

## Тромбоэмболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014)

По материалам: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism – web addenda. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2014.  
DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283

## Pulmonary embolism: clinical guidelines of European Society of Cardiology (2014)

The Task Force of the European Society of Cardiology for diagnosis and management of pulmonary embolism

### Резюме

В данных Клинических рекомендациях суммированы все современные доказательства по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В отличие от предыдущей версии рекомендаций, в данном документе представлены упрощенные варианты клинических прогностических шкал, подробно рассмотрена стратификация риска летального исхода, включая промежуточные степени риска, представлены новые подходы к АКТ, в т. ч. системному тромболизису и катетерным методам лечения, терапии антагонистом витамина К, определено место новых пероральных антикоагулянтов в терапии ТЭЛА.

**Ключевые слова:** рекомендации, тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз, шок, гипотензия, торакалгия, одышка, сердечная недостаточность, диагностика, антикоагулянты, тромболизис.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-525-552

### Summary

These clinical recommendations summarized currently available evidence on diagnosis and management of patients with pulmonary embolism. When compared to previous version of recommendations, this document has introduced simplified clinical prognostic scales and a new risk stratification system including intermediate risk. Novel approach to anticoagulant therapy have been also reviewed including systemic thrombolysis, catheter-directed treatment, vitamin K antagonists and new oral anticoagulants.

**Key words:** recommendations, pulmonary embolism, venous thromboembolism, shock, hypotension, chest pain, dyspnea, heart failure, diagnosis, anticoagulants, thrombolysis.

В данных Клинических рекомендациях суммированы все доказательства, существовавшие на момент их написания. Данные Рекомендации созданы для оказания помощи врачам в их повседневной клинической практике при выборе оптимального пути ведения конкретного пациента с данным клиническим состоянием при учете исхода заболевания и соотношения риска и пользы от каждого диагностического или лечебного мероприятия. При этом окончательное решение для конкретного пациента принимает лечащий врач совместно с пациентом или его родственниками.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК), а также другими обществами и организациями выпущено большое число клинических рекомендаций. В связи с тем, что такие клинические рекомендации оказывают значительное влияние на врачебную практику, установлены критерии качества рекомендаций. Критерии, использованные при разработке клинических рекомендаций ЕОК, можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Клинические рекомендации ЕОК представляют

официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

Рабочая группа была сформирована ЕОК из профессионалов по лечению больных с данной патологией. Экспертами проведен полный обзор опубликованных доказательств по ведению (в т. ч. диагностике, лечению, профилактике и реабилитации) больных с этим состоянием в соответствии с принципами Комитета по Практическим рекомендациям ЕОК. Также были критически проанализированы диагностические и терапевтические мероприятия, включая соотношение риска и пользы от их применения. Выполнен и анализ ожидаемых исходов заболевания в крупных популяциях, где имелись соответствующие данные. Сила рекомендаций и уровень доказательств и по каждому пункту ведения больных были взвешены и оценены в соответствии с общепринятыми шкалами (табл. 1, 2).

Декларация о реальном или потенциальном конфликте интересов заполнена экспертами – авторами Рекомендаций и обзора литературы. Эти декларации опубликованы на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях,

Таблица 1  
Классы рекомендаций  
Table 1  
Classes of recommendations

Класс рекомендаций	Определение	Практическое применение
I	Доказательства и / или общее соглашение о том, что данное лечение или процедура целесообразны и эффективны	Данное лечение / процедура рекомендуется / показаны
II	Противоречивые доказательства и / или расхождение мнений о целесообразности / эффективности данного лечения или процедуры	–
IIa	Доказательства / мнения склоняются в пользу целесообразности / эффективности данного лечения или процедуры	Следует учитывать
IIb	Целесообразность / эффективность данного лечения или процедуры менее доказана	Можно учитывать
III	Доказательства и / или общее соглашение о том, что данное лечение или процедура нецелесообразны и неэффективны, а в некоторых случаях могут быть вредны	Не рекомендуется

Таблица 2  
Уровень доказательств  
Table 2  
Levels of evidence

Уровень доказательств	Источник
A	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
B	Данные получены в 1 рандомизированном или крупном нерандомизированном клинических исследованиях
C	Консенсус экспертов и / или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

возникавших в ходе работы над Рекомендациями, надлежало информировать ЕОК и вносить соответствующие поправки. Финансирование Рабочей группы проводилось за счет средств ЕОК полностью, без участия представителей медицинской промышленности.

Комитетом ЕОК по Практическим рекомендациям проведены наблюдение за процессом подготовки новых Клинических рекомендаций и его координация. Члены Комитета также несли ответственность за утверждение новых Клинических рекомендаций. Клинические рекомендации ЕОК активно проанализированы Комитетом по Практическим рекомендациям и внешними экспертами. После соответствующих поправок Рекомендации были одобрены всеми экспертами Рабочей группы. Окончательный документ был утвержден Комитетом по Практическим рекомендациям для публикации в журнале *European Heart Journal*.

Задача написания Клинических рекомендаций ЕОК заключается не только в объединении результатов исследований последних лет, но также и в разработке образовательных методик и программ внедрения Рекомендаций в практическое здравоохранение.

Для практического использования Рекомендаций готовится их краткая («карманная») версия, а также слайды, буклеты с ключевыми положениями, листовки для неспециалистов и электронная версия для смартфонов и других гаджетов (сокращенные варианты); с полным текст Рекомендаций опубликован на сайте ЕОК и находится в свободном доступе. Национальным обществам рекомендуется утверждать, переводить на национальные языки и внедрять Клинические рекомендации ЕОК.

Благодаря применению клинических рекомендаций оказывается положительное влияние на исход заболевания, следовательно, необходимы специальные программы для их внедрения. Для подтверждения соответствия повседневной врачебной практики изложенному в клинических рекомендациях до написания рекомендаций, распространения их во врачебном сообществе и внедрения в клиническую практику необходимы опросы и регистры, замыкающие круг клинических исследований.

Желательно, чтобы при принятии решения и выборе превентивной, диагностической и лечебной стратегии врачи полностью учитывали критерии Клинических рекомендаций ЕОК. Однако наличие Клинических рекомендаций ЕОК не снимает с врача ответственности за выбор адекватного решения по результатам оценки состояния здоровья пациента.

## Предисловие

Данные Рекомендации пришли на смену 2 предыдущим документам ЕОК (2000 и 2008), посвященным клиническому ведению больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Надежность многих рекомендаций сохранена или повышена, однако появились и новые данные об оптимальной диагностике, оценке и лечении пациентов с ТЭЛА. В версии 2014 г. появились новые клинически значимые аспекты, отсутствовавшие в издании 2008 г.:

- недавно установленные факторы, предрасполагающие к венозной тромбоэмболии (ВТЭ);
- упрощение клинических прогностических правил;
- пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту;

- ТЭЛА субсегментарных ветвей легочной артерии (ЛА);
- непрогнозируемая ТЭЛА без клинических подозрений;
- подробная стратификация умеренного риска ТЭЛА;
- начальная терапия антагонистами витамина К (АВК);
- лечение и вторичная профилактика ВТЭ; с помощью новых прямых антикоагулянтов;
- эффективность и безопасность реперфузионной терапии у больных с умеренным риском;
- ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение ТЭЛА;
- современная диагностика и лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ);
- официальные рекомендации по ведению беременных и онкологических больных с ТЭЛА.

Для разработки оптимальной и по возможности объективно подтвержденной стратегии ведения больных с предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА к прежней информации добавлены новые аспекты.

Для ограничения объема печатного текста дополнительная информация, таблицы, рисунки и ссылки представлены на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org>).

## Эпидемиология

ВТЭ включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА. Это 3-е по частоте встречаемости сердечно-сосудистое заболевание – 100–200 случаев на 100 000 населения в год [1, 2]. ВТЭ может быть летальной в острой фазе или приводить к формированию хронического заболевания и инвалидизации [3–6], но ее нередко можно предотвратить.

Острая ТЭЛА является наиболее серьезным клиническим проявлением ВТЭ. Поскольку ТЭЛА в большинстве случаев представляет собой следствие ТГВ, большинство существующих данных по ее эпидемиологии, факторам риска и естественному течению получены в исследованиях, в которых случаи ВТЭ анализировались в целом.

Эпидемиология ТЭЛА устанавливается с трудом, т. к. эта болезнь может протекать бессимптомно либо стать случайной находкой [2]. В некоторых случаях первым проявлением ТЭЛА бывает смерть [7, 8]. В целом ТЭЛА является одной из основных причин летальности, заболеваемости и госпитализаций в Европе. На основе эпидемиологической модели рассчитано, что в 2004 г. в 6 странах Евросоюза с общей численностью населения 454,4 млн было свыше 317 000 летальных исходов, связанных с ТЭЛА [2]. Из этих случаев в 34 % развилась внезапная фатальная ТЭЛА, а в 59 % ТЭЛА не была диагностирована при жизни и привела к смерти больного. Только у 7 % больных, умерших в ранние сроки, ТЭЛА была диагностирована при жизни. Поскольку у пациентов старше 40 лет отмечается повышенный риск ТЭЛА по сравнению с молодыми людьми и с каждым последующим десятилетием жизни этот риск удваивается, в будущем

прогнозируется увеличение числа лиц с ТЭЛА и, возможно, умерших от этой болезни [9].

У детей ежегодная частота ВТЭ колеблется между 53 и 57 на 100 000 госпитализированных [10, 11] и между 1,4 и 4,9 на 100 000 населения в целом [12, 13].

## Предрасполагающие факторы

ВТЭ расценивается как результат взаимодействия между факторами риска пациента (как правило, перманентными) и ситуационными факторами риска (как правило, временными). Это широкий спектр предрасполагающих внешнесредовых и генетических факторов (*перечень предрасполагающих факторов приведен в табл. 1, опубликованной в дополнительных онлайн-материалах*). Считается, что ВТЭ может быть «спровоцированной» при наличии временных или обратимых факторов риска (например, хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов или гормонозаместительная терапия) в течение 3–6 мес. перед постановкой диагноза [14] и «неспровоцированной» – при их отсутствии. ТЭЛА также может развиваться при отсутствии всех известных факторов риска. Наличие перманентных (в отличие от временных) факторов риска может повлиять на длительность антикоагулянтной терапии (АКТ) после первого эпизода ТЭЛА.

Обширные травмы, хирургические операции, переломы нижних конечностей, протезирование суставов и повреждение спинного мозга являются мощными провоцирующими факторами [9, 15]. Хорошо известным предрасполагающим фактором ВТЭ является рак. При разных вариантах рака риск ВТЭ варьируется [16, 17]; наибольший риск присутствует при гематологических злокачественных заболеваниях, раке легкого, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и злокачественных опухолях головного мозга [18, 19]. Более того, рак является мощным фактором риска общей летальности после эпизода ВТЭ [20].

У женщин детородного возраста наиболее частым предрасполагающим фактором ВТЭ являются пероральные контрацептивы [21, 22]. Если ВТЭ развивается во время беременности, она становится серьезной причиной материнской летальности [23]. Наивысший риск присутствует в III триместре беременности и в течение 6 мес. после родов: в первые 3 мес. после родов риск ВТЭ в 60 раз выше, чем у небеременных женщин [23]. Экстракорпоральное оплодотворение также повышает риск ТЭЛА, связанной с беременностью. В поперечном исследовании, выполненном на основе шведского регистра, общий риск ТЭЛА (по сравнению с риском у женщин такого же возраста, которые родили 1-го ребенка без использования экстракорпорального оплодотворения) особенно возрастает во время I триместра беременности (отношение рисков неблагоприятного исхода – *hazard ratio* (HR) – 6,97; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,21–21,96). Абсолютное число женщин, перенесших ТЭЛА, в обеих

группах было низким (3,0 случая vs 0,4 случая на 10 000 беременных в I триместре и 8,1 случая vs 6,0 случая на 10 000 беременных в целом) [24]. У женщин в постменопаузе, которые получают заместительную гормональную терапию, риск ВТЭ широко варьируется в зависимости от используемого препарата [25].

Распространенным триггером госпитализаций по поводу ВТЭ являются инфекции [15, 26, 27]. Гемотрансфузии и стимуляторы эритропоэза также связаны с повышением риска ВТЭ [15, 28].

У детей ТЭЛА обычно связана с ТГВ и редко бывают неспровоцированными. Тяжелые хронические заболевания и центральные венозные катетеры тоже расцениваются как вероятные триггеры ТЭЛА [29].

ВТЭ может рассматриваться как часть сердечно-сосудистой патологии, и распространенные факторы риска – курение табака, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [30–33] – также связаны с поражением артерий, в первую очередь, с атеросклерозом [34–37]. Однако в некоторой степени это может быть и не прямая взаимосвязь за счет патогенеза коронарного атеросклероза, а у курящих – за счет рака [38, 39]. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск ТЭЛА [40, 41]; напротив, у больных с ВТЭ впоследствии повышается риск инфаркта миокарда и инсульта [42].

## Течение

Первые исследования ВТЭ были выполнены в ортопедической хирургии в 1960-х годах [43]. По результатам данных, собранных в последующие годы, показано, что в других областях хирургии ТГВ развивается нечасто. Наибольший риск ТГВ отмечается в первые 2 нед. послеоперационного периода, но он также остается повышенным еще в течение 2–3 мес. При антитромботических профилактических мероприятиях значительно уменьшается риск периоперационной ВТЭ. Частота ВТЭ снижается с увеличением длительности профилактической антитромботической терапии после больших ортопедических операций и в меньшей степени – после хирургического лечения злокачественных опухолей. В общей хирургии такая взаимосвязь не подтверждена [44, 45]. У большинства пациентов с симптомами ТГВ в 40–50 % случаев выявляются проксимальные тромбы, осложненные развитием ТЭЛА, нередко бессимптомной [44, 45].

Согласно регистрам и неселекционированным базам данных выписанных из стационара больных, перенесших ТЭЛА или ВТЭ, общая 30-дневная летальность составляет 9–11 %, а 3-месячная летальность – 8,6–17,0 % [46–48]. После острого эпизода ТЭЛА тромбы в ЛА нередко сохраняются, что подтверждено дефектами наполнения сосудов при исследованиях легочной перфузии. В исследовании [49] при перфузионной сцинтиграфии (ПСТ) легких у 35 % больных спустя 1 год после острого эпизода ТЭЛА были выявлены изменения, хотя степень обструкции легочных сосудов в 90 % случаев была < 15 %. В относительно недавних когортных исследова-

ниях [50, 51] ( $n = 173$  и  $254$  соответственно) частота подобных явлений достигла 30 %. Частота подтвержденной ХТЭЛГ после неспровоцированной ТЭЛА в последние годы составляет около 1,5 % (с большими колебаниями этого показателя в большинстве исследований с небольшой численностью больных); в основном ХТЭЛГ формируется в течение 24 мес. после эпизода ТЭЛА [52, 53].

Риск рецидивов ВТЭ изучен достаточно подробно [54–56]. На основании исторических данных установлено, что кумулятивная доля больных с рецидивами ВТЭ, получавших АКТ, составляет 2,0 % через 2 нед., 6,4 % – через 3 мес. и 8 % – через 6 мес. В рандомизированных исследованиях АКТ (см. раздел «Лечение острой фазы») показано, что частота рецидивов в последние годы существенно снизилась. Чаще всего рецидивы возникают в первые 2 нед., затем их частота снижается. Вероятно, повышенный риск рецидивов в раннем периоде можно прогнозировать по наличию активного онкологического заболевания и невозможности быстрого достижения терапевтического уровня антикоагуляции [56, 57].

Кумулятивная доля больных с поздними рецидивами ВТЭ (через 6 мес. и в большинстве случаев после прекращения АКТ) достигает 13 % через 1 год, 23 % – через 5 лет и 30 % – через 10 лет [56]. В целом частота рецидивов, по-видимому, не зависит от клинических проявлений 1-го эпизода (ТГВ или ТЭЛА), но рецидивы ТГВ более вероятно имеют ту же клиническую форму, что и 1-й эпизод (т. е. если ВТЭ развилась после ТЭЛА, то весьма вероятно, что это будет рецидив ТЭЛА). Рецидивы более вероятны после повторных эпизодов ВТЭ, чем после единичного эпизода, и после неспровоцированной ВТЭ, чем при наличии временных факторов риска, особенно хирургических [58].

Также рецидивы чаще возникают у женщин, продолжающих принимать гормоны после 1-го эпизода ВТЭ, и у больных с ТЭЛА или проксимальным венозным тромбозом в отличие от тромбоза дистальных вен (голени). С другой стороны, взаимосвязь поздних рецидивов с такими факторами, как возраст, мужской пол [59, 60], семейный анамнез ВТЭ и повышенный индекс массы тела [54, 56], окончательно не установлена. Повышение уровня D-димера как на фоне АКТ, так и после ее прекращения означает повышенный риск рецидивов [61–63], однако изменения одиночных тромбофилических параметров обладают низким прогностическим значением, и при АКТ, ориентированной на тромбофилические показатели, частота рецидивов ВТЭ не снижается [64, 65].

## Патофизиология

Острая ТЭЛА влечет за собой как сосудистые нарушения, так и нарушения газообмена. Основной причиной смерти больных с тяжелой ТЭЛА является правожелудочковая (ПЖ) недостаточность за счет перегрузки давлением.

Давление в ЛА повышается только при окклюзии тромбоэмболами > 30–50 % всей площади попереч-

ного сечения ЛА [66]. Вазоконстрикция, индуцированная ТЭЛА и высвобождением тромбосана А2 и серотонина, также вносит определенный вклад в первоначальное повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) после ТЭЛА [67] – эффект, обратимый под воздействием вазодилаторов [68, 69]. При анатомической обструкции и вазоконстрикции увеличивается ЛСС и пропорционально снижается артериальный комплаенс [70].

Резкое нарастание ЛСС вызывает дилатацию ПЖ, что нарушает контрактильные свойства миокарда ПЖ за счет механизма Франка–Старлинга. При увеличении давления и объема крови в ПЖ усиливается натяжение сосудистой стенки и растягиваются миоциты. Время сокращения ПЖ увеличивается, тогда как нейрогуморальная активация вызывает его инотропную и хронотропную стимуляцию. Эти компенсаторные механизмы наряду с системной вазоконстрикцией повышают давление в ЛА, благодаря чему усиливается поток крови через спазмированные легочные сосуды; это позволяет временно стабилизировать системное артериальное давление (АД) [71]. Однако возможности быстрой адаптации ограничены, поскольку тонкостенный ПЖ не подготовлен к перегрузкам и не способен поддерживать среднее давление в ЛА > 40 мм рт. ст.

При увеличении времени сокращения ПЖ в раннюю диастолу левого желудочка (ЛЖ) межжелудочковая перегородка выпячивается в сторону ЛЖ [72]. Десинхронизация работы обоих желудочков может усугублять развитие блокады правой ветви ЛА. В результате наполнение ЛЖ в раннюю диастолу затрудняется, что может вызвать снижение сердечного выброса, усилить системную гипотензию и гемодинамическую нестабильность [73].

Как говорилось, избыточная нейрогуморальная активация при ТЭЛА может возникать в результате как патологического растяжения стенки ПЖ, так и гемодинамического шока. Обнаружение массивных инфильтратов в миокарде ПЖ у больных, умерших от острой ТЭЛА в течение 48 ч, можно объяснить высоким уровнем адреналина, который высвобождается при развитии миокардита, вызванного ТЭЛА [74]. Воспалительный ответ также может быть обусловлен и вторичной гемодинамической нестабильностью, которая иногда развивается в течение 24–48 ч после острой ТЭЛА, хотя в некоторых случаях альтернативным объяснением могут служить ранние рецидивы ТЭЛА [75].

Наконец, взаимосвязь между повышением сыровоточного уровня биомаркеров повреждения миокарда и ранним неблагоприятным исходом указывает на то, что в острой фазе ТЭЛА ишемия ПЖ может иметь большое патофизиологическое значение [76–78], несмотря на то, что инфаркт ПЖ после ТЭЛА встречается редко. Тем не менее при дисбалансе между потребностями в кислороде и его доставкой в нем повреждаются кардиомиоциты и ухудшается их сократительная способность.

Негативное влияние острой ТЭЛА на миокард ПЖ и кровообращение показаны на рис. 1.



Рис. 1. Ключевые факторы, обуславливающие развитие гемодинамического коллапса при острой ТЭЛА

Figure 1. Key factors contributing to haemodynamic collapse in acute pulmonary embolism

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА является следствием преимущественно гемодинамических нарушений [79]. Низкий сердечный выброс приводит к десатурации смешанной венозной крови. Кроме того, при уменьшении кровотока в закупоренных сосудах в сочетании с переполнением капилляров в зонах с отсутствием тромбоемболов нарушается вентиляционно-перфузионное соотношение, при этом усугубляется гипоксемия. Примерно у 1/3 больных при эхокардиографии (ЭхоКГ) можно увидеть сброс (шунтирование) крови справа налево через открытое овальное окно; причиной этого становится обратный градиент давления между правым и левым предсердиями, что может вызывать тяжелую гипоксемию и повышает риск парадоксальной эмболизации и инсульта [80]. Наконец, даже при отсутствии гемодинамических нарушений мелкие дистальные эмболы могут вызывать альвеолярные геморрагии, которые проявляются легочным кровохарканьем / кровотечением, плевритом / гидротораксом, обычно нетяжелого течения. Данные клинические проявления называются инфарктом легкого. Влияние инфаркта легкого на газообмен, как правило, не выражено, за исключением больных с сопутствующими кардиореспираторными заболеваниями.

### Клиническая классификация тяжести ТЭЛА

Клиническая классификация тяжести острого эпизода ТЭЛА основана на риске ранней летальности (внутрибольничной или 30-дневной), связанной с ТЭЛА (рис. 2). Такая стратификация, имеющая большое значение как для диагностики, так и для лечения, основана на клиническом состоянии больного, при этом подразумевается выделение высокого риска ТЭЛА при наличии шока или персистирующей артериальной гипотензии и невысокого риска при отсутствии этих признаков.

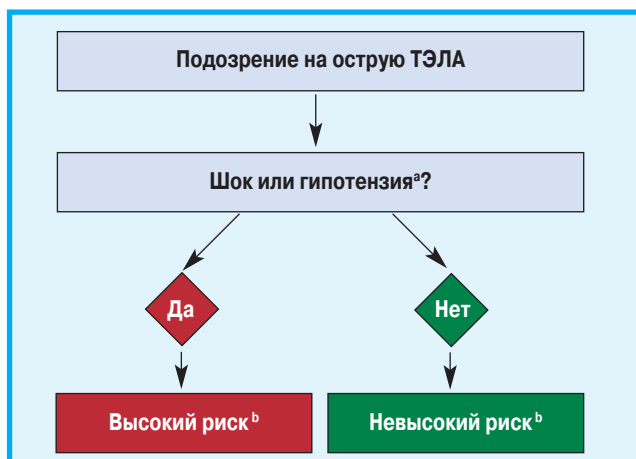


Рис. 2. Начальная стратификация риска при острой ТЭЛА: <sup>a</sup> – систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижается на  $\geq 40$  мм рт. ст. в течение > 15 мин, если это не связано с пароксизмом аритмии, гиповолемией или сепсисом; <sup>b</sup> – на основании связанной с ТЭЛА внутрибольничной или 30-дневной летальностью  
Figure 2. Initial risk stratification of acute PE

## Диагностика ТЭЛА

В данных клинических рекомендациях ТЭЛА считается подтвержденной, если ее вероятность достаточно высока для назначения специфического лечения, а под исключением ТЭЛА подразумевается достаточно низкая ее вероятность, позволяющая безопасно отменить специфическое лечение.

## Клинические проявления

Активная диагностика ТЭЛА не требуется, если клинические симптомы неспецифичны (табл. 3). Если клиническая картина у конкретного больного подозрительна в отношении ТЭЛА, следует продолжить обследование. В большинстве случаев подозрение на ТЭЛА возникает при появлении одышки, боли в гру-

**Таблица 3**  
*Клиническая характеристика пациентов с предполагаемой ТЭЛА, обратившихся за неотложной помощью (адаптировано из [82])*

**Table 3**  
*Clinical characteristics of patients with suspected PE in the emergency department (adapted from [82])*

Признак	ТЭЛА подтверждена (n = 1 880), %	ТЭЛА не подтверждена (n = 528), %
Одышка	50	51
Плевральные боли	39	28
Кашель	23	23
Загрудинные боли	15	17
Лихорадка	10	10
Кровохарканье	8	4
Синкопальные состояния	6	6
Односторонняя боль в ноге	6	5
Признаки ТГВ (односторонний отек нижней конечности)	24	18

ди, пресинкопального или синкопального состояния и / или кровохарканья [81–83]. Артериальная гипотензия и шок развиваются редко, однако они имеют важное клиническое значение, т. к. указывают на ТЭЛА крупных ветвей ЛА и / или критическое снижение гемодинамического резерва. Синкопальное состояние также встречается нечасто, но может возникать вне зависимости от гемодинамической нестабильности [84]. Наконец, ТЭЛА может протекать полностью бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании по другому поводу или при аутопсии.

Боль в грудной клетке является частым симптомом ТЭЛА и, как правило, связана с реакцией плевры, обусловленной эмболией дистальных ветвей ЛА и инфарктом легкого [85]. При ТЭЛА крупных ветвей боль в грудной клетке может иметь характер типичной стенокардии, что, вероятно, отражает ишемию ПЖ, при этом требуется дифференцировать диагноз с острым коронарным синдромом (ОКС) или расслаивающейся аневризмой аорты. Может возникать острая одышка, достаточно тяжелая при ТЭЛА крупных ветвей ЛА и умеренно выраженная и преходящая при ТЭЛА мелких ветвей ЛА. У больных с хронической сердечной недостаточностью или легочным заболеванием единственным симптомом ТЭЛА может быть усиление ранее существовавшей одышки.

Для установления вероятности ТЭЛА, которая тем выше, чем больше присутствует предрасполагающих факторов, важно осознавать факторы, которые предрасполагают к развитию ВТЭ, однако у 30 % пациентов с ТЭЛА таковые отсутствуют [86]. При анализе газового состава крови типичным проявлением острой ТЭЛА является гипоксемия, однако установлены нормальные показатели сатурации артериальной крови кислородом (у 40 % больных) и альвеолярно-артериального градиента по кислороду (у 20 %) [87, 88]. Часто выявляется гипокапния. При рентгенографии органов грудной клетки нередко обнаруживаются патологические изменения, хотя и неспецифические для ТЭЛА, но помогающие исключить другие причины одышки или боли в груди [89]. При проведении электрокардиографии (ЭКГ) выявляются признаки дилатации ПЖ (отрицательный зубец T в отведениях V1–V4, зубец QR в отведении V1, паттерн S1Q3T3 и полная либо неполная блокада правой ножки пучка Гиса). Такие изменения ЭКГ наблюдаются в большинстве случаев тяжелой ТЭЛА [90]. При более легкой ТЭЛА единственным изменением ЭКГ может быть синусовая тахикардия, которая выявляется у 40 % больных. Наконец, предсердные нарушения сердечного ритма, чаще фибрилляция предсердий, также могут сопровождать развитие острой ТЭЛА.

## Оценка клинической вероятности

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность отдельных симптомов и рутинных методов обследования, сочетание признаков, оцениваемое

по клиническим прогностическим критериям, позволяет отнести больного с предполагаемой ТЭЛА к определенной категории вероятности этого заболевания. Вероятность ТЭЛА, оцененная по данным объективного обследования (например, компьютерной томографии – КТ), зависит не только от результатов этого обследования, но в т. ч. от исходной вероятности ТЭЛА, которая занимает ключевое положение во всех диагностических алгоритмах.

Значение клинической оценки подтверждено в нескольких крупных сериях случаев [91–93], включая исследование PROPED (*Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis*) [94]. Следует заметить, что клиническая оценка обычно включает повсеместно распространенные методы обследования, такие как рентгенография грудной клетки и ЭКГ. В то же время клиническая оценка не стандартизована, поэтому

было разработано несколько определенных клинических прогностических правил. Среди них чаще всего используются прогностические правила, предложенные *P.S. Wells et al.* [95] (табл. 4). В эти правила включены 3 (низкая, средняя и высокая вероятность ТЭЛА) или 2 категории (вероятная и маловероятная ТЭЛА) [96–100]. Правила просты и основаны на легкодоступной информации. С другой стороны, вес 1 субъективного пункта («альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА») может снизить воспроизводимость правил Веллса [101–103].

Пересмотренные Женевские правила также просты в использовании и стандартизованы [93] (см. табл. 4). И правила Веллса, и Женевские правила хорошо валидизированы [104–106].

Недавно правила Веллса и пересмотренные Женевские правила были еще более упрощены в попыт-

**Таблица 4**  
**Клинические прогностические правила для ТЭЛА**  
**Table 4**  
**Clinical prediction rules for PE**

Признак	Баллы	
	Оригинальная версия [95]	Упрощенная версия [107]
<b>Правила Веллса</b>		
Предшествующие ТЭЛА или ТГВ	1,5	1
ЧСС $\geq 100$ в минуту	1,5	1
Хирургические операции или иммобилизация в предшествующие 4 нед.	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активное злокачественное новообразование	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
<b>Клиническая вероятность ТЭЛА</b>		
Трехуровневая шкала:	Нет данных	
низкая	0–1	
средняя	2–6	
высокая	$\geq 7$	
Двухуровневая шкала:		
ТЭЛА маловероятна	0–4	0–1
ТЭЛА вероятна	$\geq 5$	$\geq 2$
<b>Женевская шкала (пересмотр)</b>		
Предшествующие ТЭЛА или ТГВ	3	1
ЧСС, в минуту:		
75–94	3	1
$\geq 95$	5	2
Хирургические операции или переломы в предшествующий 1 мес.	2	1
Кровохарканье	2	1
Активное злокачественное новообразование	2	1
Боль в 1 нижней конечности	3	1
Боль при пальпации глубоких вен нижних конечностей и односторонний отек	4	1
Возраст старше 65 лет	1	3
<b>Клиническая вероятность</b>		
Трехуровневая шкала:		
низкая	0–5	0–2
средняя	4–10	2–4
высокая	$\geq 11$	$\geq 5$
Двухуровневая шкала:		
ТЭЛА маловероятна	0–5	0–2
ТЭЛА вероятна	$\geq 6$	$\geq 3$

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

ке облегчить их внедрение в клиническую практику (см. табл. 4) [107, 108], и новые версии снова были валидизированы [105, 109]. Независимо от варианта прогностических правил, доля больных с подтвержденной ТЭЛА при использовании 3 категорий составляет в категории низкой вероятности около 10 %, в категории средней вероятности – 30 % и в категории высокой вероятности – 65 % [104]. При использовании 2 категорий доля больных с подтвержденной ТЭЛА в категории с малой вероятностью составляет около 12 % [104].

## D-димер

При остром тромбозе уровень D-димера в плазме крови повышается из-за одновременной активации коагуляции и фибринолиза. Отрицательное прогностическое значение D-димера высокое, и нормальная концентрация D-димера делает диагноз ТЭЛА или ТГВ маловероятным. С другой стороны, фибрин вырабатывается при разнообразных заболеваниях, таких как рак, воспаление, кровотечение, травма, хирургические операции и некрозы. Соответственно положительное прогностическое значение повышенного уровня D-димера низкое, и его исследование для подтверждения ТЭЛА неинформативно.

Существует множество методов измерения D-димера [110, 111]. Диагностическая чувствительность количественного ферментного иммуносорбентного анализа ELISA составила  $\geq 95$  %, следовательно, он может использоваться для исключения ТЭЛА у больных с низкой либо средней исходной вероятностью. В отделениях неотложной помощи отрицательный результат измерения D-димера методом ELISA в сочетании с клинической вероятностью может исключить ТЭЛА без дальнейшего обследования примерно в 30 % случаев [100, 112, 113]. В исследованиях у больных, не получавших лечения в связи с отрицательным результатом измерения D-димера, 3-месячный тромбоэмболический риск составлял  $< 18$  % [99, 112–116] (табл. 5). Эти результаты были подтверждены в метаанализе [117].

Диагностическая чувствительность количественного латексного метода и метода агглютинации

цельной крови составляет  $< 95$  %, в этой связи они нередко расцениваются как умеренно чувствительные. При помощи данных методов в исследованиях безопасно исключается ТЭЛА у больных с низкой клинической вероятностью этого заболевания [99, 100, 105], однако у больных со средней клинической вероятностью безопасность исключения ТЭЛА с помощью этих методов не изучалась. Использование данных тестов «у постели больного» обладает умеренной чувствительностью, но соответствующих клинических исследований не проводилось за исключением недавнего исследования в первичном звене медицинской помощи, в котором использовано упрощенное измерение D-димера [118], а 3-месячный тромбоэмболический риск у больных с маловероятным диагнозом ТЭЛА и отрицательным D-димером составил 1,5 %.

Специфичность D-димера при подозрении на ТЭЛА у больных старше 80 лет снижается примерно до 10 % [119]. Недавно получены доказательства о необходимости коррекции порогового значения D-димера соответственно возрасту больного [120, 121]. В метаанализе такое пороговое значение (возраст  $\times 10$  мкг / л для больных старше 50 лет) позволило повысить специфичность с 34 до 46 % при сохранении чувствительности выше 97 % [122]. Пороговое значение D-димера, скорректированное по возрасту, было оценено в многоцентровом проспективном исследовании ( $n = 3\ 346$ ). Больные с нормальным значением скорректированного по возрасту D-димера наблюдались в течение 3 мес., КТ-ангиография ЛА у них не выполнялась, лечение не назначалось. Среди больных ( $n = 766$ ) в возрасте 75 лет и старше невысокая клиническая вероятность ТЭЛА отмечена в 673 случаях. При скорректированном по возрасту пороговом значении D-димера (вместо стандартного порогового значения 500 мкг / л) с 43 (6,4 %) (95%-ный ДИ – 4,8–8,5) до 200 (29,7 %) (95%-ный ДИ – 36,4–33,3) при отсутствии ложноотрицательных результатов увеличилось число больных, у которых ТЭЛА была исключена [123]. D-димер нередко повышается при злокачественных заболеваниях [124, 125], у госпитализированных [105, 126], во время беременности [127, 128]. Таким образом, число боль-

**Таблица 5**  
*Диагностическая ценность измерения D-димера для исключения острой ТЭЛА по результатам клинических исследований*

*Table 5*  
*Diagnostic yield of various D-dimer assays in excluding acute PE according to outcome studies*

Исследование	Метод измерения D-димера	n	Распространенность ТЭЛА, %	ТЭЛА, исключенные согласно D-димеру, и клиническая вероятность*, n (%)	3-месячный тромбоэмболический риск, % (95%-ный ДИ)
M. Carrier, 2009 (метаанализ) [117]	Vidas Exclusion	5 622	22	2 246 (40)	0,1 (0,0–0,4)
C. Kearon, 2006; P.S. Wells, 2001 [97, 100]	Упрощенный	2 056	12	797 (39)	0,0 (0,0–0,3)
M.G. Leclercq, 2003; M. ten Wolde, 2004; A. van Belle, 2006 [99, 129, 130]	Тина-Квант D-димер	3 508	21	1 123 (32)	0,4 (0,0–0,1)

Примечание: \* – низкая или средняя клиническая вероятность или маловероятная ТЭЛА (в разных исследованиях).  
Note: \*Low or intermediate clinical probability, or PE unlikely, depending on the studies.



ных, у которых необходимо измерение D-димера для исключения 1 эпизода ТЭЛА, колеблется между 3 в отделениях неотложной помощи и  $\geq 10$  – в описанных особых ситуациях. Отрицательное прогностическое значение D-димера при этом остается высоким.

### КТ-ангиография ЛА

После внедрения в клиническую практику мультидетекторных КТ (МДКТ) и КТ-ангиографии с высоким пространственным и временным разрешением и высоким качеством контрастирования артерий КТ-ангиография стала методом выбора для визуализации легочных сосудов у больных с предполагаемой ТЭЛА. При этом адекватно визуализируются ЛА, по крайней мере до сегментарного уровня [131–133]. В исследовании PIOPED II установлена 83%-ная чувствительность и 96%-ная специфичность МДКТ (преимущественно для 4-детекторных томографов) [134]. В этом же исследовании подчеркнута важность клинической вероятности для прогностической роли МДКТ. У больных с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА по Веллсу отрицательный результат КТ-ангиографии обладает высоким отрицательным прогностическим значением в отношении ТЭЛА (96 и 89 % соответственно), тогда как при высокой клинической вероятности отрицательное прогностическое значение МДКТ составляет всего 60 %. Напротив, положительное прогностическое значение положительного результата МДКТ достаточно высоко (92–96 %) у больных со средней или высокой клинической вероятностью, но гораздо ниже (58 %) у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА. Таким образом, клиницисту следует быть особенно осторожным при расхождении клинической оценки с результатами МДКТ.

Особая роль КТ для исключения ТЭЛА доказана в 4 исследованиях. В проспективном исследовании ( $n = 756$ ) у больных с высокой и невысокой клинической вероятностью, но с повышенным D-димером, измеренным методом ELISA, направленных в отделение неотложной помощи по поводу предполагаемой ТЭЛА, выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) нижних конечностей и МДКТ [113]. Доля пациентов, у которых, несмотря на отрицательный результат МДКТ, при УЗИ выявлен проксимальный ТГВ, составила всего 0,9 % (95%-ный ДИ – 0,3–2,7) [113]. В исследовании [99] у всех пациентов с вероятной ТЭЛА по двухступенчатым правилам Веллса или повышенным D-димером выполнялась МДКТ. У больных, которым в связи с отрицательным результатом МДКТ антитромботическое лечение не назначалось, трехмесячный тромбоэмболический риск был низким (1,1 %; 95%-ный ДИ – 0,6–1,9) [99]. Еще в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях были получены аналогичные результаты. В канадском исследовании при сравнении показателей вентилиционно-перфузионной (V/Q)-сцинтиграфии и КТ (преимущественно МДКТ) только у 7 (1,3 %) из 531 пациента с отрица-

тельным результатом КТ выявлен ТГВ, и только у 1 зарегистрирован эпизод тромбоэмболии за время наблюдения [135]. Следовательно, при использовании КТ как единственного метода диагностики 3-месячный тромбоэмболический риск составил 1,5 % (95%-ный ДИ – 0,8–2,9) [135]. В европейском исследовании сравнивались 2 диагностических стратегии, основанные на измерении D-димера и использовании МДКТ, с компрессионным УЗИ (КУЗИ) вен нижних конечностей или без такового [116]. В группе D-димера и КТ 3-месячный тромбоэмболический риск составил 0,3 % (95%-ный ДИ – 0,1–1,2) среди больных ( $n = 627$ ), не получавших лечения в связи с отрицательным D-димером или отрицательным результатом МДКТ.

Суммируя все данные, можно утверждать, что отрицательный результат МДКТ является адекватным критерием для исключения ТЭЛА у больных с невысокой клинической вероятностью этого заболевания. Неясно, нужно ли при отрицательном результате КТ продолжать обследование больного с высокой клинической вероятностью. Обнаружение признаков ТЭЛА на сегментарном или более проксимальном уровне при МДКТ является достаточным подтверждением ТЭЛА у больных с невысокой клинической вероятностью, однако положительное прогностическое значение МДКТ у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА гораздо ниже, поэтому в этой ситуации требуется дальнейшее обследование больного, особенно если тромбы локализуются только в сегментарных или субсегментарных артериях.

Клиническое значение изолированной субсегментарной ТЭЛА, выявленной при КТ-ангиографии, спорное. Такие результаты были получены у 4,7 % (2,5–7,6 %) больных с признаками ТЭЛА при одноконтрастной КТ-ангиографии и у 9,4 % (5,5–14,2 %) направленных на МДКТ [136]. Положительное прогностическое значение визуализации дистальных тромбов и совпадение мнений разных исследователей при такой картине низки [137]. В этой ситуации для исключения ТГВ, при котором требуется назначение антитромботической терапии, можно использовать КУЗИ. У больного с изолированной субсегментарной ТЭЛА и отсутствием проксимального ТГВ решение о назначении терапии принимается индивидуально с учетом клинической вероятности и риска кровотечений.

КТ-венография расценивается как простой метод диагностики ТГВ у больных с подозрением на ТЭЛА, если эту процедуру можно комбинировать с КТ-ангиографией, используя только 1 внутривенную инъекцию контрастного вещества. В исследовании PIOPED II сочетание КТ-ангиографии с КТ-венографией повышало чувствительность при диагностике ТЭЛА с 83 до 90 % при такой же специфичности (около 95 %) [134, 138], однако соответствующее увеличение отрицательного прогностического значения было клинически незначимым. При КТ-венографии существенно повышается лучевая нагрузка, что нежелательно, особенно при обследовании

молодых женщин [139]. Поскольку в исследовании PLOPED II при проведении КТ-венографии и КУЗИ получены одинаковые результаты у больных с симптомами ТГВ [138], при необходимости вместо КТ-венографии рекомендуется использовать УЗИ (см. раздел «Диагностическая стратегия»).

В последнее время возрастает частота случайного обнаружения ТЭЛА при КТ, что составляет 1–2 % всех КТ-исследований грудной клетки, особенно у онкологических больных и при пароксизмальной мерцательной аритмии или застойной сердечной недостаточности на фоне мерцательной аритмии [140–143]. Пока отсутствует доказательная информация об АКТ у больного со случайно обнаруженной ТЭЛА без клинических проявлений, но большинство экспертов сходятся во мнении, что онкологические больные и больные с тромбами на лобарном или более проксимальном уровнях нуждаются в лечении антикоагулянтами [144].

### Сцинтиграфия легких

V/Q-сцинтиграфия – диагностический тест при подозрении на ТЭЛА. Это безопасное исследование, аллергические реакции описаны редко. Тест основан на внутривенном введении макроагрегированных частиц альбумина, меченых технецием ( $Tc-99m$ ), которые блокируют небольшую часть легочных капилляров, позволяя таким образом сцинтиграфически оценить легочную перфузию. Перфузионное сканирование сочетается с исследованиями вентиляции, для которых используются различные маркеры, такие как ксенон-133, аэрозоль, меченый  $Tc-99m$ , или микрочастицы углерода, меченые  $Tc-99m$ . Цель вентиляционного сканирования – повышение специфичности исследования: при острой ТЭЛА в гипоперфузируемых сегментах легочной ткани вентиляция не изменена (дисбаланс) [145, 146]. В соответствии с данными Международной комиссии по радиационной безопасности (ICRP) радиационное воздействие при сканировании легких взрослого человека среднего телосложения с 100 МБк макроагрегированных частиц альбумина, меченых  $Tc-99m$ , в среднем составляет 1,1 мЗв и, следовательно, гораздо ниже, чем при КТ-ангиографии (2–6 мЗв) [147, 148].

Учитывая, что V/Q-сцинтиграфия сопровождается меньшим воздействием радиации и рентгеноконтрастных веществ, этот метод предпочтителен у амбулаторных больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА и нормальной рентгенограммой грудной клетки, у молодых больных, в основном у женщин, беременных, больных с непереносимостью рентгеноконтрастных веществ и выраженными аллергическими реакциями в анамнезе, при тяжелой почечной недостаточности, миеломе и парапротеинемии [149].

Результаты сцинтиграфии легких нередко оцениваются соответственно критериям, предложенным в исследовании PLOPED: нормальные или почти нормальные, низкая, средняя (диагностически незначимая) и высокая вероятность ТЭЛА [94]. Эти

критерии вызвали много споров, вследствие чего они были пересмотрены [150, 151]. Для облегчения взаимопонимания с клиницистами рекомендуется 3-ступенчатая классификация: нормальная сцинтиграмма (исключающая ТЭЛА), сцинтиграмма с высокой вероятностью ТЭЛА (что расценивается как подтверждение ТЭЛА у большинства больных) и диагностически незначимая сцинтиграмма [135, 152, 153]. В проспективных клинических исследованиях показано, что у больных с нормальной ПСГ легких АКТ может быть безопасно отменена. Недавно это было подтверждено в рандомизированном исследовании, в котором сравнивались показатели V/Q-сцинтиграммы и КТ [135]. При анализе результатов исследования PLOPED II подтверждено диагностическое значение высокой вероятности ТЭЛА при V/Q-сцинтиграфии и нормальной ПСГ для исключения ТЭЛА [154]. У больных с нормальной рентгенограммой легких возможно выполнение только перфузионного сканирования, при этом любые дефекты перфузии могут расцениваться как дисбаланс [155]. Частое обнаружение диагностически незначимой средней вероятности ТЭЛА является поводом для критики, поскольку это означает необходимость дальнейшего диагностического поиска. Для преодоления этой проблемы предлагаются разные алгоритмы, большинство из которых включают оценку клинической вероятности [91, 156, 157].

В исследованиях последних лет показано, что данные, полученные в томографическом режиме при однофотонной эмиссионной КТ с низкодозовой КТ или без таковой, могут снизить частоту диагностически незначимых результатов [152, 158–161]. Однофотонная эмиссионная КТ даже позволяет применять автоматизированные алгоритмы диагностики ТЭЛА [162], однако для валидации такого подхода нужны крупные проспективные исследования.

### Ангиопульмонография

Ангиопульмонография в течение десятилетий остается «золотым стандартом» диагностики или исключения ТЭЛА, но выполняется редко, поскольку менее инвазивная КТ-ангиография обладает сходной диагностической точностью [163]. Ангиопульмонография чаще применяется для визуального контроля при катетерных методах лечения острой ТЭЛА. При проведении цифровой субтракционной ангиографии требуется меньше контрастного вещества, чем в случае традиционной ангиопульмонографии, при этом получается превосходное качество изображения периферических легочных сосудов у больных, способных задерживать дыхание. Этот метод менее применим для визуализации крупных ЛА из-за артефактов, связанных с движениями сердца.

Диагноз острой ТЭЛА основан на непосредственном выявлении тромба в 2 проекциях либо как дефекта наполнения, либо как обрыва ветви ЛА [94]. Мелкие тромбы размерами 1–2 мм в субсегментарных артериях можно обнаружить с помощью цифро-

вой субтракционной ангиографии, но при оценке артерий такого уровня мнения исследователей нередко расходятся [164, 165]. Косвенные признаки ТЭЛА, такие как медленная скорость продвижения контраста, регионарная гипоперфузия и замедленный или сниженный кровоток в легочных венах, не валидизированы и, следовательно, не могут расцениваться как диагностически значимые. Для количественного выражения степени обтурации сосуда используется шкала Миллера [166].

При ангиопульмонографии имеется определенный риск осложнений. В исследовании [167] ( $n = 1\ 111$ ) связанная с этой процедурой летальность составила 0,5 %, серьезные нефатальные осложнения развивались в 1 %, несерьезные – в 5 % случаев. Большинство летальных исходов развились у больных с гемодинамическими нарушениями или дыхательной недостаточностью. При попытках тромболитической терапии повышается риск кровотечений, связанных с доступом к ЛА [168].

Во время ангиопульмонографии всегда следует регистрировать гемодинамические показатели для оценки тяжести ТЭЛА и в связи с тем, что с их помощью можно диагностировать альтернативное кардиореспираторное заболевание. У больных с гемодинамическими нарушениями следует уменьшить дозу рентгеноконтрастного вещества и избегать неселективного введения рентгеноконтрастных препаратов [169].

### Магнитно-резонансная ангиография

Применение магнитно-резонансной ангиографии (МРА) при подозрении на ТЭЛА изучается в последние несколько лет, но крупные исследования были опубликованы лишь недавно [170, 171]. Показано, что этот метод не вполне пригоден для практического использования из-за низкой чувствительности, высокого процента диагностически неинформативных сканов и малой доступности в большинстве отделений неотложной помощи. Гипотеза о том, что при отрицательном результате МРА наряду с отсутствием проксимального ТГВ при КУЗИ можно безопасно исключить клинически значимую ТЭЛА, в настоящее время изучается в многоцентровом исследовании (*ClinicalTrials.gov* NCT 02059551).

### ЭхоКГ

При острой ТЭЛА возникает перегрузка ПЖ давлением и его дисфункция, что можно выявить при ЭхоКГ. С учетом особенностей геометрии ПЖ не существует единственного ЭхоКГ-показателя, по которому можно было бы быстро и надежно установить размер и функцию ПЖ. Вот почему ЭхоКГ-критерии диагностики ТЭЛА различаются в разных исследованиях. Согласно установленному отрицательному прогностическому значению, которое составляет 40–50 %, при отрицательном результате ЭхоКГ нельзя полностью исключить ТЭЛА [157, 172, 173]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут обнаруживаться и при отсут-

ствии острой ТЭЛА благодаря сопутствующим кардиологическим или легочным заболеваниям [174].

Дилатация ПЖ выявляется примерно у 25 % пациентов с ТЭЛА, и обнаружение этого признака либо при ЭхоКГ, либо при КТ используется для стратификации риска при этом заболевании. Результаты ЭхоКГ – нарушение фракции выброса ПЖ (так называемый симптом «60–60») или снижение сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с его верхушкой (симптом МакКоннелла) обладают высоким положительным прогностическим значением при диагностике ТЭЛА даже при наличии сопутствующих кардиореспираторных заболеваний [175].

У больных с гипокинезией или акинезией свободной стенки ПЖ, которые обусловлены инфарктом ПЖ (что симулирует симптом МакКоннелла), во избежание ложного диагноза ТЭЛА могут потребоваться дополнительные ангиографические признаки перегрузки ПЖ давлением [176]. Может быть полезным измерение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) [177]. Острая ТЭЛА может влиять на новые ЭхоКГ-параметры функции ПЖ, основанные на тканевой доплерографии и оценке растяжимости стенки, но эти параметры неспецифичны и могут оставаться нормальными у гемодинамически стабильных больных, несмотря на наличие острой ТЭЛА [178–181].

ЭхоКГ-обследование не рекомендуется в структуре диагностического поиска у гемодинамически стабильных больных с нормальным АД при подозрении на ТЭЛА с невысоким риском [157]. В отличие от этого, при высоком риске ТЭЛА отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает это заболевание как причину гемодинамической нестабильности. В такой ситуации ЭхоКГ помогает дифференцировать причины шока благодаря выявлению тампонады сердца, острой клапанной дисфункции, тяжелой глобальной или регионарной дисфункции ЛЖ, расслоения аневризмы аорты или гиповолемии. Напротив, у гемодинамически нестабильного больного с подозрением на ТЭЛА бесспорные признаки перегрузки давлением или дисфункции ПЖ являются основанием для неотложного начала реперфузионной терапии по поводу ТЭЛА при отсутствии возможности выполнения КТ-ангиографии [182].

Подвижные тромбы правых отделов сердца выявляются при трансторакальной или трансэзофагеальной ЭхоКГ (или при КТ-ангиографии) у < 4 % общей популяции больных с ТЭЛА [183–185] в условиях отделения интенсивной терапии, но их частота может достигать 18 % [185]. Наличие мобильных тромбов правых отделов сердца сопровождается дисфункцией ПЖ и высокой ранней летальностью и полностью подтверждает диагноз ТЭЛА [184, 186, 187]. Таким образом, в отдельных клинических ситуациях при обнаружении тромбоемболов в главных ветвях ЛА можно использовать трансэзофагеальную ЭхоКГ [188, 189], которая имеет диагностическое значение у гемодинамически нестабильных больных, т. к. в большинстве таких случаев часто выявля-

ются билатеральные центральные тромбоэмболы в ЛА [190].

У некоторых больных с подозрением на ТЭЛА при ЭхоКГ выявляются утолщение стенки ПЖ и / или снижение скорости кровотока через трикуспидальное отверстие до значений, сопоставимых с острой перегрузкой ПЖ давлением. В этих случаях следует дифференцировать острую ТЭЛА с хронической ЛГ и ХТЭЛГ.

### КУЗИ вен нижних конечностей

В большинстве случаев причиной ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей. В исследовании с венографией ТГВ был диагностирован у 70 % больных с подтвержденной ТЭЛА [191]. Сегодня КУЗИ нижних конечностей повсеместно заменило венографию при диагностике ТГВ. Чувствительность КУЗИ при клинической картине ТГВ составляет > 90 %, специфичность – около 95 % [192, 193]. ТГВ при КУЗИ выявляется у 30–50 % больных с ТЭЛА [116, 192, 193]. Проксимальный ТГВ при подозрении на ТЭЛА расценивается как достаточное основание

для начала АКТ без дальнейшего обследования больного [194].

При подозрении на ТЭЛА КУЗИ следует проводить по традиционному протоколу по 4 точкам (паховая область и подколенная ямка). Единственным надежным диагностическим критерием ТГВ является неполная сжимаемость вены, что означает наличие тромба, тогда как измерение кровотока недостаточно надежно. Диагностическую ценность КУЗИ при подозрении на ТЭЛА можно повысить, выполнив полное УЗИ, включая дистальные вены. В 2 недавних исследованиях оценивалась доля больных с подозрением на ТЭЛА и повышением D-димера, у которых ТГВ диагностировалось с помощью полного КУЗИ [195, 196]. Диагностическая ценность полного КУЗИ почти вдвое превосходила ценность проксимального КУЗИ, но при этом у 26–36 % больных с дистальным ТГВ ТЭЛА при МДКТ грудной клетки отсутствовала. Напротив, положительный результат проксимального КУЗИ имел высокое прогностическое значение для ТЭЛА, что подтвердилось в крупном проспективном исследовании с участием больных ( $n = 524$ ), которым

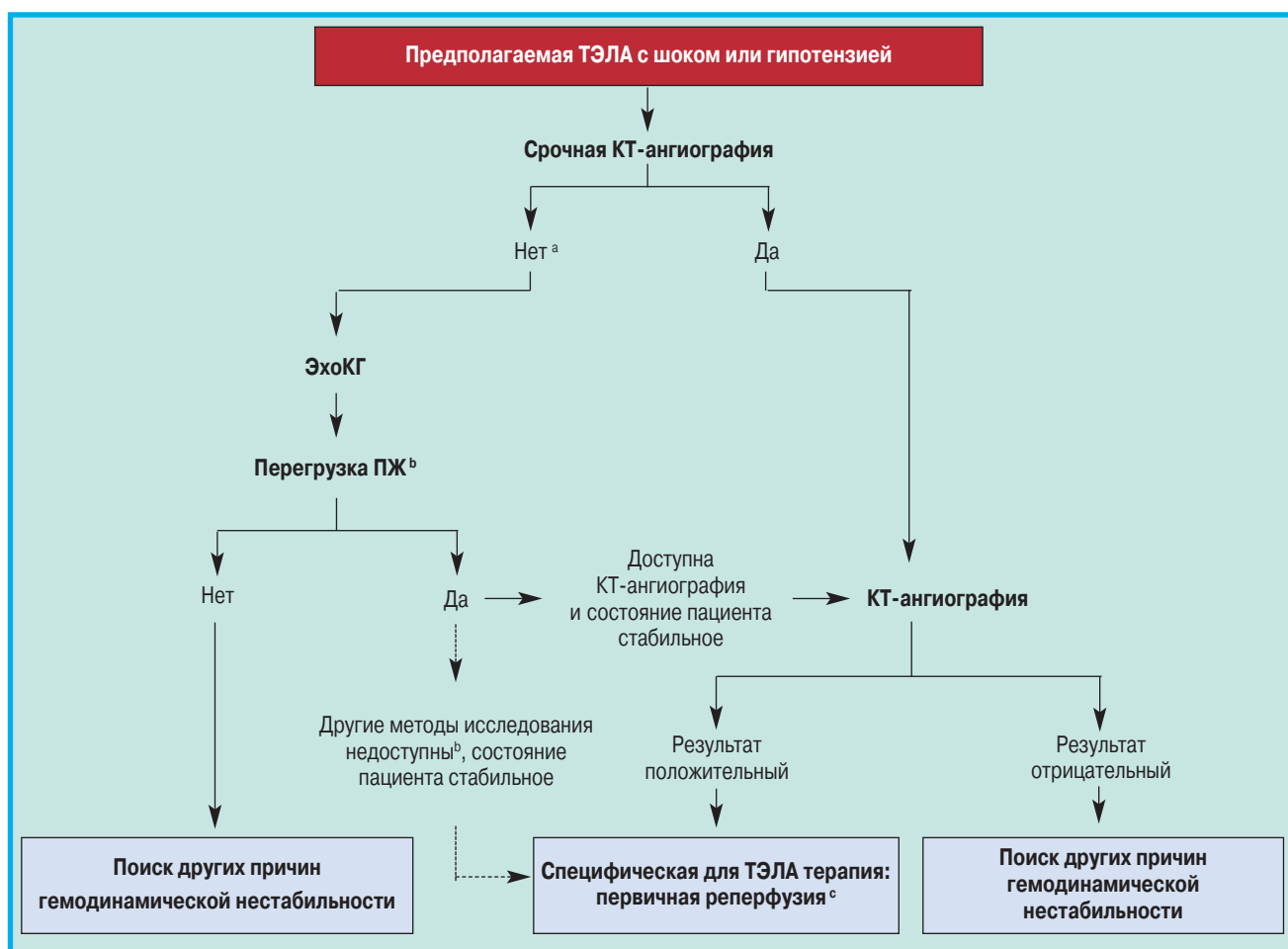


Рис. 3. Возможный диагностический алгоритм для больного с предполагаемой ТЭЛА высокого риска, т. е. с шоком или гипотензией. Примечание: <sup>a</sup> – включая случаи, критичные настолько, что возможно использование только методов диагностики «у постели больного»; <sup>b</sup> – помимо диагностики дисфункции ПЖ, трансторакальная ЭхоКГ «у постели больного» в некоторых случаях непосредственно подтверждает диагноз ТЭЛА благодаря визуализации подвижных тромбов в правых отделах сердца. К другим диагностическим методам, доступным «у постели больного», относятся чреспищеводная ЭхоКГ, при которой выявляются эмболы в легочной артерии и ее крупных ветвях, и билатеральная компрессионная ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, при которой выявляется ТГВ, что может использоваться для принятия неотложных решений о ведении больного; <sup>c</sup> – тромболитис. Альтернативой является хирургическая эмболектомия или катетерное лечение (раздел «Лечение острой фазы»).

Figure 3. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk PE, i.e. presenting with shock or hypotension

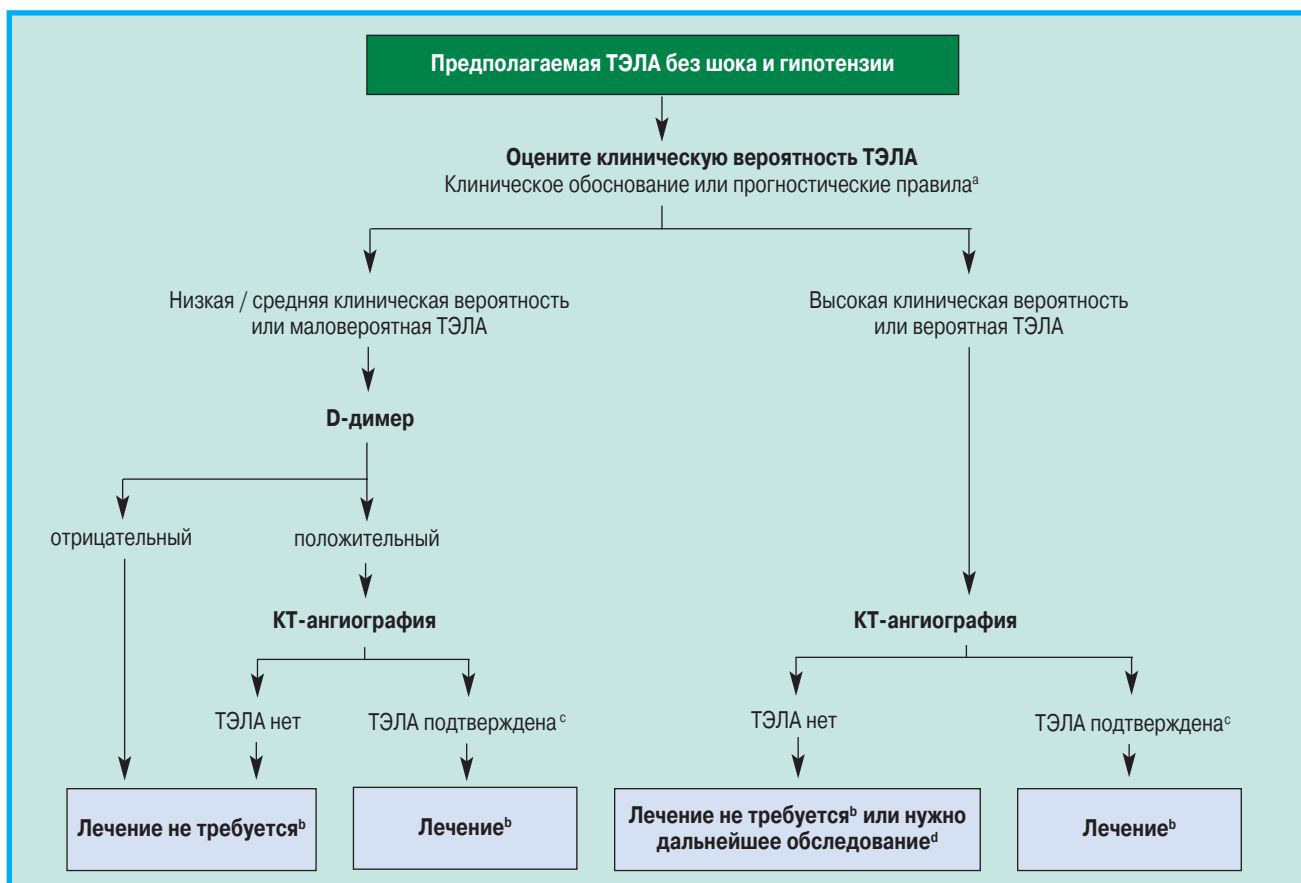


Рис. 4. Возможный диагностический алгоритм для больного с предполагаемой ТЭЛА, но без высокого риска, т. е. без шока и гипотензии  
Примечание: <sup>a</sup> – для оценки клинической вероятности ТЭЛА могут использоваться 2 альтернативные классификации: 3-уровневая (низкая, средняя и высокая клиническая вероятность) или 2-уровневая (вероятная и маловероятная ТЭЛА). Уровень D-димера с помощью умеренно чувствительного метода следует измерять только у больных с низкой клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА, тогда как высокочувствительные методы могут применяться у пациентов с умеренной клинической вероятностью ТЭЛА. Следует отметить, что измерение уровня D-димера в плазме крови имеет ограниченное значение при предполагаемой ТЭЛА, развившейся у больного в стационаре; <sup>b</sup> – показана АКТ; <sup>c</sup> – диагноз ТЭЛА при КТ-ангиографии подтвержден, если выявлены эмболы в сегментарных или более проксимальных ветвях легочной артерии; <sup>d</sup> – при отрицательном результате КТ-ангиографии больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА следует дообследовать, прежде чем назначить специфическую для ТЭЛА терапию.

Figure 4. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected not high-risk pulmonary embolism

были выполнены КУЗИ и МДКТ. Чувствительность КУЗИ для выявления ТЭЛА при характерной картине МДКТ составила 39 %, специфичность – 99 % [194]. Вероятность обнаружения ТГВ при проксимальном КУЗИ у больных с подозрением на ТЭЛА была выше при клинических симптомах патологии вен нижних конечностей, чем при бессимптомном ТГВ [192, 193].

### Диагностическая стратегия

Доля подтвержденной ТЭЛА у обследованных при подозрении на это заболевание достаточно низка (10–35 %) [99, 100, 113, 116, 197]. Таким образом, необходим диагностический алгоритм. В связи с этим предложены различные комбинации клинической оценки, измерения D-димера плазмы крови и визуализационных методов диагностики. Эти алгоритмы были апробированы у больных с подозрением на ТЭЛА, обратившихся за неотложной помощью [99, 113, 114, 116, 197] либо госпитализированных по тому же поводу, и совсем недавно – в условиях первичной медицинской помощи [118, 126]. При недостатке доказательной базы для отмены антикоагулянтов значительно возросло число эпизодов ВТЭ и внезап-

ных кардиологических смертей в течение 3 мес. [198]. Наиболее простой диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА – с шоком и гипотензией или без таковых – представлен на рис. 3, 4 соответственно. Однако диагностическая тактика при подозрении на ТЭЛА может варьироваться в зависимости от доступности специфических методов диагностики в разных клиниках, опыта их применения и клинической ситуации. Аналогичным образом в табл. 6 приведены необходимые доказательства для альтернативных диагностических алгоритмов.

Диагностическая тактика при подозрении на острую ТЭЛА у беременных обсуждается в разделе «Беременность».

### Предполагаемая ТЭЛА с шоком или гипотензией

Предполагаемая тактика показана на рис. 3. Высокий риск ТЭЛА является неотложной жизнеугрожающей ситуацией, при этом шок или гипотензия представляют собой определенную клиническую проблему. Клиническая вероятность ТЭЛА при этом, как правило, высокая, дифференциальный диагноз включает острую дисфункцию сердечных клапанов, тампонаду сердца, ОКС, расслаивающуюся аневризму аорты. Наиболее информативным первоначаль-

*Таблица 6*

**Валидизированные критерии диагноза для диагностики ТЭЛА у больных без шока и гипотензии (на основании неинвазивных методов исследования) в соответствии с клинической вероятностью**

*Table 6*

**Validated diagnostic criteria (based on non-invasive tests) for diagnosing PE in patients without shock or hypotension according to clinical probability**

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ТЭЛА				
	низкая	средняя	высокая	маловероятна	вероятна
<b>Исключение ТЭЛА</b>					
<b>D-димер</b>					
Отрицательный результат высокочувствительного метода	+	+	–	+	–
Отрицательный результат метода с умеренной чувствительностью	+	±	–	+	–
<b>КТ-ангиография легких</b>					
Нормальный результат МДКТ	+	+	±	+	±
<b>V/Q-сцинтиграфия:</b>					
нормальный результат	+	+	+	+	+
неинформативный результат* и отрицательный результат проксимального КУЗИ	+	±	–	+	–
<b>Подтверждение ТЭЛА:</b>					
КТ-ангиография легких с выявлением как минимум сегментарной ТЭЛА	+	+	+	+	+
V/Q-сцинтиграфия с высокой вероятностью ТЭЛА	+	+	+	+	+
ТГВ при проксимальном КУЗИ	+	+	+	+	+

Примечание: \* – результат сцинтиграфии с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по классификации PIPED; «+» – надежные диагностические критерии, не требующие дальнейшего обследования; «–» – ненадежные критерии, рекомендуется дальнейшее обследование; «±» – противоречивые критерии (желательно дальнейшее обследование).

ным методом диагностики в такой ситуации является трансторакальная ЭхоКГ «у постели больного», при которой можно получить подтверждение остро развившейся легочной гипертензии (ЛГ) или дисфункции ПЖ, если острая ТЭЛА привела к декомпенсации кровообращения. У крайне нестабильных больных выявление дисфункции ПЖ при ЭхоКГ является достаточным основанием для немедленного начала реперфузионной терапии без дальнейшего обследования больного. Такое решение может быть подкреплено визуализацией тромбов в правых отделах сердца, что встречается нечасто [184, 199, 200]. К дополнительным визуализационным методам диагностики «у постели больного» относятся трансэзофагеальная ЭхоКГ, которая позволяет увидеть тромбы непосредственно в ЛА и ее крупных ветвях [188, 190, 201], а также КУЗИ «у постели больного», которое позволяет диагностировать проксимальный ТГВ. После стабилизации состояния пациента с помощью симптоматической терапии следует окончательно подтвердить диагноз с помощью КТ-ангиографии.

Для больных в нестабильном состоянии, госпитализированных с подозрением на ОКС непосредственно в отделение катетеризации, после исключения ОКС может проводиться ангиопульмонография, если ТЭЛА рассматривается как альтернативный диагноз и особенно если терапией выбора является лечение с использованием чрескожного катетера.

#### Предполагаемая ТЭЛА без шока и гипотензии

**Тактика ведения с использованием КТ-ангиографии** (см. рис. 4). КТ-ангиография является главным методом визуализации при подозрении на ТЭЛА, но, поскольку у многих пациентов с предполагаемой ТЭЛА это заболевание не установлено, КТ-ангиография не является первоочередным диагностическим методом.

При неотложной госпитализации больного первым шагом в диагностике логически являются измерение D-димера и оценка клинической вероятности, что позволяет исключить ТЭЛА примерно у 30 % больных при 3-месячном тромбоэмболическом риске < 1 % на фоне отсутствия лечения. Не требуется измерения D-димера и у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА в связи с низким отрицательным прогностическим значением этого метода в данной популяции [202]. Показатель D-димера также неинформативен у госпитализированных, т. к. для получения клинически значимых отрицательных результатов требуется обследовать очень большое число больных (*number needed to test*).

В большинстве центров МДКТ-ангиография расценивается как диагностика 2-й линии у больных с повышением D-димера и 1-й линии – у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. КТ-ангиография считается информативной для диагностики ТЭЛА, если с ее помощью удастся обнаружить тромб по крайней мере в сегментарных ветвях ЛА. Сообщалось о ложноотрицательных результатах МДКТ у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [134], однако такие ситуации встречаются достаточно редко и 3-месячный тромбоэмболический риск в этих случаях был низким [99]. Следовательно, необходимость дальнейшего обследования и выбор метода для дальнейшей диагностики у таких больных остаются спорными.

**Значение КУЗИ нижних конечностей.** КУЗИ используется для подтверждения диагноза ТЭЛА при определенных обстоятельствах. КУЗИ выявляет ТГВ у 30–50 % больных с ТЭЛА [116, 192, 193], и обнаружение проксимального ТГВ при подозрении на ТЭЛА считается достаточным для начала АКТ без дальнейшего обследования больного [194]. Таким образом, выполнение КУЗИ перед КТ может быть

Таблица 7  
Рекомендации по диагностике  
Table 7  
Recommendations for diagnosis

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Ссылка
<b>Подозрение на ТЭЛА с шоком или гипотензией</b>			
При подозрении на ТЭЛА с высоким риском летального исхода, т. е. с шоком или гипотензией, рекомендуется выполнение экстренной КТ-ангиографии или трансторакальной ЭхоКГ «у постели больного» (в зависимости от доступности метода и клинической ситуации)	I	C	[182]
При подозрении на ТЭЛА с высоким риском летального исхода и признаками дисфункции ПЖ у больных, нестабильное состояние которых не позволяет выполнить КТ-ангиографию для подтверждения диагноза, рекомендуется КУЗИ и / или трансэзофагеальная ЭхоКГ «у постели больного» для поиска венозных тромбов или тромбов в ЛА, если эти методы доступны в экстренном режиме	IIb	C	[188, 189]
У больных в нестабильном состоянии, госпитализированных непосредственно в отделение катетеризации, можно выполнить ангиопульмонографию, если при коронарографии исключен ОКС и ТЭЛА рассматривается как наиболее вероятный альтернативный диагноз Подозрение на ТЭЛА без шока и гипотензии	IIb	C	
Рекомендуется ориентироваться на валидизированные критерии диагностики ТЭЛА	I	B	[198]
<b>Клиническая оценка</b>			
Рекомендуется, чтобы клиническая оценка основывалась на клинической вероятности или валидизированных прогностических правилах	I	A	[92–94, 99, 100, 104–106]
<b>D-димер</b>			
При измерении D-димера в плазме крови желательно использовать высокочувствительный метод (рекомендуется больным с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА либо при маловероятной ТЭЛА во избежание ненужных лучевых исследований в амбулаторных условиях или в отделении неотложной помощи)	I	A	[99, 100, 112–116, 135]
При нормальном показателе D-димера, полученном с помощью высоко- или умеренно чувствительного метода, ТЭЛА исключается при низкой клинической вероятности или маловероятной ТЭЛА	I	A	[99, 100, 112–116]
При отрицательном результате измерения D-димера с помощью умеренно чувствительного метода у больных со средней клинической вероятностью ТЭЛА можно планировать дальнейшее обследование	IIb	C	[99, 100, 105]
Измерение D-димера не рекомендуется больным с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, поскольку нормальный результат не позволяет безопасно исключить ТЭЛА даже при использовании высокочувствительного метода	III	B	[110, 111]
<b>КТ-ангиография</b>			
ТЭЛА безопасно исключается при нормальном результате КТ-ангиографии у больных с низкой или средней клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА	I	A	[99, 113, 116, 135]
ТЭЛА безопасно исключается при нормальном результате КТ-ангиографии у больных с высокой клинической вероятностью или с вероятной ТЭЛА	IIa	B	[99]
При выявлении сегментарных или более проксимальных тромбов при КТ-ангиографии подтверждается ТЭЛА	I	B	[134]
При выявлении изолированных субсегментарных тромбов можно планировать дальнейшее обследование больного для подтверждения ТЭЛА	IIb	C	[134]
<b>V/Q-сцинтиграфия</b>			
При нормальных показателях ПСГ легких ТЭЛА исключается	I	A	[83, 94, 114, 135]
V/Q-сцинтиграмма с признаками высокой вероятности ТЭЛА подтверждает этот диагноз	IIa	B	[94]
С помощью диагностически неинформативной V/Q-сцинтиграфии можно исключить ТЭЛА, если при этом у больных с низкой клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА получен отрицательный результат проксимального КУЗИ	IIa	B	[83, 114, 135]
<b>КУЗИ нижних конечностей</b>			
КУЗИ нижних конечностей может использоваться для поиска ТГВ у отдельных больных с подозрением на ТЭЛА; при положительном результате дальнейшее обследование для подтверждения ТЭЛА не требуется	IIb	B	[113, 114, 116]
Выявление ТГВ у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА при проксимальном КУЗИ диагноз подтверждается	I	B	[116, 194]
Если при КУЗИ выявлен только дистальный ТГВ, для подтверждения ТЭЛА требуется дальнейшее обследование	IIa	B	[116]
<b>Ангиопульмонография</b>			
Ангиопульмонография может применяться при несоответствии клинической оценки и результатов неинвазивных визуализационных методов	IIb	C	[134]
<b>МРА</b>			
МРА не должна применяться для исключения ТЭЛА	III	A	[170, 171]

тактикой выбора у больных с относительными противопоказаниями к проведению КТ, такими как почечная недостаточность, аллергия на рентгеноконтрастные вещества, беременность [195, 196].

**Значение V/Q-сцинтиграфии легких.** В клинических центрах, где возможно выполнение V/Q-сцинтиграфии легких, этот метод остается надежным вариантом для больных с повышением D-димера и противопоказаниями для КТ. Кроме того, V/Q-сцинтиграфии отдается предпочтение перед КТ, если нужно избежать лучевого воздействия, особенно у молодых больных и у женщин, у которых при выполнении КТ грудной клетки в будущем может повыситься риск развития рака молочной железы [139]. V/Q-сцинтиграфия имеет диагностическое значение примерно у 30–50 % больных, госпитализированных в экстренном порядке с подозрением на ТЭЛА, как при отрицательных результатах, так и при результатах, подтверждающих ТЭЛА с высокой вероятностью [83, 94, 135, 203]. У больных с нормальной рентгенограммой легких доля диагностически информативных V/Q-сцинтиграмм выше, при этом подтверждается рекомендация использования этого метода в качестве визуализационного диагностического метода 1-го ряда для уточнения диагноза ТЭЛА у больных молодого возраста [204].

Число больных с неопределенными результатами V/Q-сцинтиграфии можно снизить, если при интерпретации результатов учитывать клиническую вероятность ТЭЛА [94]. Таким образом, частота подтверждения ТЭЛА у пациентов с диагностически неинформативными результатами V/Q-сцинтиграфии и небольшой клинической вероятностью остается низкой [94, 157, 203]. Отрицательное прогностическое значение такой комбинации повышается при отсутствии ТГВ по данным КУЗИ нижних конечностей. Если у больного с низкой клинической вероятностью ТЭЛА получены результаты V/Q-сцинтиграфии, высоковероятные для этого заболевания, дальнейшее подтверждение диагноза должно обсуждаться индивидуально.

## Нерешенные вопросы

Несмотря на значительный прогресс в диагностике ТЭЛА, некоторые вопросы остаются нерешенными. По-прежнему нет единого мнения о диагностическом и клиническом значении субсегментарных дефектов ветвей ЛА при МДКТ [136, 137]. В одном из последних ретроспективных исследований 2 когорт больных с подозрением на ТЭЛА при субсегментарной и более проксимальной ТЭЛА получены одинаковые результаты (частота рецидивов в течение 3 мес. и летальность), которые во многом зависли от сопутствующей патологии [205]. Определение субсегментарной ТЭЛА не стандартизовано, и одиночный субсегментарный дефект визуализации, скорее всего, не имеет такого же клинического значения, как множественные субсегментарные тромбы.

Растет объем доказательств гипердиагностики ТЭЛА [206]. При рандомизированном сравнении

показано, что, несмотря на более частое выявление признаков ТЭЛА при КТ, чем при V/Q-сцинтиграфии, 3-месячные исходы заболевания были одинаковыми независимо от выбранного метода диагностики [135]. По данным, полученным в США, после появления КТ частота диагностики ТЭЛА увеличилась на 80 % без существенного влияния на летальность [207, 208].

Некоторые эксперты считают, что пациенты со случайно выявленной при КТ ТЭЛА (без клинического подозрения) должны получать лечение по этому поводу [144], особенно при наличии онкологического заболевания и проксимального тромба, но серьезные доказательства в пользу этой рекомендации отсутствуют. Значение и экономическая эффективность КУЗИ при подозрении на ТЭЛА также нуждаются в уточнении.

Наконец, «тройное исключение» (ишемическая болезнь легких, ТЭЛА и расслаивающаяся аневризма аорты) при КТ-ангиографии у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, не связанном с травмой, вероятно, достаточно точно подтверждает ишемическую болезнь легких [209], однако соотношение риска и пользы (в т. ч. радиационная нагрузка и воздействие рентгеноконтрастного вещества) с учетом низкой распространенности ТЭЛА (< 1 %) и расслаивающейся аневризмы аорты при таком диагностическом подходе требует тщательной оценки (табл. 7).

## Прогностическая оценка

### Клинические параметры

Основным прогностическим показателем при острой ТЭЛА является острая дисфункция ПЖ. Следовательно, высокий риск раннего летального исхода определяется клиническими симптомами острой недостаточности ПЖ – стойкой артериальной гипотензией и кардиогенным шоком. Кроме того, синкопальные состояния и тахикардия, а также обычные клинические показатели, относящиеся к фоновым и сопутствующим заболеваниям, также связаны с неблагоприятным краткосрочным прогнозом. Так, в Международном объединенном регистре ТЭЛА (ICOPER) прогностическими факторами считаются возраст старше 70 лет, САД < 90 мм рт. ст., частота дыхания > 20 в минуту, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [48]. В исследовании с использованием испанского регистра ТЭЛА (RIETE) повышение риска летального исхода в течение 3 мес. после острой ВТЭ было связано с иммобилизацией по поводу неврологических заболеваний, возрастом старше 75 лет и наличием рака [47]. Диагноз сопутствующего ТГВ также расценивается как самостоятельный фактор прогноза летального исхода в первые 3 мес. после диагностики ТЭЛА [210].

Прогностическая оценка пациентов с острой ТЭЛА облегчается при использовании различных



прогностических правил, основанных на клинических показателях. Среди них индекс тяжести ТЭЛА (*Pulmonary Embolism Severity Index – PESI*) (табл. 8) является наиболее распространенной валидизированной шкалой [211–214]. В исследовании [215] при помощи индекса PESI наилучшим образом выявлялись больные с неблагоприятным 30-дневным исходом, чем при использовании традиционной Женевской прогностической шкалы [216]. Принципиальное преимущество шкалы PESI заключается в надежной идентификации больных с низким риском 30-дневной летальности (классы I и II). В рандомизированном исследовании низкий балл по шкале PESI явился критерием включения для амбулаторного ведения пациентов с острой ТЭЛА [217].

В связи со сложностью оригинального варианта шкалы PESI, который включает 11 по-разному оцениваемых показателей, был разработан и валидизирован упрощенный вариант (sPESI) (см. табл. 8) [218, 219]. При использовании у пациентов с ТЭЛА шкалы sPESI 30-дневный прогноз характеризуется лучше, чем индекс шока (который определяется как показатель отношения ЧСС / САД [220]) и при помощи sPESI = 0 выявлялись больные с низким риском не менее точно, чем визуализационные показатели и лабораторные биомаркеры, предложенные ранее в Клинических рекомендациях ЕОК [221]. Комбинация баллов sPESI с измерением тропонина дополнительно повышает прогностическую инфор-

мативность [222], особенно для выявления больных с низким риском летального исхода [76].

### Визуализация ПЖ с помощью ЭхоКГ или КТ-ангиографии

ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ обнаруживаются у  $\geq 25\%$  пациентов с ТЭЛА [223]. Это самостоятельные прогностические факторы неблагоприятного исхода [224], однако они гетерогенны и с трудом поддаются стандартизации [225]. У гемодинамически стабильных больных с ТЭЛА с нормальным АД ЭхоКГ-оценка структуры и функции ПЖ позволяет стратифицировать пациентов по прогнозу заболевания.

Как упоминалось в разделе «Диагностика ТЭЛА», в ЭхоКГ-данные, используемые для стратификации больных с ТЭЛА по степени риска летального исхода, включены: дилатация ПЖ, увеличение соотношения диаметров ПЖ / ЛЖ, гипокинезия свободной стенки ПЖ, увеличение скорости потока трикуспидальной регургитации, снижение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана. В метаанализе показано, что дисфункция ПЖ, диагностированная при ЭхоКГ, сопровождается повышением риска краткосрочной летальности у больных без гемодинамической нестабильности, но в целом ее прогностическое значение низкое (табл. 9) [226, 227]. Кроме дисфункции ПЖ, ЭхоКГ также может выявить

Таблица 8  
Оригинальный и упрощенный индексы тяжести ТЭЛА (PESI)  
Table 8  
Original and simplified PESI

Показатель	Оригинальный вариант [214]	Упрощенный вариант [218]
Возраст	Возраст, годы	1 балл (если возраст старше 80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	–
Рак	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	1 балл
ЧСС $\geq 110$ в минуту	+20 баллов	
САД $< 100$ мм рт. ст.	+30 баллов	1 балл
Частота дыхания $> 30$ в минуту	+20 баллов	–
Температура $< 36$ °C	+20 баллов	–
Нарушение сознания	+60 баллов	–
Сатурация артериальной крови кислородом $< 90\%$	+20 баллов	1 балл
<b>Стратификация риска*</b>		
	Класс I: $\leq 65$ баллов	0 баллов = риск 30-дневной летальности 1,0 % (95%-ный ДИ – 0,0–2,1)
	Очень низкий риск 30-дневной летальности (0–1,6%)	
	Класс II: 66–85 баллов	
	Низкий риск летальности (1,7–3,5 %)	
	Класс III: 86–105 баллов	$\geq 1$ балла = риск 30-дневной летальности 10,9 % (95%-ный ДИ – 8,5–13,2 %)
	Умеренный риск летальности (3,2–7,1 %)	
	Класс IV: 106–125 баллов	
	Высокий риск летальности (4,0–11,4 %)	
	Класс V: $> 125$ баллов	
	Очень высокий риск летальности (10,0–24,5 %)	

Примечание: \* – по сумме баллов.

шунтирование справа налево через открытое овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца; оба эти признака связаны с повышением летальности пациентов с острой ТЭЛА [80, 184].

При КТ-ангиографии всех 4 камер сердца можно выявить увеличение ПЖ (конечный диастолический диаметр) по сравнению с этим же показателем ЛЖ как индикатора дисфункции ПЖ. После многочисленных ретроспективных исследований прошлых лет [227] прогностическое значение увеличения ПЖ при КТ-ангиографии было подтверждено в многоцентровом проспективном когортном исследовании ( $n = 457$ ) (см. табл. 9) [228]. Внутригоспитальная смерть или клиническое ухудшение отмечено в 44 случаях при дисфункции ПЖ по данным КТ и в 8 случаях – без таковой (14,5 и 5,2 % соответственно;  $p < 0,004$ ). Дисфункция ПЖ была самостоятельным фактором прогноза неблагоприятного исхода госпитализации как в популяции в целом (ОР – 3,5; 95%-ный ДИ –

1,6–7,7;  $p = 0,002$ ), так и у гемодинамически стабильных больных (ОР – 3,8; 95%-ный ДИ – 1,3–10,9;  $p = 0,007$ ). Эти результаты были еще раз подтверждены в недавних публикациях [229, 230].

## Лабораторные показатели

### Маркеры дисфункции ПЖ

Перегрузка ПЖ давлением связана с возрастающим растяжением миокарда, вследствие чего высвобождается мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-концевой фрагмент (NT)-проBNP. Уровень концентрации этих веществ в плазме крови отражает тяжесть гемодинамических нарушений и, предположительно, дисфункцию ПЖ при острой ТЭЛА [231]. По результатам метаанализа показано, что уровень BNP или NT-проBNP был повышен у 51 % из 1 132 неселекционированных больных с острой ТЭЛА при поступлении в стационар. Риск раннего летального

**Таблица 9**  
**Визуализационные и лабораторные методы диагностики<sup>a</sup> для прогноза ранней<sup>b</sup> летальности при острой ТЭЛА**  
**Table 9**  
**Imaging and laboratory tests for prediction of early mortality in acute PE**

Метод или биомаркер	Пороговое значение	Чувствительность, % (95%-ный ДИ)	Специфичность, % (95%-ный ДИ)	Отрицательное прогностическое значение, % (95%-ный ДИ)	Положительное прогностическое значение, % (95%-ный ДИ)	ОШ или ОР (95%-ный ДИ)	<i>n</i>	Дизайн исследования	Комментарии
ЭхоКГ	Различные критерии дисфункции ПЖ	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1249	Метаанализ [226]	Одним из критериев включения в 2 рандомизированных исследования, в которых изучался тромболитис у больных с ТЭЛА и нормальным АД, была дисфункция ПЖ, выявленная с помощью ЭхоКГ или КТ [252, 253]
КТ-ангиография	ПЖ / ЛЖ $\geq 1,0$	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Метаанализ [226]	
	ПЖ / ЛЖ $\geq 0,9$	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Проспективное когортное [228]	
Натрийуретический пептид (BNP)	75–100 пг / мл	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6,5 (2,0–21)	261	Метаанализ	Оптимальное пороговое значение для ТЭЛА не установлено
Концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-проBNP)	600 пг / мл	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Проспективное когортное [234] <sup>e</sup>	NT-проBNP < 500 пг / мл был одним из критериев включения в исследование, в котором изучалось амбулаторное ведение больных ТЭЛА [237]
Тропонин I	Различные методы / пороговые значения <sup>c</sup>	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	4,0 (2,2–7,2)	1 303	Метаанализ [239]	Положительный кардиологический тест с тропонином был одним из критериев включения в рандомизированное исследование, в котором изучался тромболитис у больных с ТЭЛА и нормальным АД [253]
Тропонин T	Различные методы / пороговые значения <sup>c</sup>	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано		682	Метаанализ [239]	
Тропонин T	14 пг / мл <sup>d</sup>	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Проспективное когортное [76] <sup>e</sup>	
Кардиологический протеин, связывающий жирные кислоты (H-FABP)	6 нг / мл	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Проспективное когортное [244] <sup>e</sup>	–

Примечание: ОШ – отношение шансов; <sup>a</sup> – приведены результаты метаанализов, а при их отсутствии – наиболее крупных проспективных когортных исследований; <sup>b</sup> – в большинстве исследований в понятие «ранний период» включено пребывание в стационаре или ближайшие 30 дней после описываемого события; <sup>c</sup> – в исследованиях, включенных в данный метаанализ, пороговые значения используемых кардиологических тропониновых тестов соответствуют 99-му перцентилю у здоровых добровольцев с коэффициентом вариабельности < 10%; <sup>d</sup> – высокочувствительный метод; <sup>e</sup> – в данные исследования включены только пациенты с нормальным АД, использован комбинированный конечный показатель (общее число летальных исходов либо серьезные сердечно-сосудистые осложнения).

исхода у этих больных составлял 10 % (95%-ный ДИ – 8,0–13), риск неблагоприятного клинического исхода – 23 % (95%-ный ДИ – 20–26 %) [232].

У пациентов с ТЭЛА и нормальным АД положительное прогностическое значение повышенных показателей BNP или NT-proBNP для ранней летальности невелико [233]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании ( $n = 688$ ) концентрация NT-proBNP в плазме крови 600 пг / мл была оптимальным пороговым значением для установления повышенного риска (см. табл. 9) [234]. С другой стороны, низкий уровень BNP или NT-proBNP отмечается у лиц с благоприятным краткосрочным клиническим исходом на основании высокого отрицательного прогностического значения этих показателей [226, 232, 235, 236]. Гемодинамически стабильные больные с низким уровнем NT-proBNP могут быть выписаны из стационара и переведены на амбулаторное лечение [237].

### Маркеры повреждения миокарда

В ряде случаев на аутопсии больных, погибших от массивной ТЭЛА, обнаруживался трансмуральный инфаркт ПЖ, несмотря на проходимость коронарных артерий [238]. При поступлении больного в стационар ТЭЛА нередко сопровождается повышением плазменной концентрации тропонина, прогноз в этом случае неблагоприятный. В метаанализе ( $n = 1\,985$ ) концентрация тропонина I или T была повышена примерно у 50 % пациентов с острой ТЭЛА (см. табл. 9) [239]. Повышение концентрации тропонина сопровождалось высокой летальностью как в общей популяции (ОШ – 9,44 %; 95%-ный ДИ – 4,14–21,49), так и у гемодинамически стабильных пациентов (ОШ – 5,90 %; 95%-ный ДИ – 2,68–12,95), эти результаты были неизменными для тропонина I и T. Однако в других исследованиях прогностическое значение повышенного уровня тропонина у больных с нормальным АД было невелико [240].

Положительное прогностическое значение повышенного уровня тропонина для связанной с ТЭЛА ранней летальностью варьируется от 12 до 44 %, тогда как его отрицательное прогностическое значение высоко и не зависит от выбранных метода измерения и пороговых значений. Недавно был разработан высокочувствительный метод оценки тропонина, который повысил его прогностическую ценность, особенно при исключении больных с неблагоприятным краткосрочным исходом ТЭЛА [241]. Так, в проспективном многоцентровом когортном исследовании ( $n = 526$ ) у больных с острой ТЭЛА концентрация уровня тропонина T < 14 пг / мл, измеренная этим методом, имела отрицательное прогностическое значение 98 % для осложненного клинического течения; эта величина близка к оценке по sPESI [76].

С помощью еще одного раннего маркера повреждения миокарда – кардиального протеина, связывающего жирные кислоты (Н-FABR), – также возможно прогнозировать течение острой ТЭЛА [242, 243].

У больных с нормальным АД концентрация Н-FABR  $\geq 6$  нг / мл имела положительное прогностическое значение 28 % и отрицательное прогностическое значение 99 % для неблагоприятного 30-дневного прогноза (см. табл. 9) [244]. Простая шкала, основанная на наличии тахикардии и синкопальных состояний, и положительное значение Н-FABR, применимые «у постели больного», дают прогностическую информацию, сравнимую с выявлением дисфункции ПЖ при ЭхоКГ [245, 246].

### Другие (некардиологические) лабораторные показатели

Повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации также связаны с общей 30-дневной летальностью при острой ТЭЛА [247]. Повышение концентрации нейтрофильного желатиноазо-ассоциированного липокаина (NGAL) и цистатина С означает острую почечную недостаточность и имеет прогностическое значение [248]. В некоторых исследованиях повышение D-димера сопровождалось увеличением краткосрочной летальности [249, 250], тогда как концентрация D-димера < 1 500 нг / мл имела отрицательное прогностическое значение 99 % для исключения общей 3-месячной летальности [251].

### Комбинированные показатели и шкалы

У гемодинамически стабильных пациентов с острой ТЭЛА риск неблагоприятного внутрибольничного исхода, который может быть достаточно высоким и при котором требуется выполнение легочной реперфузии, не прогнозируется никакими клиническими, визуализационными или лабораторными показателями. Вследствие этого для улучшения стратификации больных в регистровых и когортных исследованиях изучались различные сочетания клинических данных, визуализационных и лабораторных показателей [222, 246, 254–259]. Требуется дальнейшее изучение клинического значения большинства этих методов прогноза и шкал, особенно применительно к лечебной тактике. В то же время сочетание дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ (или КТ-ангиографии) с положительным тропониновым тестом [256, 260] использовалось как критерий включения в недавно опубликованном рандомизированном исследовании тромболитика [261] у пациентов с острой ТЭЛА и нормальным АД ( $n = 1\,006$ ). Среди больных, получавших стандартную АКТ, частота летальных исходов или декомпенсации гемодинамики в первые 7 дней после рандомизации составила 5,6 % [253].

### Прогностическая оценка

Для прогнозирования раннего (внутрибольничного или 30-дневного) исхода острой ТЭЛА следует учитывать как риск, связанный с ТЭЛА, так и клиническое состояние больного и сопутствующие заболевания. Определение степени клинического риска представлено в табл. 10. Терапевтические подходы и алгоритмы, основанные на стратификации риска,

**Таблица 10**  
**Стратификация больных с острой ТЭЛА по риску ранней летальности**  
**Table 10**  
**Classification of patients with acute PE based on early mortality risk**

Риск ранней летальности	Параметры и шкалы			
	Шок или гипотензия	Класс III–IV по PESI или > 1 балла по sPESI <sup>a</sup>	Признаки дисфункции ПЖ при визуализационных исследованиях <sup>b</sup>	Кардиологические биомаркеры
<b>Высокий</b>	+	(+) <sup>c</sup>	+	(+) <sup>d</sup>
<b>Умеренный</b>	–	+	Оба результата положительные	
	–	+	Положительный 1 результат (или ни одного) <sup>e</sup>	
<b>Низкий</b>	–	–	Использование необязательно. Если эти методы используются, оба результата отрицательные <sup>e</sup>	

Примечание: <sup>a</sup> – III или IV класс PESI соответствует риску 30-дневной летальности от умеренного до очень высокого; > 1 балла по sPESI соответствует высокому риску 30-дневной летальности; <sup>b</sup> – в ЭхоКГ-критерии дисфункции ПЖ включены: дилатация ПЖ и / или увеличение соотношения показателей конечного диастолического диаметра ПЖ / ЛЖ (в большинстве исследований пороговое значение составляет 0,9 или 1,0); гипокинезия свободной стенки ПЖ; повышение скорости потока регургитации через трикуспидальный клапан или комбинация этих признаков. При КТ-ангиографии (4-камерное изображение сердца) дисфункция ПЖ определяется как увеличение соотношения показателей конечного диастолического диаметра ПЖ / ЛЖ (пороговое значение 0,9 или 1,0); <sup>c</sup> – маркеры повреждения миокарда (например, повышение кардиологического тропонина I или T в крови) или сердечной недостаточности как результата дисфункции ПЖ (повышение концентрации натрийуретического пептида в крови); <sup>d</sup> – у больных с гипотензией или шоком использование PESI или sPESI не является необходимым; <sup>e</sup> – критерии причисления больных к категории умеренного / низкого риска: класс I или II по PESI или 0 баллов по sPESI, повышенный уровень кардиологических биомаркеров или признаки дисфункции ПЖ. Это имеет отношение к ситуации, при которой результаты визуализации сердца или измерения биомаркеров становятся доступными раньше, чем подсчет баллов по клиническим шкалам.

обсуждаются в следующем разделе и проиллюстрированы на рис. 5.

На этапе клинического подозрения на ТЭЛА больные с гемодинамической нестабильностью, шоком или гипотензией сразу должны быть отнесены к группе высокого риска (см. рис. 2). Эти больные нуждаются в неотложных диагностических мероприятиях, что подробно описано в предыдущем разделе, и если ТЭЛА подтверждается, – в первичной фармакологической или хирургической реперфузии.

У больных без шока и гипотензии отсутствует высокий риск раннего неблагоприятного исхода, и дальнейшая стратификация риска должна проводиться после подтверждения диагноза ТЭЛА, т. к. от этого зависит стратегия лечения и длительность госпитализации (см. раздел «Терапевтические методы»). У таких больных оценка риска должна начинаться с применения валидизированных клинических прогностических шкал, в первую очередь – PESI или sPESI, что позволит разграничить низкий и умеренный риск. Около 1/3 больных ТЭЛА находятся в зоне низкого риска ранних неблагоприятных исходов, что соответствует классам I или II по PESI или 0 баллов по sPESI. С другой стороны, в регистровых и когортных исследованиях у больных с показате-

лями, соответствующими классу III–IV по PESI 30-дневная летальность достигала 24,5 % [214], а ≥ 1 балла по sPESI – 11 % [218]. Аналогично считается, что больные с нормотензией и показателями, соответствующими классу ≥ III по PESI или ≥ 1 балла по sPESI относятся к группе умеренного риска. В этой категории нужна дальнейшая оценка риска в зависимости от состояния ПЖ на фоне острой перегрузки давлением. Риск у больных с дисфункцией ПЖ (по данным ЭхоКГ или КТ-ангиографии) и повышенными кардиологическими биомаркерами в крови (особенно кардиологического тропонина) должен расцениваться умеренный / высокий. Как обсуждается подробнее в последующих разделах, в этих случаях рекомендуется тщательное наблюдение для раннего выявления декомпенсации гемодинамики и необходимости начала экстренной реперфузионной терапии [253]. С другой стороны, больные с нормальной функцией ПЖ по данным ЭхоКГ и / или нормальным уровнем кардиологических биомаркеров должны быть отнесены к группе умеренного / низкого риска.

По данным регистровых и когортных исследований отмечено, что больные с показателями, соответствующими классу I–II по PESI или с 0 баллов по

**Таблица 11**  
**Рекомендации по оценке прогноза**  
**Table 11**  
**Recommendations for prognostic assessment**

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Ссылка
Начальная стратификация риска при предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА основана на наличии или отсутствии шока и стойкой гипотензии и рекомендуется для выявления больных с высоким риском ранней летальности	I	B	[47, 48]
У больных, не относящихся к группе высокого риска, рекомендуется использовать валидизированные клинические прогностические шкалы, в первую очередь PESI или sPESI, что позволит разграничить низкий и умеренный риск	IIa	B	[214, 218]
У больных со средним риском ранней летальности дальнейший прогноз должен основываться на оценке функции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ-ангиографии и маркеров миокардиального повреждения	IIa	B	[253]

sPESI, но с повышенным уровнем кардиологических биомаркеров либо признаками дисфункции ПЖ по результатам визуализационных исследований, также должны расцениваться как группа умеренного / низкого риска [76, 222, 262]. В то же время рутинное использование визуализационных или лабораторных методов диагностики у больных с показателями, соответствующими низкому классу по PESI или 0 баллов по sPESI не считается обязательным, поскольку в этих случаях их результаты не влияют на выбор лечебной тактики (табл. 11).

Окончание в № 6 / 2015.

## Литература / References

- Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (3): 370–372.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98 (4): 756–764.
- Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010; 138 (6): 1432–1440.
- Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 325–331.
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 332–338.
- Fanikos J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 102 (4): 688–693.
- Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995; 108 (4): 978–981.
- Heit J.A. III, Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (6): 809–815.
- Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I9–I16.
- Biss T. T., Brandão L.R., Kahr W.H. et al. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br. J. Haematol.* 2008; 142 (5): 808–818.
- Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83 (5): 1251–1257.
- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J. Pediatr.* 2004; 145 (4): 563–565.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J. Pediatr.* 2001; 139 (5): 676–681.
- Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; 123 (12): 1794–1801.
- Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N. et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2092–2099.
- Ku G.H., White R.H., Chew H.K. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009; 113 (17): 3911–3917.
- Chew H.K., 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 (4): 458–464.
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293 (6): 715–722.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122 (10): 1712–1723.
- 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 (1): 24–30.
- Blanco-Molina A., Rota L.L., Di Micco P. et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (2): 306–311.
- Blanco-Molina A., Trujillo-Santos J., Tirado R. et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 478–482.
- Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (4): 632–637.
- Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *Br. Med. J.* 2013; 346: e8632.
- Sweetland S., Beral V., Balkwill A. et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (11): 2277–2286.
- Clayton T.C., Gaskin M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40 (3): 819–827.
- Smeeth L., Cook C., Thomas S. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006; 367 (9516): 1075–1079.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111 (10): 4902–4907.
- Dijk F.N., Curtin J., Lord D., Fitzgerald D.A. Pulmonary embolism in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (2): 112–122.
- Piazza G., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation.* 2010; 121 (19): 2146–2150.
- Severinsen M.T., Kristensen S.R., Johnsen S.P. et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (8): 1297–1303.
- Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (5): 746–751.
- Agno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117 (1): 93–102.
- Montecucco F., Mach F. Should we focus on «venous vulnerability» instead of «plaque vulnerability» in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 995–996.

35. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M. et al. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 1095–1102.
36. Gresele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (1): 56–61.
37. Fox E.A., Kahn S.R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (2): 362–365.
38. Enga K.F., Braekkan S.K., Hansen-Krone I.J. et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (10): 2068–2074.
39. Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 108 (3): 508–515.
40. Sørensen H.T., Horvath-Puho E., Lash T.L. et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011; 124 (13): 1435–1441.
41. Prandoni P., Pesavento R., Sorensen H.T. et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20 (5): 470–473.
42. Sørensen H.T., Horvath-Puho E., Pedersen L. et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007; 370 (9601): 1773–1779.
43. Kakkar V.V., Howe C.T., Flanc C., Clarke M.B. Natural history of postoperative deepvein thrombosis. *Lancet.* 1969; 2 (7614): 230–232.
44. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002; 122 (4): 1440–1456.
45. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I22–I30.
46. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (2): 169–175.
47. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008; 117 (13): 1711–1716.
48. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353 (9162): 1386–1389.
49. Miniati M., Monti S., Bottai M. et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85 (5): 253–262.
50. Cosmi B., Nijkeuter M., Valentino M. et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern. Emerg. Med.* 2011; 6 (6): 521–528.
51. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1248–1255.
52. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 130 (1): 172–175.
53. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264.
54. Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010; 376 (9757): 2032–2039.
55. Zhu T., Martinez I., Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29 (3): 298–310.
56. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (Suppl. 1): S63–S67.
57. Heit J.A., Lahr B.D., Petterson T.M. et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood.* 2011; 118 (18): 4992–4999.
58. 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 (19): 1710–1716.
59. Douketis J., Tosetto A., Marcucci M. et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *Br. Med. J.* 2011; 342: d813.
60. Lijfering W.M., Veeger N.J., Middeldorp S. et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood.* 2009; 114 (10): 2031–2036.
61. Cosmi B., Legnani C., Tosetto A. et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010; 115 (3): 481–488.
62. Rodger M.A., Kahn S.R., Wells P.S. et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Can. Med. Ass. J.* 2008; 179 (5): 417–426.
63. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003; 290 (8): 1071–1074.
64. Coppens M., Reijnders J.H., Middeldorp S. et al. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (9): 1474–1477.
65. Kearon C., Julian J.A., Kovacs M.J. et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood.* 2008; 112 (12): 4432–4436.
66. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28 (3): 288–294.
67. Smulders Y.M. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc. Res.* 2000; 48 (1): 23–33.
68. Delcroix M., Mélot C., Lejeune P. et al. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology.* 1990; 72 (1): 77–84.
69. Huet Y., Brun-Buisson C., Lemaire F. et al. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (1): 114–117.
70. Lankhaar J.W., Westerhof N., Faes T.J. et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1731–H1737.
71. Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L. et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (5): 870–874.
72. Marcus J.T., Gan C.T., Zwanenburg J.J. et al. Inter-ventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial

- hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular under-filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (7): 750–757.
73. Mauritz G.J., Marcus J.T., Westerhof N. et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011; 97 (6): 473–478.
  74. Begieneman M.P., van de Goot F.R., van der Bilt I.A. et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008; 94 (4): 450–456.
  75. Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J. et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315 (18): 1109–1114.
  76. Lankeit M., Jiménez D., Kostrubiec M. et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation.* 2011; 124 (24): 2716–2724.
  77. Lankeit M., Kempf T., Dellas C. et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (9): 1018–1025.
  78. Mehta N.J., Jani K., Khan I.A. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am. Heart J.* 2003; 145 (5): 821–825.
  79. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (3): 365–376.
  80. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism (see comments). *Circulation.* 1998; 97 (19): 1946–1951.
  81. Miniati M., Prediletto R., Formichi B. et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): 864–871.
  82. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z. et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (6): 700–706.
  83. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129 (12): 997–1005.
  84. Thames M.D., Alpert J.S., Dalen J.E. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA.* 1977; 238 (23): 2509–2511.
  85. Stein P.D., Henry J.W. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997; 112 (4): 974–979.
  86. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I4–I8.
  87. Rodger M.A., Carrier M., Jones G.N. et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2105–2108.
  88. Stein P.D., Goldhaber S.Z., Henry J.W., Miller A.C. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996; 109 (1): 78–81.
  89. Elliott C.G., Goldhaber S.Z., Visani L., DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000; 118 (1): 33–38.
  90. Geibel A., Zehender M., Kasper W. et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (5): 843–848.
  91. 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.* 1996; 154 (5): 1387–1393.
  92. Musset D., Parent F., Meyer G. et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet.* 2002; 360 (9349): 1914–1920.
  93. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 165–171.
  94. PIOPED Investigators. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990; 263 (20): 2753–2759.
  95. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000; 83 (3): 416–420.
  96. Anderson D.R., Kovacs M.J., Dennie C. et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2005; 29 (4): 399–404.
  97. Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J. et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (11): 812–821.
  98. Söhne M., Kamphuisen P.W., van Mierlo P.J., Büller H.R. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (1): 206–210.
  99. van Belle A., Büller H.R., Huisman M.V. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006; 295 (2): 172–179.
  100. Wells P.S., Anderson D.R., 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.* 2001; 135 (2): 98–107.
  101. Rodger M.A., Maser E., Stiell I. et al. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2005; 116 (2): 101–107.
  102. Runyon M.S., Webb W.B., Jones A.E., Kline J.A. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (7): 587–593.
  103. Wolf S.J., McCubbin T.R., Feldhaus K.M. et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44 (5): 503–510.
  104. Ceriani E., Combes C., Le Gal G. et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (5): 957–970.

105. Douma R.A., Mos I.C., Erkens P.M. et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (11): 709–718.
106. Lucassen W., Geersing G.J., Erkens P.M. et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (7): 448–460.
107. Gibson N.S., Sohne M., Kruip M.J. et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 99 (1): 229–234.
108. Klok F.A., Mos I.C., Nijkeuter M. et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (19): 2131–2136.
109. Douma R.A., Gibson N.S., Gerdes V.E. et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (1): 197–200.
110. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb. Haemost.* 2007; 5 (2): 296–304.
111. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (8): 589–602.
112. Perrier A., Roy P.M., Aujesky D. et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am. J. Med.* 2004; 116 (5): 291–299.
113. Perrier A., Roy P.M., Sanchez O. et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (17): 1760–1768.
114. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999; 353 (9148): 190–195.
115. Kruip M.J., Slob M.J., Schijen J.H. et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (14): 1631–1635.
116. 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 (9621): 1343–1352.
117. Carrier M., Righini M., Djurabi R.K. et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (5): 886–892.
118. Geersing G.J., Erkens P.M., Lucassen W.A. et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2012; 345: e6564.
119. 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 (5): 357–361.
120. Douma R.A., Le G.G., Sohne M. et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *Br. Med. J.* 2010; 340: c1475.
121. Penalzoza A., Roy P.M., Kline J. et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1291–1296.
122. Schouten H.J., Geersing G.J., Koek H.L. 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. *Br. Med. J.* 2013; 346: f2492.
123. Righini M., Van Es J., den Exter P.L. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311 (11): 1117–1124.
124. Di Nisio M., Söhne M., Kamphuisen P.W., Büller H.R. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2005; 3 (6): 1239–1242.
125. Righini M., Le Gal G., De Lucia S. et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (4): 715–719.
126. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H. et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (6): 1365–1370.
127. Chaboz P., Reber G., Boehlen F. et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (1): 150–152.
128. Francalanci I., Comeglio P., Liotta A.A. et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb. Res.* 1995; 78 (5): 399–405.
129. Leclercq M.G., Lutisan J.G., van Marwijk Kooy M. et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb. Haemost.* 2003; 89 (1): 97–103.
130. Ten Wolde M., Hagen P.J., Macgillavry M.R. et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *Thromb. Haemost.* 2004; 2 (7): 1110–1117.
131. Ghaye B., Szapiro D., Mastora I. et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001; 219 (3): 629–636.
132. Patel S., Kazerooni E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003; 227 (2): 455–460.
133. Remy-Jardin M., Remy J., Watinne L., Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology.* 1992; 185 (2): 381–387.
134. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (22): 2317–2327.
135. Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (23): 2743–2753.
136. Carrier M., Righini M., Wells P.S. et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1716–1722.
137. Stein P.D., Goodman L.R., Hull R.D. et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin. Appl. Thromb Hemost.* 2012; 18 (1): 20–26.
138. Goodman L.R., Stein P.D., Matta F. et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent:



- data from PIOPED II. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189 (5): 1071–1076.
139. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2277–2284.
  140. Farrell C., Jones M., Girvin F. et al. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin. Radiol.* 2010; 65 (1): 1–5.
  141. Jia C.F., Li Y.X., Yang Z.Q. et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (2): 187–190.
  142. Palla A., Rossi G., Falaschi F. et al. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest.* 2012; 30 (2): 131–134.
  143. Sahut D'Izarn M., Caumont Prim A., Planquette B. et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (10): 2032–2038.
  144. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest. Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl.): e419S–e494S.
  145. Alderson P.O. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1987; 13 (Suppl.): S6–10.
  146. Miller R.F., O'Doherty M.J. Pulmonary nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* 1992; 19 (5): 355–368.
  147. Roach P.J., Schembri G.P., Bailey D.L. V/Q scanning using SPECT and SPECT / CT. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (9): 1588–1596.
  148. Schembri G.P., Miller A.E., Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40 (6): 442–454.
  149. Reid J.H., Coche E.E., Inoue T. et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (3): 505–521.
  150. Gottschalk A., Sostman H.D., Coleman R.E. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J. Nucl. Med.* 1993; 34 (7): 1119–1126.
  151. Sostman H.D., Coleman R.E., DeLong D.M. et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology.* 1994; 193 (1): 103–107.
  152. Bajc M., Olsson B., Palmer J., Jonson B. Ventilation / Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J. Intern. Med.* 2008; 264 (4): 379–387.
  153. Glaser J.E., Chamarthy M., Haramati L.B. et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (10): 1508–1512.
  154. Sostman H.D., Stein P.D., Gottschalk A. et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008; 246 (3): 941–946.
  155. Stein P.D., Terrin M.L., Gottschalk A. et al. Value of ventilation / perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69 (14): 1239–1241.
  156. Miniati M., Monti S., Bauleo C. et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30 (11): 1450–1456.
  157. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br. Med. J.* 2005; 331 (7511): 259.
  158. Collart J.P., 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 (11): 1107–1113.
  159. Corbus H.F., Seitz J.P., Larson R.K. et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl. Med. Commun.* 1997; 18 (10): 897–906.
  160. Reinartz P., Wildberger J.E., 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 (9): 1501–1508.
  161. Gutte H., Mortensen J., Jensen C.V. 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 (12): 1987–1992.
  162. Reinartz P., Kaiser H.J., Wildberger J.E. et al. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (6): 968–973.
  163. van Beek E.J., Reekers J.A., Batchelor D.A. et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 1996; 6 (4): 415–419.
  164. Diffin D.C., Leyendecker J.R., Johnson S.P. et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171 (4): 1085–1089.
  165. Stein P.D., Henry J.W., Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology.* 1999; 210 (3): 689–691.
  166. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H. et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br. Heart J.* 1971; 33 (4): 616.
  167. Stein P.D., Athanasoulis C., Alavi A. et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992; 85 (2): 462–468.
  168. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004; 110 (6): 744–749.
  169. Engelberger R.P., Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011; 124 (19): 2139–2144.
  170. Revel M.P., Sanchez O., Couchon S. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the IRM-EP study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (5): 743–750.
  171. Stein P.D., Chenevert T.L., Fowler S.E. et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (7): 434–3.
  172. Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (24): 2817–2822.

173. Torbicki A., Kurzyna M., Ciurzynski M. et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (3): 616–621.
174. Bova C., Greco F., Misuraca G. et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21 (3): 180–183.
175. 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 (5): 507–511.
176. 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 (1): 11–14.
177. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (6): 553–560.
178. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713.
179. Platz E., Hassanein A.H., Shah A. et al. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2012; 29 (4): 464–470.
180. 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 (12): 1353–1359.
181. Hsiao S.H., Chang S.M., Lee C.Y. et al. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (5): 685–690.
182. Kucher N., Luder C.M., Dörnhöfer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 366–376.
183. 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 (2): 240–245.
184. Torbicki A., Galiè 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 (12): 2245–2251.
185. 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 (10): 1433–1435.
186. Mollazadeh R., Ostovan M.A., Abdi Ardekani A.R. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin. Cardiol.* 2009; 32 (6): E27–E31.
187. Rose P.S., Punjabi N.M., Pearse D.B. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002; 121 (3): 806–814.
188. 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.* 1997; 112 (5): 1310–1316.
189. Pruszczyk P., Torbicki A., Kuch-Wocial A. et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart.* 2001; 85 (6): 628–634.
190. Pruszczyk P., Torbicki A., Pacho R. et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest.* 1997; 112 (3): 722–728.
191. Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J. et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98 (6): 891–899.
192. Kearon C., Ginsberg J.S., Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129 (12): 1044–1049.
193. Perrier A., Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (3): 243–245.
194. Le Gal G., Righini M., Sanchez O. et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (6): 963–966.
195. Elias A., Colombier D., Victor G. et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2004; 91 (1): 187–195.
196. Righini M., Le G.G., Aujesky D. et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 406–412.
197. Kline J.A., Webb W.B., Jones A.E., Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44 (5): 490–502.
198. Roy P.M., Meyer G., Vielle B. et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 157–164.
199. Ferrari E., Benhamou M., Berthier F., Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005; 127 (3): 1051–1053.
200. Pierre-Justin G., Pierard L.A. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int. J. Cardiol.* 2005; 99 (3): 381–388.
201. Vieillard-Baron A., Qanadli S.D., Antakly Y. et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (5): 429–433.
202. Righini M., Aujesky D., Roy P.M. et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (22): 2483–2487.
203. Perrier A., Miron M.J., Desmarais S. et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (4): 512–516.
204. Stein P.D., Sostman H.D., Dalen J.E. et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (2): 140–149.
205. den Exter P.L., Van Es J., Klok F.A. et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013; 122 (7): 1144–1149.
206. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *Br. Med. J.* 2013; 347: f3368.

207. Tsai J., Grosse S.D., Grant A.M. et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (12): 960–961.
208. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (9): 831–837.
209. Ayaram D., Bellolio M.F., Murad M.H. et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20 (9): 861–871.
210. Jiménez D., Aujesky D., Díaz G. et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (9): 983–991.
211. Chan C.M., Woods C., Shorr A.F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (7): 1509–1514.
212. Donzé J., Le Gal G., Fine M.J. et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (5): 943–948.
213. Vanni S., Nazerian P., Pepe G. et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs right ventricular dysfunction-guided approach. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (10): 1916–1923.
214. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A. et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (8): 1041–1046.
215. Jiménez D., Yusen R.D., Otero R. et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* 2007; 132 (1): 24–30.
216. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V. et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (4): 548–552.
217. Aujesky D., Roy P.M., Verschuren F. et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378 (9785): 41–48.
218. Jiménez D., Aujesky D., Moores L. et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (15): 1383–1389.
219. Righini M., Roy P.M., Meyer G. et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (10): 2115–2117.
220. Sam A., Sánchez D., Gómez 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 (4): 762–766.
221. Lankeit M., Gomez V., Wagner C. et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2012; 141 (4): 916–922.
222. Spirk D., Aujesky D., Husmann M. et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 978–984.
223. Kreit J.W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004; 125 (4): 1539–1545.
224. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (15): 1777–1781.
225. ten Wolde M., Söhne M., Quak E. et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (15): 1685–1689.
226. Coutance G., Cauderlier E., Ehtisham J. et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): R103.
227. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I. et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (12): 1569–1577.
228. Becattini C., Agnelli G., Vedovati M.C. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (13): 1657–1663.
229. Trujillo-Santos J., den Exter P.L., Gómez V. et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (10): 1823–1832.
230. Becattini C., Agnelli G., Germini F., Vedovati M.C. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1678–1690.
231. Henzler T., Roeger S., Meyer M. et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (4): 919–926.
232. Klok F.A., Mos I.C., Huisman M.V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 425–430.
233. Kucher N., Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 108 (18): 2191–2194.
234. Lankeit M., Jimenez D., Kostrubiec M. et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1669–1677.
235. Vuilleumier N., Le Gal G., Verschuren F. et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 391–398.
236. Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A. et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (20): 2166–2172.
237. Agterof M.J., Schutgens R.E., Snijder R.J. et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1235–1241.
238. Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez Onsurbe P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 1988; 9 (5): 534–540.
239. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116 (4): 427–433.
240. Jiménez D., Uresandi F., Otero R. et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009; 136 (4): 974–982.
241. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1836–1844.
242. Boscheri A., Wunderlich C., Langer M. et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and

- echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am. Heart J.* 2010; 160 (2): 294–300.
243. Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (2): 224–229.
244. Dellas C., Puls M., Lankeit M. et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (19): 2150–2157.
245. Lankeit M., Friesen D., Schafer K. et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol.* 2013; 102 (1): 73–80.
246. Dellas C., Tschepe M., Seeber V. et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (5).
247. Kostrubiec M., Labyk A., Pedowska-Włoszek J. et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (4): 651–658.
248. Kostrubiec M., Labyk A., Pedowska-Włoszek J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012; 98 (16): 1221–1228.
249. Becattini C., Lignani A., Masotti L. et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb. Thrombolysis.* 2012; 33 (1): 48–57.
250. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (11): 1795–1801.
251. Aujesky D., Roy P.M., Guy M. et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 96 (4): 478–482.
252. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (15): 1143–1150.
253. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (15): 1402–1411.
254. Jiménez D., Aujesky D., Moores LG. et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax.* 2011; 66 (1): 75–81.
255. Agterof M.J., Schutgens R.E., Moumli N. et al. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am. J. Hematol.* 2011; 86 (8): 646–649.
256. Becattini C., Casazza F., Forgiione C. et al. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest.* 2013; 144 (5): 1539–1545.
257. Sanchez O., Trinquart L., Caille V. et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (2): 168–173.
258. Jiménez D., Коpecna D., Tapson V. et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (6): 718–726.
259. Bova C., Sanchez O., Prandoni P. et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2014.
260. Binder L., Pieske B., Olschewski M. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005; 112 (11): 1573–1579.
261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am. Heart J.* 2012; 163 (1): 33–38.
262. Sanchez O., Trinquart L., Planquette B. et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 681–688.

Поступила 09.11.15

УДК616.131-005.6/7(072)

Received November 19, 2015

UDC616.131-005.6/7(072)

### Список сокращений

- HR – отношение рисков неблагоприятного исхода
- V/Q-сцинтиграфия – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
- АВК – антагонист витамина К
- АКТ – антикоагулянтная терапия
- ВТЭ – венозная тромбоэмболия
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- КУЗИ – компрессионное ультразвуковое исследование
- ЛА – легочная артерия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- МДКТ – мультidetекторная компьютерная томография
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРА – магнитно-резонансная ангиография
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОКС – острый коронарный синдром
- ПЖ – правый желудочек
- ПСГ – перфузионная сцинтиграфия
- САД – систолическое артериальное давление
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭхоКГ – эхокардиография