭЛА является пликация НПВ, показания к выполнению которой в настоящее время крайне ограничены.

Оценка риска летального исхода массивной тромбэмболии легочной артерии

Главными задачами лечения ТЭЛА являются предотвращение смерти пациента в острой стадии

заболевания, профилактика рецидива ТЭЛА и развития ХПЭЛГ. Для выбора оптимального подхода важно оценить степень риска смерти. К факторам, указывающим на крайне высокий риск ранней смерти при ТЭЛА, относят наличие шока или длительной артериальной гипотензии, а также тромбы, особенно флотирующие, в правых отделах сердца [143]. У гемодинамически стабильных пациентов вероятность смерти при ТЭЛА повышается при наличии выраженной сопутствующей патологии и более тяжелых клинических проявлений заболевания. Для оценки тяжести ТЭЛА в клиническую практику внедрена шкала PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index* – Индекс тяжести ТЭЛА), которая основывается на демографических показателях (пол и возраст), выраженности сопутствующей патологии (онкология, кардиальная патология, хронические заболевания легких) и данных физикального обследования сердечно-легочной системы (частота сердцебиения, систолическое АД, частота дыхания, температура, психическое состояние пациента и SpO₂). PESI предусматривает 5 классов вероятности летального исхода (табл. 4). Упрощенная версия этой шкалы не менее информативна, чем основная [387–389]. Важно отметить, что оценка клинического статуса пациента имеет первостепенное значение.

Кроме того, для прогноза течения ТЭЛА используются дополнительные методы диагностики: ЭхоКГ и определение сердечного тропонина, мозгового натрийуретического пептида, концевое фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида. Клинические исследования показали, что, несмотря на высокую информативность этих методов, их необходимо совмещать с клинической оценкой (табл. 5).

Алгоритм лечения пациентов с подозрением на массивную ТЭЛА основан на оценке тяжести состояния пациента (гипотензия, шок) и возможности проведения экстренной диагностики. На рис. 16–18 представлены оптимальные современные алгоритмы принятия решения о подходах к патогенетическому лечению ТЭЛА с учетом клинических данных, результатов инструментального и лабораторного обследования.

У пациентов с ТЭЛА высокого риска основной лечебной тактики является реперфузионная терапия, чаще всего системный тромболизис. Эмболэктомия из ЛА или эндоваскулярное вмешательство могут рассматриваться при противопоказаниях к проведению системного тромболизиса в медицинских центрах, где имеются условия для проведения подобных манипуляций. При стабильной гемодинамике у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска показана антикоагулянтная терапия, в т. ч. с применением пероральных препаратов. Пациентам с признаками дисфункции ПЖ, обнаруженными при ЭхоКГ или МСКТ с контрастированием, в сочетании с положительным тропониновым тестом необходим тщательный мониторинг в течение первых часов и дней

Таблица 4. Оценка вероятности смерти при тромбоэмболии легочной артерии в ближайшие 30 суток по индексу PESI

Параметр	Первоначальная версия, баллы	Упрощенная версия, баллы
Возраст	Возраст в годах	1 при возрасте > 80 лет
Мужской пол	10	Не оценивается
Злокачественное новообразование	30	1
ХСН	10	Не оценивается
ХЗЛ	10	1
ЧСС ≥ 110 уд./мин	20	1
САД < 100 мм рт. ст.	30	1
ЧДД ≥ 30 мин ⁻¹	20	Не оценивается
t° тела < 36 °С	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
SaO ₂ < 90%	20	1
Ожидаемая смертность в ближайшие 30 суток		
	Класс I (≤ 65 баллов) – очень низкая (0–1,6%)	0 баллов – ожидаемая смертность 1% (95%-ный ДИ – 0–2,1%)
	Класс II (66–85 баллов) – низкая (1,7–3,5%)	
	Класс III (86–105 баллов) – умеренная (3,2–7,1%)	≥ 1 балла – ожидаемая смертность 10,9% (95%-ный ДИ – 8,5–13,2%)
	Класс IV (106–125 баллов) – высокая (4,0–11,4%)	
	Класс V (> 125 баллов) – очень высокая (10,0–24,5%)	

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХЗЛ – хроническое заболевание легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Классификация тромбоэмболии легочной артерии с учетом риска смерти во время госпитализации / в ближайшие 30 суток

Риск смерти	Шок или артериальная гипотония	Классы III–IV по основному или ≥ 1 балла по упрощенному индексу PESI	Признаки дисфункции правого желудочка при визуализации (ЭхоКГ или КТ)	Повышенный уровень сердечных биомаркеров в крови
Высокий	+	+*	+	+**
Промежуточный высокий	–	+	+	+
Промежуточный низкий	–	+	Только 1 параметр из 2 или оба отсутствуют***	
Низкий	–	+	Оценка не обязательна; если оценка проведена, то отсутствуют оба параметра	

Примечание. ЭхоКГ – эхокардиография; КТ – компьютерная томография; * – сердечный тропонин или мозговой натрийуретический пептид / NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ** – при шоке / артериальной гипотонии их оценка не нужна; *** – 1 позитивного признака достаточно даже при невысоком индексе PESI.

в связи с высоким риском ранней декомпенсации гемодинамики и циркуляторного коллапса [353]. Рутинное применение тромболитической терапии у данной категории пациентов не рекомендуется в связи с высоким риском кровотечений по сравнению с возможной пользой такого лечения. Таким образом, жизнеспасающую тромболитическую терапию или альтернативную стратегию в виде тромбэмболэктомии из ЛА или эндоваскулярное вмешательство следует применять у пациентов с признаками нестабильности гемодинамики. Исходя из того, что в исследовании PEITHO среднее время летального исхода в группе монотерапии гепарином составляло $1,79 \pm 1,60$ дня, пациентов промежуточно высокого риска целесо-

образно вести на НФГ или НМГ в течение первых 2–3 дней, затем при стабильном состоянии целесообразен перевод на пероральные антикоагулянты согласно принятым схемам. В случае терапии пациентов с ТЭЛА низкого риска раннюю выписку из стационара можно обсуждать при наличии 3 критериев: 1) низкого риска осложнений и смерти, ассоциированных с ТЭЛА; 2) отсутствия серьезной сопутствующей патологии или состояний, определяющих показания к пребыванию в стационаре; 3) адекватного наблюдения и антикоагулянтной терапии, осуществляемых амбулаторно, при условии высокой комплаентности пациента и соответствующих возможностях локальной системы здравоохранения и социальной

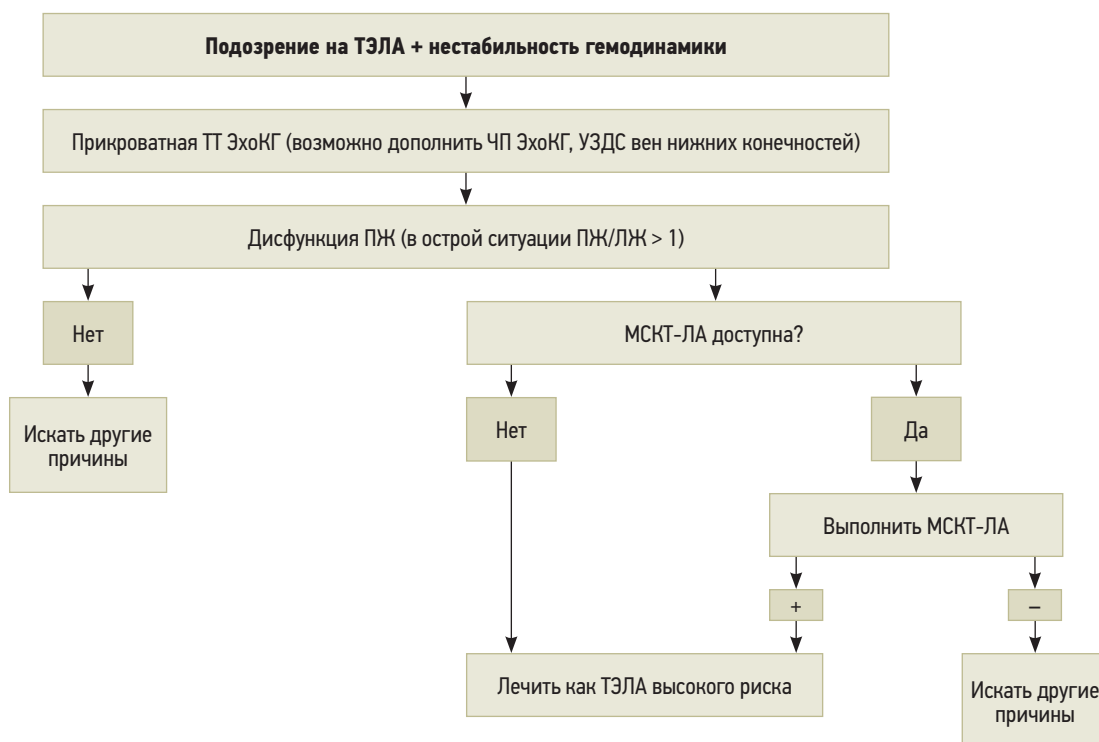


Рис. 16. Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении тромбоэмболии легочной артерии у больных с нестабильностью гемодинамики
Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЭхоКГ – эхокардиография; ТТ – трансторакальная; ЧП – чреспищеводная; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; МСКТ-ЛА – мультиспиральная компьютерная томографическая легочная ангиография.

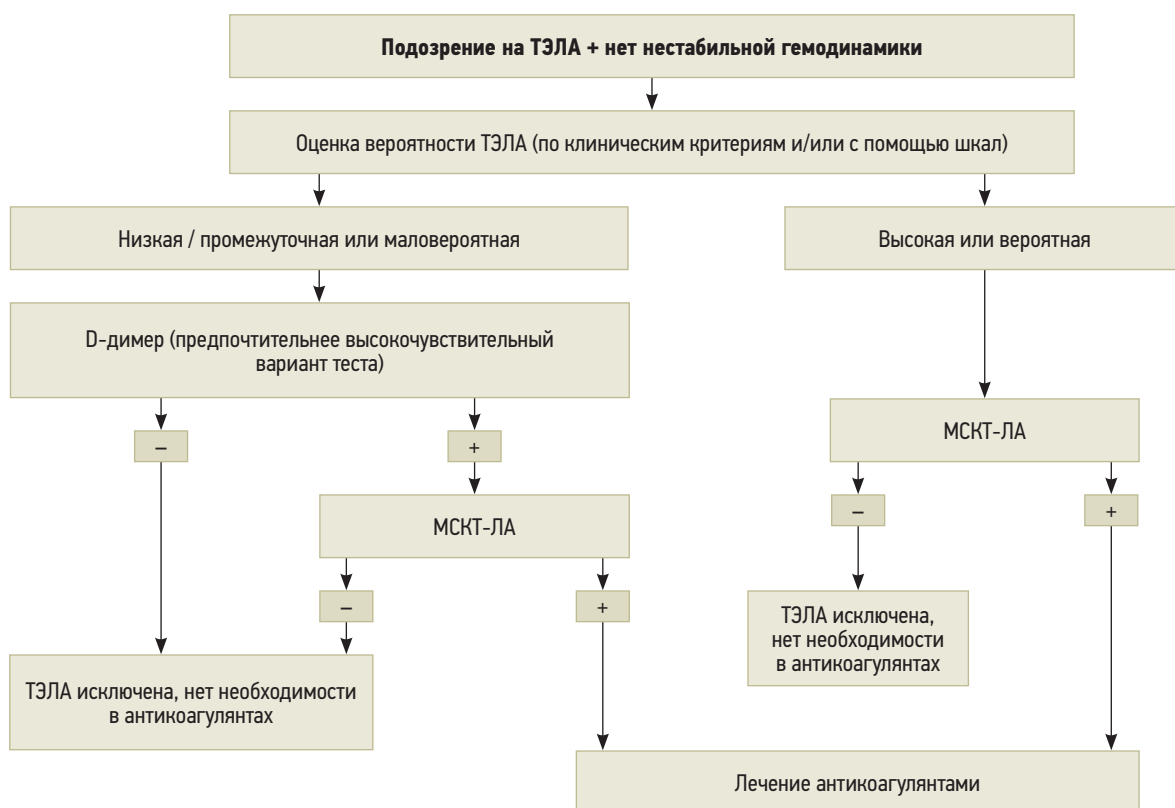


Рис. 17. Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении тромбоэмболии легочной артерии у больных без нестабильности гемодинамики
Примечание: МСКТ-ЛА – мультиспиральная компьютерная томографическая легочная ангиография; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии. При нежелательности лучевой нагрузки до проведения МСКТ-ЛА может быть выполнена компрессионная ультразвукография нижних конечностей, позволяющая у ряда больных избежать КТ.

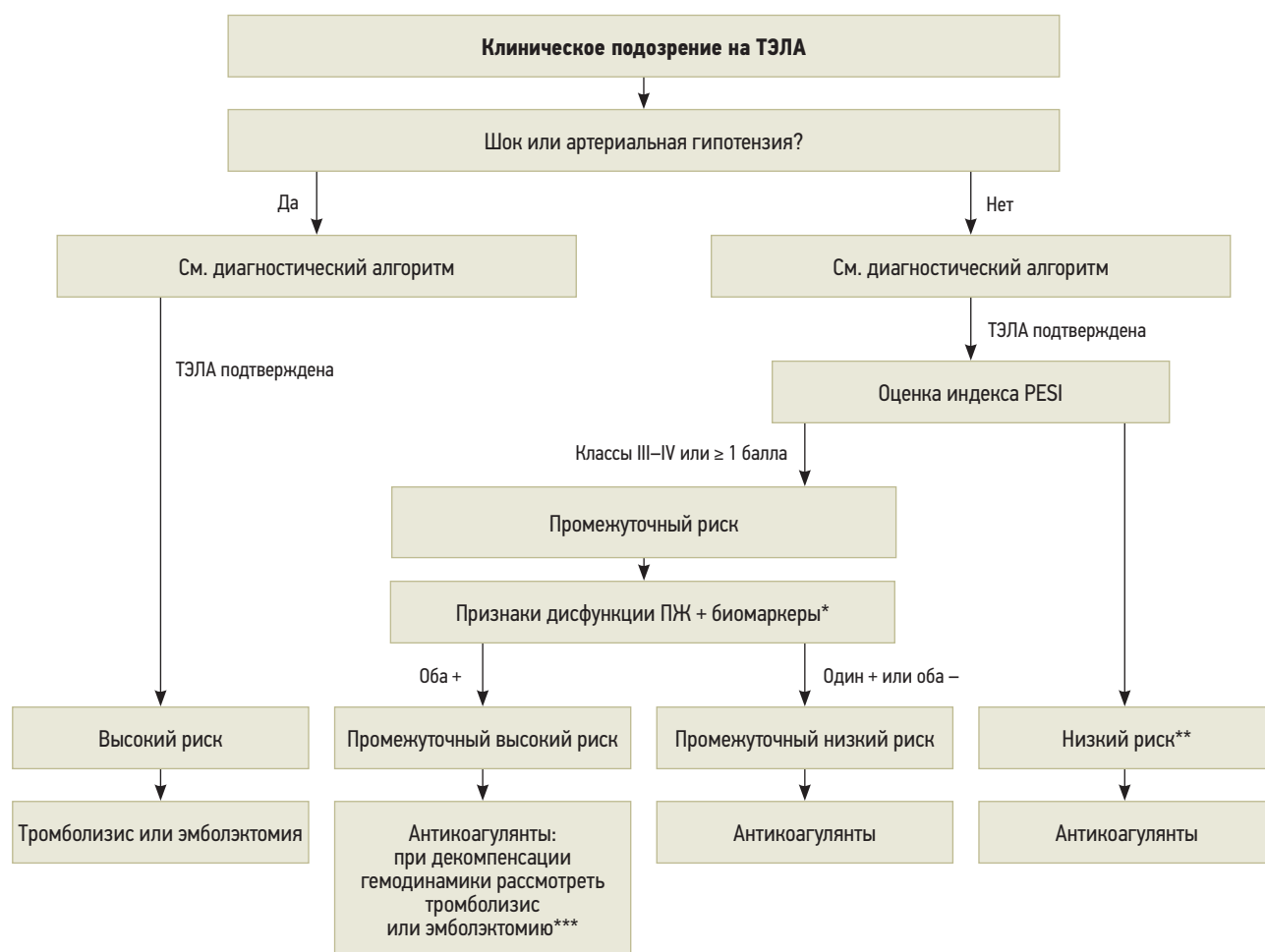


Рис. 18. Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении тромбоза легочной артерии в зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания

Примечание: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ПЖ – правый желудочек; * – уровень биомаркеров в крови можно не определять, если тромболитическая терапия или эмболектомия не планируются (например, из-за тяжелой сопутствующей патологии или сильно ограниченной ожидаемой продолжительности жизни); ** – больные с классами I–II по индексу PESI или с нулевой суммой баллов по упрощенному индексу PESI, но с повышенным уровнем сердечных биомаркеров или признаками дисфункции правого желудочка при его визуализации должны быть отнесены к группе промежуточного низкого риска; *** – из-за возможного утяжеления проявлений заболевания необходимо тщательное наблюдение за больными с промежуточно высоким риском летального исхода для своевременного выявления показаний к тромболитической терапии или эмболектомии из легочных артерий (аналогичный подход может быть оправдан у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина в крови, но без признаков дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ или КТ).

инфраструктуры. При невыполнении хотя бы одного из пунктов целесообразно продолжить лечение в условиях стационара.

Постэмболическая профилактика

Главными задачами антикоагулянтной терапии ТЭЛА и ТГВ являются лечение острого эпизода ВТЭО и предотвращение рецидива таких осложнений в долгосрочной перспективе. Большинство РКИ, посвященных ВТЭО, были проведены с участием больных ТГВ, а также с ТГВ и ТЭЛА, для 2 РКИ были отобраны пациентам преимущественно с ТЭЛА [390, 391].

В целом оценка риска рецидива ВТЭО после ТЭЛА при отсутствии основного транзиторного или обратимого фактора риска является сложной задачей. Помимо примеров, приведенных в табл. 6, пациенты, являющиеся носителями некоторых форм наследственной тромбофилии, в частности с подтверж-

денным дефицитом антитромбина, белков C или S, а также с лейденской мутацией или мутацией гена протромбина *G20210A*, часто являются кандидатами на неопределенно долгое лечение антикоагулянтами после 1-го эпизода ТЭЛА. С учетом этого можно рекомендовать разнообразное тестирование на тромбофилию, включая антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт [395] у пациентов с эпизодом ВТЭО, произошедшим в молодом возрасте (например, в возрасте < 50 лет) и при отсутствии других идентифицируемых факторов риска, особенно когда имеется семейный анамнез ВТЭО. В таких случаях тестирование помогает скорректировать режим и дозу антикоагулянта в долгосрочной перспективе. С другой стороны, в настоящее время нет доказательств того, что длительное лечение антикоагулянтами имеют клиническую пользу для носителей лейденской мутации или мутации гена протромбина *G20210A*.

Таблица 6. Классификация факторов риска рецидива венозных тромбозов в долгосрочной перспективе

Предполагаемый риск рецидива	Категория фактора риска развития ТЭЛА	Пример фактора риска
Низкий (< 3% в год)	Большие транзиторные обратимые факторы, связанные с 10-кратным повышением риска развития первичных ВТЭО (по сравнению с пациентами без факторов риска)	<ul style="list-style-type: none"> • Хирургические вмешательства с анестезией > 30 мин. • Постельный режим в стационаре ≥ 3 дней в результате острого или обострения хронического заболевания. • Костная травма (переломы)
Промежуточный (3–8% в год)	Транзиторные обратимые факторы, связанные с менее чем 10-кратным увеличением риска первичных ВТЭО	<ul style="list-style-type: none"> • Малая хирургия (общая анестезия < 30 мин). • Длительность госпитализации < 3 дней для острых заболеваний. • Терапия эстрогенами / применение гормональных контрацептивов. • Беременность и послеродовой период. • Постельный режим вне стационара ≥ 3 дней в результате острого заболевания. • Травма нижней конечности (не перелом) с ограничением движений ≥ 3 дней. • Длительные перелеты
	Постоянные факторы, не связанные со злокачественным новообразованием	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительные заболевания кишечника. • Обострение аутоиммунных заболеваний
	Неидентифицированные факторы риска	
Высокий (> 8% в год)		<ul style="list-style-type: none"> • Злокачественное новообразование. • ≥ 1 предшествующих эпизодов ВТЭО, не связанных с большими транзиторными обратимыми факторами риска. • Антифосфолипидный синдром

Примечание: ВТЭО – венозные тромбозы.

Разработаны несколько моделей для оценки возможного рецидива ВТЭО [393, 394], однако их клиническая ценность и влияние на терапевтические подходы остаются до конца неясными. Вероятно, частота рецидива ВТЭО не зависит от характера первичного эпизода (ТЭЛА или ТГВ) и примерно сопоставима в обоих случаях. При этом после ТЭЛА рецидив ВТЭО чаще имеет форму также ТЭЛА, то же справедливо и для рецидива после перенесенного ТГВ [392]. Как следствие, летальность от рецидива ВТЭО у пациентов после ТЭЛА почти в 2 раза выше, чем у больных после ТГВ [396, 397].

Проведено несколько исследований, посвященных длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО [390, 391, 398–400]. Установлено, что минимальный ее срок у таких больных должен составлять не менее 3 мес. [400]. Дальнейшее применение антикоагулянтов зависит от оценки риска развития кровотечения либо ВТЭО в каждом конкретном случае [401, 402]. Продолжительность антикоагулянтной терапии после 1-го эпизода ВТЭО базируется на клинической оценке риска рецидива заболевания. В исследовании с участием пациентов после 1-го эпизода острой ТЭЛА частота рецидивов после прекращения лечения составляла 2,5% в год в случае ТЭЛА, связанной с преходящими факторами риска, по сравнению с 4,5% в год в случае ТЭЛА, которая возникла при отсутствии известного заболевания, способного спровоцировать ВТЭО (онкопроцесса, тромбофилии или какого-либо преходящего фактора риска) [391]. Аналогичные наблюдения

были сделаны в исследованиях, проведенных среди лиц с ТГВ [400]. За последние 15 лет были проведены исследования вторичной профилактики ВТЭО, в которых пациентов делили на группы в зависимости от степени риска рецидива ВТЭО после прекращения лечения антикоагулянтами. Эти группы были следующими: 1) больные с высоким преходящим риском, т. е. обратимым фактором риска (чаще всего серьезной операцией или травмой), который может быть определен как ответственный за острый (первичный) эпизод; 2) пациенты, у которых первичный эпизод может быть частично объяснен наличием слабого (малого) обратимого фактора риска или имеется постоянный фактор риска тромбообразования, не связанный со злокачественным процессом; 3) пациенты, у которых первичный эпизод ВТЭО произошел при отсутствии какого-либо идентифицируемого фактора; 4) пациенты с одним или несколькими предыдущими эпизодами ВТЭО и пациенты с серьезным персистирующим протромботическим состоянием, таким как антифосфолипидный синдром; 5) пациенты с злокачественным новообразованием, наличие которого также является фактором риска развития кровотечения в процессе антикоагулянтной терапии [403, 404].

Исходы тромбоэмболии легочной артерии

После ТЭЛА эмболические массы в ЛА частично или полностью рассасываются, либо организуется в фиброз в той или иной степени. В некоторых случаях легочная перфузия восстанавливается быстро,

хотя рассасывание в 1-ю нед. обычно неполное [416]. Процесс же восстановления проходимости ЛА, как правило, продолжается медленно на протяжении следующих 1–2 мес. Остаточные дефекты обычно сохраняются в этом периоде, что объясняется организацией тромботических масс.

Остаются до конца неясными причины неполного восстановления легочной перфузии [335–346]. Стойкие дефекты перфузии проявляются респираторными симптомами, гипоксемией [335, 340, 346] дефицитом газового обмена, одышкой при нагрузке и другими серьезными клиническими проявлениями. Стойкие дефекты перфузии связаны с постоянным повышением давления в ЛА, что сопровождается выраженной одышкой и приводит к развитию хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ) [417].

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия

ХПЭЛГ – заболевание, вызванное наличием постоянной обструкции ЛА организованными тромбами, приводящее к перераспределению потока крови и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла.

Из-за этой сложной патофизиологии отсутствует четкая корреляция между степенью механической обструкции, выявленной при имидж-диагностике, и гемодинамическими изменениями, которые могут нарастать даже без рецидива ТЭЛА [418]. По данным публикаций, заболеваемость ХПЭЛГ составляет от 0,1 до 9,1% в первые 2 года после симптомного эпизода ТЭЛА. Такая значительная погрешность обусловлена сложностью первичной диагностики, слабой выраженностью симптоматики на ранней стадии заболевания, трудностью проведения дифференциального диагноза между симптомами рецидива ТЭЛА и проявлениями ХПЭЛГ [419, 420].

В последние годы число пациентов с диагнозом ХПЭЛГ неуклонно увеличивается – вероятно, благодаря уточнены механизмы развития заболевания и проведения активного скрининга на это состояние у пациентов с сохраняющейся одышкой после ТЭЛА, а также при наличии факторов риска развития ХПЭЛГ. Данные различных реестров указывают на частоту и распространенность ХПЭЛГ от 2–6 до 26–38 : 1 млн взрослых соответственно [421, 422].

Известно, что в большинстве случаев отсутствует корреляция между тяжестью ТЭЛА и частотой развития ХПЭЛГ, что затрудняет прогнозирование исхода ВТЭО в острой фазе. В проспективном исследовании с учетом пациентов с ТЭЛА продемонстрировано повышение риска ХПЭЛГ при наличии следующих факторов: рецидивирующей ТЭЛА, идиопатической ТЭЛА и ТЭЛА в юном возрасте [423]. Другими факторами, с которыми связывают ХПЭЛГ, являются выраженная гипертензия в правых отделах сердца (систолическое давление в ЛА > 50 мм рт. ст.) во время ТЭЛА [424, 425], пожилой возраст [424],

спленэктомия в анамнезе, наличие желудочко-предсердного шунта при лечении гидроцефалии, хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) [426, 427]. С развитием ХПЭЛГ также связано наличие волчаночного антикоагулянта, выявленного у 10–50% пациентов [428, 429]. Высокий уровень фактора VIII [430], липопротеина (а) [431] и даже все другие группы крови, кроме I(0) [432], имеют статистически подтвержденную связь с развитием ХПЭЛГ. При этом распространенность других тромбофилических факторов, таких как лейдновская мутация, анти-тромбин III, дефицит белков C и S, у этих пациентов не выше, чем в здоровой популяции.

Несмотря на выявленные эпидемиологические связи, механизм развития ХПЭЛГ остается неясным [433]. У части пациентов, по-видимому, снижен фибринолиз [434], что связано с нарушением молекулярной структуры фибриногена [435, 436]. По-видимому, такие изменения в фибриногене деформируют и дезорганизуют фибриновые полимерные сети, тем самым делая их более устойчивыми к фибринолизу и стимулируя ремоделирование тромбоэмболов в фиброз.

У ~ 1/2 больных ТЭЛА клинически протекает под масками различных заболеваний [437]. Диагноз ЛГ в этих случаях ставится поздно, только после выявления значительного повышения давления в ЛА [438]. Степень легочной обструкции > 40% у большинства пациентов оказывается основным фактором, определяющим начало ХПЭЛГ. Причина гемодинамического прогрессирования заболевания у некоторых больных может включать рецидив ТЭЛА или тромбоз ЛА возникающий *in situ*. Тем не менее нарастание ЛГ у многих пациентов связано с развитием гипертензивной легочной артериопатии, сходной с таковой при других случаях вторичной ЛГ [439]. Это предположение подтверждается отсутствием четкой взаимосвязи между степенью центральной обструкции и тяжестью ЛГ. Доказано гемодинамическое прогрессирование в отсутствие рецидивов ТЭЛА или подтвержденного легочного тромбоза. Также гистологически подтверждены артериопатические изменения в резистентных сосудах, связанных и несвязанных с сосудистой системой легких.

Выживаемость пациентов с ХПЭЛГ без хирургического вмешательства низкая и пропорциональна уровню ЛГ ко времени диагностики. В одном исследовании 5-летняя выживаемость составляла 30% при давлении в ЛА 40 мм рт. ст. и 10% – при достижении 50 мм рт. ст. [440]. В другом исследовании повышение давления в ЛА > 30 мм рт. ст. оказалось предиктором плохого прогноза [441].

Стоит отметить, что в исследования последних лет позволили выявить особую группу пациентов без ЛГ, перенесших ТЭЛА, которые имеют сходные клинические симптомы и дефекты перфузии, вызванные частичной обструкцией ЛА (умеренные дефекты

перфузии при В/П-сцинтиграфии, кольцевидные стенозы, перепонки / шели, хронические окклюзии, мешковидные или стенотическое поражения по данным МСКТ или цифровой субтракционной ангиографии) после проводимой в течение 3 мес. антикоагулянтной терапии. Одышка у этих пациентов может быть вызвана физической нагрузкой и/или усиленной вентиляцией мертвого пространства [442, 443]. В связи с этим возникла необходимость введения нового термина, отражающего все патологические процессы, возникшие вследствие перенесенной ТЭЛА, — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких с ЛГ или без нее, что отражено в рекомендациях Европейского респираторного общества и ESC 2022 г. [439].

Диагностика

Наиболее важным аспектом является правильный подход к выявлению заболевания [440–445]. Прогрессирующая одышка — общая жалоба для всех пациентов с ХПЭЛГ. Несмотря на отсутствие ТЭЛА в анамнезе, у многих из них могут быть признаки, указывающие на перенесенное ранее заболевание. В ходе опроса пациенты могут упоминать о случаях плеврита, отека нижних конечностей, нетипичной пневмонии, а также госпитализации или хирургической операции, после которой им так и не удалось полностью восстановиться [446].

Как правило, данный диагноз ставится поздно, особенно при отсутствии анамнеза ТЭЛА. Прогрессирующую одышку и снижение переносимости физических нагрузок часто приписывают таким состояниям, как ИБС, кардиомиопатия, интерстициальные заболевания легких, бронхиальная астма, плохая физическая форма, психогенная одышка. Таким образом, при уточнении этиологии заболевания у пациента с одышкой, всегда нужно помнить о патологии сосудистого русла. На последующих стадиях заболевания могут развиваться боли в грудной клетке при физической нагрузке, полуобморочные или обморочные состояния по причине развития тяжелой ЛГ и нарушения сократительной способности ПЖ, а также отеки нижних конечностей.

На ранних стадиях ХПЭЛГ клиническая картина зачастую стерта, из-за чего постановка диагноза задерживается. До развития значительной гипертрофии ПЖ или его явной недостаточности при физикальном обследовании выявляется сокращение S2 (2-го тона) или небольшое усиление легочного компонента 2-го тона. На поздних стадиях заболевания могут появляться такие явные симптомы, как дилатация ПЖ, расширение яремной вены, высокая волна А и положительная поздняя волна V, постоянное расщепление 2-го тона, наличие S3 (3-го тона), шумы трикуспидальной регургитации или недостаточности клапана ЛА, гепатомегалия, асцит. Также наблюдаются периферические отеки как следствие хронической венозной недостаточностью или ПЖСН.

У некоторых пациентов с ХПЭЛГ проявляется такой уникальный симптом, как наличие патологических шумов над легкими [447]. Это неявные высокочастотные шумы, возникающие из-за турбулентного потока вследствие частичной обструкции или реканализации тромбов. Чаще они выслушиваются над легочными полями, чем над перикардом, усилены во время вдоха, нередко определяются только во время задержки дыхания. Такие шумы отсутствуют при первичной ЛГ.

Задачами диагностики являются определение наличия, степени и этиологии ЛГ, а также оценка возможности хирургического вмешательства. Результаты стандартных лабораторных исследований неспецифичны. Они отражают гемодинамические и газообменные нарушения и зависят от того, на каком этапе заболевания проводились.

При рентгенографии легких, как правило, патология не выявляется, лишь в некоторых случаях имеются признаки, указывающие на ХПЭЛГ [432, 448]. Могут наблюдаться зоны гипо- и гиперперфузии, увеличение в размерах обеих главных ветвей ЛА и асимметрия легочного ствола (рис. 19). Выявляются признаки ранее перенесенных плевритов. На талии сердца можно увидеть явное увеличение правого предсердия или желудочка — чаще гипертрофию и увеличение ПЖ, распространяющееся на загрудинное пространство, которое выявляется только в боковой проекции.

На ранних стадиях заболевания ЭКГ не изменена, на более поздних стадиях при ЭКГ выявляются признаки гипертрофии ПЖ. Проведение функциональных легочных проб для оценки одышки часто показывает нормальные результаты. У большинства больных снижена диффузионная способность легких по монооксиду углерода, однако нормальные показатели этого теста не исключают патологии. У ~ 20% больных выявляют рестриктивные нарушения (от небольших до умеренных), частично по причине наличия постинфарктных паренхиматозных рубцов [449], однако степень спирометрических дефектов практически всегда непропорциональна патологии газообмена, жалоб и степени ЛГ. Эхокардиография (ЭхоКГ) обычно позволяет выявить наличие ЛГ (рис. 20).

При исследовании газообмена парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (P_aO_2) может быть в пределах нормы. Однако разница между P_aO_2 и альвеолярно-артериальной PO_2 увеличивается, у большинства пациентов наблюдается падение P_aO_2 при физической нагрузке. «Мертвое» дыхательное пространство зачастую увеличено во время отдыха и возрастает при физической нагрузке. Как правило, в связи с этим увеличивается и минутная вентиляция [450].

После постановки диагноза ЛГ важно определить причину обструкции: является ли она следствием нарушения в артериолах, или речь идет о крупных артериях. В это контексте надежный метод представляет

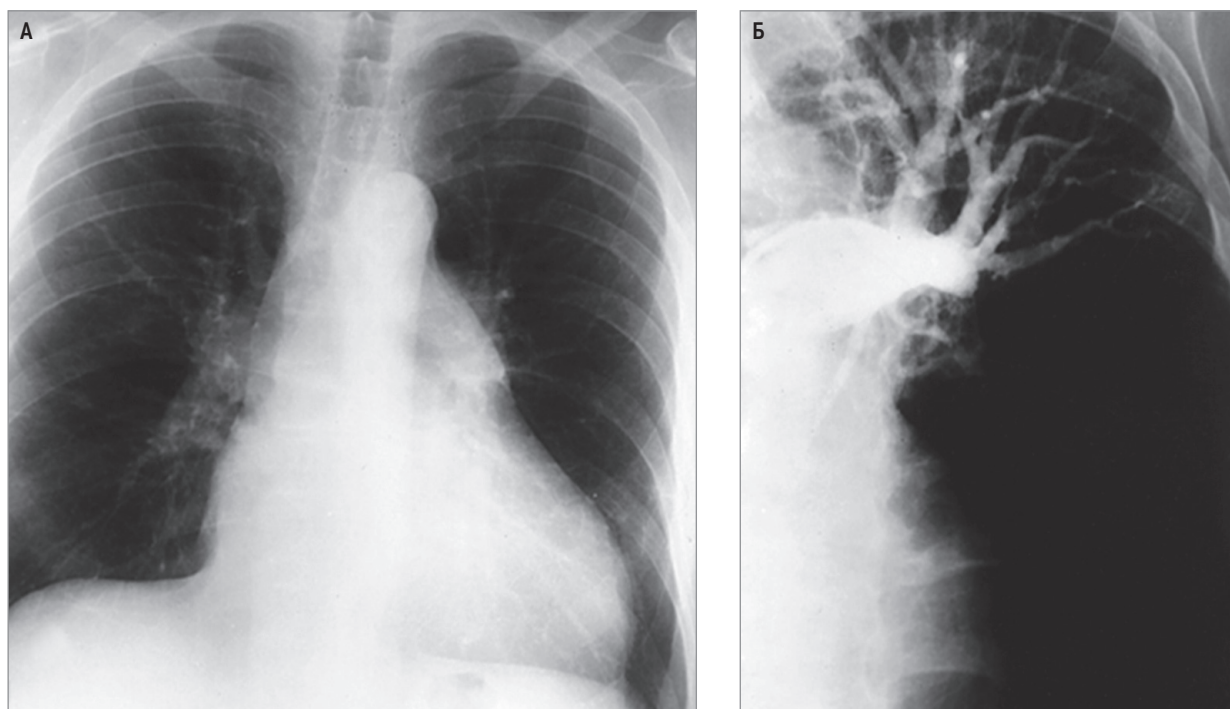


Рис. 19. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: А – асимметрия центральных легочных артерий, отсутствие нисходящей левой легочной артерии, прозрачность левой нижней доли вследствие олигемии и периферическое затемнение, характерное для инфаркта; рентгенография; Б – полная проксимальная окклюзия левой нижнедолевой ветви легочной артерии у того же пациента; ангиопульмонография (из архива J.F. Murray, MD)

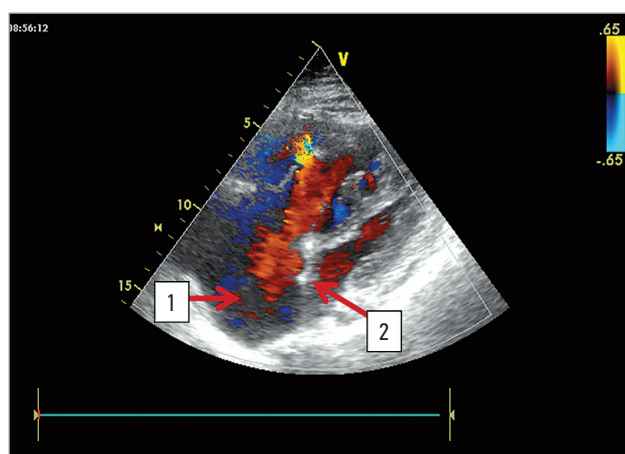


Рис. 20. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: 1 – дилатация правых отделов сердца; 2 – открытое овальное окно. Эхокардиография в В-режиме (из архива Е.И. Минлекаевой)

собой В/П-сцинтиграфия [451–453]. При ХПЭЛГ на сцинтиграммах присутствует по крайней мере 1 сегментарный или более крупный дефект (рис. 21), чаще их несколько. Как правило, при первичной ЛГ показатели сцинтиграфии в норме или обнаруживается «пестрый» внешний вид, характерный для субсегментарного дефекта. Другие нарушения, ведущие к ЛГ, могут быть связаны с сегментарными дефектами на перфузионных сцинтиграммах, включая венозный застой, саркому ЛА, фиброз средостения, обширный васкулит [454]. Однако следует помнить, что при В/П-сцинтиграфии часто преуменьшают истинные значения обструкции крупных легочных сосудов [455].

Реканализация тромботической окклюзии с частичным восстановлением кровотока и коллатеральное кровообращение позволяют радиоизотопу достичь периферии легких. В зависимости от распространения потока эти зоны могут быть нормальными или «серыми», относительно гипоперфузируемыми. Следовательно, В/П-сцинтиграфия не позволяет определить величину, локализацию или протяженность проксимального поражения, дать заключительный ответ о доступности хирургического вмешательства, несмотря на установленный факт ХПЭЛГ.

Возрастает значение МСКТ в оценке пациентов с ХПЭЛГ [456, 457]. Описано большое количество КТ-признаков данной патологии: пристеночные тромботические массы в крупных ЛА, увеличение ПЖ, дилатация центральных ЛА, коллатеральный кровоток по бронхиальным артериям, паренхиматозные постинфарктные нарушения, мозаичное поражение легочной паренхимы [458]. Однако отсутствие этих находок не исключает необходимость хирургического вмешательства при ХПЭЛГ. Более того, наличие тромбоза в стволе ЛА может быть описано и при других хронических легочных заболеваниях [459]. МСКТ также не предоставляет необходимые гемодинамические данные, но полезно для оценки крупных ЛА при 1-сторонней или преимущественно 2-сторонней обструкции легочных сосудов, определяемой при В/П-сцинтиграфии [460]. С помощью МСКТ можно выявить другие причины ЛГ: саркому ЛА, васкулиты, малигнизацию и фиброз средостения. КТ, наряду с физиологическими тестами, также

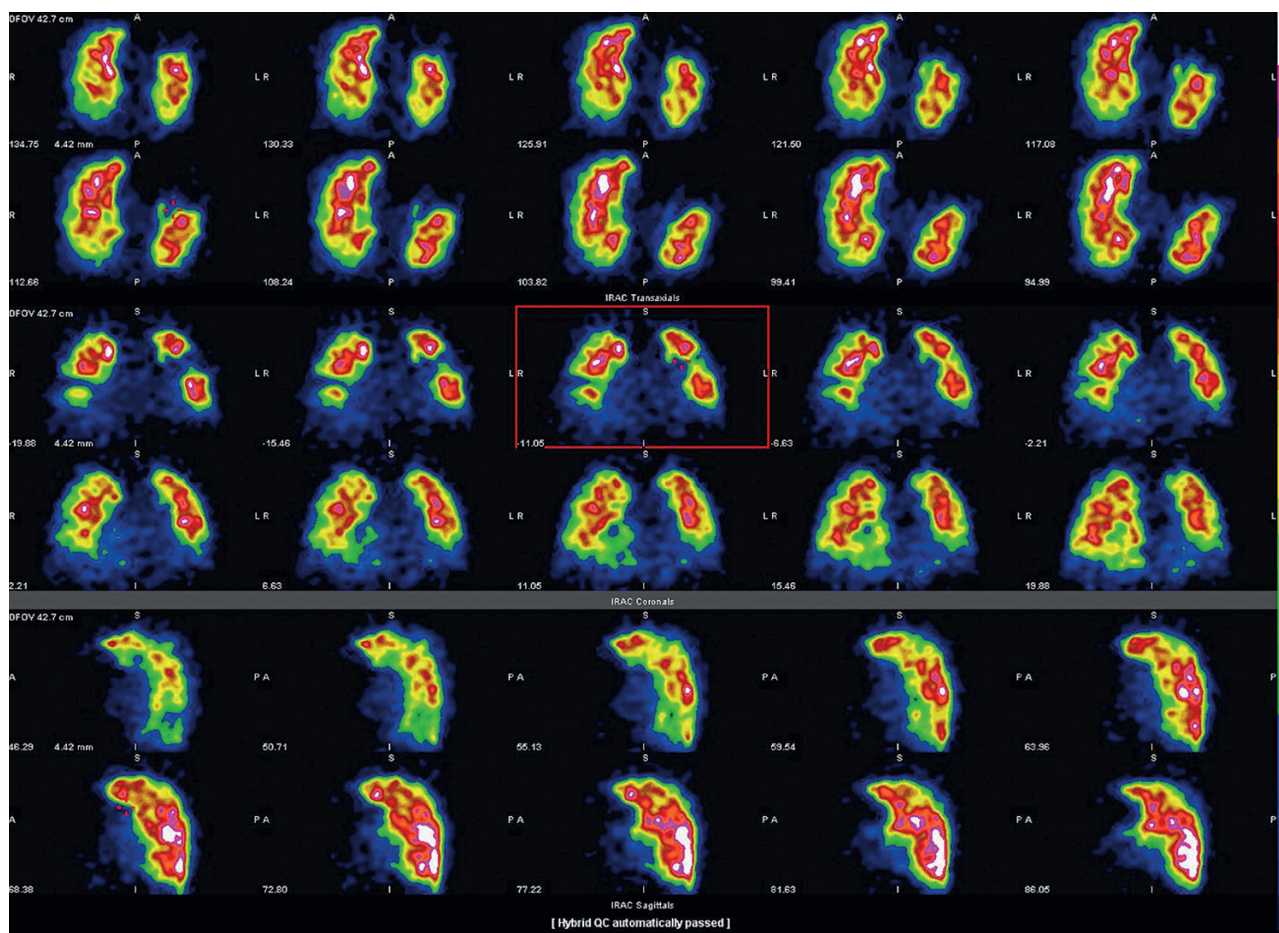


Рис. 21. Нарушение микроциркуляции в обоих легких, характерное для хронической постэмболической легочной гипертензии. Вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких (из архива А.В. Каралкина)

помогает в оценке состояния легочной паренхимы у пациентов с сопутствующими обструктивными или рестриктивными заболеваниями легких. К новым диагностическим методикам относится 2-энергетическая КТ, позволяющая одновременно оценить проходимость ЛА и перфузию легких (рис. 22).

Катетеризация правых отделов сердца и АПГ важны в определении степени ЛГ, исключении другой патологии и решении вопроса о возможности хирургического лечения. Если при гемодинамических измерениях в покое показатели ЛГ умеренные, то следует провести тест после нагрузки, которая уменьшает компенсаторные возможности, повышает СВ и увеличивает давление в ЛА. Ангиографические признаки ХПЭЛГ имеют некоторое сходство с явными дефектами контрастирования при ТЭЛА [460]. Выделяют 5 ангиографических признаков, которые коррелируют с тромботическими массами, удаленными при операции (рис. 23):

- 1) «мешотчатые» или «гроздевидные» дефекты;
- 2) «паутинообразные» или «ветвистые» тяжи в просвете артерии;
- 3) неровность интимы;
- 4) резкое сужение крупных ЛА;
- 5) полную обструкцию долевого или сегментарного сосуда в точке их начала с полным отсутствием тока крови к легочным сегментам.

Обычно АПГ завершает диагностический поиск и подтверждает возможность хирургического вмешательства, однако для исключения других заболеваний могут потребоваться дополнительные исследования. КТ грудной клетки полезна для исключения заболеваний средостения. Аортоартериография дуги аорты показана при подозрении на артериит [461].

Основные состояния, от которых следует отличать от ХПЭЛГ, включают в себя первичную ЛГ и другие формы вторичной ЛГ (фиброз средостения с обструкцией ЛА или вены; ЛГ, связанная с врожденным пороком межпредсердной или межжелудочковой перегородки; врожденный стеноз ветвей ЛА; агенезия ЛА; опухоли, прорастающие внутрь или закрывающие просвет центральных ЛА; артериит Такаясу). Обследование пациентов с ХПЭЛГ предпочтительно проводить в медицинских центрах, где накоплен опыт лечения больных с этой патологией.

Селективная сегментарная ангиография, конусно-лучевая КТ и КТ с зонным детектором позволяют более точно визуализировать субсегментарную сосудистую сеть и, возможно, в перспективе позволят улучшить диагностику ХПЭЛГ. Преимущества новых технологий требуют подтверждения в проспективных исследованиях, прежде чем быть рекомендованными для рутинного клинического применения [462].

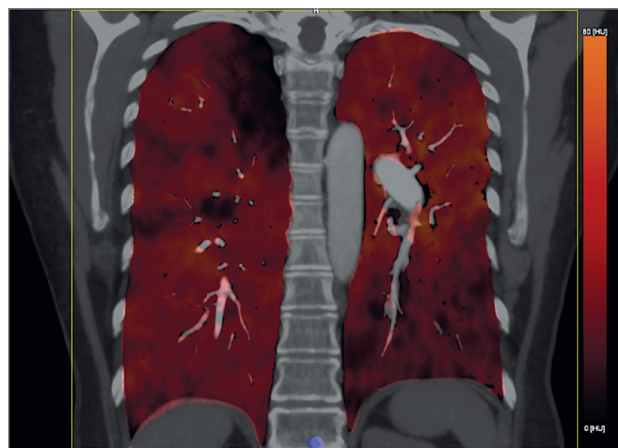


Рис. 22. Признаки хронической постэмболической легочной гипертензии: расширенная правая легочная артерия; правая верхнедолевая легочная артерия; дефект контрастирования с сужением просвета (частичной субокклюзией) эмболом ветвей S1, S2; S3 достаточно равномерного контрастирования; на йодных картах дефект накопления в S1, S2. Двухэнергетическая мультиспиральная компьютерная томография (из архива О.Ю. Дарий)

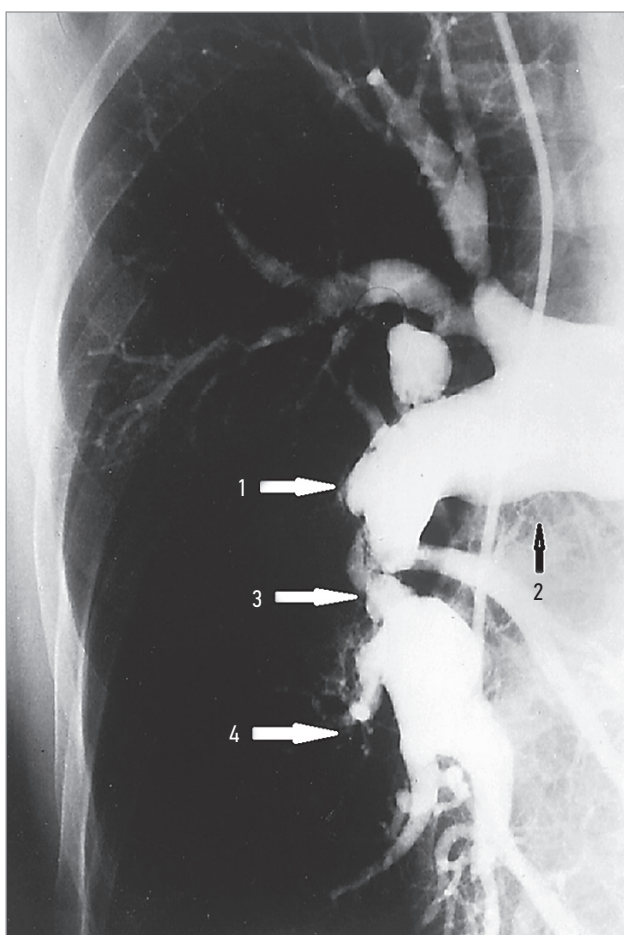


Рис. 23. Классические симптомы хронической постэмболической легочной гипертензии: 1 – мешковидные дефекты; 2 – неровность интимы; 3 – сетевидные дефекты с постстенотической дилатацией; 4 – полная обструкция среднедолевой артерии. Правосторонняя легочная ангиопульмонография (из архива J.F. Murray, MD)

Лечение

Современный алгоритм лечения пациентов с ХПЭЛГ заключается в проведении консервативного лечения на протяжении 6–8 нед., чтобы добиться по возможности лизиса тромботических масс.

После этого периода нельзя достигнуть дальнейшего улучшения с помощью только консервативных мероприятий.

Лечение ХПЭЛГ предполагает комплексный подход – тромбэндартерэктомию из ЛА, баллонную ангиопластику и медикаментозную терапию – с тем, чтобы воздействовать на разных уровнях поражения: проксимальной, дистальной и микроциркуляторной патологии соответственно (рис. 24).

Решение о выполнении тромбэндартерэктомии из ЛА пациентам с ХПЭЛГ основано на объективных и субъективных факторах, которые тщательно выявляют во время предоперационной оценки экспертной многопрофильной команды, включающей опытного кардиохирурга [463]. Хирургическая техника сложна, но хорошо стандартизирована благодаря более чем 30-летнему опыту хирургического лечения ХПЭЛГ. Выполнение тромбэндартерэктомии показано пациентам с гемодинамическими или вентиляционными нарушениями в покое или при физической нагрузке. Обычное значение сосудистого сопротивления у пациентов, подвергшихся оперативному лечению, составляет $800\text{--}1\,000\text{ дин}\cdot\text{сек}\cdot\text{см}^{-5}$ (возможен диапазон $300\text{--}2\,000\text{ дин}\cdot\text{сек}\cdot\text{см}^{-5}$). Операция показана следующим категориям больных: пациентам с более низким уровнем гемодинамических нарушений; в случаях, когда поражение ограничено одной из главных ветвей ЛА; лицам, ведущим активный образ жизни; тем, кто живет в высокогорье. Тромбэндартерэктомию из ЛА также показана пациентам с нормальной или близкой к норме легочной гемодинамикой в покое, у которых значительно нарастает ЛГ при физической нагрузке. Если у пациентов с таким гемодинамическим профилем операция отложена, рекомендован тщательный мониторинг ЛГ.

Локализация и степень проксимальной тромбоэмболической обструкции ЛА являются определяющими показаниями к оперативному лечению. Окклюзирующий тромб должен располагаться в главной, доле

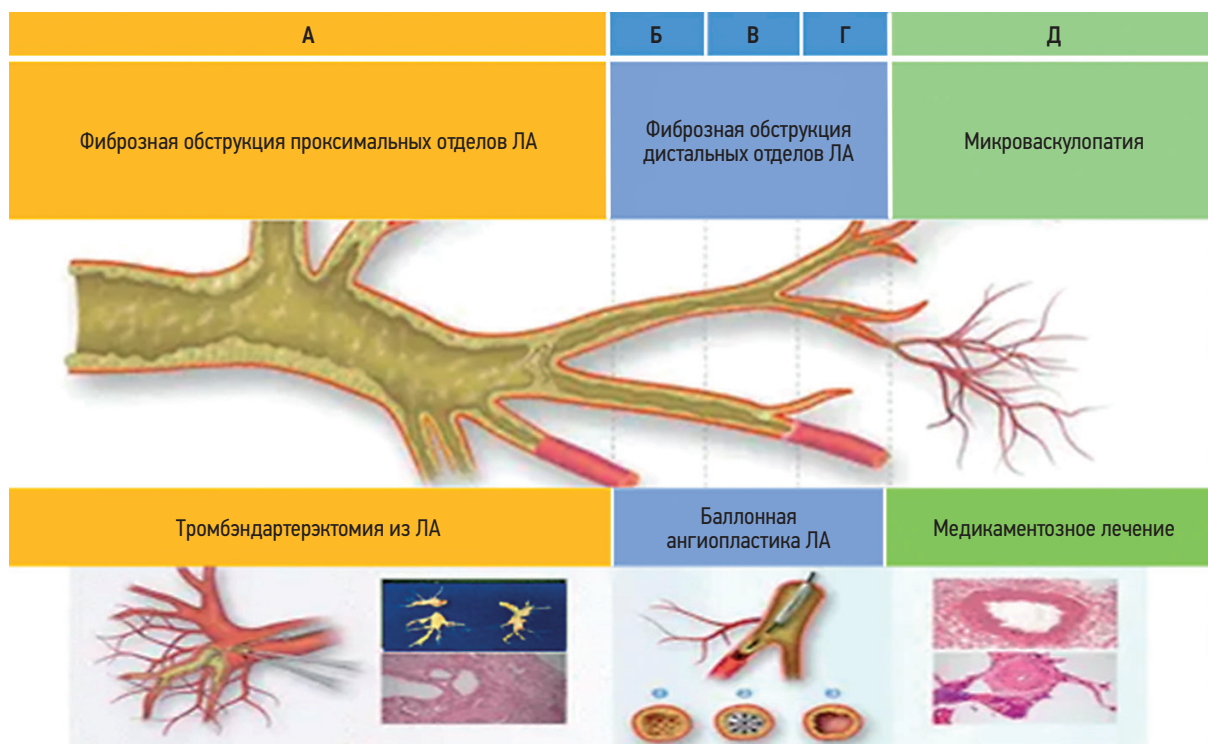


Рис. 24. Комплексный подход к лечению хронической постэмболической легочной гипертензии

Примечание: ЛА – легочная артерия. Вверху: А – фиброзная обструкция проксимального отдела ЛА (диаметр сосуда – 10–40 мм); Б – дистальная сегментарная и субсегментарная фиброзная непроходимость ЛА, потенциально подходящая как для тромбэндартерэктомии из ЛА, так и для баллонной ангиопластики (диаметр сосуда – 2–10 мм); В – фиброзные обструкции дистальных субсегментарных ЛА образуют сетчато-очаговое поражение в субсегментарной ветви ЛА, подходящее для БА (диаметр сосуда – 0,5–5 мм); Г – фиброзные обструкции дистальных субсегментарных ЛА образуют паутинообразные поражения, которые могут сопровождаться микроциркуляторной патологией (диаметр сосуда – < 0,5 мм); Д – микроциркуляторная патология (диаметр сосуда – < 0,05 мм), корригируется медикаментозной терапией. Внизу: А – тромбэндартерэктомия из ЛА (диаметр сосуда – 0,2–3 см), артериотомия правой ЛА и эндартерэктомия до сегментарного и субсегментарного уровней ЛА (слева); образец облитерата до субсегментарных ветвей ЛА, поперечный разрез частично организованного и проницаемого тромботического поражения крупной ЛА, рассеченного во время тромбэндартерэктомии (справа); Б, В, Г – ангиографический проводник вводится между фиброзными тканями (1), затем баллон раздувается, что приводит к разрыву фиброзных тканей (2), фиброзный материал соединен со стенкой сосуда (3); Д – ветвь легочной артерии малого диаметра с эксцентрическим фиброзом интимы, включающим утолщение и пролиферацию интимы – мишень для медикаментозной терапии.

или проксимальной сегментарной артериях. Дистальное расположение окклюзирующего процесса не поддается оперативному лечению. Хорошие результаты достижимы, только когда объем выполненной операции полностью соответствует поражению сосудистого русла, выявленному при предоперационной ангиографии. При дополнительных интраоперационных находках и невозможности полного удаления тромботических масс во время операции сохраняется высокий риск ЛГ, что может привести к неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным последствиям.

Единственным противопоказанием к тромбэндартерэктомии из ЛА является наличие тяжелой обструктивной или рестриктивной легочной патологии. Операция у данных пациентов может улучшать гемодинамические показатели, но не влияет на нарушение вентиляции. Пожилой возраст, тяжелая ПЖСН, наличие сопутствующих заболеваний влияют на степень риска, но не являются абсолютными противопоказаниями для оперативного лечения, если при ожидаемом снижении ЛГ качество и продолжительность жизни повысится.

До операции должны быть решены несколько важных вопросов. Пациенты должны быть защищены от рецидива ВТЭО как в периоперационном, так и в отдаленном периодах. В связи с этим целесообразна установка КФ до операции за исключением случаев, когда источник ТЭЛА локализуется не в бассейне НПВ. У пациентов с подозрением на ИБС до операции выполняется коронарография (обычно во время катетеризации правых отделов сердца и ангиографии ЛА). Аортокоронарное шунтирование может быть выполнено одновременно с тромбэндартерэктомией из ЛА.

Стернотомия, кардиопульмональное шунтирование с аппаратом искусственного кровообращения является операцией выбора [452]. Такой подход обеспечивает доступ к ЛА и дает возможность более полного удаления обструктивного материала [464]. Стернотомия также обеспечивает адекватную визуализацию для дополнительных процедур, которые необходимо выполнить. Из 1 190 пациентов, подвергнувшихся тромбэндартерэктомии из ЛА, 90 чел. нуждались в комбинированном лечении в виде закрытия овального окна [468].

Тромбэндартерэктомия из ЛА отличается от экстренной эмболэктомии. При хронической окклюзии сложно отличить неоинтиму от здоровой интимы, что приводит к техническим сложностям при удалении. Тромбэндартерэктомия подразумевает аккуратное отделение хронического эндотелизированного тромба от нативной интимы, чтобы восстановить проходимость ЛА. От хирургической бригады требуется значительный опыт, чтобы составить правильный план операции и полностью удалить патологический субстрат.

В настоящее время основными причинами летальных исходов являются реперфузионный отек легких, остаточная послеоперационная ЛГ и ПЖСН [468].

Несмотря на то, что легочная гемодинамика может улучшиться сразу после операции, необходимо комплексное послеоперационное лечение. В дополнение к осложнениям, свойственным всем кардиохирургическим операциям (аритмии, ателектаз, инфекция, перикардальный выпот, делирий), для пациентов, перенесших тромбэндартерэктомию из ЛА, характерны 2 специфичных осложнения, связанных со значительным ухудшением газообмена: реперфузионный отек легких и «обкрадывание» ЛА [469, 470]. «Обкрадывание» ЛА обусловлено послеоперационным перераспределением тока крови по ЛА от раннее хорошо кровоснабжаемого участка к эндартерэктомированному сегменту. В долгосрочной перспективе это осложнение разрешается в большинстве случаев [471]. Реперфузионный отек легких связан с повышенной проницаемостью ограниченных областей легких, в которых проксимальная обструкция была устранена (рис. 25). Он может проявиться в первые 72 ч после операции, его тяжесть крайне вариабельна – от легкой формы, приводящей к послеоперационной гипоксии, до острых геморрагических фатальных осложнений. Отек легких, связанный с «обкрадыванием» ЛА, может вызывать серьезные нарушения газообмена в послеоперационном периоде. Это объясняется кровотоком по легочным артериям в зоне отека. Данные состояния требуют постоянной интенсивной коррекции.

В международном реестре ХПЭЛГ, где обобщены данные 27 центров, оценивавших результаты лечения в долгосрочной перспективе и предикторы исхода у 679 оперированных и неоперированных пациентов, представлены сведения о 3-летней выживаемости: 89% – у прооперированных, 70% – у неоперированных пациентов [472]. Уровень летальности ассоциирован с функциональным классом сердечной недостаточности (по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA), давлением в правом предсердии и онкологическим анамнезом [472]. Результаты данного проспективного регистра показали, что прооперированных пациентов долгосрочный прогноз был лучше, чем у неоперированных [472].

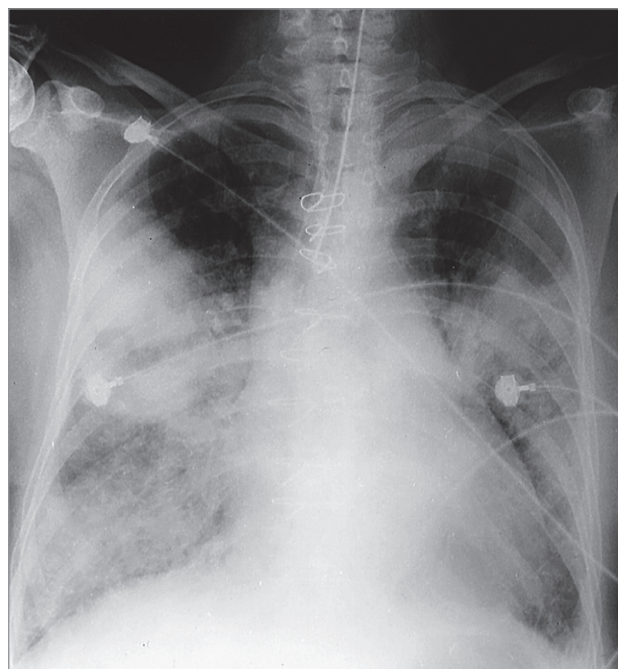


Рис. 25. Послеоперационный реперфузионный отек легких; интактны только верхние доли в связи с отсутствием поражения заинтересованных артерий. Рентгенография (из архива J.F. Murray, MD)

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, ЛЖСН, хроническая обструктивная болезнь легких у неоперированных больных [472]. В недавно опубликованном исследовании определено, что СДЛА ≥ 38 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) ≥ 425 дин \cdot с \cdot см⁻⁵ были предикторами плохого прогноза у выживших пациентов после хирургического лечения ХПЭЛГ [473]. Использование ЭКМО в послеоперационном периоде рекомендуется как стандарт лечения в центрах, выполняющих тромбэндартерэктомию из ЛА [474]. Развитие раннего послеоперационного реперфузионного отека легких может потребовать веноартериальной ЭКМО, а тяжелая персистирующая ЛГ – экстренной трансплантации легких с использованием ЭКМО. После тромбэндартерэктомии пациенты должны находиться в центрах, специализирующихся на лечении ХПЭЛГ, с целью выявления персистирующей ЛГ или ее рецидива с частотой посещений через 6 и 12 мес. после хирургического вмешательства. В центрах терапии ХПЭЛГ благодаря улучшенному ведению сердечных и легочных осложнений и хорошо зарекомендовавшему себя применению ЭКМО результаты хирургических вмешательств сопровождаются низкой периоперационной летальностью $< 2,5\%$; плохим данным Университета Калифорнии в Сан-Диего, смертность составила $2,2\%$ [475–478].

У пациентов, перенесших успешную тромбэндартерэктомию из ЛА, происходит немедленное улучшение гемодинамики (рис. 26). В послеоперационном периоде часто наблюдают ЛГ (~ 25%) [59], однако тромбэндартерэктомию из ЛА показывает высокие отдаленные результаты в отношении выживаемости (в среднем 90% через 3 года) и качества жизни [479–481], причем даже у пациентов с дистальными обструкциями ЛА [482]. У пациентов с операбельным заболеванием проксимального отдела, отказывавшихся от операции, отмечен плохой долгосрочный

результат: 5-летняя выживаемость составляет 53% по сравнению с 83% у больных, перенесших тромбэндартерэктомию [479–482]. Поэтому такой вид вмешательства следует предлагать всем оперируемым пациентам с благоприятным соотношением риска и пользы, в идеале во время личной консультации с кардиохирургом [483].

За последнее десятилетие баллонная ангиопластика ЛА показала высокую эффективность в лечении пациентов с ХПЭЛГ, не подходящих для выполнения тромбэндартерэктомии (рис. 27).

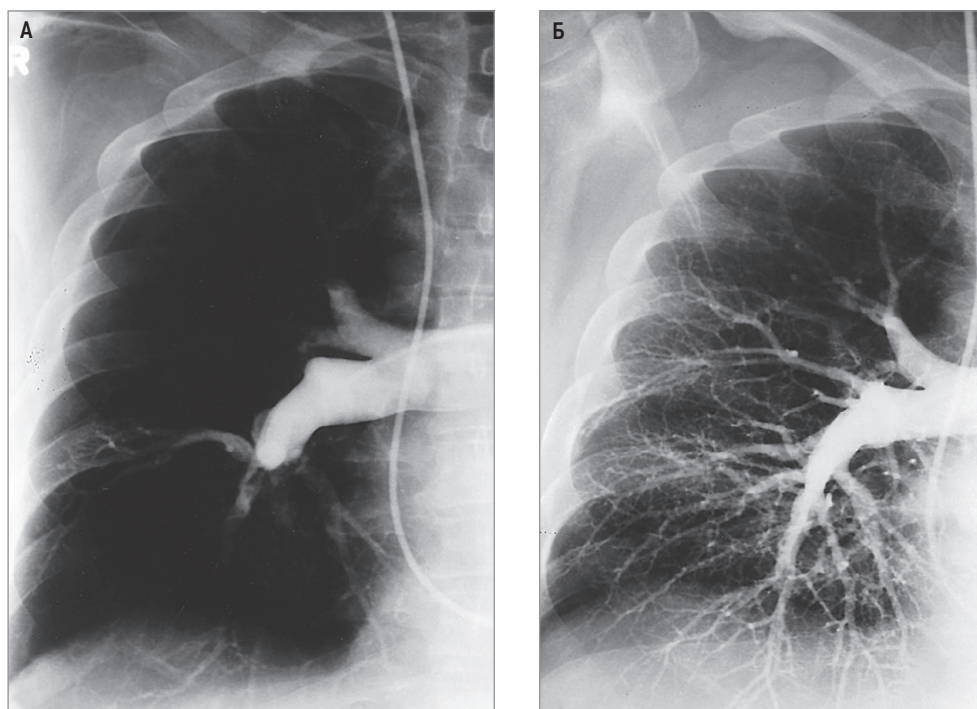


Рис. 26. Рентгенконтрастная ангиография правой легочной артерии перед тромбэндартерэктомией и после нее: А – тромбэмболическая окклюзия, вовлекающая правую верхнюю, среднюю и нижнюю долевыми артериями; дооперационная ангиограмма; Б – значительное улучшение артериального кровотока, также подтвержденное улучшением гемодинамических параметров; послеоперационная ангиограмма (из архива J.F. Murray, MD)

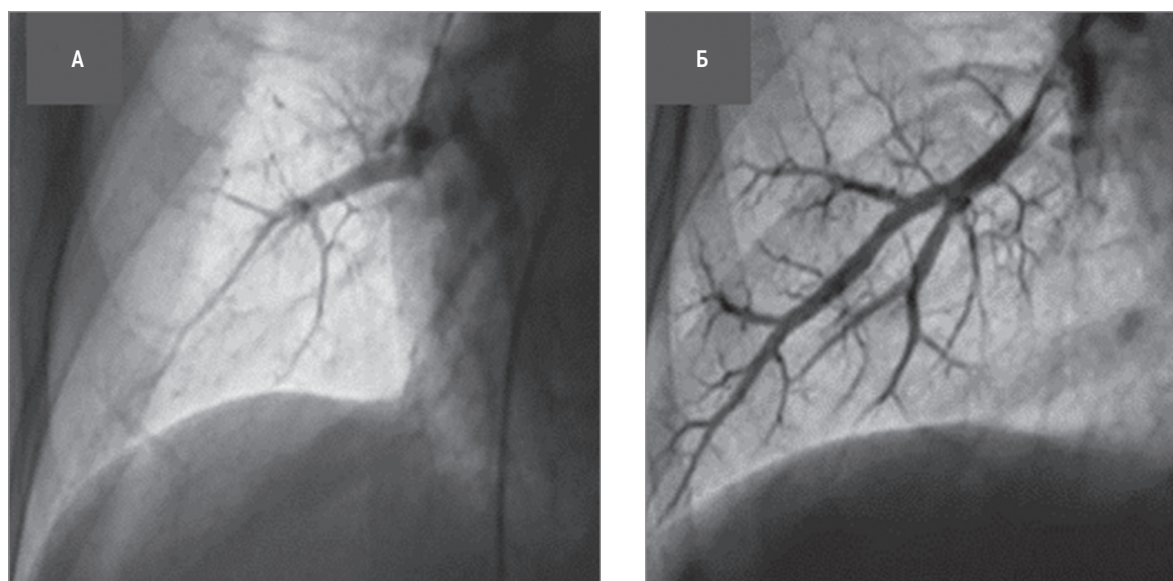


Рис. 27. Баллонная ангиопластика при хронической постэмболической легочной гипертензии: А – ангиография перед вмешательством; Б – после серии процедур (из архива D. Parapatheakis)

Балонная ангиопластика ЛА — этапное вмешательство, обычно требуются от 4 до 10 отдельных процедур [484, 485]. Это необходимо, чтобы охватить все сегменты легких с недостаточной перфузией и одновременно снизить объем контрастной нагрузки и уровень лучевой нагрузки за одну процедуру. Наиболее частым осложнением баллонной ангиопластики является не реперфузионное повреждение легких, а повреждение артерии проводником или баллон-катетером, способное привести к кровотечению. Обычно кровотечение разрешается самопроизвольно, однако иногда оно может потребовать временной установки раздутого баллона проксимальнее уровня перфорации; в редких случаях необходима эмболизация [486]. Легкая гипоксемия встречается довольно часто и может контролироваться инсуфляцией кислорода. Потребность в ИВЛ или ЭКМО возникает редко. Крупнейший опубликованный на сегодняшний день регистр включает в себя 249 пациентов (средний возраст — 61,5 года), которым была выполнена баллонная ангиопластика ЛА в период 2004–2013 гг. в 7 центрах Японии [484, 485]. После последней процедуры у 196 больных зарегистрировано снижение СДЛА с 43 до 24 мм рт. ст. В 36% случаев возникли осложнения, в т. ч. повреждение легких (18%), кровохарканье (14%) и перфорация легочной артерии (2,9%). После баллонной ангиопластики выживаемость в течение 30 дней составила 2,6%, а выживаемость за 1 год — 97% [484, 485]. Хотя большинство процедур выполняют у пациентов, признанных неоперабельными для выполнения тромбэндартерэктомии из ЛА, метод баллонной ангиографии применяли для лечения ХПЭЛГ, сохраняющейся после этой операции. Получены доказательства успешной баллонной ангиографии в случае, если после тромбэндартерэктомии СДЛА составляет > 30 мм рт. ст. и имеется клинка ХПЭЛГ [486–490]. Несколько «спасательных» процедур баллонной ангиопластики выполнены у гемодинамически нестабильных пациентов, которым по-прежнему требовалось ЭКМО после тромбэндартерэктомии, оказавшейся неэффективной [491].

Оптимальная медикаментозная терапия ХПЭЛГ включает в себя антикоагулянтную и диуретическую терапию, а также кислородную поддержку в случаях развития признаков сердечной недостаточности или гипоксемии. Рекомендуются пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия препаратами из группы антагонистов витамина К, в т. ч. после тромбэндартерэктомии или баллонной ангиопластики. На сегодняшний день отсутствуют данные об эффективности и безопасности препаратов группы НОАК у данной категории пациентов. Поражение микроциркуляторного русла системы ЛА при ХПЭЛГ является весомым основанием для тестирования препаратов, одобренных для лечения ЛГ. Имеющиеся данные указывают, что у неоперабельных пациентов и больных с ЛГ, сохраняющейся после тромбэндартерэктомии, оправдано медикаментоз-

ное лечение ХПЭЛГ с помощью таргетной терапии [492]. В настоящее время единственным препаратом, одобренным для лечения неоперабельной ХПЭЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после тромбэндартерэктомии является риоцигуат, пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы [493]. В проспективном РКИ у 261 пациента с неоперабельной ХПЭЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после тромбэндартерэктомии, получавших риоцигуат, значительно увеличилось пройденное расстояние в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), а также снизилось ЛСС [494]. В РКИ с участием 157 пациентов, получавших бозентан из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, отмечено положительное влияние на гемодинамику, однако толерантность к физической нагрузке не повысилась и первичные конечные точки не были достигнуты [432]. В другом исследовании показано, что 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 ХПЭЛГ [432]. В настоящее время идут клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности риоцигуата в качестве «мост-терапии» для пациентов, которым показано выполнение тромбэндартерэктомии, в сравнении с больными, отобранными для баллонной ангиопластики. В целом остается неясным, как препараты, протестированные в плацебо-контролируемых РКИ, влияют 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 ЛГ, однако на сегодняшний день доступны только ограниченные проспективные данные по их применению [495].

Другие формы эмболии

Поскольку легкие получают всю кровь, возвращающуюся из венозной системы, легочная сосудистая сеть служит своеобразным фильтром для всех частиц, поступающих из венозной крови, и, кроме того, подвергается воздействию любых токсических продуктов, поступающих внутривенно. В силу стратегического положения легочная сосудистая сеть подвергается воздействию широкого спектра потенциальных обструктивных и повреждающих агентов.

Шистосомоз

Наиболее распространенным из повреждающих агентов является шистосомоз [496]. Это паразитарное заболевание может привести к ЛГ 3 способами, такими как: 1) обструкция самим паразитическим организмом; 2) васкулит вследствие интенсивного

воспалительного развивающегося ответа на компоненты паразита; 3) развитие портопальмонарной гипертензии. В эндемичных районах шистосомозные заболевания являются наиболее распространенной причиной развития легочного сердца. Ограниченные данные свидетельствуют, что сердечно-легочной шистосомоз чаще всего развивается при инфицировании *Schistosoma mansoni*. Эта форма легочного сердца всегда связана с сопутствующим шистосомным поражением печени, обычно довольно серьезным и проявляющимся раньше, чем появляются признаки поражения легких.

Прижизненная диагностика сердечно-легочного шистосомоза основана на серологическом обследовании и обнаружении шистосомных яиц в кале и моче наряду с выявлением признаков фиброза печени и ЛГ. Лечение празиквантелом приводит к уничтожению шистосомной инфекции с минимумом побочных эффектов. Тем не менее сердечно-легочные проявления, вероятно, необратимы, так как развивается хронический фиброз.

Воздушная эмболия

Все более распространенной формой эмболии ЛА нетромбогенной природы является воздушная эмболия [488]. Возрастающая частота проблемы отражает широкий спектр применяемых в настоящее время инвазивных хирургических и медицинских процедур, распространенность центральных венозных катетеров, использование вспомогательной вентиляции с высоким положительным давлением

на выдохе, высокую частоту торакальных и других видов травм [498]. Непреднамеренное пересечение или отсоединение венозного катетера большого диаметра, особенно в яремной или подключичной вене, может привести к попаданию значительного количества воздуха в венозное русло. Воздушные пузырьки входят в сосудистое русло легких, а затем диффузно распределяются по всему телу либо через внутрисердечные шунты, либо, что более вероятно, через микрососудистые легочные шунты (рис. 28).

Физиологические последствия воздушной эмболии включают резкое повышение давления в ЛА. Развивается отек легких, связанный с повышенной проницаемостью (некардиогенный), растяжимость легких падает, и наступает гипоксемия. Симптомы воздушной эмболии вариабельны и неспецифичны и могут включать в себя нарушение чувствительности, боль в грудной клетке, одышку, чувство обреченности. Эти и другие последствия развиваются из-за 2 явлений: 1) депонирования пузырьков в капиллярном русле, препятствующего поступлению питательных веществ в пораженные органы; 2) агрегации тромбоцитов с фибрином, создающих распространенные микротромбы [499]. Развитие тромбоцитопении в дальнейшем можно рассматривать как следствие данного процесса. Наиболее тяжелые изменения наступают в результате мозговой или коронарной воздушной эмболии, тяжесть которых зависит от объема воздуха, поступившего в венозный кровоток [489].

Лучшими подходами к проблеме воздушной эмболии являются профилактика и раннее выявление.

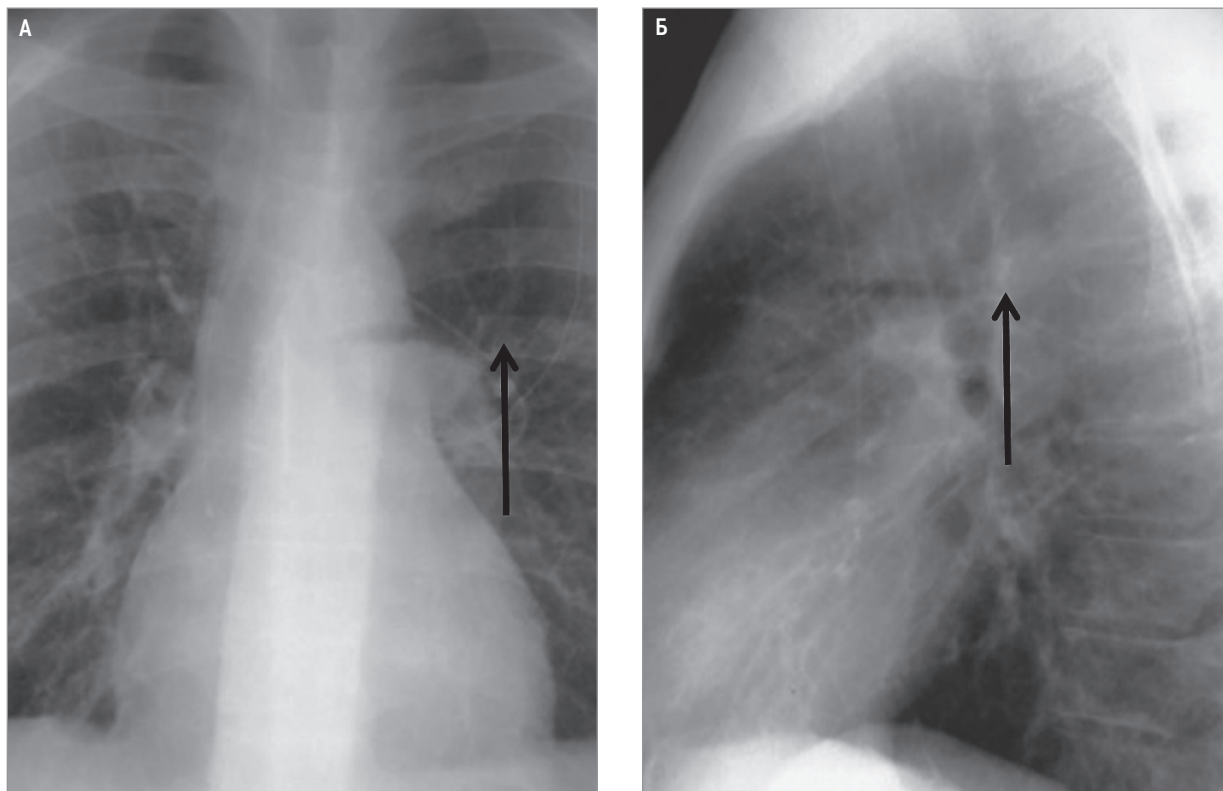


Рис. 28. Воздушная эмболия, воздух и уровень жидкости в стволе легочной артерии: А – рентгенография в прямой проекции; Б – в боковой проекции (из архива М. Gotway, MD)

Лечение включает меры, направленные на восстановление кровотока и способствующие реабсорбции воздуха, находящегося в сосудистом русле. Среди мер, направленных на восстановление потока крови, — положение пациента по Тренделенбургу, удаление воздуха через центральный венозный катетер, прямая аспирация иглой и непрямо́й массаж сердца. Меры, направленные на увеличение абсорбции, включают инсуфляцию 100% кислорода и максимально скорое применение гипербарической оксигенации. При активном лечении смертность от воздушной эмболии значительно снижается.

Жировая эмболия

Достаточно частая и драматичная форма эмболии ЛА нетромботического характера — жировая эмболия [490]. Этот синдром связан с поступлением жира в сосудистую систему и включает в себя одышку, угнетение сознания и появление петехий. Существует задержка на 24–48 ч с момента провоцирующего события до развития симптоматики.

К наиболее распространенным провоцирующим факторам относятся перелом длинных трубчатых костей, содержащих костный мозг, причем вероятность возникновения жировой эмболии растет с увеличением количества переломов. Тем не менее ортопедические вмешательства и травмы других тканей, содержащих жировую (например, печени) редко приводят к данному синдрому.

До конца неясно, по каким причинам жировая эмболия возникает с разной частотой после практически сопоставимых травм. Возможно, такая вариабельность связана с количеством жира, освобожденного в результате повреждения. Существуют 2 возможных механизма, запускающих патофизиологические процессы: 1) фактическая обструкция просвета сосуда частицами нейтрального жира; 2) повреждающий эффект свободных жирных кислот, высвобождаемых при действии липазы на нейтральный жир. Второй механизм, вероятно, наиболее важен и вызывает диффузный васкулит с пропотеванием из церебрального, легочного, а также других сосудистых бассейнов [491].

Диагноз жировой эмболии должен рассматриваться в первую очередь при возникновении одышки, неврологических нарушений, петехий и лихорадки, если наличествуют соответствующие клинические состояния [492]. Петехии, как правило, распределяются по голове, шее, груди, передней поверхности грудной клетки, подмышечной области, и присутствуют в 20–50% случаев [493]. Поэтому отсутствие этого симптома не должно служить основанием для исключения данной патологии. Отсутствуют лабораторные тесты, позволяющие уточнить наличие жировую эмболию.

Хотя были предложены различные лечебные процедуры (например, внутривенное введение этанола, альбумина, декстранов, гепарина), не было доказана их существенная эффективность. В ряде исследова-

ний обнаружено, что терапия кортикостероидами способствует улучшению, однако РКИ немногочисленны, а результаты дискуссионны [492–495]. Основным подходом остается поддерживающая терапия, включающая при необходимости ИВЛ. Как правило, пациенты выживают при проведении интенсивного лечения.

Эмболия амниотической жидкостью

Еще одна особенная форма — эмболия амниотической жидкостью, редкое и непредсказуемое тяжелое осложнение беременности. Оно является одной из основных причин прямой материнской летальности, ассоциированной непосредственно с состоянием беременности, а не с сопутствующими заболеваниями, в странах с высоким уровнем дохода [496, 497]. В ретроспективном калифорнийском исследовании, включающем > 3,5 млн родов, сообщалось о летальности 13%, как и в других подобных исследованиях, проведенных в США и Канаде [498]. В Великобритании по результатам проспективного популяционного исследования уровень летальности составил 19% [498].

Эта патология обычно возникает во время родов или после них, когда амниотическая жидкость попадает в маточное венозное сплетение, а оттуда — в легочный и системный кровоток. Попадание может произойти спонтанно или в момент кесарева сечения; имеются сообщения об эмболии амниотической жидкостью после аборта, выполненного по медицинским показаниям. Развиваясь неожиданно и внезапно, эта патология может приводить к выраженной дыхательной недостаточности, цианозу и зачастую к сердечно-сосудистому коллапсу. Несмотря на возникновение обструкции сосудистого легочного русла, главные гемодинамические нарушения, по-видимому, связаны с дисфункцией ЛЖ [500, 501]. Большинство случаев связаны непосредственно с родами, но описано отсроченное появления симптомов в течение > 48 ч после родов [502]. Стимуляция родов, многоплодие, возраст матери, принадлежность женщины к этническому меньшинству, кесарево сечение, аномалии плаценты, эклампсия, многоводие, разрыв шейки матки, разрыв матки, преждевременное отделение плаценты, гибель плода и окрашивание амниотической жидкости меконием связаны с повышенным риском описываемой эмболии [503, 504].

Амниотическая жидкость содержит твердые частицы, которые могут приводить к обструкции легочных сосудов, однако основной патогенетический механизм развития этого синдрома остается не вполне ясным. Амниотическая жидкость имеет тромбопластическую активность, что приводит к обширным отложениям фибрина в сосудистой системе легких, а иногда и в других органах. Повышается сопротивление в легочных сосудах, приводящее к ПЖСН и шоку [505]. Последствием выпадения фибрина является развитие тяжелой

коагулопатии потребления, включая гипофибриногемию и тромбоцитопению. После острой стадии заболевания длительно сохраняется повышенная фибринолитическая активность [505].

Диагноз эмболии амниотической жидкостью основывается на соответствующей клинической картине и нередко подтверждается при нахождении компонентов амниотической жидкости в малом круге кровообращения. Наличие клеток плоского эпителия в крови из ЛА в настоящее время не считается патогномичным [505].

Хотя предложены различные методы лечения (в т. ч. антифибринолитические препараты – аминокaproновая кислота, криопреципитат, фактор VIIa, легочные вазодилататоры), лучшим подходом является интенсивная терапия. Тем не менее значительное число выживших имеют долговременные неврологические нарушения.

Септическая эмболия

Септическая эмболия – особое патологическое состояние, демонстрирующее тенденцию к росту частоты [506], что связано с повсеместным употреблением наркотических препаратов и широким использованием внутривенных катетеров. Ранее септическая эмболия была почти исключительно осложнением септического тазового тромбоза, вторичного по отношению к инфицированному аборту или послеродовой маточной инфекции. Хотя эти состояния по-прежнему приводят к развитию септической эмболии, на сегодняшний день гораздо более частой причиной являются инъекции наркотиков [506]. Еще один фактор возникновения септических эмболий – ятрогенный: вторичные инфекции «садятся» на длительно существующие венозные катетеры, установленные для различных диагностических или лечебных целей [507, 508].

Микроскопически септический флебит состоит из гнойного материала, смешанного с фибрином тромба. Эмболизация может привести к обструкции мелких легочных сосудов, однако основным последствием является развитие легочной инфекции. На МСКТ с контрастированием обнаруживаются распределенные по периферии легких узловые затемнения, в которых образуются полости. Все больше затемнений развиваются в течение периода от нескольких часов до нескольких дней. Симптомы и признаки включают гектическую лихорадку, одышку, кашель, боль в грудной клетке и кровохарканье. Первоначально проводят адекватную антибактериальную терапию. При подозрении на инфицирование венозного катетера последний должен быть немедленно удален. Если нет эффекта от консервативного лечения, необходимо хирургическое иссечение инфицированной вены. Остается невыясненной роль системной антикоагулянтной терапии при данном состоянии. Кроме того, септический эндокардит может развиваться как осложнение септического флебита, особенно у наркоманов.

Другие эмболии

В силу фильтрующей функции легких эмболия ЛА может быть вызвана широким спектром материалов [509]. Раковые клетки часто попадают в легочные сосуды и задерживаются в них; иногда опухолевые эмболы (тромботические массы с примесью опухолевых клеток) могут имитировать клинику ТЭЛА сегментарных ветвей. Трофобластическая ткань также может покинуть матку и осесть в сосудах легких во время вмешательства по поводу пузырного заноса. После черепно-мозговой травмы фрагменты ткани мозга были найдены в легких; то же касается клеток печени после травмы брюшной полости и фрагментов костного мозга после проведения сердечно-легочной реанимации. В редких случаях ятрогенная эмболия может возникать после инъекционной терапии (например, лечения варикозно расширенных вен желудка) или даже операций, таких как вертебропластика.

Тромбы в ЛА вследствие тромбоэмболии либо тромбообразования на месте встречаются в 10–20% случаев острого синдрома грудной клетки в момент криза у больных с серповидно-клеточной анемией [511]. В такой ситуации тромбоз ЛА может протекать без клинических симптомов, характерных для ТЭЛА, поэтому врачи должны быть насторожены в отношении данного осложнения. У пациентов с серповидно-клеточной анемией также может развиваться ЛГ [512]. К сожалению, ЭхоКГ малоспецифична для выявления этой подгруппы пациентов [513].

Необходимо отметить, что в настоящее время при распространении инъекционных наркотических веществ все чаще наблюдаются неинфекционные васкулитно-тромботические осложнения. Твердые и раздражающие вещества, добавляемые в наркотические средства (например, тальк и целлюлоза), а иногда они сами могут стать причиной васкулита и развития вторичного тромбоза [514]. Более того, попадание талька в легочный интерстиций приводит к развитию фиброза и эмфиземы.

Литература

1. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39: 4208–4218.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2363–2371.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593, 1998.
4. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr, on Behalf of the VTEIAG: Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts* 106(11): 910, 2005.

5. Stein PD, Matta F, Keyes DC, et al. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 125(5): 478–484, 2012.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.
7. Morgenthaler TI, Ryu JH: Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 70: 417–424, 1995.
8. Karwinski B, Svendsen E: Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 42: 135–139, 1989.
9. Stein PD, Henry JW: Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 108: 978–981, 1995.
10. Lehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018; 118: 539–546.
11. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 162–170.
12. Agarwal S, Clark D III, Sud K, et al. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1270–1276.
13. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2019; in press [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236>].
14. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118: 1340–1347.
15. Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157–164.
16. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800445.
17. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 2092–2099.
18. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I9–I16.
19. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 166(7): 729–736, 2006.
20. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 277: 1305–1307, 1997.
21. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 24: 367–379, 1998.
22. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 332: 912–917, 1995.
23. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 342: 1503–1506, 1993.
24. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85: 1504–1508, 1995.
25. Walker ID: Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 53: 573–580, 2000.
26. Marik PE, Plante LA: Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359: 2025–2033, 2008.
27. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344: 1453–1457, 1994.
28. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698–3703, 1996.
29. Hillarp A, Zoller B, Svensson PJ, et al. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78: 990–992, 1997.
30. Ray JG: Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 158: 2101–2106, 1998.
31. Key NS, McGlennen RC: Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 126: 1367–1375, 2002.
32. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 511–518, 1999.
33. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 341: 801–806, 1999.
34. Eichinger S, Pabinger I, Stumpflen A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 77: 624–628, 1997.
35. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 113: 630–635, 2001.
36. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the post-partum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 6(4): 632–637, 2008.
37. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, et al. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the

factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost* 8(11): 2443–2449, 2010.

38. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10: 448–450, 1982.

39. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 26: 115–117, 1981.

40. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 274: 335–337, 1995.

41. Ku GH, White RH, Chew HK, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113: 3911–3917.

42. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458–464.

43. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–1723.

44. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.

45. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24–30.

46. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1576–1580.

47. Heit J: Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 24: 1–12, 2003. 48.

48. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D: Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 151(3): 180–190, 2009.

49. Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 17(3): 254–258, 2011.

50. Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107(23 Suppl 1): I22–I30, 2003.

51. Prandoni P, Bernardi E: Upper extremity deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 5: 222–226, 1999.

52. Sevitt S, Gallagher N: Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 48: 475–489, 1961.

53. Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 123(5): 426–431, 2010.

54. Moser KM, LeMoine JR: Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 94: 439–444, 1981.

55. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 374: 159–169, 2009.

56. Mai C, Hunt D: Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med* 124(5): 402–407, 2011. 57.

57. Moser KM, LeMoine JR: Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 94: 439–444, 1981.

58. Moser KM, Fedullo PF, Littenberg JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 271: 223–225, 1994.

59. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 95: 498–502, 1989.

60. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 55(2): 550–561, 2012.

61. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 332: 1661–1665, 1995.

62. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 125: 1–7, 1996.

63. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 137: 955–960, 2002.

64. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 88: 829–836, 1985.

65. D'Angelo E: Lung mechanics and gas exchange in pulmonary embolism. *Haematologica* 82: 371–374, 1997.

66. Manier G, Castaing Y, Guenard H: Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 132: 332–338, 1985.

67. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, et al. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 128: 170–172, 1983.

68. Bjork L, McNeil BJ: Blood flow in pulmonary and bronchial arteries in acute experimental pneumonia and pulmonary embolism. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 18: 393–399, 1977.

69. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 296: 1431–1435, 1977.

70. Ellis FH Jr, Grindlay JH, Edwards JE: The bronchial arteries. II. Their role in pulmonary embolism and infarction. *Surgery* 31: 167–179, 1952.

71. Schraufnagel DE, Tsao MS, Yao YT, et al. Factors associated with pulmonary infarction. A discriminant analysis study. *Am J Clin Pathol* 84: 15–18, 1985.

72. Tsao MS, Schraufnagel D, Wang NS: Pathogenesis of pulmonary infarction. *Am J Med* 72: 599–606, 1982.

73. Jandik J, Endrys J, Rehulova E, et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 27: 1076–1083, 1993.

74. Wood KE: Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of

hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121: 877–905, 2002.

75. Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 101(4 Suppl): 163S–171S, 1992.

76. McIntyre KM, Sasahara AA: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28: 288–294, 1971.

77. McIntyre KM, Sasahara AA: Hemodynamic alterations related to extent of lung scan perfusion defect in pulmonary embolism. *J Nucl Med* 12: 166–170, 1971.

78. McIntyre KM, Sasahara AA: Correlation of pulmonary photoscan and angiogram as measures of the severity of pulmonary embolic involvement. *J Nucl Med* 12: 732–738, 1971.

79. McIntyre KM, Sasahara AA: Hemodynamic and ventricular responses to pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17: 175–190, 1974.

80. Smulders YM: Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 48: 23–33, 2000.

81. Tsang JY, Lamm WJ: Estimation of endothelin mediated vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Pulm Circ* 2(1): 67–74, 2012.

82. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI: The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 63(1): 87–95, 1981.

83. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 38: 980–983, 1997.

84. Donnamaria V, Palla A, Petruzzelli S, et al. Early and late follow-up of pulmonary embolism. *Respiration* 60: 15–20, 1993.

85. Menendez R, Nauffal D, Cremades MJ: Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis. *Eur Respir J* 11: 560–564, 1998.

86. Murphy ML, Bulloch RT: Factors influencing the restoration of blood flow following pulmonary embolization as determined by angiography and scanning. *Circulation* 38: 1116–1126, 1968.

87. Palla A, Donnamaria V, Petruzzelli S, et al. Follow-up of pulmonary perfusion recovery after embolism. *J Nucl Med Allied Sci* 30: 23–28, 1986.

88. Walker RH, Goodwin J, Jackson JA: Resolution of pulmonary embolism. *Br Med J* 4: 135–139, 1970.

89. Wartski M, Collignon MA: Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med* 41: 1043–1048, 2000.

90. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 99: 1325–1330, 1999.

91. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 8(6): 1248–1255, 2010.

92. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ: The diagnosis of deep venous thrombosis. Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 111: 34–36, 1976.

93. Haeger K: Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 20: 219–223, 1969.

94. Anand SS, Wells PS, Hunt D, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 279: 1094–1099, 1998.

95. Konstantinides S: Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 359: 2804–2813, 2008.

96. Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 122: 47–53, 1995.

97. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med* 243: 15–23, 1998.

98. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA: Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 73: 873–879, 1998.

99. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 73: 822–826, 1982.

100. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100: 598–603, 1991.

101. Stein PD, Henry JW: Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 112: 974–979, 1997.

102. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 4186–4195.

103. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016; 375: 1524–1531.

104. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators [see comments]. *JAMA* 263: 2753–2759, 1990.

105. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, et al. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systematic study. *Chest* 102: 677–681, 1992.

106. Piazza G, Goldhaber SZ: Pulmonary embolism in heart failure. *Circulation* 118: 1598–1601, 2008.

107. Afzal A, Noor HA, Gill SA, et al. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest* 115: 1329–1332, 1999.
108. Stein PD, Afzal A, Henry JW, et al. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 117: 39–42, 2000.
109. Rabinov K, Paulin S: Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 104: 134–144, 1972.
110. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245–2251.
111. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 219: 498–502, 2001.
112. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354: 2317–2327, 2006.
113. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343–13452.
114. Fraser JD, Anderson DR: Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 211: 9–24, 1999.
115. Pezzullo JA, Perkins AB, Cronan JJ: Symptomatic deep vein thrombosis: diagnosis with limited compression US. *Radiology* 198: 67–70, 1996.
116. Badgett DK, Comerota MC, Khan MN, et al. Duplex venous imaging: role for a comprehensive lower extremity examination. *Ann Vasc Surg* 14: 73–76, 2000.
117. Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, et al. A comparison of realtime compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 329: 1365–1369, 1993.
118. Kanne JP, Lalani TA: Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 109(12 Suppl 1): I15–I21, 2004.
119. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 162: 747–756, 2002.
120. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 140: 589–602, 2004.
121. Adam SS, Key NS, Greenberg CS: D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 113: 2878–2887, 2009.
122. Howick J, Cals JW, Jones C et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open* 2014; 4: e005611.
123. Kingma AEC, van Stel HF, Oudega R, et al. Multi-faceted implementation strategy to increase use of a clinical guideline for the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2017; 34: 446–451.
124. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thrombo-embolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2990
125. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357–361.
126. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117–1124.
127. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390: 289–297.
128. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492
129. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
130. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 350: 1795–1798, 1997.
131. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349: 1227–1235, 2003.
132. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PLOPED Study. *Radiology* 189: 133–136, 1993.
133. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17: 247–257, 1975.
134. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, et al. QR in V1—an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 24: 1113–1119, 2003.
135. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism [see comments]. *Chest* 109: 78–81, 1996.
136. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 78: 469–473, 1996.
137. Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ, et al. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 83: 804–806, A810, 1999.
138. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, et al. Prognostic significance of free-floating right heart throm-

boemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost* 2014; 111: 53–57.

139. Mansencal N, Attias D, Caille V et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011; 21: 240–245.

140. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245–2251.

141. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433–1435.

142. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W et al. RIGHTER investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016; 47: 869–875.

143. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151: 409–416.

144. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, et al.; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016; 48: 1377–1385.

145. Krivec B, Voga G, Zuran I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 112: 1310–1316, 1997.

146. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 110: 528–535, 2001.

147. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 907–913.

148. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507–511.

149. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 11–4.

150. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 553–560.

151. Lobo JL, Holley A, Tapson V et al. PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1020–1027.

152. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in

patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography* 2012; 29: 464–470.

153. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1353–1359.

154. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 298: 2743–2753, 2007.

155. Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, et al. Ventilation-perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: meta-analysis of diagnostic performance. *Radiology* 234(3): 740–748, 2005.

156. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1387–1393, 1996.

157. Henry JW, Stein PD, Gottschalk A, et al. Scintigraphic lung scans and clinical assessment in critically ill patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 109: 462–466, 1996.

158. Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, et al. Long-term follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. Perfusion scans in embolic suspects. *Chest* 82: 411–415, 1982.

159. Hull RD, Raskob GE, Coates G, et al. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 97: 23–26, 1990.

160. van Beek EJ, Kuyler PM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 108: 170–173, 1995.

161. van Beek EJ, Brouwers EM, Song B, et al. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 7: 87–92, 2001.

162. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram—prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 215: 535–542, 2000.

163. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1043–1066, 1999.

164. PART 3 • Clinical Respiratory Medicine 1030. e4 British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 58: 470–483, 2003.

165. Hirsh J, Hoak J: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals from the Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 93: 2212–2245, 1996.

166. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 21: 1301–1336, 2000.
167. Waxman AD, Bajc M, Brown M, et al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017; 58: 13N–15N.
168. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. The low-probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 155: 1845–1851, 1995.
169. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, et al. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 69: 1239–1241, 1992.
170. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med* 162: 2232–2237, 2000.
171. Hiorns MP, Mayo JR: Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Can Assoc Radiol J* 53: 258–268, 2002.
172. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, et al. Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis. Interobserver agreement. *Eur Radiol* 13: 823–829, 2003.
173. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, et al. Anatomic distribution of pulmonary emboli at pulmonary angiography: implications for cross-sectional imaging [see comments]. *Radiology* 199: 31–35, 1996.
174. Stein PD, Henry JW: Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 111: 1246–1248, 1997.
175. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 18(1): 20–26, 2012.
176. Regni MV: Pulmonary embolism and spiral computerized tomographic scans. *Curr Opin Pulm Med* 15: 430–438, 2009.
177. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol* 164: 1369–1374, 1995.
178. Sostman HD, Layish DT, Tapson VF, et al. Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Magn Reson Imaging* 6: 275–281, 1996.
179. de Monye W, van Strijen MJ, Huisman MV, et al. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Advances in New Technologies Evaluating the Localisation of Pulmonary Embolism (ANTELOPE) Group. Radiology* 215: 184–188, 2000.
180. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354: 2317–2327, 2006.
181. White RH, Zhou H, Murin S: Death due to recurrent thromboembolism among younger healthier individuals hospitalized for idiopathic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 99: 683–690, 2008.
182. Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357: 2277–2284, 2007.
183. Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Reiman RE, et al. Radiation dose to the female breast from 16-MDCT body protocols. *AJR Am J Roentgenol* 186: 1718–1722, 2006.
184. Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF, et al. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 141: 866–874, 2004.
185. van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 138: 307–314, 2003.
186. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A non-invasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 154: 289–297, 1994.
187. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. The low-probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 155: 1845–1851, 1995.
188. Roach PJ, Bailey DL, Harris BE: Enhancing lung scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 38(6): 441–449, 2008.
189. Harris B, Bailey D, Miles S, et al. Objective analysis of tomographic ventilation-perfusion scintigraphy in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 175(11): 1173–1180, 2007.
190. Stein PD, Freeman LM, Sostman HD, et al. SPECT in Acute Pulmonary Embolism. *J Nucl Med* 50(12): 1999–2007, 2009.
191. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743–2753.
192. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941–946.
193. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331: 259.
194. van Es J, Douma RA, Hezemans RE, et al. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 136: 221–224.

195. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50: 1987–1992.
196. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501–1508.
197. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1107–1113.
198. Kumar N, Xie K, Mar W, et al. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging* 2015; 49: 303–311.
199. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, et al. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012; 42: 1257–1261.
200. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, et al. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2012; 141: 381–387.
201. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6: 215–222.
202. Morrell NW, Roberts CM, Jones BE, et al. The anatomy of radioisotope lung scanning. *J Nucl Med* 33(5): 676–683, 1992.
203. Leblanc M, Leveille F, Turcotte E: Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. *Nucl Med Commun* 28(8): 667–672, 2007.
204. Bajc M, Olsson B, Palmer J, et al. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 264(4): 379–387, 2008.
205. Lemb M, Pohlabein H: Pulmonary thromboembolism: a retrospective study on the examination of 991 patients by ventilation/perfusion SPECT using Technegas. *Nuklearmedizin* 40(6): 179–186, 2001.
206. Roach PJ, Thomas P, Bajc M, et al. Merits of V/Q SPECT scintigraphy compared with CTPA in imaging of pulmonary embolism. *J Nucl Med* 49(1): 167–168, author reply 168, 2008.
207. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 50(12): 1987–1992, 2009.
208. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 45(9): 1501–1508, 2004.
209. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 18(10): 897–906, 1997.
210. Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 126: 775–781, 1997.
211. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 963–966.
212. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combesure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1765–1772.
213. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018; 13: 567–574.
214. Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, et al. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *AJR Am J Roentgenol* 186: 871–876, 2006.
215. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 135: 98–107, 2001.
216. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 161: 92–97, 2001.
217. Miniati M, Monti S, Bottai M: A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 114: 173–179, 2003.
218. Miniati M, Bottai M, Monti S, et al. Simple and accurate prediction of the clinical probability of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 290–294, 2008.
219. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 155(7): 448–460, 2011.
220. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015; 10: e0128233
221. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 117–124 e2.
222. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients

probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416–420.

223. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131–2136.

224. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 229–234

225. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 709–718

226. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009; 101: 197–200.

227. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171

228. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 957–970.

229. Crichlow A, Cuker A, Mills AM: Overuse of computed tomography pulmonary angiography in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 19(11): 1219–1226, 2012.

230. Asif A, Preston RA, Roth D: Radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Ther* 10: 137–147, 2003.

231. Greer IA: Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353: 1258–1265, 1999.

232. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 258(2): 590–598, 2011.

233. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 224: 487–492, 2002.

234. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 346: 975–980, 2002.

235. Huo MH, Muntz J: Extended thromboprophylaxis with low- molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther* 31(6): 1129–1141, 2009.

236. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 2: 45–51, 1975.

237. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 133(6 Suppl): 381S–453S, 2008.

238. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 102(4): 295–309, 2001.

239. Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G: Prevention of venous thromboembolism: focus on mechanical prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 37(3): 237–251, 2011.

240. Comerota AJ, Katz ML, White JV: Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 164: 265–268, 1992.

241. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, et al. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg* 34: 459–463, 2001. [discussion appears 463–454].

242. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 9(49): iii–iv, ix–x, 1–78, 2005.

243. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37(3): 364–365, 2009.

244. Tito D. Tubog Combined Intermittent Pneumatic Leg Compression and Pharmacological Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism. July 2019 Orthopaedic nursing / National Association of Orthopaedic Nurses 38(4): 270–272

245. Stavros Kakkos, George Kirkilesis, Joseph A Caprini, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Jan 28; 1(1): CD005258. doi: 10.1002/14651858.CD005258.pub4.

246. Francis CW, Marder VJ, Everts CM, et al. Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 249: 374–378, 1983.

247. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 161: 1952–1960, 2001.

248. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 348: 224–228, 1996.

249. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low- molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elec-

tive hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 135: 858–869, 2001.

250. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Post-operative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thrombo- embolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double- blind comparison. *Lancet* 359: 1715–1720, 2002.

251. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Post-operative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thrombo- embolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 359: 1721–1726, 2002.

252. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 91(5): 636–644, 2009.

253. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358(26): 2776–2786, 2008.

254. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372(9632): 31–39, 2008.

255. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358(26): 2765–2775, 2008.

256. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 24(1): 1–9, 2009.

257. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370(9591): 949–956, 2007.

258. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thrombo- embolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 5(11): 2178–2185, 2007.

259. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 375(9717): 807–815, 2010.

260. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 365(23): 2167–2177, 2011.

261. Marc Carrier, Karim Abou-Nassar, Ranjeeta Mallick, et al. AVERT Investigators Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer *N Engl J Med*. 2019 Feb 21; 380(8): 711-719.

262. Dominique Farge, Corinne Frere, Jean M Connors, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical

practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19 2022 Jul; 23(7): e334-e347.

263. Girard TD, Philbrick JT, Fritz Angle J, et al. Prophylactic vena cava filters for trauma patients: a systematic review of the literature. *Thromb Res* 112: 261–267, 2003.

264. Raquel Ferrandis Comes, Patrick Mismetti, Arash Afshari; ESA VTE Guidelines Task Force Affiliations expand European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Inferior vena cava filters doi: *Eur J Anaesthesiol* 2018 Feb; 35(2): 108-111.

265. Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 115: 591–595, 1991.

266. Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK, et al. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting. *Arch Intern Med* 158: 1909–1912, 1998.

267. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–1951.

268. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016 ; 18 : 226 – 241

269. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017; 24: 230–232.

270. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013; 31: 463.e1–2.

271. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27: 540–544.

272. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9: 228–235.

273. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132–135.

274. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 130–136.

275. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1948–1954.

276. Capellier G, Jacques T, Balvay P, et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1089–1092.

277. Szold O, Khoury W, Biderman P, et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006; 184: 1–5.
278. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, et al. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care* 2012; 57: 444–448.
279. Bhat T, Neuman A, Tantary M, et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16: 1–8.
280. Corsi F, Lebreton G, Brechot Net al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017; 21: 76.
281. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 66–72.
282. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2017; 46: 106–109.
283. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients – a case series. *Perfusion* 2016; 31: 54–59.
284. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015; 30: 611–616.
285. Meneveau N, Guillon B, Planquette Bet al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018; 39: 4196–4204.
286. Shokr M, Rashed A, Mostafa A, et al. Impella RP support and catheter-directed thrombolysis to treat right ventricular failure caused by pulmonary embolism in 2 patients. *Tex Heart Inst J* 2018; 45: 182–185.
287. Kumar Bhatia N, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V. The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 516–520.
288. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018; 123: 43–50.
289. Soar J, Nolan JP, Böttiger BWet al. Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95: 100–147.
290. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015; 95: 148–201.
291. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393.
292. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
293. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
294. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 994–1002.
295. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD001100.
296. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009; 122: 919–930.
297. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106: 3049–3054.
298. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874–881.
299. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 133(6 Suppl): 454S–545S, 2008.
300. Wheeler AP, Jaquiss RD, Newman JH: Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 148: 1321–1325, 1988.
301. Bernardi E, Piccioli A, Oliboni G, et al. Nomograms for the administration of unfractionated heparin in the initial treatment of acute thromboembolism—an overview. *Thromb Haemost* 84: 22–26, 2000.
302. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119: 874–881, 1993. PART 3 • *Clinical Respiratory Medicine* 1030.e6
303. Bates SM, Weitz JI, Johnston M, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med* 161: 385–391, 2001.
304. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154: 49–56, 1994.
305. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with

- venous thrombosis. *Arch Intern Med* 152: 1589–1595, 1992.
306. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 157: 2317–2321, 1997.
307. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 296: 935–942, 2006.
308. Dolovich LR, Ginsberg JS, Dpiletos JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 160: 181–188, 2000.
309. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 296(8): 935–942, 2006.
310. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med* 115: 298–308, 2003.
311. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 9(8): 1500–1507, 2011.
312. Zondag W, Hiddinga BI, Crobach MJ, et al. Hestia criteria can discriminate high- from low-risk patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J* 41(3): 588–592, 2013.
313. Zondag W, Vingerhoets LM, Durian MF, et al. Hestia criteria can safely select patients with pulmonary embolism for outpatient treatment irrespective of right ventricular function. *J Thromb Haemost* 11(4): 686–692, 2013.
314. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 322: 1260–1264, 1990.
315. Chong BH: Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 1: 1471–1478, 2003.
316. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e495S–530S, 2012.
317. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, et al. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a meta-analysis. *Chest* 132: 1131–1139, 2007.
318. Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 344: 1286–1292, 2001.
319. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 106: 629–635, 1999.
320. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 133(6 Suppl): 340S–380S, 2008.
321. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 163: 1849–1856, 2003.
322. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330–1335, 1995.
323. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349(18): 1695–1702, 2003.
324. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 140(11): 867–873, 2004.
325. FDA. Prescribing label for ARIXTRA, NDA no. 021345. Approved 12/23/2009. 2009.
326. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366(14): 1287–1297, 2012.
327. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363(26): 2499–2510, 2010.
328. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 100(3): 453–461, 2008.
329. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 47(3): 203–216, 2008.
330. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393.
331. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968–1975.
332. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 320–328.
333. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin

therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 187–205.

334. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011; 124: 2554–2559.

335. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2804–2812.

336. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365–1371.

337. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893–900.

338. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice – efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 565–575.

339. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036.

340. Helmert S, Marten S, Mizera H, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 169–178.

341. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–962.

342. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376: 1211–1222.

343. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979–1987.

344. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959–1967.

345. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015; 132: 1891–1897.

346. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–511.

347. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin

in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520–526.

348. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 459–468.

349. Becattini C, Agnelli G, Salvi A et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e82–e86.

350. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–188.

351. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.

352. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605–614.

353. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–1411.

354. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414–2421.

355. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273–277.

356. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 254–262.

357. Tebbe U, Graf A, Kamke W, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; 138: 39–44.

358. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009; 101: 557–562.

359. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1536–1544.

360. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Inter-

national Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.

361. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, et al. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1084–1090.e12.

362. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, et al. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation* 2013; 84: 1365–1370.

363. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1498–1502.

364. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1095–1106.e2.

365. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), *Флебология*, 9(2) 4-46, 2015

366. Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H, et al. Pulmonary embolectomy: review of a 15-year experience and role in the age of thrombolytic therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 10: 952–957, 1996.

367. Gray NH, Morgan JM, Paneth M, et al. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism: an analysis of 71 cases. *Br Heart J* 60: 196–200, 1988.

368. Gray NH, Miller GA, Paneth M: Pulmonary embolectomy: its place in the management of pulmonary embolism. *Lancet* 1: 1441–1445, 1988.

369. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 105: 1416–1419, 2002.

370. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 43(6): 1087–1095, 2013.

371. Saxena P, Smail H, McGiffin D, Surgical Techniques of Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 21: 80–88 2017

372. Uflacker R: Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 12: 147–164, 2001.

373. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, et al. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Hromb Hemost* 2017; 23: 821–829.

374. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, et al. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 179–189.

375. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016; 225: 128–139.

376. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479–486.

377. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 20(11): 1431–1440, 2009.

378. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1627–1635.

379. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.

380. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.

381. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1587–1597.

382. Jia Z, Wu A, Tam M, et al. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015; 132: 944–952.

383. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, et al. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 299–308.

384. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1522–1530.e3.

385. Zolkin V., Melnichenko A., Bogomazov I. Improved results venous thrombectomy in patients with floating iliofemoral thrombosis 16th Meeting of the European Venous Forum 2–4 July, 2015 St.Peterburg, Russia. Scientific programme and books of abstracts. Eizoni Minerva medica, 2015, p 44.

386. Золкин В.Н., Шиповский В.Н., Андрианова Г.В., Мельниченко А.Ю., Пайзулаев М.Г. Ближайшие и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных операций при флотирующих тромбозах в системе нижней полой вены. *Флебология* 2010 4(2) с 31-34.

387. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383–1389

388. Righini M, Roy PM, Meyer G, The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2115–2117.
389. Sam A, Sanchez D, Gomez V, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011; 37: 762–766.
390. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 31–40.
391. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19–25.
392. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407–414.
393. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017; 356: j1065.
394. Ensor J, Riley RD, Moore D, et al. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016; 6: e011190.
395. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809–813.
396. Carrier M, Le GG, Wells PS Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152: 578–589.
397. Douketis JD, Gu CS Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147: 766–774.
398. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674.
399. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901907; Erratum *N Engl J Med* 1999; 341: 298.
400. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–1665.
401. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
402. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1710–1716.
403. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1480–1483.
404. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078–3083.
405. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 980–983.
406. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602522.
407. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.
408. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021; 11: 2045894020977300.
409. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 57: 2002828.
410. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 548–553.
411. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 345: 1465–1472, 2001.
412. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350: 2257–2264, 2004.
413. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 99: 1325–1330, 1999.
414. Lang I, Kerr K: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3: 568–570, 2006.

415. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 93: 512–516, 2005.
416. Auger WR, Permpikul P, Moser KM: Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. *Am J Med* 99: 392–396, 1995.
417. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 15: 395–399, 2000.
418. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 90: 372–376, 2003.
419. Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, et al. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 80: 231–232, 1998.
420. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 33: 325–331, 2009.
421. Morris TA: Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med* 19(5): 422–429, 2013.
422. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med* 173(11): 1270–1275, 2006.
423. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 114(9): 1929–1936, 2009.
424. Marsh JJ, Guan HS, Li S, et al. Structural insights into fibrinogen dynamics using amide hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. *Biochemistry* 52(32): 5491–5502, 2013.
425. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 81: 1735–1743, 1990.
426. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, et al. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 15: 435–437, 2000.
427. Moser KM, Bloor CM: Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 103: 685–692, 1993.
428. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81: 151–158, 1982.
429. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 119: 818–823, 2001.
430. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801787.
431. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002828.
432. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879.
433. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183(12): 1605–1613, 2011.
434. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 160: 159–164, 2000.
435. Auger WR, Moser KM: Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. *Clin Res* 37: 145A, 1989.
436. D’Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR: Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 85: 457–461, 1984.
437. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 110: 399–403, 1996.
438. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, et al. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 139: 1149–1154, 1989.
439. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo P: Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest* 84: 679–683, 1983.
440. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 154(Suppl 1): S54–S60, 2011.
441. Heltersen D, Provencher S, Hirsch AM, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019; 3: 177–198.
442. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. “High probability” perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1974–1978, 2000.
443. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, et al. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 93: 1180–1185, 1988.
444. Giannouli E, Maycher B: Imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 19(5): 562–574, 2013.
445. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 33(5): 459–463, 2012.
446. King MA, Ysrael M, Bergin CJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 170: 955–960, 1998.

447. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 91: 741–745, 1995.
448. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393–398.
449. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, et al. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 367–373, 1995.
450. Lasch F, Karch A, Koch A, et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a screening test for patients with suspected CTEPH: CHANGE-MRI study design and rationale. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 51.
451. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915.
452. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 41(3): 735–742, 2013.
453. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
454. Olman MA, Auger WR, Fedullo PF, et al. Pulmonary vascular steal in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 98: 1430–1434, 1990.
455. Levinson RM, Shure D, Moser KM: Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis* 134: 1241–1245, 1986.
456. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, et al. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 104: 1441–1444, 1993.
457. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–871.
458. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761–1771.
459. Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160111.
460. Tscholl D, Langer F, Wendler O, et al. Pulmonary thromboendarterectomy—risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 19: 771–776, 2001.
461. Hagl C, Khaladj N, Peters T, et al. Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 23: 776–781, 2003.
462. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 250–258.
463. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 94(1): 97–103, discussion 103, 2012. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
464. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 1275–1287.
465. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–871.
466. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902096.
467. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379–1387.
468. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005–1011.
469. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800589.
470. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin* 2018; 7: 103–117.
471. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802095.
472. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, et al. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005884.
473. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
474. Collaud S, Brenot P, Mercier O, et al. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol* 2016; 222: 39–40.
475. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2020; 25: 578–586.
476. Kriechbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy

- response in CTEPH. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00356–2020.
477. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160119. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022> 141EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL ESC/ERS GUIDELINES | M. HUMBERT ET AL.
478. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2018; 82: 1222–1230.
479. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602409.
480. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol* 2019; 29: 1565–1573.
481. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.
482. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 785–794.
483. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.
484. Morris W, Knauer CM: Cardiopulmonary manifestations of schistosomiasis. *Semin Respir Infect* 12: 159–170, 1997.
485. Muth CM, Shank ES: Gas embolism. *N Engl J Med* 342: 476–482, 2000.
486. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, et al. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 106(1): 164–177, 2007.
487. Butler BD, Hills BA: The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol* 47: 537–543, 1979.
488. Palmon SC, Moore LE, Lundberg J, et al. Venous air embolism: a review. *J Clin Anesth* 9: 251–257, 1997.
489. Tibbles PM, Edelsberg JS: Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 334: 1642–1648, 1996.
490. Johnson MJ, Lucas GL: Fat embolism syndrome. *Orthopedics* 19: 41–48, 1996.
491. Gossling HR, Pellegrini VD Jr: Fat embolism syndrome: a review of the pathophysiology and physiological basis of treatment. *Clin Orthop Relat Res* 165: 68–82, 1982.
492. Bruecke P, Burke JF, Lam KW, et al. The pathophysiology of pulmonary fat embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 61: 949–955, 1971.
493. Richards RR: Fat embolism syndrome. *Can J Surg* 40: 334–339, 1997.
494. King MB, Harmon KR: Unusual forms of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 15: 561–580, 1994.
495. Bederman SS, Bhandari M, McKee MD, et al. Do corticosteroids reduce the risk of fat embolism syndrome in patients with long-bone fractures? A meta-analysis. *Can J Surg* 52(5): 386–393, 2009.
496. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, et al. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG* 2016; 123: 100–109.
497. Conde-Agudelo A, Romero R: Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 201: 445, e1–13, 2009.
498. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 793798.
499. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG* 2016; 123: 100109.
500. Clark SL: New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 45: 360–368, 1990.
501. Clark SL: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Clin* 7: 877–882, 1991.
502. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, et al. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol* 115(5): 910–917, 2010.
503. Conde-Agudelo A, Romero R: Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 201(5): 445, e1–e13, 2009.
504. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 172: 1158–1167, 1995.
505. Davies S: Amniotic fluid embolus: a review of the literature. *Can J Anaesth* 48: 88–98, 2001.
506. Julander I: Staphylococcal septicaemia and endocarditis in 80 drug addicts. Aspects on epidemiology, clinical and laboratory findings and prognosis. *Scand J Infect Dis Suppl* 41: 49–55, 1983.
507. Clarke DE, Raffin TA: Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest* 97: 966–972, 1990.
508. Raad I, Hanna H, Maki D: Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 7(10): 645–657, 2007.
509. Montagnana M, Cervellini G, Franchini M, et al. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 31(4): 436–444, 2011.
510. Mekontso Dessap A, Deux JF, Abidi N, et al. Pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 184(9): 1022–1029, 2011.

511. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 365(1): 44–53, 2011.

512. Robertson CH Jr, Reynolds RC, Wilson JE 3rd: Pulmonary hypertension and foreign body granulomas in intravenous drug abusers. Documentation by cardiac catheterization and lung biopsy. *Am J Med* 61: 657–664, 1976.

513. Ward S, Heyneman LE, Reittner P, et al. Talcosis associated with IV abuse of oral medications: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 174: 789–793, 2000.

514. Marchiori E, Lourenco S, Gasparetto TD, et al. Pulmonary talcosis: imaging findings. *Lung* 188(2): 165–171, 2010.

Информация об авторах

Золкин Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: vnzolkin57@gmail.com; тел.: (903) 240-15-57

Толстов Павел Александрович — к. м. н., врач — сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: tolstov@yahoo.com; тел.: (926) 342-68-71