

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Клеванец Юлия Евгеньевна**

Клиническая безопасность и эффективность эндоваскулярной механической  
фрагментации с локальным тромболизисом при острой тромбоэмболии  
легочных артерий у больных промежуточно-высокого риска ранней смерти

14.01.05 – кардиология

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д. м. н., проф. Карпенко А.А.

д. м. н., проф. Мироненко С.П.

Новосибирск – 2019

## Оглавление

Введение	4
Глава 1. Современная стратегия лечения больных острой тромбоэмболией легочных артерий (обзор литературы)	15
1.1. Этиология, эпидемиология, предрасполагающие факторы риска острой тромбоэмболии легочных артерий	15
1.2. Патогенез острой тромбоэмболии легочных артерий	19
1.3. Особенности клинического течения острой тромбоэмболии легочных артерий и стратификация риска ранней смерти	22
1.4. Нарушение функции правого желудочка у больных острой тромбоэмболией легочных артерий	28
1.5. Методы лечения больных острой тромбоэмболией легочных артерий в зависимости от риска ранней смерти	31
1.5.1. Тромболитическая терапия	31
1.5.2. Хирургическая эмболэктомия	35
1.5.3. Интервенционные методы лечения	36
Глава 2. Материалы и методы исследования	41
2.1. Клиническая характеристика больных	41
2.2. Методы инструментального исследования пациентов	49
2.2.1. Электрокардиография	50
2.2.2. Трансторакальная эхокардиография	50
2.2.3. Ультразвуковое дуплексное сканирование	53
2.2.4. Контрастная мультиспиральная компьютерная томоангиография	54
2.2.5. Легочная артериография (ангиопульмография)	55
2.2.6. Лабораторные исследования (сердечные биомаркеры)	58
2.3. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом	58

2.4. Критерии оценки клинической безопасности и эффективности при эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом	60
2.5 Статистическая обработка результатов и выбор критериев достоверности	61
Глава 3.Результаты собственного исследования. Оценка клинической безопасности и эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином у больных острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска ранней смерти	63
3.1. Клиническая оценка безопасности и эффективности применения метода эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом	63
3.1.1. Анализ непосредственных результатов лечения в выделенных группах	64
3.1.2. Анализ первичной конечной точки по критериям безопасности	67
3.2 Оценка клинической эффективности	69
3.3. Анализ вторичных конечных точек	72
Глава 4. Обсуждение результатов исследования	78
Заключение	83
Практические рекомендации	84
Список сокращений	85
Список литературы	86

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Острая тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) является самым серьезным клиническим проявлением венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) и до настоящего времени остается одной из основных причин госпитальной летальности [8, 47, 97, 133]. Актуальность проблемы возрастает не только в связи с высоким риском ранней смерти в остром периоде, но и с инвалидацией выживших больных, вследствие формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) [6, 32, 39, 48, 65, 84, 101, 126, 151].

Оценить истинную эпидемиологию тромбоэмболии легочных артерий крайне сложно в связи с тем, что заболевание может протекать бессимптомно или диагностируется как случайная находка. В некоторых случаях его первым проявлением является внезапная смерть [20, 154]. Около 25 % больных острой ТЭЛА не получают своевременного лечения [70]. По данным сводной статистики, частота встречаемости ТЭЛА составляет 70 случаев на 100 000 населения в год, при этом тромбоз глубоких вен (ТГВ) наблюдается у 124 человек на 100 000 населения [9, 21, 98, 124].

Анализ результатов аутопсий свидетельствуют о том, что легочную тромбоэмболию прижизненно диагностируют лишь в 45 % случаев, при этом считается, что госпитальная летальность от ТЭЛА составляет 1 % [9, 47].

Венозная тромбоэмболия является преимущественно болезнью пожилого возраста [72, 77]. Однако пациенты в возрасте старше 40 лет имеют повышенный риск тромбообразования, в сравнении с пациентами более молодого возраста, и на каждые последующие 10 лет риск возникновения острой ТЭЛА удваивается [27].

Легочная тромбоэмболия несколько чаще регистрируется у женщин детородного возраста [38], в то время как в возрасте старше 45 лет, как правило, она наблюдается выше у мужчин и составляет 1,2 : 1 [77].

Уровень смертности от всех причин у больных перенесших ТГВ и/или ТЭЛА в течение 30 дней колеблется в пределах от 9 % до 11 %, в течение последующих трех месяцев она может достигать 17 % [29, 148].

Считается, что прогноз и исход заболевания в большей мере зависит от степени обструкции артериального русла легких и развития хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии [32, 48, 72, 127, 157].

Развитию ХТЛГ способствуют не только рецидивы тромбоэмболии и неадекватный фибринолиз, но и трудности диагностики этого состояния. Тромбоэмболы в легочных артериях в течение нескольких месяцев заменяются фиброзной тканью, которая прорастает в интиму. Хроническая обструкция артериального русла легких приводит к нарастающему увеличению легочного сосудистого сопротивления и в конечном итоге к правожелудочковой недостаточности [84, 121].

Препятствует формированию легочной гипертензии (ЛГ) своевременное восстановление кровотока по артериальному руслу легких. Непосредственный и отдаленный исход острой ТЭЛА определяется не только своевременностью диагностики, но и выбором метода лечения данной патологии.

Острая тромбоэмболия легочных артерий со стабильной системной гемодинамикой является потенциально опасным для жизни заболеванием [68]. Пациенты со стабильной системной гемодинамикой, сохраненной функцией правого желудочка (ПЖ) и отрицательными сердечными биомаркерами классифицируются как категория с низким риском ранней смерти, имеющая отличный краткосрочный прогноз на стандартной антикоагулянтной терапии. Гемодинамически стабильных больных с дисфункцией ПЖ и положительными сердечными биомаркерами относят к категории промежуточно-высокого риска ранней смерти, достигающего 15 % [107, 197].

У больных острой ТЭЛА при артериальной гипотензии и/или кардиогенного шока отмечается высокий риск ранней смерти, с летальностью более 15 %, и они должны подвергаться незамедлительной фармакологической

реперфузионной терапии [187]. У этой категории больных риск осложнений реперфузионной терапии ниже, чем риск летальных исходов.

Стратификация больных острой тромбоэмболией легочных артерий на категории риска, представленная в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов, позволила обосновать тактику ведения при высоком и низком риске ранней смерти, в то время как сохраняются дискуссионные вопросы, связанные с лечебной тактикой, при промежуточно-высоком риске ранней смерти.

Так, считается, что применение системной тромболитической терапии (ТЛТ) при острой тромбоэмболии легочных артерий у больных этой категории связано с повышенным риском геморрагических осложнений, достигающих 20 %, из них до 5 % приходится на геморрагические инсульты. В рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркнута нецелесообразность рутинного применения системного тромболизиса больным с промежуточно-высоким риском ранней смерти при острой тромбоэмболии легочных артерий [95].

В то же время существует мнение, что применение эндоваскулярного лечения с локальным тромболизисом способствует восстановлению функции ПЖ, повышению выживаемости и улучшению клинического прогноза у данной категории больных [200]. Однако исследования, посвященные этим вопросам, единичны и требуют дополнительных обсуждений.

Применение локального тромболизиса у данной категории больных должно быть эффективным с целью снижения неблагоприятных клинических событий и в то же время безопасным, без увеличения частоты осложнений по сравнению с использованием стандартной антикоагулянтной терапии гепарином.

Катетер-направленный метод лечения – эндоваскулярная механическая фрагментация (ЭМФ) с локальным тромболизисом – сочетает в себе механическое разрушение тромба катетером Pigtail и введение

тромболитического препарата непосредственно в толщу тромба. Можно допустить, что локальное введение в уменьшенной дозе (1/2) тромболитического препарата позволит снизить риск геморрагических осложнений и, соответственно, повысить безопасность и клиническую эффективность по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией. Это составило сущность гипотезы данного исследования и определило его цель.

**Цель исследования:** оценить клиническую безопасность и эффективность применения эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти.

**Задачи исследования:**

1. Оценить безопасность применения метода ЭМФ с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином (первичная конечная точка).
2. Определить клиническую эффективность применения метода ЭМФ с локальным тромболизисом, выявить частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА и формирования ХТЛГ в группах сравнения (первичная конечная точка).
3. Проанализировать выживаемость, качество жизни (SF-36), динамику функционального класса по Нью-Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности (ФК NYHA, англ. New York Heart Association) в отдаленные сроки наблюдения в исследуемых группах больных (вторичная конечная точка).
4. Определить предикторы нежелательных явлений в анализируемых группах (вторичная конечная точка).
5. Проанализировать динамику эхокардиографических признаков дисфункции ПЖ, до и после лечения в выделенных группах сравнения (вторичная конечная точка).

**Научная новизна исследования:**

1. Впервые в рандомизированном исследовании дана сравнительная оценка клинической безопасности и эффективности метода ЭМФ с локальным тромболизисом в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти.

2. Даны сравнительная оценка выживаемости, качества жизни в отдаленном периоде наблюдения в выделенных группах сравнения.

3. Определены частота, характер и предикторы развития нежелательных явлений в отдаленные сроки наблюдения в группах сравнения.

4. Проанализирована динамика эхокардиографических признаков дисфункции ПЖ в группах сравнения до и после ЭМФ с локальным тромболизисом и стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

**Практическая значимость:**

1. Результаты проведенного исследования позволили обосновать, что применение ЭМФ с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти является безопасным методом лечения в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

2. Доказано, что ЭМФ с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения, достоверно увеличивающим срок жизни, уменьшающим частоту рецидива ТГВ/ТЭЛА и предотвращающим формирование ХТЛГ в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

3. ЭМФ с локальным тромболизисом способствует свободе от повышения ФК NYHA и улучшению показателей физического и психического компонентов состояния здоровья, согласно опроснику SF-36, в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. ЭМФ с локальным тромболизисом является безопасным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

2. ЭМФ с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

3. Применение ЭМФ с локальным тромболизисом способствует увеличению продолжительности жизни, снижению ФК NYHA и улучшению показателей физического и психического компонентов состояния здоровья, (SF-36) в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином в отдаленные сроки наблюдения.

4. ЭМФ с локальным тромболизисом у больных ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти позволяет снизить риск нежелательных явлений в 8 раз в отдаленные сроки наблюдения в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

5. ЭМФ с локальным тромболизисом способствует восстановлению функции ПЖ и его систолической способности в раннем периоде наблюдения.

**Внедрение результатов исследования****Материалы диссертации доложены:**

1. Симпозиум с международным участием «Фундаментальные науки – фтизиатрия»; устный доклад «Современные представления о гемодинамике при острой тромбоэмболии легочных артерий», Новосибирск, 2011 г.

2. XVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов; устный доклад «Анализ результатов хирургического лечения острой ТЭЛА», Москва, 2011 г.

3. IX конференция флебологов России; устный доклад «Дисфункция правого желудочка и сердечная недостаточность при острой ТЭЛА до и после тромболитической терапии», Москва, 2012 г.
4. 62nd ESCVS: E-Poster: «Hemodynamic changes of the right heart in thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism», Регенсбург (Германия), 2013 г.
5. XXVIII Международная конференция «Современные аспекты кардиологии»; устный доклад «Дисфункция правых отделов сердца и ее коррекция при острой ТЭЛА», Новосибирск, 2013 г.
6. XIX всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов; устный доклад «Изменения гемодинамики правых отделов сердца и тяжести сердечной недостаточности у пациентов с острой ТЭЛА до и после тромболитической терапии», Москва, 2013 г.
7. 63th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery; oral report: «Right ventricular dysfunction and heart failure in acute pulmonary embolism before and after the endovascular recanalization augmented by thrombolytic therapy», Ницца (Франция), 2014 г.
8. XVIII Областная научно-практическая конференция «Актуальные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний»; устный доклад «Современный взгляд на лечение и профилактику ТЭЛА», Новосибирск, 2014 г.
9. XX всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов; устный доклад «Дисфункция правого желудочка и сердечная недостаточность при острой ТЭЛА до и после локального тромболизиса», Москва, 2014 г.
10. XXX Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления в лечении сосудистых больных»; устный доклад «Эффективность и безопасность эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у пациентов с острой ТЭЛА», Сочи, 2015 г.

### **Статьи:**

1. Субботовская, А. И. Частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у больных с тромбоэмболией легочной артерии / А. И. Субботовская, А. Н. Шилова, Н. А. Кармадонова, В. С. Козырева, А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, В. П. Шевченко // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 3. – С. 70-75.
2. Шилова, А. Н. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии / А. Н. Шилова, А. А. Карпенко, Н. А. Кармадонова, М. В. Старосоцкая, Ю. Е. Клеванец // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – № 3. – С. 71-74.
3. Карпенко, А. А. Функциональное состояние миокарда правого желудочка у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии до и после тромболитической терапии / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, С. П. Мироненко, А. Н. Шилова, Н. В. Матвеева // Кардиология. – 2014. – № 5. – С. 29-32.
4. Кармадонова, Н. А. Частота встречаемости полиморфизмов генов фолатного цикла у больных с тромбоэмболией легочной артерии / Н. А. Кармадонова, А. Н. Шилова, А. И. Субботовская, В. С. Козырева, А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, В. П. Шевченко // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3. – С. 39-44.
5. Шилова, А. Н. Клинический случай множественного венозного тромбоза у ребенка / А. Н. Шилова, А. А. Карпенко, В. Б. Стародубцев, Ю. Е. Клеванец, И. Э. Калинина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3. – С. 72-75.
6. Карпенко, А. А. Динамика маркеров дисфункции правого желудочка и сердечной недостаточности при катетерной фрагментации с тромболизисом у больных с острой ТЭЛА / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, С. П. Мироненко, А. Н. Шилова, Н. В. Матвеева, Н. А. Кармадонова, М. Б. Игнашкина // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 11-16.

7. Karmadonova, N. A. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: a case – control study of West – Siberian population / N. A. Karmadonova, A. N. Shilova, V. S. Kozyreva, A. I. Subbotovskaya, J. E. Klevanets, A. F. Karpenko // Thrombosis Research. – 2015. – Vol. 135, No. 5. – P. 788-795.
8. Шилова, А. Н. Тромбоэмболия легочных артерий на фоне гипергомоцистениемии / А. Н. Шилова, А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 25-27.
9. Шилова, А. Н. О целесообразности проведения пролонгированной антикоагулянтной терапии в онкологии. / А. Н. Шилова, А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 1. С. 30-32.
10. Карпенко, А. А. Ближайшие и отдаленные результаты эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у больных групп высокого и промежуточно-высокого риска ранней смерти при тромбоэмболии легочных артерий / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, С. П. Мироненко, А. Н. Шилова // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 27-34.
11. Клеванец, Ю. Е. Сократительная функция правого желудочка у больных с острой ТЭЛА и ее изменения после эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом / Ю. Е. Клеванец, А. А. Карпенко, А. Н. Шилова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.
12. Klevanets, J. Systemic thrombolytic therapy and catheter-directed fragmentation with local thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism / J. Klevanets, V. Starodubtsev, P. Ignatenko, O. Voroshilina, P. Ruzankin, A. Karpenko // Annals of vascular surgery. – 2017. – Vol. – 45. – P. 98-105.
13. Клеванец, Ю. Е. Применение локального тромболизиса при массивной тромбоэмболии легочных артерий с умеренной и выраженной легочной гипертензией / Ю. Е. Клеванец, А. А. Карпенко, А. Н. Шилова // Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017.– Т. 23, № 4. – С. 7-11.

14. Клеванец, Ю. Е. Оценка безопасности и клинической эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом в уменьшенной дозе у больных с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти / Ю. Е. Клеванец, А. А. Карпенко, С. П. Мироненко, А. Н. Шилова, А. А. Гостев, Ш. Б. Саая // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 73-81.

15. Клеванец, Ю. Е. Функция правых отделов сердца и качество жизни у больных острой тромбоэмболий легочных артерий промежуточно – высокого риска ранней смерти после эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом / Клеванец Ю.Е., Карпенко А.А., Мироненко С.П., Малахова О.Ю., Шилова А.Н. // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал . – 2019. – № 3. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.science-education.ru/article/view?id=28824> (дата обращения: 22.05.2019).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертации.

**Объем и структура диссертация.** Диссертационная работа построена по общепринятым типу и изложена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 201 наименование, из них 23 – отечественных и 178 – иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 8 рисунками, включая фотоматериалы, графические диаграммы результатов исследования.

**Личное участие автора.** Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Автором лично проводился отбор пациентов в исследование, последующее их лечение и наблюдение в отдаленные сроки.

Автором проведен статистический анализ полученных результатов и интерпретированы полученные данные. Личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

Руководитель – доктор медицинских наук, профессор Карпенко А.А., доктор медицинских наук, профессор Мироненко С.П.

## **Глава 1. Современная стратегия лечения больных с острой тромбоэмболией легочной артерии (обзор литературы)**

### **1.1. Этиология, эпидемиология, предрасполагающие факторы риска острой тромбоэмболии легочных артерий**

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – это неотложное сердечно-сосудистое состояние, сопровождающееся острой правожелудочковой недостаточностью, в результате окклюзии тромбоэмболами артериального русла легких, первично образовавшихся в венах большого круга кровообращения. ТЭЛА – одно из наиболее распространенных и грозных осложнений многих заболеваний, в том числе послеоперационного и послеродового периодов, неблагоприятно влияющее на их течение и исход [11, 14, 15, 16, 17, 82, 169].

Патогенез заболевания определяется триадой Вирхова, включающей повреждение эндотелия сосудов, замедление венозного кровотока, активацию гиперкоагуляционного синдрома [2, 3, 20, 52]. Начальным этапом тромбогенеза в большинстве случаев является повреждение эндотелия, имеющего мощное влияние на состояние коагуляционного гемостаза. В норме клетки эндотелия синтезируют эндотелин, простациклин, оксид азота – вещества, предупреждающие спазм сосудов, тормозящие адгезию и агрегацию тромбоцитов, и, следовательно, тромбообразование. Эндотелиальные клетки выделяют тканевой активатор плазминогена, который в ответ на тромбообразование, активирует фибринолиз [23].

При повреждении, наряду с угнетением защитного влияния эндотелия на свертывающие свойства крови, происходит высвобождение в кровоток прокоагулянтных веществ, в частности фактора Виллебранда, который образует соединение между тромбоцитами и коллагеном, а также микрофибрillами субэндотелия. Кроме того, обнаженный субэндотелиальный слой сосудов становится мощным стимулятором адгезии и агрегации тромбоцитов, из

которых высвобождается ряд биологически активных веществ (аденозиндифосфат, аденоинтрифосфат, серотонин, тромбопластин, гистамин, тромбоксан А2 и др.) [177].

Активация тромбоцитов стимулирует запуск коагуляционного каскада с участием всех факторов свертывания крови с образованием тромбина, превращением фибриногена в фибрин и приводит к формированию фибрин-тромбоцитарного тромба [20]. Размер тромбов определяется их локализацией и фиксацией. Флотирующий тромб при отрыве от места возникновения переносится с током крови в правый желудочек. По пути движения он может фрагментироваться в магистральных венах или непосредственно в правом желудочке. В виде фрагментов или целым он попадает в малый круг кровообращения, вызывая множественные окклюзии ветвей легочных артерий различного калибра или массивную тромбоэмболию главных ветвей или ствола легочной артерии [22].

Несмотря на очевидный патогенез заболевания: стаз крови, ее гиперкоагуляция и повреждение сосудистой стенки, наиболее значимые этиологические факторы не совсем ясны. Факторы риска классифицируются на врожденные и приобретенные, а также постоянные и временные. Врожденные, факторы риска являются постоянными [27].

Тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, как проявления одного заболевания, имеют одинаковые факторы риска [149, 152]. ВТЭ считается спровоцированным при временных или обратимых факторах риска (травма, хирургическое вмешательство, иммобилизация, беременность, применение оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии) в периоде 1,5–3 месяца перед установлением диагноза и неспровоцированным при отсутствии таковых [80, 82, 96, 98, 100, 170].

Первичные факторы риска – генетически детерминированные изменения системы гемостаза, предрасполагающие к гиперкоагуляции и тромбообразованию (тромбофилии). Наличие генетических мутаций факторов

III, V, VII, дефицит протеинов S, C, антитромбина III, антифосфолипидный синдром, мутация Лейдена могут в раннем возрасте приводить к ТГВ/ТЭЛА [2, 3, 118].

Генетический скрининг врожденных дефектов тромбообразования целесообразно проводить при развитии необъяснимого венозного тромбоза или ТЭЛА в возрасте до 40 лет, у имеющих тромботические или тромбоэмбolicкие осложнения и ближайших родственников, а также при рецидивирующем течении венозного тромбоза или ТЭЛА и отсутствии вторичных факторов риска [2, 3, 9].

Помимо наследственных причин, существует ряд преходящих факторов, которые могут приводить к увеличению частоты ТГВ и ТЭЛА: оперативные вмешательства, обширные травмы, протезирование суставов, переломы, повреждение спинного мозга и другие [64, 171].

Злокачественные новообразования являются мощными провоцирующими факторами венозного тромбоэмболизма, а также основной причиной общей смертности после эпизода ВТЭ [75]. Известно, что роль данных факторов возрастает с возрастом, ожирением, после ранее перенесенного ВТЭ, при длительной иммобилизации. У женщин детородного возраста предрасполагающим фактором для развития ВТЭ служит прием оральных контрацептивов [37]. ВТЭ является основной причиной материнской смертности во время беременности. Наиболее высокий риск его развития наблюдается в третьем триместре беременности и в течение 3 месяцев после родов [163].

Венозный тромбоз любой локализации может осложниться ТЭЛА. Однако в 90 % случаев ее источником являются тромбы в системе глубоких вен нижних конечностей, венах таза или в системе нижней полой вены [2, 14, 124].

Так, причиной тромбоэмболии, по данным инструментальных методов исследования, являются тромбы в бедренно-подколенном сегменте у 35 %

больных, при их проксимальном расположении риск развития ТЭЛА увеличивается в 8 раз [23].

Отрыв и миграция тромбоэмболов в артериальное русло легких происходит при изменении венозного кровотока. Наиболее опасны ввиду развития ТЭЛА тромбозы в илиокавальном сегменте.

Как правило, ТЭЛА возникает при эмболоопасных формах венозного тромбоза, так называемых флотирующих тромбах. Эмболоопасным принято считать тромб, проксимальная часть которого располагается свободно, плавая (флотируя) в потоке крови. Единственной точкой фиксации флотирующего тромба является его основание, длина тромба может достигать 15 см и более. Флотирующий тромб соответствует диаметру окружающего сосуда, утолщается от основания к верхушечной поверхности, тем самым увеличивается вероятность его фрагментации. Потоком крови смыывается свободно расположенная в просвете вены часть тромба, не фиксированная к сосудистой стенке. Тромбы, полностью обтурирующие просвет вены, источником ТЭЛА являются значительно реже [5].

При тромботическом поражении магистральных вен верхних конечностей и правых отделов сердца тромбоэмболия легочных артерий встречается крайне редко. У больных тромбоэмболия легочных артерий развивается, как правило, через 3–7 дней после начала тромбоза глубоких вен. В зависимости от величины тромбоэмболов, попадающих в артериальное русло легких, поражаются артерии различного калибра: от сегментарных ветвей до легочного ствола.

Рецидивы ТЭЛА чаще всего отмечаются в течение первых двух недель и снижаются впоследствии. Считается, что независимыми предикторами повышенного риска рецидива являются активное злокачественное образование, тромбофилия и отсутствие терапевтического уровня лекарственной антикоагуляции [78, 79, 81, 194].

Возникновение поздних рецидивов ВТЭ в большинстве случаев происходит при отмене антикоагулянтов и имеет место у 13 % к первому году, 23 % через 5 лет и 30 % через 10 лет [79, 189]. Кроме этого, повышенный уровень D-димера во время антикоагулянтной терапии или после ее прекращения указывает на повышенный риск рецидива заболевания [50, 61, 170].

## 1.2. Патогенез острой тромбоэмболии легочных артерий

Правый желудочек отвечает за перекачивание крови в легкие с целью ее оксигенации [194]. В последнее время специалисты уделяют большее внимание морфофункциональным изменениям правых отделов сердца. Правый желудочек выбрасывает такое же количество крови, как и левый. Однако он затрачивает на 25 % меньше силы, чем левый желудочек (ЛЖ), вследствие низкого сопротивления в легочных сосудах [194]. Невозможно рассматривать правые и левые камеры сердца раздельно друг от друга, так как они вплотную связаны между собой межжелудочковой перегородкой (МЖП) [137].

В генезе гемодинамических и респираторных расстройств, степени тяжести заболевания и выраженности клинических проявлений ведущее место имеют механическая обструкция артериального русла легких и нейрогуморальная реакция [23]. Гемодинамические расстройства возникают вследствие механической обструкции артериального русла легких тромбоэмболом. В результате эмболии происходит резко выраженный генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения (прекапиллярная гипертензия) и высвобождение вазоконстрикторных субстанций (аденозиндифосфат, аденоцинтрифосфат, серотонин, тромбопластин, гистамин, тромбоксан А2) из тромбоцитов, оседающих на поверхности тромбоэмболов, что приводит к значительному росту легочного сосудистого сопротивления [177].

Резкое повышение легочного сосудистого сопротивления приводит к дилатации ПЖ, при этом, в соответствии с законом Франка – Старлинга, изменяются сократительные свойства его миокарда. Увеличение давления в ПЖ и его объема приводят к повышению напряжения стенки и растяжению кардиомиоцитов. Время сокращения ПЖ удлиняется и продолжается в начале диастолы ЛЖ, что сопровождается выбуханием МЖП влево в полость левого желудочка [89, 132]. При этом он сдавлен парадоксально движущейся МЖП с одной стороны и фиксирован перикардом с другой. Это приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ и ухудшению системной гемодинамики. Механическое сдавление ЛЖ ведет не только к значительному снижению его ударного объема, но и снижению градиента коронарной перфузии, вызывая при этом ишемию обоих желудочков [177]. Повышение легочного сосудистого сопротивления и чрезмерная нагрузка на ПЖ (увеличение постнагрузки) на фоне значительного уменьшения емкости артериального русла (уменьшение преднагрузки) приводит к значительному ограничению венозного возврата крови в левые отделы сердца и синдрому малого сердечного выброса. В результате нарушения заполнения ЛЖ во время ранней систолы происходит снижение сердечного выброса, что может способствовать развитию системной гипотензии [132, 135, 137].

Вторичная дестабилизация гемодинамики может наблюдаться в течение первых 24–48 часов в результате раннего рецидива тромбоэмболии легочных артерий или возникновения миокардита из-за высокого уровня адреналина, циркулирующего в кровотоке [35].

Таким образом, окклюзия тромбоэмболами ЛА ведет к увеличению легочного сосудистого сопротивления, что в свою очередь препятствует выбросу крови из правого желудочка и, как следствие, недостаточному заполнению левого желудочка, кроме этого, развиваются легочная гипертензия, острая правожелудочковая недостаточность и тахикардия, снижаются как сердечный выброс, так и системное артериальное давление.

При возникновении ТЭЛА нарушается не только кровообращение, но и газообмен. Основной причиной смерти в острой стадии заболевания является развитие правожелудочковой недостаточности вследствие перегрузки давлением правого желудочка.

Респираторные расстройства также обусловлены двумя механизмами патологического процесса: механической обструкцией артериального русла легких и гуморальными нарушениями вследствие выброса биологически активных веществ [9].

В результате полной или частичной окклюзии ветвей легочных артерий происходит выраженное нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения и возникают дыхательная недостаточность и артериальная гипоксемия. При прекращении кровотока в вентилируемых альвеолах увеличивается внутрилегочное функционально мертвое пространство, и ухудшается газообмен по причине уменьшения респираторных отделов легкого и развития бронхиальной обструкции в зоне поражения. Кроме этого, в результате ишемии альвеол, обусловленной их недостаточной перфузией, нарушается не только их вентиляция, но и выработка сурфактанта, что через 1–2 суток после тромбоэмболии может привести к развитию ателектазов, которые проявляются на рентгенограммах легких в виде дисковидных теней [43, 118].

В результате повышения давления проксимальнее места окклюзии открываются артериоло-венозные анастомозы и происходит шунтирование крови из артериол в вены, что способствует увеличению артериальной гипоксемии, которая усугубляется сбросом крови справа налево через незакрытое овальное окно, начинающее функционировать в условиях остро развившейся легочной гипертензии. Такой сброс крови уменьшает дилатацию правых отделов сердца, но приводит к повышенному риску возникновения парадоксальной эмболии большого круга кровообращения при наличии тромбов в правых отделах сердца [108, 188, 189].

Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения усиливается выраженным бронхоспазмом, связанным с действием на гладкую мускулатуру бронхов биологически активных веществ, выделяемых из тромбоцитов (аденозиндифосфат, аденоинтрифосфат, серотонин, тромбопластин, гистамин, тромбоксан А2), что в свою очередь приводит к усугублению респираторных расстройств [2, 74, 178].

С момента возникновения тромбоэмболии легочных артерий активируется собственная система фибринолиза, и «свежие» тромбоэмболы могут подвергаться растворению. В среднем этот процесс продолжается в течение 10–14 суток. С восстановлением капиллярного кровотока увеличивается продукция сурфактанта и происходит обратное развитие ателектазов легочной ткани, что в конечном итоге способствует купированию симптомов тромбоэмболии легочных артерий и улучшению общего состояния больного [23]. Однако в ряде случаев этого не происходит в связи с возможным рецидивирующим характером заболевания, соединительнотканной трансформацией тромбоэмболов к моменту попадания в артериальное русло легких и недостаточностью эндогенных фибринолитических веществ. В связи с этим сохраняющаяся окклюзия крупных ветвей легочной артерии сопровождается развитием тяжелой легочной гипертензии с формированием хронического легочного сердца [18].

### **1.3. Особенности клинического течения острой тромбоэмболии легочных артерий и стратификация риска ранней смерти**

Клиническая картина острой тромбоэмболии легочных артерий во многом определяется числом и калибром окклюзированных легочных артерий, темпами развития эмболического процесса, степенью тяжести возникающих гемодинамических расстройств, а также исходным кардиопульмональным статусом пациента [3, 44, 59, 92, 122, 129, 161, 168, 169].

У большинства больных ТЭЛА не является специфичной и варьирует от выраженных гемодинамических нарушений с развитием острой правожелудочковой недостаточности до бессимптомного течения заболевания. Однако в 90 % случаев заподозрить ТЭЛА можно на основании ее клинических проявлений, таких как одышка, боль в грудной клетке, тахикардия, синкопальное состояние, кровохарканье [145, 160, 195, 196, 197, 198]. Артериальная гипотензия и шок являются важными клиническими проявлениями ТЭЛА, указывающими на массивное поражение главных ветвей ЛА или значительно сниженный гемодинамический резерв больного [179, 181, 183].

Наиболее частая жалоба при острой ТЭЛА – внезапная инспираторная одышка, которая усиливается при изменении положения тела, обусловленная уменьшением притока крови к правым отделам сердца. Боль в грудной клетке является частым проявлением ТЭЛА. Обычно она обусловлена вовлечением в патологический процесс висцеральных листков плевры при дистальной эмболии [145, 160].

Боль за грудиной ангинозного характера возникает в результате острого расширения правых отделов сердца и легочной артерии, приводящего к сдавлению коронарных артерий между расширенными правыми отделами и перикардом. Она отражает ишемию миокарда правого желудочка и более характерна для острой эмболии крупных ветвей легочных артерий.

Уровень тахикардии зависит от выраженности нарушения центральной гемодинамики, возникает внезапно и носит прогрессирующий характер [198].

При тромбоэмбическом блоке кровотока в легком уменьшается наполнение ЛЖ, что в свою очередь сопровождается снижением сердечного выброса и системного артериального давления. Часто артериальная гипотензия развивается с первых минут ТЭЛА, иногда до возникновения болевых симптомов, с одновременным резким повышением центрального венозного давления [2, 8, 16].

Системное артериальное давление может снижаться от умеренного до резко выраженного, нередко приводящего к шоку. Потеря сознания или шок наблюдается при ТЭЛА с серьезными нарушениями системной гемодинамики и острой правожелудочковой недостаточностью. Препятствие току крови в легочных артериях приводит к повышению давления в правых отделах сердца и проявляется набуханием и пульсацией вен шеи; акцентом и раздвоением II тона на легочной артерии. Кроме этого, может быть болезненное увеличение печени, обусловленное растяжением Глиссоновой капсулы, и появление гепатоjugуллярного рефлюкса (положительный симптом Плеша – набухание шейных вен при надавливании в области печени) [8, 16].

Кашель наблюдается у 2/3 пациентов с острой ТЭЛА и является одним из ранних, но необязательным симптомом. Он может усиливаться при развитии инфаркт-пневмонии и нередко сопровождается появлением кровянистой мокроты – кровохарканьем. Инфаркт легкого развивается преимущественно при тромбоэмболии дистальных сосудов. Половина пациентов с тромбоэмболией проксимальной локализации предъявляют жалобы «плеврального» характера, это обусловлено фрагментацией массивного тромбоэмболя и миграцией его частей в дистальные отделы, а также предшествующими мелкими эмболиями легочных артерий [16].

Формирование инфаркт-пневмонии зависит как от калибра обтурированного сосуда, так и состояния коллатерального кровообращения и бронхолегочного аппарата. Инфаркт легкого формируется, обычно на 2–3-е сутки после эмболии и в 75 % случаях развивается в нижних отделах легких [16].

Появление фебрильной температуры тела свидетельствует о присоединении вторичной инфекции к инфаркту легкого. В некоторых случаях он может осложняться формированием абсцесса легкого, эмпиемой плевры и развитием спонтанного пневмоторакса. Инфицирование инфаркта легкого может значительно ухудшать клиническое состояние пациента. Развитие

плевритов при острой ТЭЛА наблюдается в 30–50 % случаях, причем около 20 % из них – транссудаты, остальные имеют геморрагический характер [22].

Клиническая классификация тяжести острой ТЭЛА основана на риске ранней смертности, определяющейся по госпитальной летальности или смертности в течение 30 дней. Оценка прогноза основана на клинических параметрах пациентов с данной патологией.

С целью выбора оптимального подхода в лечении необходимо в первую очередь определить риск смерти пациента. Пациентов с ТЭЛА классифицируют на три группы: высокого, среднего и низкого риска ранней смерти. На тактику лечения влияет не степень выраженности анатомических изменений в легочных артериях, а состояние системной гемодинамики [91, 103, 116, 164].

О наиболее высоком риске ранней смерти свидетельствует шок или длительная артериальная гипотензия. Клинические симптомы и признаки острой недостаточности ПЖ, такой как персистирующей артериальной гипотензии и кардиогенного шока, указывают на высокий риск ранней смерти более 15 % (в стационаре или в течение 30 дней после эпизода эмболии) [115]. При подтверждении диагноза острой ТЭЛА пациентам этой группы показана незамедлительная фармакологическая или хирургическая реперфузионная терапия [41, 109, 176].

Применение реперфузионной терапии у больных со стабильной гемодинамикой остается весьма дискуссионным. Пациенты без шока и гипотензии, то есть со стабильной системной гемодинамикой, имеют не такой высокий риск раннего неблагоприятного исхода, составляющий менее 15 % [24, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 164], поэтому следует рассмотреть дальнейшую стратификацию риска, так как это может повлиять на терапевтическую стратегию и продолжительность госпитализации. У пациентов со стабильной системной гемодинамикой оценка риска должна начинаться с использования клинического прогностического индекса тяжести ТЭЛА – PESI (pulmonary embolism severity index) или его упрощенной версии

sPESI (simplistic pulmonary embolism severity index) с целью разграничения пациентов на промежуточно-высокий риск и промежуточно-низкий риск ранней смерти [45, 111, 147, 150, 192]. В связи со сложностью оригинальной версии PESI, включающей 11 переменных, была разработана упрощенная версия, известная как sPESI (таблица 1) [91, 167].

Таблица 1 – Оригинальная и упрощенная версия клинического прогностического индекса тяжести (PESI)

Параметр	Оригинальная версия (PESI)	Упрощенная версия (sPESI)
Возраст	Возраст в годах	1 балл (при возрасте >80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	–
Злокачественные образования	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хронические болезни легких	+10 баллов	1 балл
Частота пульса $\geq 110$	+20 баллов	1 балл
Систолическое артериальное давление $<90$ мм рт. ст.	+30 баллов	1 балл
Частота дыхательных движений $>30$ в минуту	+20 баллов	–
Температура тела $<36$ °C	+20 баллов	–
Изменение психического состояния	+60 баллов	–
Сатурация крови $<90$ %	+20 баллов	1 балл

С помощью упрощенной версии sPESI у пациентов с острой ТЭЛА с целью оценки риска ранней смерти появилась возможность дать точную количественную оценку 30-дневного прогноза, в отличие от индекса шока (таблица 2) [171, 172, 190].

Таблица 2 – Упрощенная версия клинического прогностического индекса тяжести (sPESI)

Категории риска	
PESI	sPESI
I класс: ≤65 баллов	0 баллов = 30-дневный риск смертности 1,0 % (95 % ДИ 0,0–2,1 %)
Очень низкий 30-дневный риск смертности (0–1,6 %)	≥1 балла = 30-дневный риск смертности 10,9 % (95 % ДИ 8,5–13,2 %)
II класс: 66–85 баллов	
Низкий риск смертности (1,7–3,5 %)	
III класс: 86–105 баллов	
Умеренный риск смертности (3,2–7,1 %)	
IV класс: 106–125 баллов	
Высокий риск смертности (4,0–11,4 %)	
V класс: >125 баллов	
Очень высокий риск смертности (10,0–24,5 %)	

Примерно 30 % пациентов с острой ТЭЛА имеют низкий риск ранних неблагоприятных исходов, на это указывает наличие I–II класса по PESI или 0 класс по sPESI. Пациенты, зарегистрированные в когортных исследованиях и регистрах, относившиеся к III–V классу клинического прогностического индекса тяжести (PESI), имели высокий риск ранней смерти, достигающий 24,5 %, согласно упрощенной версии клинического прогностического индекса тяжести sPESI  $\geq 1$  – риск ранней смерти достигал 13 % [28, 29, 90, 91]. В связи с этим гемодинамически стабильные пациенты с III–V классом по PESI или по упрощенной версии sPESI  $\geq 1$  относятся к группе промежуточного риска ранней смерти и должны быть рассмотрены с позиции наличия дисфункции правого желудочка.

Острая дисфункция ПЖ является критически важным фактором исхода при острой ТЭЛА. Основные показатели, которые используют при стратификации риска: маркеры дисфункции ПЖ (по данным эхокардиографии или компьютерной томографии (КТ) – ангиографии) и повышенные уровни сердечных биомаркеров (тропонин I, BNP, proBNP) [24, 35, 51, 56, 60, 66, 67, 87, 88, 104, 105, 110, 112, 114, 120, 138].

## **1.4. Нарушение функции правого желудочка у больных острой тромбоэмболией легочных артерий**

Существенную роль в стратификации риска ранней смерти имеет состояние систолической функции ПЖ [173]. Пациенты, не имеющие признаков дисфункции ПЖ и положительных сердечных биомаркеров, относятся к группе промежуточно-низкого риска ранней смерти, и им показана только антикоагулянтная терапия и ранняя выписка на амбулаторное лечение [185].

По данным Ribeiro A., у пациентов с дисфункцией ПЖ риск внутригоспитальной смертности в 6 раз выше, чем без нее [164]. По данным Каролинского госпиталя (Швеция), в течение 6 недель после госпитализации у большинства пациентов с легочной гипертензией, развившейся вследствие ТЭЛА, давление в ЛА снижалось на фоне лечения, что приводило к восстановлению функции ПЖ. Однако те пациенты, у которых давление в ЛА сохранялось более 50 мм рт. ст., имели дисфункцию ПЖ в 3 раза чаще [164].

В связи с этим необходима дальнейшая оценка риска ранней смерти у гемодинамически стабильных пациентов с признаками дисфункции ПЖ, особенно в случаях, когда наступает гемодинамическая декомпенсация, требующая экстренной реперфузионной терапии [141, 165, 186]. Кроме того, имеются данные, что пятилетняя выживаемость при давлении в ЛА 40–50 мм рт. ст. составляет около 40 %, при более выраженной легочной гипертензии – всего 10 % [126].

Дисфункцию ПЖ можно выявлять с помощью компьютерной томографической ангиографии или трансторакальной эхокардиографии [83, 186]. Полученные при КТ-ангиографии четырехкамерные изображения сердца могут выявить увеличение ПЖ (конечный диастолический диаметр ПЖ / конечный диастолический диаметр ЛЖ более 1). Наличие такого признака,

полученного при КТ-ангиографии, свидетельствует о дисфункции правого желудочка [30, 68].

Эхокardiографические признаки дисфункции ПЖ встречаются более чем у 25 % пациентов с ТЭЛА в связи с его перегрузкой [112]. Дисфункция ПЖ является независимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания, несмотря на различные эхокардиографические критерии, однако оценка морфологии и функции ПЖ способствует стратификации риска ранней смерти [114].

Ряд авторов считают, что для дисфункции ПЖ у больных острой ТЭЛА характерны следующие изменения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): дилатация ПЖ (конечный диастолический размер (КДР) ПЖ не менее 30 мм) или КДР ПЖ / КДР ЛЖ более 1, наличие парадоксального систолического движения МЖП, гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом МакКоннелла), пиковый градиент триkuspidальной регургитации более 30 мм рт. ст.; триkuspidальная регургитация более 2,8 м/с или комбинация вышеперечисленных признаков [7, 66, 71, 73, 94, 116, 164]. Проведенные метаанализы показали, что дисфункция ПЖ, выявленная с помощью эхокардиографии, ассоциируется с высоким риском ранней смерти у пациентов со стабильной гемодинамикой [4, 51, 172].

Кроме дисфункции ПЖ, шунтирование крови справа налево через открытое овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца ассоциируются с высоким риском ранней смертности у пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий [49, 108].

Перегрузка ПЖ давлением ассоциируется с повышенным растяжением миокарда, что приводит к высвобождению мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-концевого фрагмента прогормона натрийуретического пептида (NT-proBNP) [25, 76]. Плазменные уровни натрийуретических пептидов отражают тяжесть гемодинамических нарушений и дисфункцию ПЖ при острой ТЭЛА. Риск смерти в раннем периоде при повышенных уровнях

BNP или NT-proBNP достигает 10 %, а риск неблагоприятного исхода – 23 % [104]. В то же время было показано, что при NT-proBNP менее 500 пг/мл у пациентов через 10 дней после последнего эпизода и через 3 месяца наблюдения не было случаев летальных исходов и кровотечений [24].

Кроме определения BNP плазмы крови и его неактивного предшественника, прогностическое значение имеет оценка уровня тропонина в циркулирующей крови. Ряд авторов отмечают повышение уровня тропонина у пациентов с острой ТЭЛА, несмотря на отсутствие изменений в коронарных артериях [35, 110]. Считается, что выделение тропонина из миокардиоцитов в кровяное русло при острой ТЭЛА обусловлено гипоксией, острым повышением давления в правом желудочке, снижением кровоснабжения миокарда. Повышенный уровень тропонина плазмы крови является прогностическим фактором и ассоциируется с ухудшением прогноза у данной категории пациентов [33, 58, 87, 138]. В связи с этим оценка уровня BNP, NT-proBNP и тропонинов в плазме крови является необходимой для отбора пациентов с целью раннего проведения тромболитической терапии [35]. Однако в случае стабильной системной гемодинамики и наличия признаков дисфункции и повреждения миокарда ПЖ необходимость проведения тромболитической терапии вызывает вопросы и признается не всеми авторами.

Так, у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, имеющих признаки поражения кардиомиоцитов (тропонин не менее 0,07 мкг/л), а также повышенные концентрации NT-proBNP в плазме крови (более 600 нг/л), высокий риск смертельного исхода, который, по данным авторов, достигает 30 % [110].

Таким образом, требуются дальнейшие исследования, которые могли бы уточнить тактику ведения пациентов со стабильной системной гемодинамикой, имеющих признаки дисфункции правого желудочка и положительные сердечные биомаркеры. Ассоциация повышенных сердечных биомаркеров с неблагоприятными исходами на ранних стадиях заболевания указывают на

патофизиологическую значимость ишемии ПЖ во время острой фазы тромбоэмболии легочных артерий [119, 120, 138].

## **1.5. Методы лечения больных острой тромбоэмболией легочных артерий в зависимости от риска ранней смерти**

Лечебные мероприятия должны быть по возможности ранними, патогенетическими обоснованными и направленными на прекращение дальнейшего тромбообразования, купирование боли, воспалительных изменений, сердечной и дыхательной недостаточности, снижение легочной гипертензии [11, 18]. Основной целью лечения пациентов с острой ТЭЛА являются спасение жизни, нормализация перфузии легких и предотвращение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [84]. Успешное решение этих задач способно изменить неблагоприятный прогноз и исход заболевания, повысить выживаемость и обеспечить приемлемый уровень качества жизни.

У пациентов, переживших острую стадию заболевания, приоритеты лечения направлены на предотвращение рецидива венозного тромбоза (ТЭЛА), купирование ХТЛГ, устранение симптомов хронической венозной недостаточности.

В настоящее время существует несколько подходов к лечению острой ТЭЛА: тромболитическая терапия, чрескожные катетерные вмешательства, тромбэмболэктомия из легочных артерий путем открытой операции.

### **1.5.1. Тромболитическая терапия**

Основной целью лечения пациентов с острой ТЭЛА является стабилизация их клинического состояния и предотвращение гибели в острой стадии заболевания, формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в отдаленном периоде наблюдения.

Основные задачи лечения – восстановление проходимости артериального русла легких, нормализация показателей гемодинамики и предотвращение рецидивов заболевания. У 5–15 % пациентов, перенесших острую ТЭЛА, развивается хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия [32, 84].

Пятилетняя выживаемость пациентов с легочной гипертензией более 40 мм рт. ст. составляет 30 %, при давлении в легочной артерии более 50 мм рт. ст. и выше – около 10 % [65]. Избежать хронической тромбоэмболической легочной гипертензии возможно путем восстановления проходимости артериального русла легких в остром периоде заболевания.

Тромболитическая терапия при острой ТЭЛА эффективно восстанавливает легочную перфузию у большинства больных в первые две недели заболевания. Она способствует более быстрой нормализации показателей системной гемодинамики [54, 71].

Ранняя дезобструкция легочных артерий при применении тромболитической терапии не только приводит к быстрому снижению сопротивления и давления в легочных артериях, но и улучшает функцию ПЖ [31, 87, 102]. Более чем у 90 % пациентов отмечается хороший клинический эффект на введение ТЛТ, который сопровождается стабилизацией их клинического статуса, что приводит к улучшению функции правого желудочка [87, 139, 141, 143].

Наилучшие результаты приносит терапия, начатая в первые 48 часов после эпизода тромбоэмболии. В то же время можно рассчитывать на эффективность лечения при продолжительности заболевания не более 14 суток [55]. В более поздний срок данная терапия проводится при условии сохраняющейся нестабильности пациента и перегрузки правых отделов сердца.

Экстренное проведение системной тромболитической терапии у большинства пациентов высокого риска ранней смерти предотвращает летальные исходы и рецидивы ТЭЛА [134, 193]. Так, в недавнем опубликованном эпидемиологическом исследовании сообщалось, что

госпитальная летальность была намного ниже у гемодинамически нестабильных пациентов, которые получили ТЛТ, в сравнении с теми, кто ее не получил [184].

При отсутствии нарушения системной гемодинамики клиническая польза ТЛТ остается обсуждаемой в связи с высоким риском фатальных кровотечений. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании гепарина с альтеплазой у 256 пациентов со стабильной гемодинамикой и признаками дисфункции ПЖ или ЛГ, полученными при клиническом осмотре, эхокардиографии или катетеризации правых отделов сердца, ТЛТ снизила частоту необходимости экстренного лечения (кардиотоническая поддержка, реанимационные мероприятия, искусственная вентиляция легких) без влияния на смертность [53, 106].

В случаях стабильной гемодинамики и наличия признаков дисфункции и повреждения миокарда (тропонин I) применение ТЛТ признается не всеми авторами и допускается у части пациентов с промежуточно-высоким риском ранней смерти после тщательного анализа факторов риска кровотечения.

В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании тенектеплазы с гепарином и плацебо с гепарином принимали участие 1 006 пациентов со стабильной гемодинамикой и промежуточным риском неблагоприятного исхода. Пациенты, участвовавшие в трайле, были со следующими критериями включения: дисфункция ПЖ, подтвержденная ЭхоКГ или КТ-ангиографией, повреждение миокарда, доказанное положительным тестом на тропонин [141]. При завершении исследования частота первичной конечной точки эффективности, представляющая собой комбинацию общей смертности или гемодинамической декомпенсации/коллапса в течение 7 дней после рандомизации, на фоне введения тенектеплазы, достоверно снизилась (2,6 % по сравнению с 5,6 % в группе плацебо). Положительное действие ТЛТ было обусловлено достоверным снижением частоты гемодинамического коллапса (1,6 % против

5 %), общая смертность в течение 7 дней была низкой как в группе тенектеплазы – 1,2 %, так и в группе плацебо – 1,8 %, но при этом увеличивается риск клинически значимых кровотечений 6,3% по сравнению с плацебо – 0,2 %;  $p < 0,03$ .

В еще одном рандомизированном исследовании лечение только низкомолекулярными гепаринами сравнивалось с внутривенным болюсным введением тенектеплазы с участием 83 пациентов со стабильной системной гемодинамикой, которое было досрочно прекращено в связи с неблагоприятными исходами у трех пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (смерть в одном и интубации в двух случаях). В то время как у пациентов, получивших тенектеплазу, отмечалось меньше неблагоприятных исходов, лучшие функциональные возможности и более высокое качество жизни через 3 месяца после лечения [103].

В связи с этим тромболитическая терапия может быть применена в лечении острой ТЭЛА у пациентов с нормальным системным артериальным давлением при высокой легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии не менее 50 мм рт. ст.) и признаках дисфункции правого желудочка, по данным эхокардиографии, КТ-ангиографии, и повреждения миокарда (повышенный уровень тропонина I, BNP).

В зависимости от механизма действия на растворение тромбов тромболитические препараты подразделяются на две группы: фибрин-специфические и фибрин-неспецифические. Основной механизм действия всех тромболитических препаратов заключается в превращении плазминогена в активную форму – плазмин, который затем растворяет фибрин.

Выбор тромболитического препарата существенно не влияет на конечный результат лечения тромбоэмболии легочных артерий. Хотя достоверной разницы в эффективности лечения тромболитических препаратов нет, предпочтение следует отдавать тканевому активатору плазминогена в связи с лучшей переносимостью, меньшей выраженностью аллергических реакций,

быстрым развитием эффекта и отсутствием гипотензивного эффекта. С другой стороны, нет различий в смертности при использовании стрептокиназы, урокиназы и тканевого активатора плазминогена [33, 112, 115].

При тромболитической терапии существует риск больших кровотечений [174], при этом риск массивных кровотечений составляет около 20 %, частота внутричерепных кровоизлияний, по некоторым данным, достигает 3–5 % [55, 93, 125]. Это является основным сдерживающим фактором применения тромболитической терапии. Кроме этого, проведение тромболитической терапии не всегда возможно в связи с абсолютными противопоказаниями, к которым относят продолжающееся кровотечение, повреждение или новообразование центральной нервной системы, геморрагический инсульт головного мозга в анамнезе. С другой стороны, на фоне ТЛТ отмечаются не только уменьшение смертности, улучшение качества жизни, вследствие снижения частоты хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, снижение стоимости терапии, вследствие быстрого и полноценного лечения, но и, к сожалению, риск фатальных осложнений [10].

Способ системного тромболизиса заключается во введении препарата для тромболизиса в периферическую вену. Циркулируя по кровотоку и попадая в зону тромбоза, препарат вызывает лизис тромба, после чего кровоток в легочных артериях восстанавливается [12, 74]. Недостатком данного метода является низкая эффективность в связи с невозможностью создать высокую концентрацию тромболитического препарата в зоне тромба.

### **1.5.2. Хирургическая эмболэктомия**

Легочную эмболэктомию впервые применили у пациентов с острой ТЭЛА до разработки медикаментозного лечения. Первую открытую операцию выполнили в 1924 г., далее ее редко использовали в связи с высоким риском смерти, достигающей 20–30 % [57, 140].

Открытая легочная эмболэктомия показана при крайне тяжелых степенях нарушения перфузии легких, сопровождающихся кардиогенным шоком, стойкой системной гипотензией, рефрактерной к введению вазопрессоров, прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточностью, особенно при неэффективности или абсолютных противопоказаниях системного тромболизиса. Дополнительным показанием к легочной эмболэктомии является наличие тромбов в правых отделах сердца при открытом овальном окне, в связи с высоким риском парадоксальной эмболии большого круга кровообращения [106]. После перевода в операционную, индукции анестезии и срединной стернотомии необходимо наложить нормотермическое экстракорпоральное кровообращение, при этом следует избегать зажимов на аорту и кардиоплегической остановки сердца [123]. При помощи билатеральных надрезов в ЛА сгустки можно удалить из обеих легочных артерий вплоть до сегментарного уровня. Для восстановления функции ПЖ может потребоваться длительный период послеоперационного искусственного кровообращения.

Легочная эмболэктомия позволяет быстро снизить давление в правых отделах сердца, способствует восстановлению функции ПЖ и стабилизации системной гемодинамики. Данный вид операции проводят в условиях кардиохирургических отделений, оснащенных необходимой аппаратурой.

### **1.5.3. Интервенционные методы лечения**

Традиционным методом введения тромболитических препаратов является внутривенный. В то же время при окклюзии крупных легочных артерий возможно селективное введение препарата непосредственно в тромботические массы, поэтому фармакомеханическая реперфузия легочных артерий с помощью катетера является альтернативным подходом в лечении острой ТЭЛА [39, 106, 162, 199, 200, 201].

С помощью интервенционных вмешательств в сочетании с локальным тромболизисом возможно восстановление просвета как главных ветвей

легочных артерий, так и периферических, вызывающих их обструкцию. Это способствует восстановлению функции ПЖ, облегчению симптомов заболевания и повышению выживаемости больных [62].

Эндоваскулярные методы восстановления проходимости легочных артерий по механизму действия можно разделить на три группы: аспирационные, гидродинамические (реолитические) и ротационные (механические).

Аспирационная эмболэктомия основана на вакуум-экстракции тромботических масс. Аспирация выполняется при помощи широко просветных катетеров 8–9 F. Установив катетер в тромбах, создают отрицательное давление при помощи специального шприца объемом 60 мл. Продолжая аспирацию, извлекают захваченные тромбы наружу вместе с инструментом. Самые серьезные осложнения, связанные с данной методикой, разрыв легочных артерий, перфорация правого желудочка [113]. Нарушения ритма сердца встречаются реже.

Гидродинамическая (реолитическая) эмболэктомия осуществляется с помощью устройств «Ангиоджет», функционирующего на основе эффекта Бернулли: при протекании струи жидкости возникает разряжение, величина которого прямо пропорциональна скорости потока. «Ангиоджет» состоит из двух основных компонентов: реолитического катетера 4–6 F и аппарата, способного создавать поток жидкости высокого давления [191]. Катетер имеет три канала. Первый – для потока жидкости, создающего эффект Бернулли; второй – для эвакуации разрушенных тромбов; третий – для введения проводника и контрастного вещества. Струя жидкости, поступающая под высоким давлением, создает разряжение и вихревые потоки, которые засасывают в катетер и разрушают прилежащие тромбы и их фрагменты по большому каналу в приемную емкость. При использовании данного устройства летальность составляет 12–25 % в гетерогенной группе популяции. Это связано с высвобождением аденозина из разрушенных тромбоцитов, что приводит к

выраженной брадикардии, легочному вазоспазму и нарастанию гипоксии [46]. Основные осложнения применения данной методики – сложные нарушения ритма сердца, редко не совместимые с жизнью [42, 46, 191].

Механизм действия ротационной (механической) дезобструкции легочных артерий направлен на фрагментацию тромбов на мелкие фрагменты ангиографическим катетером Pigtail 5 F и введением в них тромболитических препаратов. Фрагментация приводит к увеличению поверхности тромботических масс и повышению эффективности тромболизиса. Кольцевидная верхушка катетера позволяет избежать перфорации сосуда. Катетер, находящийся в тромбоэмболах, врачают на проводнике, как на оси, со скоростью 1–3 оборота в минуту [8].

Эффективность вмешательства контролируют ангиографией, измерением системного артериального давления и давления в легочных артериях, оксигенации артериальной крови. При необходимости вмешательство повторяют, при отсутствии противопоказаний дополняют лечение тромболизисом. По показаниям можно имплантировать кава-фильтр, используя тот же доступ.

Достаточную эффективность показал ультразвуковой тромболизис с использованием катетера Ekosonic. Метод основан на способности ультразвука вызывать дезагрегацию фибриновых волокон, увеличивая доставку тромболитика вглубь тромба [63]. Антикоагулянтная терапия гепарином не влияет на улучшение функции ПЖ в первые 48 часов, однако степень раннего восстановления функции ПЖ после локального тромболизиса в малых дозах сопоставима с результатами после системного тромболизиса в стандартных дозах [31, 63].

При интервенционном лечении частота клинического успеха, определяемого стабилизацией системной гемодинамики, разрешением гипоксии и 30-дневной выживаемостью, достигает 90 % [128, 130].

Осложнения при интервенционном лечении достигают 1–2 % и включают в себя: перфорацию легочных артерий, смерть от прогрессирования недостаточности ПЖ, тампонаду сердца, блокаду сердца, брадикардию, гемолиз, контрастиндуцированную нефропатию. Возможные осложнения со стороны пункции: гематомы и тромбозы в области пункции и катетеризации [180]. Многие из них связаны с анатомией легочных артерий и не зависят от типа устройства. Так, у тонкостенных ветвей легочных артерий часто встречается перфорация [62]. Эндоваскулярная хирургия постепенно занимает одно из ведущих направлений в профилактике и лечении венозных тромбозов и острой ТЭЛА. Сфера ее применения постепенно расширяется благодаря клинической эффективности, созданию совершенных и безопасных технологий и инструментов, возможности введения при некоторых методиках тромболитических препаратов [62, 117, 172]. Однако объективно подтвердить преимущества эндоваскулярной хирургии в профилактике и лечении легочной эмболии должны клиническая практика, дальнейшее накопление наблюдений с помощью рандомизированных исследований.

### **Резюме**

Проблема диагностики и лечения острой ТЭЛА является одной из актуальных и сложных в современной кардиологии и кардиохирургии. Несмотря на достигнутые успехи в лечении данного заболевания, остаются нерешенными и малоизученными ряд вопросов. Актуальными остаются проблемы выбора тромболитической терапии и определения показаний к ее проведению. Не решены вопросы выбора тактики и способа хирургической коррекции данной патологии. Выделенные категории риска ранней смерти позволяют систематизировать лечение больных с высоким и низким риском ранней смерти. Однако лечебная тактика в отношении больных промежуточно-высокого риска ранней смерти остается дискуссионной. Системная тромболитическая терапия повышает риск клинически значимых кровотечений,

а применение только антикоагулянтной терапии сопровождается достоверным увеличением гемодинамической декомпенсации, эскалации лечения и летальных исходов в острой стадии заболевания. Не до конца изучены вопросы эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка и роль, лабораторных биомаркеров, их влияние на выбор тактики лечения, прогноз заболевания и выживаемость.

В связи с этим в данной работе осуществлялся поиск ответов на поставленные вопросы.

Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом должна повысить степень и интенсивность растворения тромбоэмболов, так как включает в себя как механическое разрушение, так и фармакологическое растворение тромбоэмболов. Вместе с тем данная методика позволит снизить риск клинически значимых кровотечений и гемодинамических декомпенсаций, рецидива ТГВ/ТЭЛА, формирования ХТЛГ, позволит повысить выживаемость и улучшит качество жизни в отдаленные сроки наблюдения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Клиническая характеристика больных

В настоящее исследование включено 60 (35,3 %) из 170 больных острой ТЭЛА, соответствующие критериям включения и исключения, которые находились на лечении в центре сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с января 2010 г. по январь 2017 г.

Средний возраст больных составил  $57,2 \pm 13,5$  года. Среди них было 32 (53,3 %) женщины и 28 (46,7 %) мужчин в возрасте от 22 до 79 лет. Временной интервал от возникновения клинических симптомов заболевания до поступления в клинику в среднем соответствовал  $7,8 \pm 3,8$  дня, данные представлены на рисунке 1.

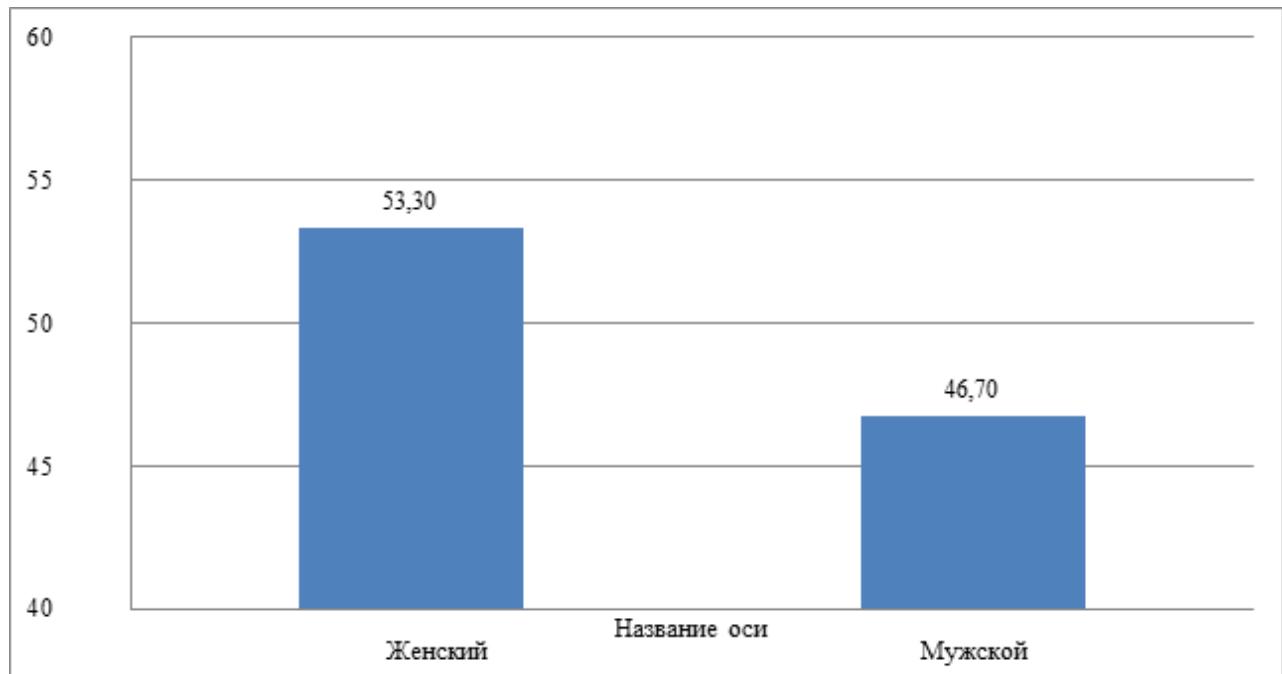


Рисунок 1 – Распределение больных острой тромбоэмболией легочных артерий по полу

Среди обследованных больных острой ТЭЛА, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: лиц молодого возраста (до 44 лет) было – 8 (13,4 %) больных, среднего возраста (от 45 до 59 лет) – 26 (43,3 %), пожилого возраста (от 60 до 74 лет) – 20 (33,3 %) больных, старческого возраста – 6 (10 %) (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст, лет		18–44	45–59	60–74	75–89	Всего
Количество пациентов	n	8	26	20	6	60
	%	13,4	43,3	33,3	10,0	100,0

Причиной развития и фактором риска венозных тромбоэмбологических осложнений были ожирение, прием гормональных препаратов, онкологические заболевания, патология вен и т. д. (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска, способствующие возникновению тромбоэмболии легочных артерий по полу

Факторы риска	Количество пациентов	
	n	%
Ожирение	29	48,3
Возраст более 40 лет	51	85,0
Злокачественное и доброкачественное новообразование	9	15,0
Прием гормональных препаратов (эстрогены)	6	10,0
Заболевания вен нижних конечностей (тромбофлебит, варикозная болезнь, тромбоз глубоких вен)	56	93,3
Наследственная или приобретенная тромбофилия	40	66,6

У большинства больных наблюдался один или несколько факторов риска ТЭЛА. Временной интервал от возникновения клинических симптомов

заболевания до поступления в клинику составил от 1 до 14 дней и в среднем  $7,8 \pm 3,8$  дня (таблица 5).

Таблица 5 – Временной интервал от возникновения первых клинических симптомов до поступления в клинику

Количество больных	Сутки				
	0–5	6–10	11–14	15–21	Всего
n	18	26	16	0	60
%	30,0	43,3	26,7	0,0	100,0

Для определения источника острой ТЭЛА выполняли ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей и малого таза. Причиной острой ТЭЛА у 56 (93,3 %) больных был тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 4 (6,7 %) – источник ТЭЛА не выявлен.

Наличие и выраженность клинических симптомов определялись исходным кардиореспираторным статусом пациента, размерами и локализацией тромбоэмболов в артериальном русле легких. Как следует из таблицы 6, основным клиническим проявлением заболевания у 60 (100 %) больных была одышка в покое, у 55 (91,7 %) – тахикардия, у 33 (55 %) – кашель. Боль в грудной клетке наблюдалась в 21 (35%) случае, лихорадка – в 13 (21,7 %), кровохарканье – в 8 (13,3 %) (таблица 6, рисунок 2).

Таблица 6 – Частота выявления основных клинических симптомов при острой тромбоэмболии легочных артерий

Симптомы	Количество пациентов	
	n	%
Одышка	60	100,0
Тахикардия	55	91,7
Кашель	33	55,0
Боль в грудной клетке	21	35,0
Лихорадка	13	21,7
Кровохарканье	8	13,3

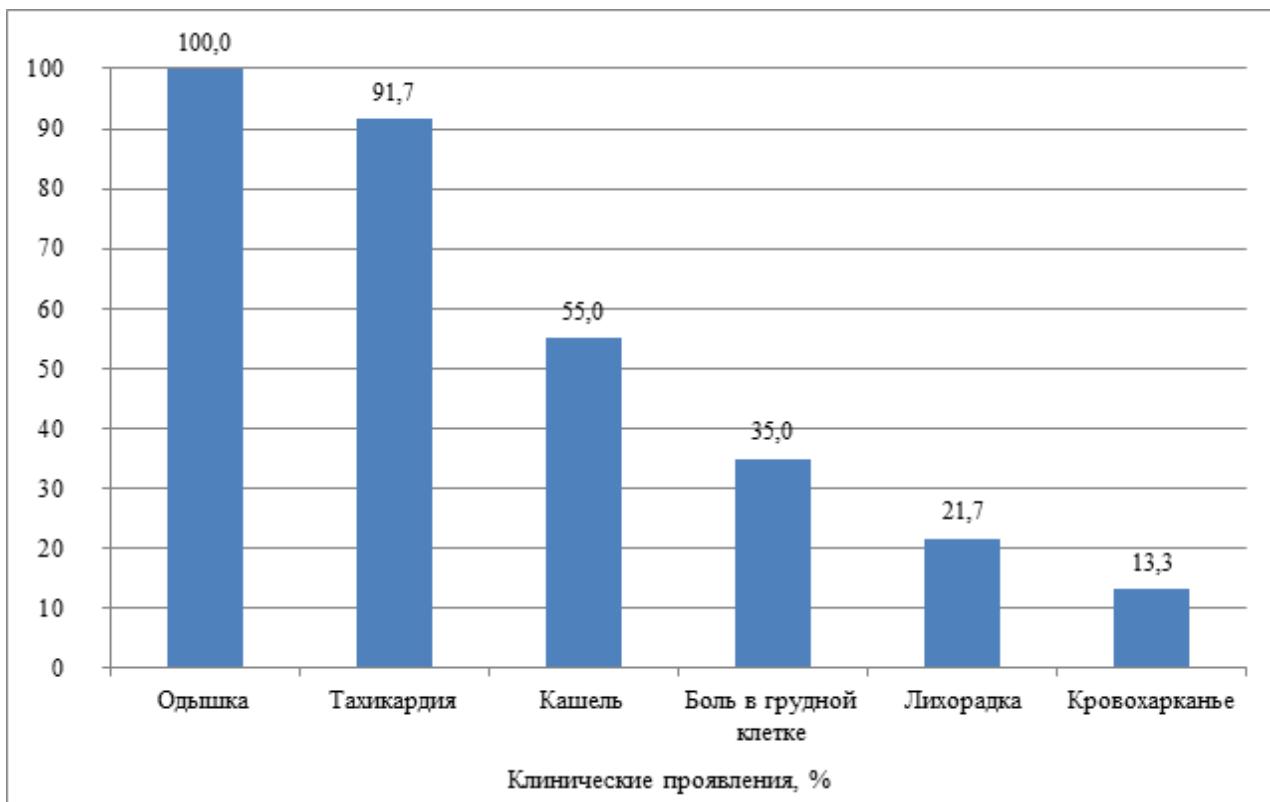


Рисунок 2 – Основные клинические проявления тромбоэмболии легочных артерий

По данным ангиопульмонографии с тензиометрией малого круга кровообращения, у основной части (43 (71,6 %) больных) была тяжелая степень поражения артериального русла легких (Индекс Миллера 22–26 баллов), крайне тяжелую степень поражения имели 17 (28,3 %) больных (рисунок 3).

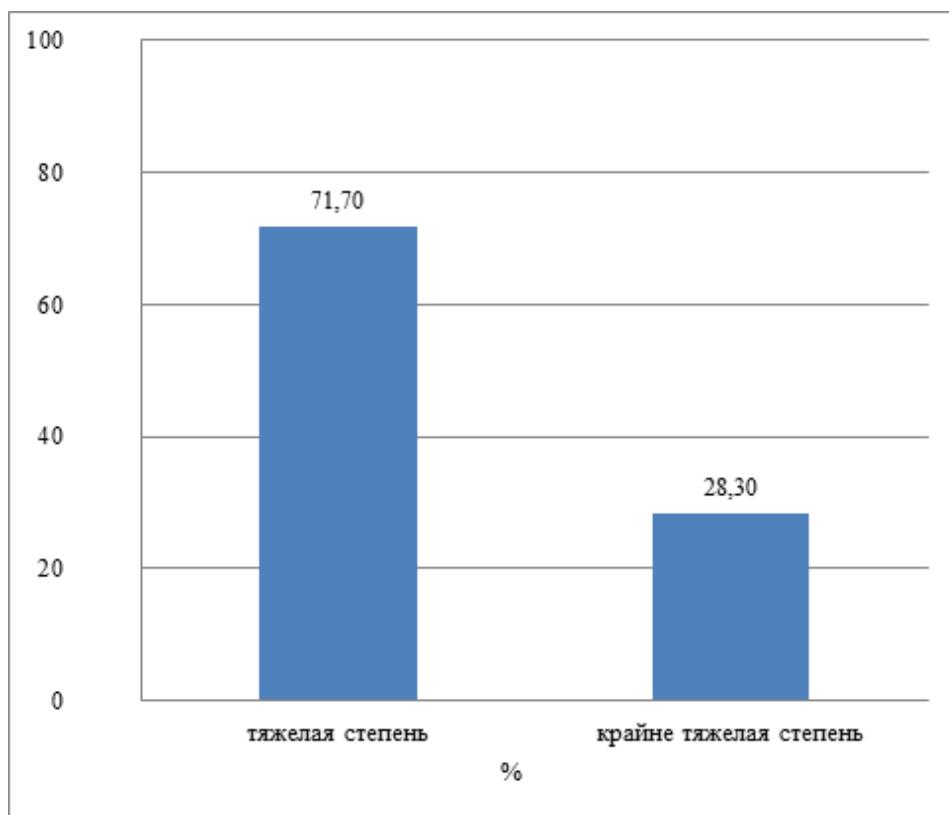


Рисунок 3 – Распределение больных острой тромбоэмболией легочных артерий по степени поражения тромбоэмболами артериального русла легких

По результатам ангиографического исследования легочных артерий, при поступлении индекс Миллера составил  $25,4 \pm 3,3$  балла. По данным тензиометрии малого круга кровообращения, среднее прямое систолическое давление в ЛА составило  $50,9 \pm 9,2$  мм рт. ст., а среднее давление –  $35,3 \pm 8,1$  мм рт. ст. Систолическое давление в правом предсердии составило  $15 \pm 4,2$  мм рт. ст., в ПЖ –  $40,2 \pm 12,2$  мм рт. ст.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования выделены две группы больных: 1-я и 2-я в зависимости от выбора метода лечения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти. Были изучены клиническая безопасность и эффективность, выживаемость и особенности течения и исход заболевания в отдаленные сроки наблюдения.

## Гипотеза и дизайн исследования

Для оценки безопасности и клинической эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом была сформулирована гипотеза исследования и для ее проверки разработан следующий дизайн исследования.

**Гипотеза:** Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом по безопасности не увеличивает риск нежелательных явлений, а по клинической эффективности превосходит стандартную антикоагулянтную терапию гепарином у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

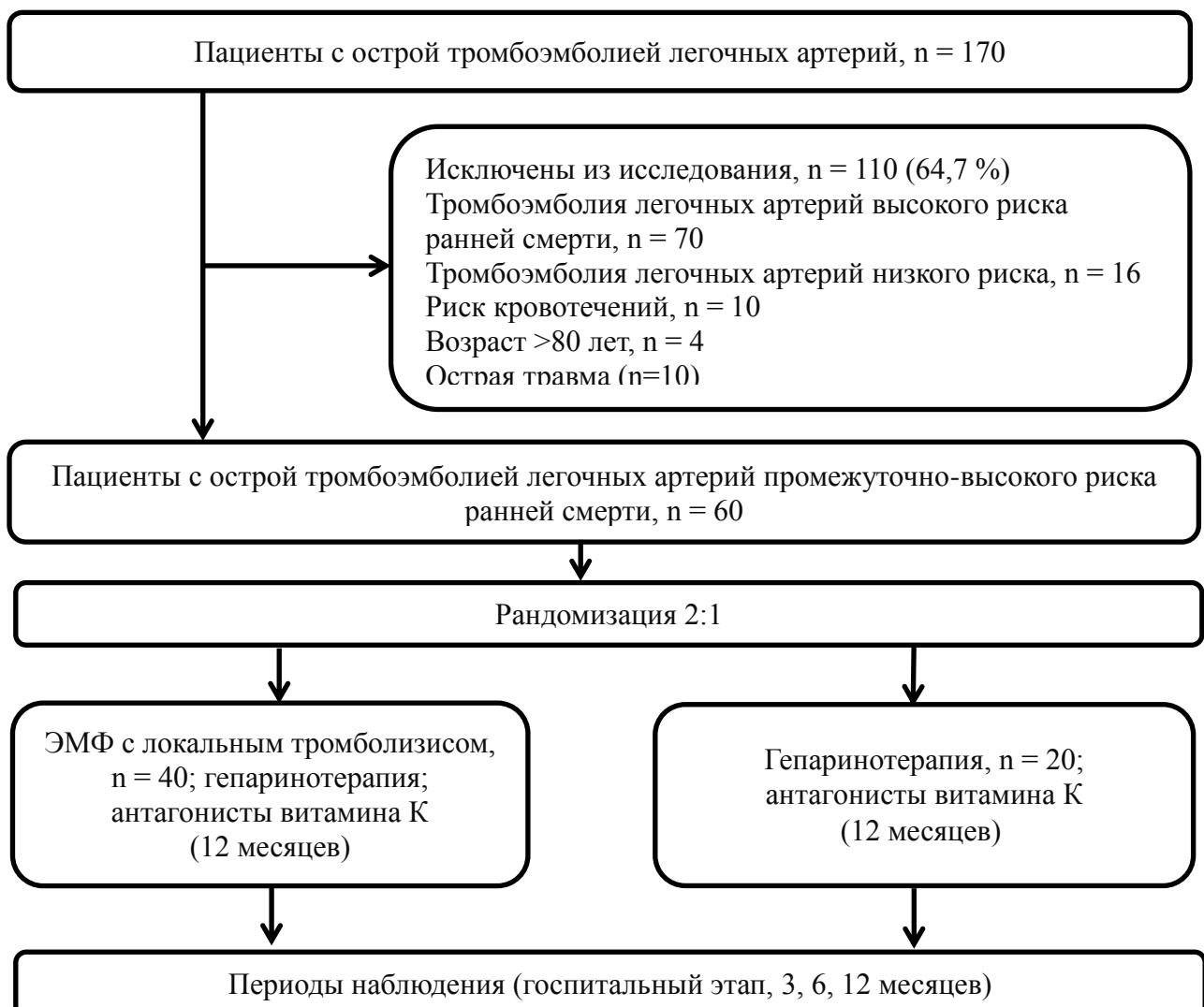


Рисунок 4 – Дизайн исследования

Результаты лечения оценивали по первичной конечной точке:

Безопасность: частота клинически значимых кровотечений, перфорации структур сердца, гемодинамической декомпенсации, 30-дневной летальности (комбинированная конечная точка).

Эффективность: частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА, формирования ХТЛГ (комбинированная конечная точка).

Вторичные конечные точки: отдаленная летальность, ФК NYHA, качество жизни (SF-36), эхокардиографические маркеры дисфункции правого желудочка.

Диагноз острой ТЭЛА устанавливался в том случае, если после первого эпизода тромбоэмболии прошло не более 1 месяца.

Критерии включения в исследование: пациенты с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти с эхокardiографическими признаками дисфункции ПЖ и положительными сердечными биомаркерами (тропонин I, BNP). Критерии исключения: возраст менее 18 лет или более 80 лет; продолжительность симптомов ТЭЛА более 14 дней; значительный риск кровотечения; введение тромболитических препаратов в течение предыдущих 4 дней; активное кровотечение; геморрагический диатез; нарушение свертывающей системы; тромбоцитопения (тромбоциты менее  $100*10^9/\text{л}$ ); использование antagonистов витамина К при международном нормализированном отношении более 2,5; в анамнезе внутричерепное кровотечение или травма; артериовенозная мальформация или аневризма; внутричерепное новообразование; желудочно-кишечное кровотечение менее 3 месяцев; любая инвазивная процедура менее 10 дней; аллергия на контрастное вещество и гепарин; право-левый шунт; тромб в правых отделах сердца; гемодинамическая декомпенсация, определяющаяся как потребность в сердечно-легочной реанимации, или систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст., или падение артериальное давление на 40 мм рт. ст. более чем на 15 минут с признаками гипоперфузии органов, или необходимость

введения катехоламинов для поддержания адекватной перфузии органов; беременность, период лактации, послеродовый период менее 30 дней; ожидаемая продолжительность жизни менее 90 дней; участие в другом исследовании; невозможность участия в исследовании.

При подозрении на острую ТЭЛА больным выполняли зондирование правых отделов сердца и легочного ствола с тензиометрией малого круга кровообращения. Затем осуществляли ангиопульмонографию с введением контрастных препаратов («Визипак», «Оптирей») в легочный ствол. Для решения поставленных задач выделены 2 группы больных. После ангиопульмонографии больным 1-й группы выполнена эндоваскулярная механическая фрагментация тромбоэмболов в правой и левой легочных артериях и в их долевых ветвях катетером Pigtail 5 F с введением 50 мг актилизе (1/2 рекомендуемой дозы). После локального тромболизиса в течение 24 часов продолжали инфузию гепарина со скоростью 1 000 ед./ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Эффективность введения гепарина оценивалась по увеличению АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормы. На 2-е сутки к терапии добавляли низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция или эноксапарин натрия) и при отсутствии противопоказаний назначали варфарин под контролем международного нормализованного отношения [1, 2].

Больным 2-й группы проводили антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином со скоростью 1 000 ед./ч под контролем АЧТВ. Эффективность введения гепарина также оценивалась по увеличению АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормы. На 2-е сутки к терапии добавляли низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция или эноксапарин натрия). В дальнейшем назначали варфарин под контролем международного нормализованного отношения. В соответствии с дизайном исследования мы отобрали 60 больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней

смерти (sPESI не менее 1, эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ и положительные сердечные биомаркеры).

Оценивали безопасность и клиническую эффективность процедуры ЭМФ с локальным тромболизисом в 1/2 рекомендуемой дозы, в связи с этим больные были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2 : 1 (40 и 20 больных, соответственно). В 1-й группе ( $n = 40$ ) больным выполнили ЭМФ с локальным тромболизисом, в качестве тромболитического препарата применяли («Алтеплаза» 50 мг). Во 2-й группе ( $n = 20$ ) пациенты находились на стандартной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином под контролем АЧТВ. Эффективность введения гепарина оценивали по увеличению АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормы. В дальнейшем больным обеих групп назначали антикоагулянт непрямого действия – варфарин под контролем международного нормализованного отношения.

## **2.2. Методы инструментального исследования пациентов**

Исследование сердечно-сосудистой системы проводили с помощью комплексной оценки всех клинико-инструментальных и лабораторных методов, применяемых на современном этапе диагностики острой ТЭЛА. Первичное исследование включало сбор анамнеза (истории болезни), поэтапную динамическую оценку клинического статуса, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей, ангиопульмографию; лабораторные исследования (BNP, тропонин I) выполнялись исходно, на 5-е сутки после лечения. Повторное обследование включало оценку клинического и функционального статуса (тест 6-минутной ходьбы, ФК NYHA, заполнение опросников SF-36), УЗИ вен нижних конечностей, трансторакальную ЭхоКГ; при выявлении среднего давления в ЛА не менее 25 мм рт. ст. выполняли мультиспиральную компьютерную томографию – ангиографию легочных артерий.

Оценку функционального состояния сердца осуществляли с помощью трансторакальной ЭхоКГ исходно, через 5 дней и 12 месяцев после лечения. Анализировали линейные и объемные параметры правых и левых отделов сердца, а также состояние сократительной функции правого и левого желудочков, эхокардиографические маркеры дисфункции ПЖ. Для определения степени дыхательной недостаточности мы использовали модифицированную шкалу Борга.

### **2.2.1 Электрокардиография**

Электрокардиография – неинвазивный метод диагностики. Электрокардиографическое исследование с записью 12 отведений проводили с использованием аппарата «Кардиовит АТ – 10». Электрокардиограмма входит в число необходимых методов исследования при подозрении на острую ТЭЛА, однако следует отметить, что у 30–40 % больных данной патологией изменений на электрокардиографии нет. При анализе записи пленки электрокардиографии оценивали наличие признаков перегрузки правых отделов сердца, нарушения внутрижелудочковой проводимости и нарушений ритма сердца [13].

### **2.2.2 Трансторакальная эхокардиография**

Трансторакальная эхокардиография – это первичный метод диагностики, который выполняли всем больным по стандартной методике. Чувствительность метода составляет 70 %, специфичность достигает 90 % [37, 145, 146, 147, 171]. Первичное исследование больных проводилось в условиях реанимации на ультразвуковых аппаратах Vivid 6, Vivid 7 (GE MS, США) секторным датчиком с диапазоном излучаемых частот 1,5–3,5 МГц.

Исследование включало в себя одномерное и двухмерное сканирование с применением допплерографии в постоянном (Continuous Wave Doppler) и импульсном (Pulsed Wave Doppler) режимах и двухмерное цветовое

допплеровское картирование кровотока (Color Doppler). Применение допплеровских режимов исследования значительно повысило диагностические возможности ЭхоКГ. Допплер-ЭхоКГ – исследование, выполненное в CW-допплеровском режиме, которое дает возможность определить уровень систолического давления в ЛА. Для этого измеряют значение максимальной скорости триkuspidального систолического потока регургитации и затем по уравнению Бернулли определяют систолический градиент давления между правым желудочком и правым предсердием ( $dP = V^2$ ). К полученным значениям предсердно-желудочкового градиента давления необходимо прибавить давление в правом предсердии, которое в норме равно 5 мм рт. ст., в том случае, если размеры камер сердца не дилатированы, нижняя полая вена не дилатирована и спадается на вдохе более чем на 50% или если правые отделы сердца умеренно дилатированы, отсутствует дилатация нижней полой вены, и ее реакция на акт дыхания сохранена, а давление в правом предсердии достигает около 10 мм рт. ст.

Нижняя полая вена при ее дилатации и правых камерах сердца реагирует на вдох, спадаясь менее чем на 50 %, а давление в правом предсердии составляет около 15 мм рт. ст. При значительной дилатации правых камер сердца, отсутствует реакция нижней полой вены на акт дыхания, давление в правом предсердии составляет около 20 мм рт. ст. Полученный результат из исходных данных отражает систолическое давление в легочной артерии.

При выполнении трансторакальной эхокардиографии ствол легочной артерии можно визуализировать при хорошем ультразвуковом окне вплоть до его бифуркации из параптернального доступа по короткой оси сердца. На одномерной эхокардиограмме легочная гипертензия может отображаться в виде среднесистолического прикрытия или зазубренности клапана легочной артерии, а также уменьшения или отсутствия волны А. По мере прогрессирования ЛГ, объемной перегрузки и дилатации правого желудочка развивается

гемодинамически значимая триkuspidальная недостаточность, обуславливающая увеличение правого предсердия. Использование струи триkuspidальной регургитации лежит в основе определения неинвазивного систолического давления в легочной артерии.

Оценивая систолическую функцию ПЖ и ЛЖ, исходили из расчетов конечных систолического и диастолического объемов, полученных из четырехкамерной позиции по методу Simpson.

Для оценки ЭхоКГ-данных использовались параметры, которые отражали характер анатомических изменений и степень нарушения внутрисердечной гемодинамики. Из них особое внимание акцентировали на анатомических и функциональных параметрах правых отделов сердца: функции правого желудочка (дилатация, гипокинез, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, фракционное изменение площади, систолическая экскурсия плоскости триkuspidального кольца).

Систолическая экскурсия плоскости триkuspidального кольца в М-режиме – это метод, позволяющий рассчитать амплитуду систолического движения триkuspidального кольца. Его расчетная величина высоко коррелирует с фракцией выброса ПЖ, фракционным изменением площади (ФИП) ПЖ и является одним из важных прогностических маркеров ЛГ [66]. Толщину свободной стенки ПЖ измеряли в субкостальной позиции по длинной оси ЛЖ на уровне хорд, на пике R электрокардиографии. В норме должна составлять менее 6 мм. Гипертрофия стенки ПЖ более 6 мм свидетельствует о его хронической перегрузке давлением (легочной гипертензии). Этот показатель коррелирует с максимальным систолическим давлением в ПЖ. Кроме этого, выполнение данного исследования может быть полезным в дифференциальной диагностике причин шока – инфаркта миокарда, острой клапанной патологии, тампонады сердца, расслоения аорты.

Исследование проводили исходно, в ранний послеоперационный период и в отдаленные сроки наблюдения.

### 2.2.3 Ультразвуковое дуплексное сканирование

Ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным допплеровским картированием является неинвазивным методом выбора диагностики заболеваний магистральных вен. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей в значительной степени может заменить венографию в диагностике тромбоза глубоких вен [98, 159]. В 90 % случаев источником острой ТЭЛА является тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Средняя чувствительность ультразвукового метода в диагностике тромбоза глубоких вен составляет 90 %, а специфичность 95 % [159].

Данный метод позволяет оценить состояние стенок и просвета вен, наличие в них тромботических масс, характер тромба, его дистальную и проксимальную границы, проходимость глубоких и перфорантных вен. Единственным надежным ультразвуковым признаком тромбоза вен является неполная их сжимаемость при выполнении компрессионных проб.

Исследование проводили на аппаратах SONOS 5500, VOLUSON 730 Expert. Для обследования использовали линейные датчики в диапазоне 5–10 МГц, в ряде случаев возникала необходимость применения ультразвуковых датчиков с рабочей частотой 3,5 МГц (тучные пациенты) и 12 МГц (исследование подкожных вен).

Исследовали вены нижних конечностей по проекционным линиям в горизонтальном положении пациента. Стенки и сосудистый просвет оценивали в В-режиме, характер и скорость кровотока – импульсной допплерографией с цветным допплеровским картированием.

Для обследования сосудов забрюшинного пространства использовали датчики с рабочей частотой 3,5–5 МГц.

Исследование нижней полой вены осуществляли в положении пациента на спине и левом боку. Датчик устанавливали ниже мечевидного отростка между реберными дугами правее средней линии живота. Сканирование

осуществляли в поперечной и продольной плоскостях. Просвет нижней полой вены и расположение в ней кава-фильтра оценивали в В-режиме, спектр и скорость кровотока – в режиме импульсной допплерографии с цветным допплеровским картированием.

Для определения источника острой тромбоэмболии легочных артерий всем пациентам при поступлении в клинику выполняли ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей и малого таза.

#### **2.2.4 Контрастная мультиспиральная компьютерная томоангиография**

Контрастная мультиспиральная компьютерная томоангиография – малоинвазивный метод диагностики, позволяющий визуализировать легочные артерии на сегментарном уровне [69, 86, 156, 182].

Мультиспиральная компьютерная томоангиография позволяет не только всесторонне изучить сосуды грудной полости, но и достоверно отличить внутрипросветные тромбы от сдавления и прорастания сосудов опухолевыми массами [19, 130, 160, 166, 177]. На аксиальных срезах отчетливо видны тромбоэмболы в просвете общего легочного ствола, а также в главных, долевых и сегментарных ее ветвях. Они имеют дефект наполнения в просвете сосуда на фоне контрастированной крови. Дефекты могут располагаться пристеноочно, перекрывая часть просвета сосуда, у части больных выявляется полная обтурация просвета сосуда кровяным сгустком. Кроме этого, одновременное сканирование легочной ткани с возможностью визуализации ее изменений, обусловленных инфарктами, дисковидными и дольковыми ателектазами, а также появлением жидкости в плевральных полостях, регионарными изменениями плотности легочной ткани [111, 155].

Мультиспиральная компьютерная томоангиография легочных артерий выполняли на компьютерных томографах Aquilion 64, Aquilion ONE (Toshiba Medical Systems, Япония (модель TSX – 301 A)). Сканирование проводили в спиральном режиме с коллимацией 64\*0,5 мм, шагом спирали 53 мм,

напряжением на трубке 120 кВ, регуляцию силы тока осуществляли сканирующей системой автоматически. Толщина конструируемого среза составляла 1 мм с интервалом реконструкции 0,8 мм.

Больным внутривенно вводили 65–80 мл контрастного препарата «Омнипак» или «Визипак» (Nicomed, GE Medical Systems) со скоростью 3,5–5,5 мл/с через периферический внутривенный катетер 18–20 G, установленный в кубитальную вену.

Анализировали аксиальные изображения на рабочих станциях Vitrea Vital, General Electric Advantage Workstation 4.4. Производили сагиттальные фронтальные и косые реформации из аксиальных изображений. Выполняли описание локализации дефектов наполнения (долевые сегментарные ветви, главные легочные артерии, ствол легочных артерий), их протяженности, степени перекрытия просвета легочных артерий тромбоэмболами.

Измеряли диаметр легочных артерий, легочного ствола, артериобронхиальное соотношение. Диаметр ствола легочных артерий более 29 мм свидетельствовал об их дилатации. В легочной ткани анализировали наличие инфильтративных, очаговых изменений, участков снижения васкуляризации, инфаркт-пневмоний, а также выпота в плевральной полости на стороне поражения. Жидкость в плевральной полости имела геморрагический характер, что устанавливалось после плевральной пункции. При исследовании в динамике с целью оценки эффективности оперативного лечения (временной интервал составлял 7–10 дней) анализировали отсутствие ранее определявшихся дефектов наполнения и изменений в легочной ткани.

## 2.2.5 Легочная артериография (ангиопульмография)

Легочная артериография (ангиопульмография) является инвазивным методом исследования, которая позволяет достоверно определить характер и объем тромбоэмболического поражения артериального русла легких, оценить тяжесть гемодинамических расстройств. В настоящее время

рентгеноконтрастное исследование является «золотым стандартом» в топической диагностике легочной эмболии.

Метод обладает высокой чувствительностью (98 %) и специфичностью (98 %), однако он сопряжен с определенным риском [158]. Риск развития смертельных и несмертельных осложнений не так высок и составляет 0,1 % и 1,5 %, соответственно.

Всем больным ангиопульмографию проводили в рентгеноперационной на ангиографической установке Toshiba Medical Systems Infinix VS-I. Исследование выполнялось под местной анестезией (20 мл 0,5% раствора новокаина). После пункции подключичной или внутренней яремной вены иглу на проводнике заменяли катетером Pig tail 5 F. Его вводили через плечеголовную и верхнюю полую вены, правое предсердие и правый желудочек в ствол легочной артерии. После установки катетера в легочную артерию приступали к методике исследования. Первоначально ангиографическое исследование начиналось с регистрации кривых давления в легочном стволе и правых отделах сердца.

Гемодинамическим критерием, характеризующим инотропную функцию миокарда правого желудочка, считают величину конечного диастолического давления, в норме не превышающего 7 мм рт. ст. Уровень этого показателя, превышающий 20 мм рт. ст., является крайне опасным и свидетельствует о декомпенсации острого легочного сердца [16].

В дальнейшем во время задержки пациентом дыхания на глубине вдоха с помощью автоматического шприца вводилось около 40 мл водорастворимого контрастного препарата («Оптирей 320», «Ультравист 370», «Визипак 320») со скоростью 15 мл/с.

Введение контрастного вещества непосредственно в легочный ствол обеспечивало селективность исследования с возможностью тутого контрастирования всей системы артериального русла легких. Ангиографическая картина в остром периоде эмболического поражения

характеризовалась характерным симптомом – центральным дефектом наполнения, который представляет собой прямое изображение тромбоэмбola. Второй характерный ангиографический признак, указывающий на тромбоэмбolicкий характер нарушения легочного кровотока, – «ампутация» сосуда, дистальнее которого определяется аваскулярная зона [16].

Со временем в более поздние сроки с момента эмболии на ангиопульмонограмме выявляются пристеночные дефекты наполнения, возникающие в результате фиксации тромбоэмболов к сосудистой стенке. С помощью ангиопульмонографии можно оценить локализацию и распространенность тромбоэмбolicкой окклюзии легочных артерий. Соавторы предложили в 1972 г. использовать ангиопульмонографический индекс, который учитывает локализацию тромбоэмболов и интенсивность контрастирования артериального русла легких [144].

Правая и левая легочные артерии имеют, соответственно, 9 и 7 больших сегментарных ветвей. Наличие дефекта наполнения в сегментарной артерии оценивается одним баллом, а в долевых и главных – суммой сегментарных ветвей, расположенных дистальнее тромбоэмбola.

При эмболизации мелких ветвей легочных артерий, не приводящих к гемодинамическим расстройствам малого круга кровообращения, индекс Миллера составляет не более 16 баллов. При эмболии крупных артерий он составляет 17 баллов и более. Больные острой ТЭЛА, которые имеют поражение легочного ствола и главных легочных артерий с индексом Миллера не менее 27 баллов, нуждаются в безотлагательном устраниении обструкции легочных артерий [16], в то время как неизмененная ангиопульмонограмма позволяла полностью исключить тромбоэмболию легочных артерий.

### **2.2.6. Лабораторные исследования (сердечные биомаркеры)**

Лабораторные исследования включали забор плазмы крови на сердечные биомаркеры: маркеры повреждения миокарда (тропонин) и сердечной недостаточности (BNP).

Определение основных тестов: концентрацию мозгового натрийуретического пептида и тропонина I определяли с использованием коммерческих тест-систем «Мозговой натрийуретический пептид BNP» и «Тропонин I» для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Architect i2000SR (Abbott Laboratories, США). Забор крови с целью количественного определения уровня сердечных биомаркеров осуществлялся исходно при поступлении пациентов в клинику, на 5-е сутки после лечения.

### **2.3. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом**

Под местной анестезией выполняли пункцию и катетеризацию правой подключичной вены. Затем проводили зондирование правых отделов сердца и легочного ствола с измерением систолического и среднего давления в легочных артериях. Далее выполняли ангиопульмонографию путем введения рентгеноконтрастных препаратов («Омнипак», «Визипак») в легочный ствол в объеме 40 мл, со скоростью 20 мл/с.

После определения объема выключения сосудов малого круга кровообращения больным 1-й группы осуществляли локальное введение тромболитического препарата («Алтеплаза») в тромбоэмболы. При использовании алтеплазы содержимое одного флакона (50 мг) разводилось в 40 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. После чего через катетер Schmitz – Rode вводили приготовленный раствор путем коротких толчкообразных движений поршнем шприца в объеме 5 мл каждый. Одновременно выполняли вращательное и поступательное перемещение кончика ангиографического

катетера в дистальном и проксимальном направлении по окклюзированным тромбоэмболам.

Между дробными введениями препарата делали паузу 2 минуты. Длительность процедуры составляла около 15–20 минут. Для как можно меньшего риска геморрагических осложнений вместе с тромболитическими препаратами нефракционированный гепарин не вводили.

После локального тромболизиса в течение 24 часов продолжали инфузию нефракционированного гепарина со скоростью 1 000 ед./ч под контролем АЧТВ. Эффективность введения гепарина оценивалась по увеличению АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормы.

На 2-е сутки к терапии добавляли низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе (надропарин кальция или эноксапарин натрия). При отсутствии противопоказаний назначали антикоагулянт непрямого действия (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения, применение которого рекомендовали продолжить в течение 12 месяцев, а при установке постоянного кава-фильтра – пожизненно с целью профилактики венозного тромбоза.

Больным 2-й группы после ангиопульмографии и определения объема выключения сосудов малого круга кровообращения в течение 24 часов назначали инфузию нефракционированного гепарина со скоростью 1 000 ед./ч под контролем АЧТВ. Эффективную дозу введенного внутривенно гепарина оценивали по увеличению АЧТВ в 1,5-2 раза выше нормы. В дальнейшем назначали антикоагулянт непрямого действия (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения, применение которого рекомендовали продолжить в течение 12 месяцев, а при установке постоянного кава-фильтра – пожизненно с целью профилактики венозного тромбоза.

Больным 1-й группы был имплантирован кава-фильтр в 15 (37,5 %) случаях, больным 2-й группы в – 7 (35%).

## **2.4. Критерии оценки клинической безопасности и эффективности при эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом**

Первичная конечная точка исследования:

Безопасность: частота клинически значимых кровотечений, перфорации структур сердца, гемодинамической декомпенсации, 30-дневной летальности (комбинированная конечная точка).

Эффективность: частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА, формирования хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии (комбинированная конечная точка).

Вторичные конечные точки исследования: отдаленная летальность, оценка ФК NYHA (тест 6-минутной ходьбы), качество жизни (опросник SF-36), предикторы нежелательных явлений, динамика ЭхоКГ-маркеров дисфункции правого желудочка.

Всех больных методом рандомизации разделили на 2 группы в соотношении 2 : 1. В первой группе больным выполняли эндоваскулярную механическую фрагментацию с локальным тромболизисом ( $n = 40$ ), во второй группе – стандартную антикоагулянтную терапию гепарином ( $n = 20$ ).

Оценку безопасности лечения проводили по следующим критериям: госпитальная летальность (30 дней), клинически значимые кровотечения, декомпенсация гемодинамики, перфорация структур сердца.

Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам: рецидив ТГВ/ТЭЛА, формирование хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии, отдаленная летальность, оценка ФК NYHA (тест 6-минутной ходьбы), качество жизни (по данным опросника SF-36), купирование дисфункции правого желудочка.

Определяли клинически значимые кровотечения по следующим критериям: падение уровня гемоглобина более 20 г/л, переливание двух и более

доз эритроцитарной массы, кровоизлияние любой локализации с симптомами сдавления.

Рецидив венозной тромбоэмболии должен быть объективно подтвержден с помощью визуализированных тестов (КТ-ангиография, ЭхоКГ, УЗИ вен нижних конечностей).

Для определения толерантности к физическим нагрузкам при хронической сердечной недостаточности выполнен тест 6-минутной ходьбы: измеряли расстояние в метрах, которое сможет пройти пациент за 6 минут в максимально возможном для него темпе. У больных хронической сердечной недостаточностью результаты 6-минутной ходьбы коррелируют с ФК NYHA сердечной недостаточности.

При стандартной антикоагулянтной терапии гепарином учитывали возможную гемодинамическую декомпенсацию (сердечно-легочная реанимация, искусственная вентиляция легких, необходимость введения катехоламинов, падение системной гемодинамики менее 90 мм рт. ст.), требующую эскалации лечения.

## **2.5. Статистическая обработка результатов и выбор критериев достоверности**

Статистическую обработку результатов исследования проводили с учетом международных требований. Электронная база данных пациентов, включенных в исследование, составлена в формате Microsoft Excel® 2003.

Для обработки данных использовали пакеты программ MS Office 2007 (Excel 2007), Statistica 6, Stata 13. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли W-критерий Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение, ненормально распределенные данные представлены в виде медианы с 95 % доверительным интервалом. Статистическую значимость различия между группами по количественным данным определяли с помощью

U-критерия Манна – Уитни, а по качественным признакам – с помощью точного двустороннего теста Фишера.

Для внутригруппового анализа зависимых количественных данных использовался критерий Уилкоксона, а для внутригруппового анализа качественных признаков – критерий МакНемара.

Анализ вероятности наступления исхода в изучаемый период времени проводили методом множительных оценок Каплана – Майера и с помощью логрангового теста. Статистически значимые предикторы наступления того или иного события выявлялись методами логистической регрессии. Уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами принимали при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. Результаты собственного исследования.**

#### **Оценка клинической безопасности и эффективности эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином у больных острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска ранней смерти**

##### **3.1. Клиническая оценка безопасности и эффективности применения метода эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом**

В соответствии с дизайном исследования мы отобрали 60 больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти, соответствующих критериям включения и исключения (sPESI не менее 1 и положительные сердечные биомаркеры). Больные рандомизированы на 2 группы в соотношении 2 : 1 (40 и 20 больных, соответственно).

Больным 1-й группы ( $n = 40$ ) выполнили ЭМФ с локальным тромболизисом, в качестве тромболитического препарата применяли алтеплазу 50 мг, пациенты 2-й группы ( $n = 20$ ) находились на стандартной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином под контролем АЧТВ. Эффективность введения гепарина оценивали по увеличению АЧТВ в 1,5-2 раза выше нормы. В дальнейшем больным обеих групп назначали антикоагулянт непрямого действия (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне 2,5–3,0.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинике заболевания, временному интервалу с момента возникновения первых клинических симптомов до госпитализации в клинику, выраженности легочной гипертензии, сопутствующей патологии, а также объему поражения тромбоэмболами артериального русла легких и т. д. В зависимости от выбранного метода лечения больные распределились следующим образом (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от метода лечения

Параметр	Первая группа	Вторая группа	p
Пол, мужской / женский, n (%)	19 (47,5) / 21 (52,5)	9 (45) / 11 (55)	1,0
Средний возраст, лет	$57,4 \pm 13,0$	$56,8 \pm 14,4$	0,83
Период с момента эпизода тромбоэмболии легочных артерий, дней	$7,5 \pm 4,1$	$7,5 \pm 3,6$	0,29
Индекс Миллера, баллы	$25,6 \pm 3,5$	$24,8 \pm 2,8$	0,34
Сатурация, %	$87,48 \pm 1,5$	$87,35 \pm 1,74$	0,97
Частота дыхательных движений	$24,6 \pm 2,2$	$23,9 \pm 1,1$	0,4
Частота сердечных сокращений	$95,2 \pm 10,2$	$93,3 \pm 11,4$	0,5
Расчетное систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	$50,1 \pm 8,6$	$52,6 \pm 10,2$	0,6
Расчетное среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	$35,5 \pm 8,8$	$35 \pm 6,2$	0,7
Онкология, n (%)	6 (15)	3 (15)	1
Венозный тромбоз, n (%)	37 (92,5)	19 (95)	1

Примечание – Сравнительный анализ проводили с применением U-критерия Манна – Уитни, критерия Фишера, Т-критерия Стьюдента.

### 3.1.1 Анализ непосредственных результатов лечения в выделенных группах

Анализ непосредственных результатов двух методов лечения продемонстрировал положительную клиническую динамику больных обеих групп, однако в 1-й группе эти показатели были достоверно лучше. Так, регресс клинических проявлений острой ТЭЛА наблюдали в раннем послеоперационном периоде у 60 (100 %) больных. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика показателей (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений) до и после лечения

Параметр	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Частота дыхательных движений	$24,6 \pm 2,2$	$16,8 \pm 0,6^*$	$23,9 \pm 1,1$	$17,6 \pm 1,2^*$
Частота сердечных сокращений	$95,2 \pm 10,2$	$70,7 \pm 4,8^*$	$93,3 \pm 11,4$	$73,2 \pm 5,2^*$

Примечание – \* Уровень статистической значимости  $p <0,05$ ; критерий

Уилкоксона.

Отмечали статистически значимое снижение средних значений частоты дыхания у больных обеих групп ( $p <0,05$ ;  $p = 0,0001$ ). Такие симптомы, как кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка в покое, были купированы у всех больных к моменту выписки из клиники. Установлено статистически значимое снижение средних значений частоты сердечных сокращений у больных обеих групп ( $p <0,05$ ;  $p = 0,0001$ ).

Изменения линейных и объемных показателей правых и левых отделов сердца, а также внутрисердечной гемодинамики (ЭхоКГ) в раннем послеоперационном периоде в зависимости от метода лечения представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика эхокардиографических показателей (до и после лечения)

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правое предсердие, см	4,4 ± 0,5	3,7 ± 0,5*	4,6 ± 0,4	4,2 ± 0,2
Конечный диастолический размер правого желудочка, см	3,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2*	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,3
Фракция выброса правого желудочка, %	46,8 ± 9,1	54,1 ± 4,3*	46,6 ± 6,4	48,0 ± 5,3
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	30,6 ± 7,9	38,0 ± 3,6*	30,7 ± 6,4	33,3 ± 3,2
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, см	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,4*	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,3
Диаметр ствола легочной артерии, см	3,2 ± 0,4	2,7 ± 0,3*	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4
Расчетное систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	50,1 ± 8,7	34,4 ± 4,2*	51,1 ± 6,7	42,2 ± 3,7
Расчетное среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	35,5 ± 8,8	21,1 ± 5,6*	33,8 ± 6,3	26 ± 2,4
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,3
Фракция выброса левого желудочка, %	61,4 ± 6,8	63,2 ± 5,9	61,4 ± 7,7	63,3 ± 5,8

Примечание – \*Сравнение внутри группы до и после лечения, уровень статистической значимости  $p < 0,05$ ; критерий Уилкоксона.

Как видно из таблицы 9, исходно, по данным ЭхоКГ, имело место увеличение средних размеров правых отделов сердца, которые достоверно уменьшились в раннем послеоперационном периоде у больных 1-й группы. В этой же группе установлено достоверно значимое снижение средних значений как систолического, так и среднего давления в ЛА, улучшение систолической функции ПЖ: увеличение фракции выброса ПЖ, ФИП ПЖ, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, достоверное уменьшение средних размеров диаметра ствола ЛА. Во 2-й группе достоверного улучшения легочной и внутрисердечной гемодинамики в раннем периоде не выявлено.

Линейные и объемные параметры ЛЖ исходно соответствовали нормальным значениям у больных обеих групп. Систолическая функция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ) исходно соответствовала норме и не менялась после лечения у больных в обеих групп.

### **3.1.2. Анализ первичной конечной точки по критериям безопасности**

Критериями безопасности (первичная конечная точка) применения ЭМФ с локальным тромболизисом считали отсутствие клинически значимых кровотечений, перфорации структур сердца, 30-дневной летальности, рецидивирующей венозной тромбоэмболии, любых серьезных неблагоприятных событий.

Клинически значимые кровотечения определялись по следующим критериям: падение уровня гемоглобина более 20 г/л, переливание двух и более доз эритроцитарной массы, кровоизлияния любой локализации с симптомами сдавления.

Рецидив венозной тромбоэмболии должен быть объективно подтвержден с помощью визуализированных тестов (КТ-ангиография, ЭхоКГ, УЗИ вен нижних конечностей).

При стандартной антикоагулянтной терапии гепарином учитывали возможную гемодинамическую декомпенсацию (сердечно-легочная реанимация, искусственная вентиляция легких, необходимость введения катехоламинов, падение системной гемодинамики менее 90 мм рт. ст.), требующую эскалации лечения.

При анализе первичной конечной точки по безопасности ни в одном случае не наблюдалось клинически значимых кровотечений у пациентов обеих групп. Не было зафиксировано случаев перфорации структур сердца, гемодинамической декомпенсации, ранней (30-дневной) летальности.

Сравнительный анализ выживаемости среди больных 1-й и 2-й групп в ранние сроки наблюдения (30 дней) после лечения не обнаружил достоверных

различий. Таким образом, можно заключить, что метод эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом при лечении больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти, является безопасным методом лечения. Данные отображены на рисунке 5.

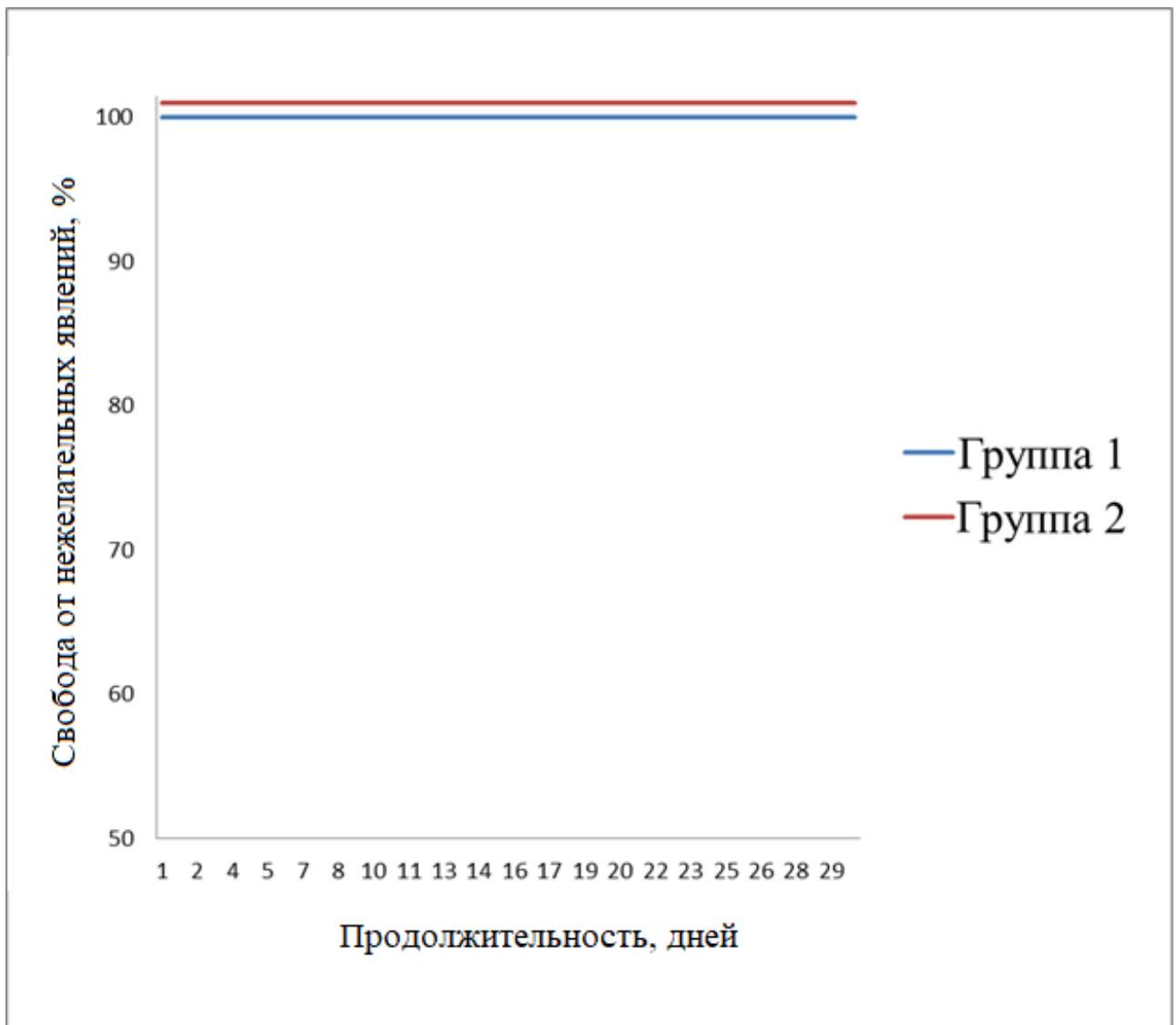


Рисунок 5 – Свобода от клинически значимых кровотечений, перфорации, гемодинамической декомпенсации, 30-дневной летальности

Во время лечения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти в исследуемых группах не было зафиксировано случаев клинически значимых кровотечений; перфорации структур сердца; 30-дневной летальности.

### 3.2 Оценка клинической эффективности

При анализе первичной (комбинированной) конечной точки оценили клиническую эффективность (логранговский тест).

Свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА у больных 1-й группы наблюдалась в 100 % случаях, в то время как во 2-й группе – только в 16 (80 %) случаях ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,003$ ). Данные представлены на рисунке 6.

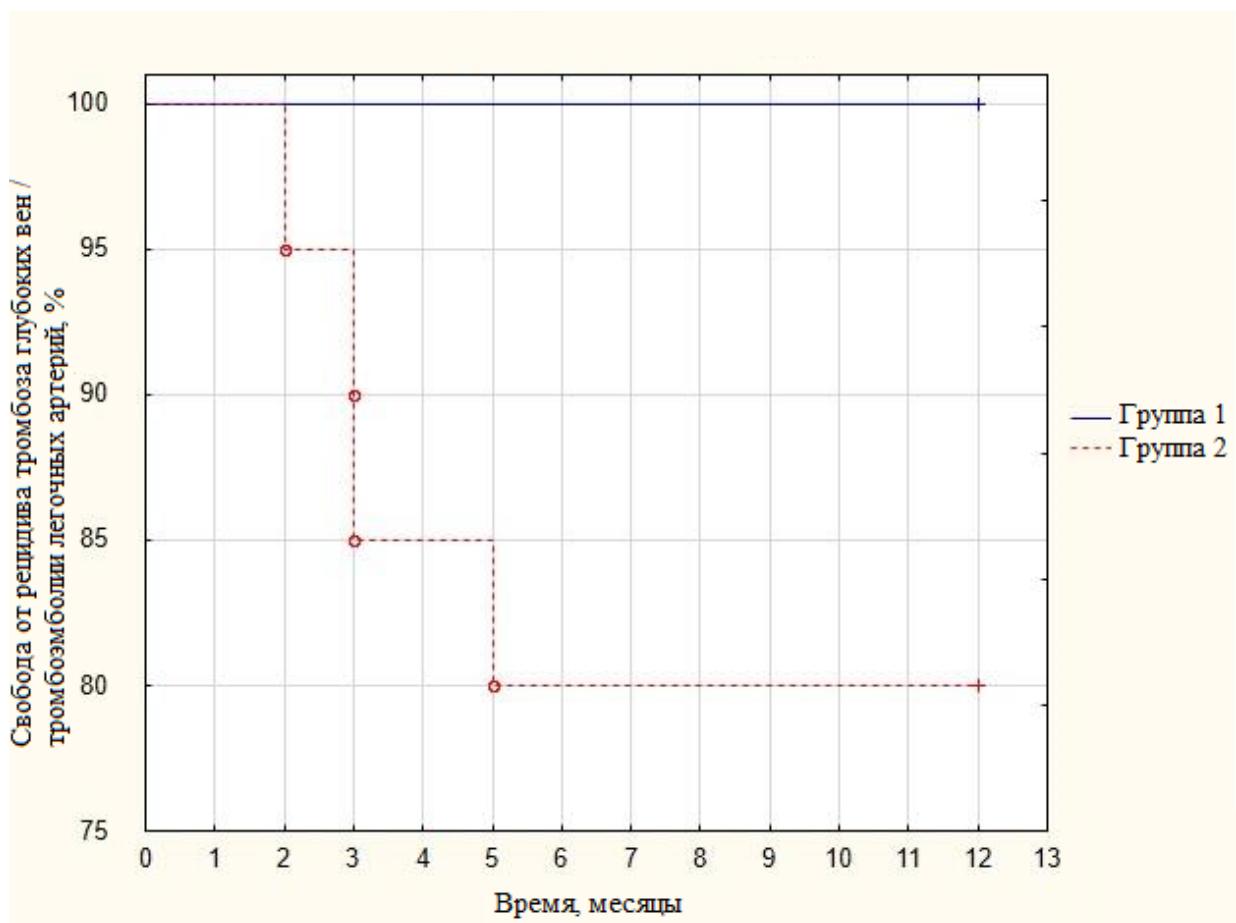


Рисунок 6 – Свобода от рецидива тромбоза глубоких вен / тромбоэмболии легочных артерий. Логранговский критерий;  $p = 0,003$

У больных 1-й группы формирование ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения выявлено в 2 (5 %) случаях, в то время как во 2-й группе в 6 (30%) ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,007$ ). Данные представлены на рисунке 7.

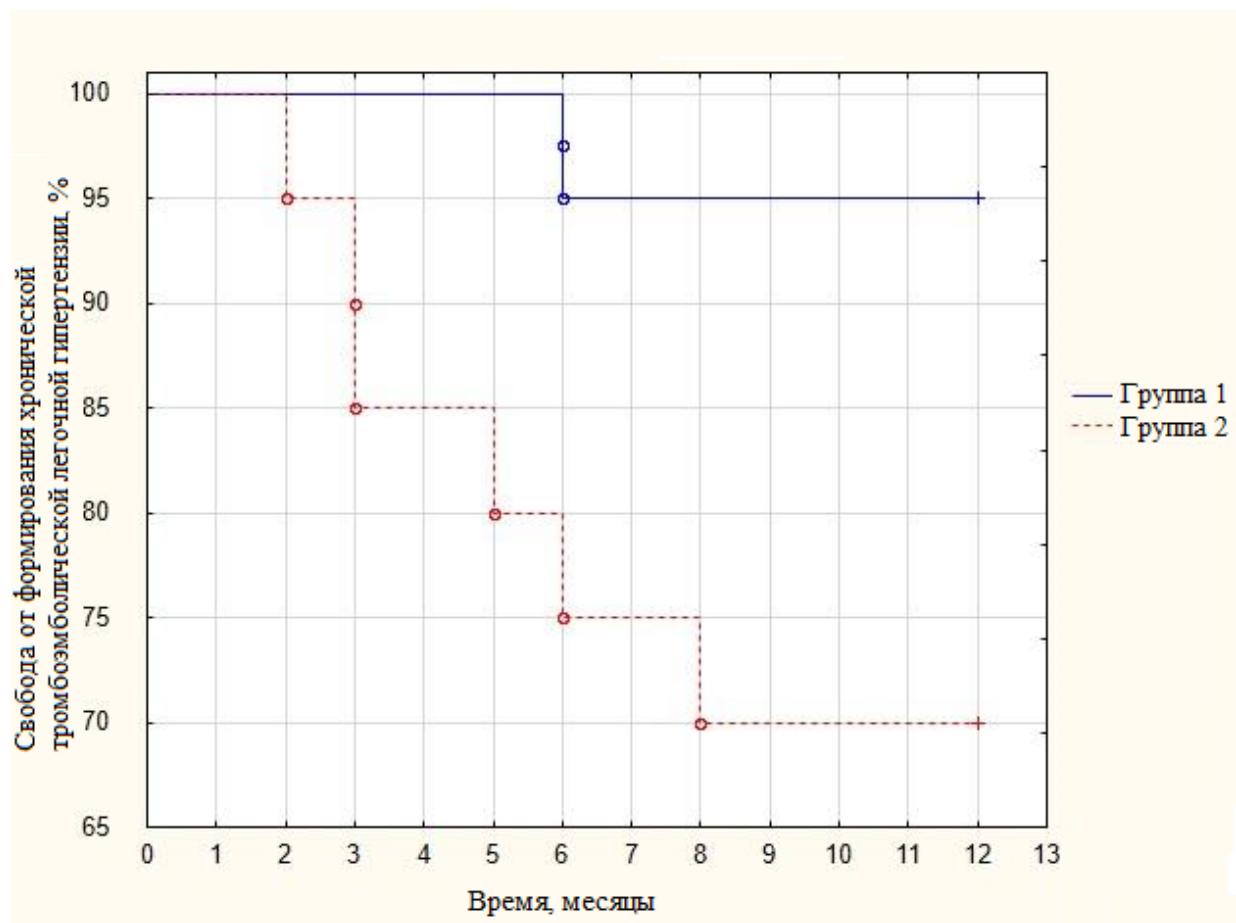


Рисунок 7 – Свобода от формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Логранговый критерий;  $p = 0,007$

Анализ комбинированной первичной конечной точки (по безопасности и эффективности) представлен на рисунке 8.

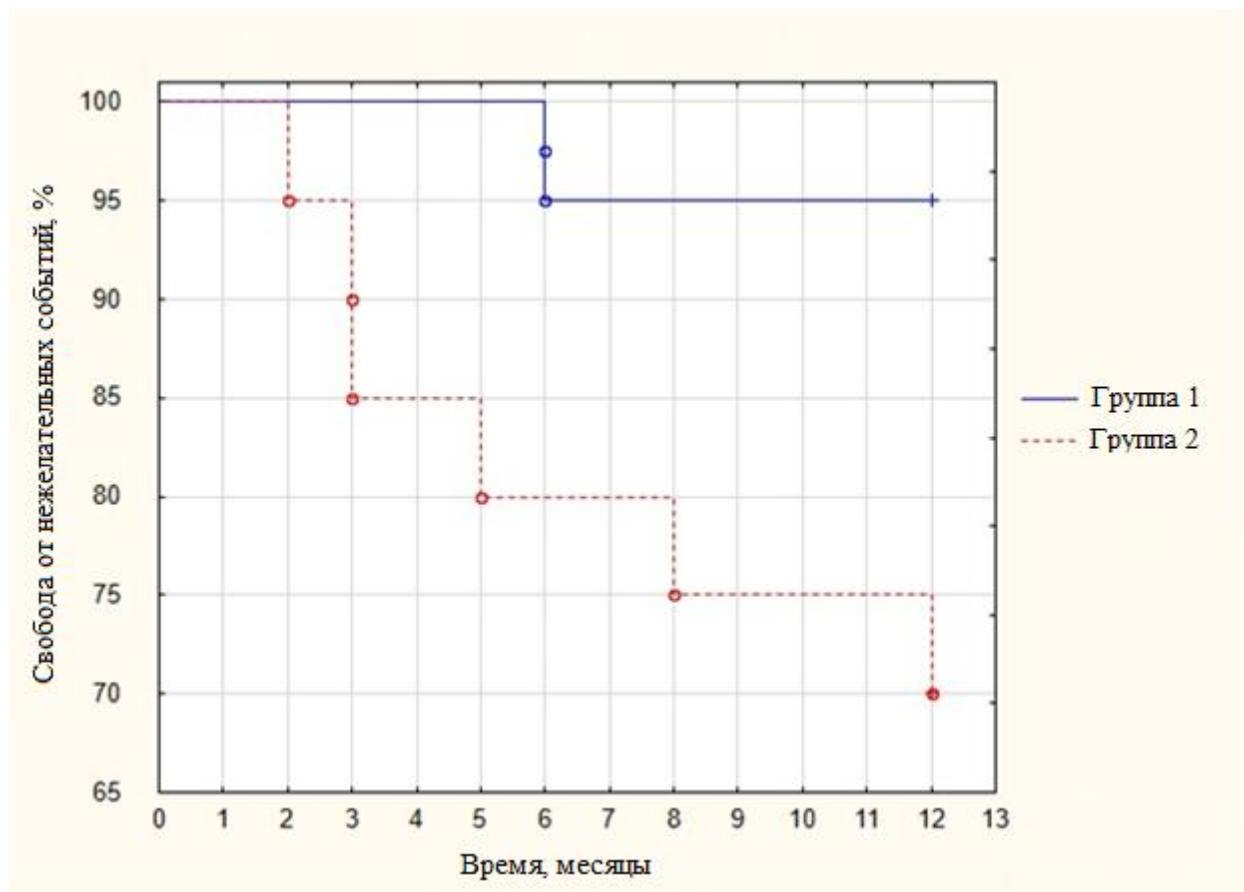


Рисунок 8 – Свобода от нежелательных событий в анализируемых группах.  
Логранговский критерий;  $p=0,0057$

Все возможные зафиксированные нежелательные явления у больных обеих групп представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Нежелательные события у больных острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска ранней смерти

Нежелательные события	Первая группа	Вторая группа	$p$
Клинически значимые кровотечения	0	0	–
30-дневная летальность	0	0	–
Гемодинамическая декомпенсация	0	0	–
Перфорация структур сердца	0	0	–
Рецидив тромбоза глубоких вен / тромбоэмболии легочных артерий	0	4	0,003
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия	2	6	0,007

### 3.3. Анализ вторичных конечных точек

Согласно анализу вторичных конечных точек, отдаленная летальность наблюдалась только у больных 2-й группы и составила 2 (10 %) случая ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,04$ ). Свобода от ФК NYHA в 1-й группе отмечена в 32 (80 %) случаях, во 2-й группе – в 7 (35 %) ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,006$ ). Качество жизни (опросник SF-36): у больных 1-й группы физический компонент состояния здоровья составил  $52,2 \pm 5,2$ , психический компонент состояния здоровья –  $53,5 \pm 4,3$ ; у больных 2-й группы физический компонент состояния здоровья составил  $44,4 \pm 9,0$ , психический компонент состояния здоровья –  $44,4 \pm 10,3$  ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,001$ ). Таким образом, у больных 1-й группы достоверно реже наблюдалась отдаленная летальность, достоверно выше была свобода от ФК NYHA и достоверно лучше были показатели физического и психического компонентов состояния здоровья, согласно опроснику SF-36.

Учитывая важную роль в нарушении систолической функции ПЖ, в формировании риска ранней смерти, оценили эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ в динамике до и после лечения. Анализировали следующие эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ: отношение КДР ПЖ / КДР ЛЖ более 1 – 5 (10,9 %) случаев, систолическое парадоксальное движение МЖП – 17 (28,3 %), дилатация ПЖ (КДР ПЖ более 30 мм) – 19 (31,7 %), гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом МакКоннелла) – 23 (38,3 %), триkusпидальная регургитация более 2,8 м/с – 51 (85%), пиковый градиент триkusпидальной регургитации более 30 мм рт. ст. – 60 (100 %). Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Частота выявления эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка у больных острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска ранней смерти

Эхокардиографические параметры	Количество	
	n	%
Конечный диастолический размер правого желудочка / конечный диастолический размер левого желудочка >1	5	10,9
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	17	28,3
Конечный диастолический размер правого желудочка >30 мм	19	31,7
Гипокинез свободной стенки правого желудочка (симптом МакКоннелла)	23	38,3
Триkuspidальная регургитация >2,8 м/с	51	85,0
Градиент давления в легочной артерии >30 мм рт. ст.	60	100,0

Как видно из таблицы 11 наиболее часто встречающимися признаками дисфункции ПЖ были градиент давления в ЛА более 30 мм рт. ст., триkuspidальная регургитация более 2,8 м/с, а также наличие гипокинеза (акинеза) свободной стенки ПЖ, несколько реже встречались другие признаки нарушения функции правого желудочка.

Представляло интерес проанализировать, какие из вышеуказанных ЭхоКГ-признаков дисфункции ПЖ вносят наибольший вклад в развитие систолической дисфункции ПЖ (ФИП менее 35 %). ПЖ имеет сложную геометрию, конфигурацию и повышенную трабекулярность. Мы провели корреляционный анализ между сниженным фракционным изменением площади ПЖ (ФИП менее 35 %) и расчетной величиной экскурсии триkuspidального кольца (менее 1,6). В результате данного анализа между систолической экскурсией плоскости триkuspidального кольца и систолической функцией ПЖ выявлена высокая корреляционная связь  $R = 0,72$ ;  $p = 0,001$ .

В анализируемой группе больных снижение систолической функции ПЖ (ФИП менее 35 %) при поступлении в клинику наблюдалась у 24 (40 %) пациентов.

В качестве факторов, приводящих к снижению ФИП, рассматривались ранее описанные ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ. Взаимосвязь между маркерами дисфункции ПЖ и нарушением систолической функции, определена с помощью логистической регрессии, результаты которой представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Взаимосвязь эхокардиографических маркеров дисфункции правого желудочка и показателя систолической дисфункции

Предиктор	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)	p
Гипокинез свободной стенки правого желудочка (симптом МакКоннелла)	119,0 [7,61; 803,68]	0,0001
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	15,4 [3,56; 66,59]	0,0001
Триkuspidальная регургитация $>2,8$ м/с	3,5 [0,84; 14,53]	0,059
Конечный диастолический размер правого желудочка $>30$ мм	2,14 [0,69; 6,64]	0,18
Конечный диастолический размер правого желудочка / конечный диастолический размер левого желудочка $>1$	1,00 [0,14; 6,74]	1,00
Градиент давления в легочной артерии $>30$ мм рт. ст.	0,97 [0,19; 3,54]	1,00

### **Предикторы снижения фракционного изменения площади правого желудочка (метод логистической регрессии)**

Методом логистической регрессии выявлено два эхокардиографических маркера дисфункции ПЖ, вносящих наиболее значимый вклад в формирование его систолической дисфункции. Ведущую роль в ее формировании принимает гипокинез (акинез) свободной стенки ПЖ (симптом МакКоннелла) и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки.

Исходно, согласно критериям включения в исследование, все пациенты имели эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ, данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика частоты выявления дисфункции правого желудочка по эхокардиографии

Дисфункция правого желудочка, n (%)	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	40 (100)	6 (15)*	20 (100)	12 (60)

Примечание – \* p <0,05.

Как видно из таблицы 13, исходно у больных 1-й и 2-й групп по данным ЭхоКГ выявлена дисфункция ПЖ в 100 % случаях. Однако после лечения у больных 1-й группы в послеоперационном периоде дисфункция ПЖ сохранялась в 6 (15%), в то время как у больных 2-й группы – в 12 (60 %) случаях (p = 0,007).

Частота восстановления функции ПЖ у больных 1-й группы после ЭМФ с локальным тромболизисом достоверно выше, чем во 2-й группе после стандартной антикоагулянтной терапии гепарином (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика показателя систолической функции правого желудочка (фракционное изменение площади) до и после лечения по эхокардиографии

Нарушение систолической функции правого желудочка (фракционное изменение площади <35 %), n (%)	Первая группа		Вторая группа		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	16 (40)	2 (5)*	8 (40)	5 (25)	

Примечание – \* p <0,05.

Таким образом, можно заключить, что в раннем послеоперационном периоде ЭМФ с локальным тромболизисом способствует улучшению систолической функции правого желудочка.

Для выявления предикторов возникновения нежелательных явлений у пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти мы провели одно- и многофакторный регрессионные анализы. В результате

полученных данных выявлен лишь один статистически значимый предиктор – метод лечения ( $p <0,05$ ,  $p = 0,009$ ; отношение шансов 8,14). Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Предикторы возникновения нежелательных событий у пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска ранней смерти в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев)

Предиктор	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
Ожирение	0,59	[0,12; 2,86]	0,51
Возраст >40 лет	1,27	[0,13; 12,36]	0,83
Онкология	2,14	[0,34; 13,29]	0,42
Гормоны (эстрогены)	0,94	[0,02; 1,39]	0,22
Заболевания вен	1,14	[0,39; 3,47]	0,27
Эпизод рецидива тромбоэмболии легочных артерий	0,69	[0,12; 3,90]	0,66
Инфаркт-пневмония	1,63	[0,29; 6,82]	0,64
Одышка	0,39	[0,03; 2,78]	1,00
Кровохарканье	0,13	[0,01; 1,21]	0,11
Тахикардия	8,51	[1,89; 18,76]	0,22
Слабость	1,14	[0,37; 9,83]	0,27
Кашель	0,79	[0,17; 3,63]	0,76
Боль в грудной клетке	1,23	[0,25; 5,97]	0,79
Пол	0,47	[0,09; 2,27]	0,33
Метод лечения (1-я против 2-й группы)	8,14	[1,41; 46,87]	0,009

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что выбор в пользу стандартной антикоагулянтной терапии гепарином при лечении больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти сопровождается увеличением в 8 раз риска возникновения нежелательных событий (смерть, рецидив ТГВ/ТЭЛА, формирование ХТЛГ) по сравнению с методом эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом.

Своевременное применение ЭМФ с локальным тромболизисом у данной категории больных позволяет снизить летальность, частоту формирования

ХТЛГ, способствует предотвращению рецидивов ТГВ/ТЭЛА, восстановлению функции ПЖ и нормализации давления в ЛА более чем в 95 % случаев, снижению ФК NYHA, повышению выживаемости и качества жизни в отдаленные сроки наблюдения.

## Глава 4. Обсуждение результатов исследования

Цель настоящего исследования – оценка клинической безопасности и эффективности применения эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти, как альтернативы системной тромболитической терапии.

Как известно, тромболитическая терапия достаточно эффективно восстанавливает функцию ПЖ, способствует улучшению клинических симптомов заболевания, повышению выживаемости и предотвращению формирования ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения. Основными сдерживающими моментами в применении системной ТЛТ у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти являются фатальные осложнения: клинически значимые кровотечения и геморрагические инсульты, достигающие 5 % [125].

Клиническая классификация тяжести острой ТЭЛА основана на расчетном риске ранней смерти, определяющейся по госпитальной летальности или смертности в течение 30 дней [28, 34]. Данная стратификация имеет большое значение для выбора стратегии лечения больных данной патологии и основана на оценке их клинического состояния. Больные артериальной гипотензией и кардиогенным шоком имеют высокий риск ранней смерти и должны классифицироваться как группа высокого риска. При подтверждении диагноза острой ТЭЛА пациентам этой группы показана фармакологическая (или в качестве альтернативы интервенционная) реперфузионная терапия. У пациентов со стабильной системной гемодинамикой оценка риска должна начинаться с использования клинического прогностического индекса тяжести легочной эмболии – PESI или его упрощенной версии sPESI – с целью разграничения пациентов на промежуточно-высокий и промежуточно-низкий риск ранней смерти и определения показаний для спасательной реперфузионной терапии.

Дисфункция ПЖ и сердечная недостаточность при острой ТЭЛА являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания, поэтому их ранняя диагностика имеет большое значение в выборе тактики лечения больных острой ТЭЛА. Основная цель применения ТЛТ – максимально быстрое восстановление кровотока по окклюзированному артериальному руслу легких, способствующее нормализации давления в стволе ЛА и правых отделах сердца. При острой ТЭЛА с клиникой шока или гипотензией существует непосредственная угроза жизни, и эти пациенты относятся категории высокого риска ранней смерти, поэтому у пациентов с нестабильной системной гемодинамикой при острой легочной гипертензии обоснована немедленная реперфузионная терапия, даже при отсутствии КТ-признаков ТЭЛА.

Совершенно неоднозначная ситуация складывается при выборе тактики ведения пациентов с легочной гипертензией и стабильной системной гемодинамикой с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ и положительными сердечными биомаркерами [26, 153]. У данной категории пациентов клиническая польза применения тромболизиса остается спорной в связи с риском больших кровотечений, достигающих 20 %, в том числе внутричерепных кровоизлияний – 5 % [142]. С другой стороны, ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ и положительные сердечные биомаркеры при острой ТЭЛА являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания у пациентов со стабильной гемодинамикой и ассоциируются с повышенным риском ранней смерти, достигающим до 15 % [51, 60].

В то же время эхокардиографические маркеры дисфункции ПЖ неоднородны, и их сложно стандартизировать. Считается, что региональная правожелудочковая дисфункция ПЖ (симптом МакКоннелла) может приводить к нарушению его систолической функции [136]. С другой стороны, в клинических условиях симптом МакКоннелла не всегда может рассматриваться как специфический маркер эмболии легочных артерий [67].

Существует множество ЭхоКГ-признаков дисфункции ПЖ, но конкретная роль каждого из них в нарушении его систолической способности не определена. Методом модели логистической регрессии выявлены ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ, играющие ведущую роль в формировании нарушения его систолической функции в острую фазу заболевания: гипокинез (акинез) его свободной стенки (симптом МакКоннелла) и систолическое парадоксальное движение МЖП (отношение шансов 119 [7,61; 803;68],  $p = 0,0001$ ; отношение шансов 15,4 [3,56; 66,59],  $p = 0,0001$ ).

Согласно общепринятым рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению ТЭЛА, ТЛТ абсолютно показана больным с нестабильной системной гемодинамикой и допустимо у больных со стабильной системной гемодинамикой при наличии признаков дисфункции ПЖ и/или повреждения миокарда [99].

В рандомизированном исследовании PEITO при стандартной антикоагулянтной терапии частота летальных исходов или декомпенсации гемодинамики у пациентов группы промежуточно-высокого риска ранней смерти составила 5,6 % в течение 7 дней после рандомизации. В то же время однократное болюсное введение тромболитика позволило снизить частоту этих исходов до 2,6 % [141].

Широкое применение тромболитических препаратов все еще ограничено в связи с высоким риском геморрагических осложнений, достигающих по некоторым данным 13 %, в том числе фатальных 1,8–2,2 % [54, 142]. По данным международного объединенного реестра ТЭЛА сообщается о 3 % случаев развития внутримозговых кровоизлияний [71]. Высокий риск геморрагических инсультов является основным сдерживающим фактором ограниченного использования ТЛТ у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти. У больных в обеих группах не наблюдалось фатальных геморрагических осложнений и клинически значимых

кровотечений, поэтому применение ЭМФ с локальным тромболизисом является безопасным методом лечения данной категории пациентов.

Необходимо отметить, что полная доза ТЛГ не является необходимой для лечения острой массивной ТЭЛА в связи с высоким риском кровотечений. Половина дозы при локальном тромболизисе достаточно эффективна и уменьшает риск фатальных осложнений (внутримозговых кровоизлияний) и значительных кровотечений, требующих активного лечения [176].

Таким образом, использование данного метода в лечении острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти дает возможность не только уменьшить дозу вводимого тромболитического препарата, но и сохранить его безопасность и клиническую эффективность. Применение локального тромболизиса способствует снижению смертности, рецидива ТГВ/ТЭЛА и улучшению качества жизни, согласно опроснику SF-36, по сравнению с результатами, полученными при использовании только антикоагулянтной терапии гепарином [10, 133].

Свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА наблюдалась у 100 % больных 1-й группы, и только у 16 (80%) больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,003$ ). В 1-й группе формирование ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения выявлено в 2 (5 %) случаях, в то время как во 2-й группе – в 6 (30%) ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,007$ ).

При анализе вторичных конечных точек: отдаленная летальность наблюдалась только у больных 2-й группы и составила 2 (10 %) случая ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,04$ ). Свобода от ФК NYHA отмечена у 32 (80%) больных 1-й группы, во 2-й группе – у 7 (35 %) ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,006$ ). Качество жизни (опросник SF-36): в 1-й группе физический компонент состояния здоровья составил  $52,2 \pm 5,2$ , психический компонент состояния здоровья –  $53,5 \pm 4,3$ ; во 2-й группе физический компонент состояния здоровья составил  $44,4 \pm 9,0$ , психический компонент состояния здоровья –  $44,4 \pm 10,3$  ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,001$ ). Таким образом, у больных 1-й группы достоверно реже наблюдалась отдаленная летальность, достоверно выше была свобода от ФК NYHA и достоверно лучше были

показатели физического и психического компонентов, согласно опроснику SF-36.

В результате проведенного одно- и многофакторного регрессионных анализов с целью выявления предикторов возникновения нежелательных явлений у пациентов данной категории больных мы выявили лишь один статистически значимый предиктор – метод лечения ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,009$ ; отношение шансов 8,14 [1,41; 46,87]). Таким образом, у пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти стандартная антикоагулянтная терапия в 8 раз увеличивает риск нежелательных явлений (смерть, рецидив ТГВ/ТЭЛА, формирование ХТЛГ) в сравнении с ЭМФ с локальным тромболизисом.

Таким образом, ЭМФ с локальным тромболизисом является клинически безопасным и эффективным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином. Кроме этого, данный метод способствует нормализации линейных размеров камер сердца, восстановлению систолической функции ПЖ как в раннем, так и в отдаленном периоде наблюдения и предотвращает рецидив ТГВ/ТЭЛА и формирование ХТЛГ более чем у 95 % пациентов в отдаленные сроки наблюдения.

## Заключение

1. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом является безопасным методом лечения больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией. При сравнении этих методов ни в одном случае не наблюдалось клинически значимых кровотечений, специфических осложнений, связанных с катетеризацией правых отделов сердца и легочных артерий, гемодинамической декомпенсации и 30-дневной летальности.

2. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения, чем стандартная антикоагулянтная терапия гепарином по следующим показателям: свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,003$ ); свобода от формирования ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,007$ ).

3. При применении ЭМФ с локальным тромболизисом в отдаленные сроки наблюдения достоверно выше выживаемость ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,04$ ), достоверно ниже ФК NYHA ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,006$ ) и достоверно лучше показатели физического и психического компонентов состояния здоровья ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,001$ ), согласно опроснику SF-36.

4. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом позволяет снизить риск нежелательных явлений в 8 раз в отдаленные сроки наблюдения в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией гепарином.

5. Эндоваскулярная механическая фрагментация с локальным тромболизисом способствует достоверному восстановлению функции ПЖ и улучшению его систолической способности (ФИП более 35%) в раннем послеоперационном периоде в отличие от группы сравнения ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,03$ ).

## **Практические рекомендации**

1. При выборе тактики лечения больных острой ТЭЛА необходимо провести стратификацию риска ранней смерти по существующим критериям с целью выявления больных промежуточно-высокого риска ранней смерти для обоснования применения ЭМФ с локальным тромболизисом.
2. Критериями принадлежности больных к категории промежуточно-высокого риска ранней смерти являются стабильная системная гемодинамика, ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ и положительные сердечные биомаркеры.
3. При острой ТЭЛА необходима ЭхоКГ-оценка линейных и объемных показателей правых и левых отделов сердца, выраженности ЛГ, маркеров дисфункции правого желудочка.
4. Эндоваскулярную механическую фрагментацию с локальным тромболизисом целесообразно применять больным острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти. Данный метод – безопасный и клинически эффективный, предотвращающий рецидив ТГВ/ТЭЛА и снижающий формирование ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения, способствующий улучшению качества жизни, согласно опроснику SF-36.

## Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

КДР – конечный диастолический размер

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ПЖ – правый желудочек

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФИП – фракционное изменение площади

ФК NYHA – функциональный класс по Нью-Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности (англ. New York Heart Association)

ХТЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЭМФ – эндоваскулярная механическая фрагментация

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид (англ. Brain natriuretic peptide)

## Список литературы

1. Бардина, Е. А. Мультиспиральная компьютерная томография как метод выбора в диагностике ТЭЛА и оценке эффективности проводимой терапии / Е. А. Бардина // Медицинская визуализация. – 2009. – № 3. – С. 7-81.
2. Бокарев, И. Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 49 с.
3. Бокарев, И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 511 с.
4. Карпенко, А. А. Динамика маркеров дисфункции правого желудочка и сердечной недостаточности при катетерной фрагментации с тромболизисом у больных с острой массивной ТЭЛА / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, С. П. Мироненко и др. // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 11-16.
5. Карпенко, А. А. Особенности течения флеботромбоза и тромбоэмболии легочных артерий у больных с тромбофилиями / А. А. Карпенко, В. Б. Гервазиев, З. С. Баркаган, Л. П. Цывкина // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 59-64.
6. Карпенко, А. А. Функциональное состояние миокарда правого желудочка у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии до и после тромболитической терапии / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, С. П. Мироненко и др. // Кардиология. – 2014. – № 5. – С. 29-32.
7. Карпенко, А. А. Сократительная функция правого желудочка у больных с острой массивной ТЭЛА и ее изменения после эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом / А. А. Карпенко, Ю. Е. Клеванец, А. Н. Шилова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.

8. Кириенко, А. И. Тромбоэмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика / А. И. Кириенко, А. А. Матюшенко, В. В. Андрияшкин // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 224-228.
9. Кириенко, А. И. Тромбоэмболия легочной артерии / А. И. Кириенко // *Кардиология* / А. И. Кириенко, В. В. Андрияшкин, С. Г. Леонтьев, А. В. Миронов. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Гл. 34. – С.712-722.
10. Клеванец, Ю. Е. Оценка безопасности и клинической эффективности ЭМФ с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти / Ю. Е. Клеванец, А. А. Карпенко, С. П. Мироненко и др. // *Флебология*. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 73-81.
11. Кохан, Е. П. Избранные лекции по ангиологии / Е. П. Кохан, И. К. Заварина. – М.: Наука, 2006. – С. 465-469.
12. Немирова, С. В. Ошибки в диагностике тромбоэмболии легочных артерий у пациентов терапевтического профиля / С. В. Немирова, А. Н. Кузнецов, А. П. Медведев, И. В. Кринина // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 3. – С. 134-138.
13. Орлов, В. Н. Руководство по электрокардиографии / В. Н. Орлов. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 528 с.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений // *Флебология*. – 2010. – Т. 4, № 2. – 37 с.
15. Руксин, В. В. Диагностика и неотложная помощь при ТЭЛА / В. В. Руксин // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 1999. – № 3. – С. 51-55.
16. Савельев, В. С. *Флебология: Руководство для врачей* / В. С. Савельев. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
17. Соболева Л.Г. Тромбоэмболия легочной артерии / Л. Г. Соболева, С. А. Собченко, Г. М. Ласкин. – СПб.: СПбМАПО, 2001. – 29 с.

18. Терещенко, С. Н. Тромбоэмболия легочной артерии / Т. М. Ускач, И. В. Косицына, И. В. Жиров и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 83 с.
19. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика и хирургическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии / Г. Е. Труфанов, Г. Г. Хубалава, В. И. Перец и др. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 170 с.
20. Шилов, А. М. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение / А. М. Шилов, М. В. Мельник, И. Д. Санодзе, И. Л. Сиротина // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 530-534.
21. Щелоков, А. Л. Осложненные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей (патогенез, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А. Л. Щелоков. – М.: Медицина, 2004. – 231 с.
22. Яковлев, В. Б. Венозные тромбоэмбологические осложнения: диагностика, лечение, профилактика / В. Б. Яковлев, М. В. Яковлева // Российские медицинские вести. – 2002. – № 2. – С. 4.
23. Яковлев, В. Б. Тромбоэмболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика / В. Б. Яковлев, М. В. Яковлева // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 34-42.
24. Becattini, C. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model / C. Becattini, G. Agnelli // Eur. Respir. J. 2017 – Vol. 49, № 1.
25. Agterof, M. J. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-pro BNP level / M. J. Agterof, R. E. Schutgens, R. J. Snijder // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 1235-1241.
26. Alviar, C. L. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism: Finding the balance / C. L. Alviar, G. A. Heresi // Cleve Clin. J. Med. – 2016. – Vol. 83, № 12. – P. 933-936.

27. Anderson, F. A. Jr. Risk factors for venous thromboembolism / Jr. F. A. Anderson, F. A. Spencer // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. I9–I16.
28. Aujesky, D. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism / D. Aujesky, D. S. Obrosky, R. A. Stone et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172, № 8. – P. 1041-1046.
29. Aujesky, D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism / D. Aujesky, R. Yusen, C. D. Jimenez // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 762-766.
30. Becattini, C. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test / C. Becattini, G. Agnelli, M. C. Vedovati et al. // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 13. P. 1657-1663.
31. Becattini, C. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism / C. Becattini, G. Agnelli, A. Salvi et al. // Thromb. Res. – 2010. – Vol. 125, № 3. – P. 82-86.
32. Becattini, C. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism / C. Becattini, G. Agnelli, R. Pesavento et al. // Chest. – 2006. – № 130. – P. 172-175.
33. Becattini, C. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis / C. Becattini, M. C. Vedovati, G. Agnelli // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 4. – P. 427-433.
34. Becattini, C. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and meta-analysis / C. Becattini, A. T. Cohen, G. Agnelli et al. // Chest. – 2016. – Vol. 149, № 1. P. 192-200.
35. Begieneman, M. P. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart / M. P. Begieneman, F. R. van de Goot, I. A. van der Bilt et al. // Heart. – 2008. – Vol. 94, № 4. – P. 450–456.

36. Binder, L. N-terminal pro-BNP or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism / L. Binder, B. Pieske, M. Olschewski et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 124-128.
37. Bing, R. Prevalence of echocardiography use in patients hospitalized with confirmed acute pulmonary embolism: a real-world observational multicenter study / R. Bing, V. Chow, J. K. Lau et al. // PLoS One. – 2016 – Vol. 11, № 12. – P. e0168554.
38. Blanco-Molina, A. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use / A. Blanco-Molina, L. L. Rota, P. Di Micco et al. // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 103, № 2. – P. 306-311.
39. Bloomer, T.L. Safety of catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism: Results of a multicenter registry and meta-analysis / T. L. Bloomer, G. E. El-Hayek, M. C. McDaniel et al. // Catheter Cardiovasc. Interv. 2017. – Vol. 89, № 4. P. 754-760.
40. Bonderman, D. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Bonderman, H. Wilkens, S. Wakounig et al. // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 325-331.
41. Budaj-Fidecka, A. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of the ZATPOL Registry data / A. Budaj-Fidecka, M. Kurzyna, A. Fijalkowska et al. // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 168. – P. 3543-3549.
42. Bunwaree, S. AngioJet rheolytic thrombectomy: a new treatment option in cases of massive pulmonary embolism / S. Bunwaree, M. Roffi, J. M. Bonvini et al. // Interv. Cardiol. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 71-87.
43. Burrowes, K. S. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion / K. S. Burrowes, A. R. Clark, M. H. Tawhai // Pulm. Circ. – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 365-376.

44. Ceriani, E. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / E. Ceriani, C. Combescure, G. Le Gal et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 957-970.
45. Chan C. M. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index / C. M. Chan, C. Woods, A. F. Shorr // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 7. – P. 1509-1514.
46. Chechi, T. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism / T. Chechi, S. Vecchio, G. Spaziani et al. // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2009. Vol. 73. – P. 506-513.
47. Cohen, A. T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / A. T. Cohen, G. Agnelli, F. A. Anderson et al. // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 98, № 4. – P. 756-764.
48. Condliffe, R. Prognostic and etiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. Condliffe, D. G. Kiely, J. S. Gibbs et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 332-338.
49. Cooperative Pulmonary Embolism Registry // *J. A. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2245-2251.
50. Cosmi, B. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study / B. Cosmi, C. Legnani, A. Tosetto et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 115, № 3. – P. 481-488.
51. Coutance, G. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis / G. Coutance, E. Cauderlier, J. Ehtisham et al. // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 103.
52. Dalen J. E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis / J. E. Dalen // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, № 4. – P. 1440-1456.

53. Daley, M. Clinical controversies in thrombolytic therapy for management of acute pulmonary embolism / M. Daley, I. Lat // Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 2. – P. 158-172.
54. Dalla-Volta, S. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2 / S. Dalla-Volta, A. Palla, A. Santolicandro et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20, № 3. – P. 520-526.
55. Daniels, L. B. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism / L. B. Daniels, J. A. Parker, S. R. Patel et al. // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80, № 2. – P. 184-188.
56. Dellas, C. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT / C. Dellas, J. L. Lobo, A. Rivas et al. // Int. J. Cardiol. 2018. – Vol. 265. P. 223-228.
57. Doerge, H. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results / H. Doerge, F. A. Schoendube, M. Voss // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 47. – P. 9-13.
58. Douketis, J. D. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism / J. D. Douketis, O. Leeuwenkamp, P. Grobara et al. // J. Tromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 508-513.
59. Douma, R.A. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study / R. A. Douma, I. C. Mos, P. M. Erkens et al. // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154, № 11. – P. 709-718.
60. Dursunoglu, N. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism / N. Dursunoglu, D. Dursunoglu, A. I. Yildiz, S. Rota // Anatol. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 276-282.

61. Eichinger, S. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism / S. Eichinger, E. Minar, C. Bialonczyk et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 8. – P. 1071-1074.
62. Engelberger, R. P. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism / R. P. Engelberger, N. Kucher // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 19. – P. 2139-2144.
63. Engelberger, R. P. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review / R. P. Engelberger, N. Kucher // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 758-764.
64. Fanikos, J. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism / J. Fanikos, G. Piazza, M. Zayaruzny, S. Z. Goldhaber // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 102, № 4. – P. 688-693.
65. Fedullo, P. F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / P. F. Fedullo, W. R. Auger, K. M. Kerr, L. J. Rubin // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 20. – P. 1465-1472.
66. Forfia, P. R. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension / P. R. Forfia, M. R. Fisher, S. C. Mathai et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 1034-1041.
67. Casazza, F. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction / F. Casazza, A. Bongarzoni, A. Capozi, O. Agostoni // *Eur. J. Echocardiologr.* – 2005. – Vol. 6, № 1. P. 11-14.
68. Fremont, B. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients / B. Fremont, G. Pacouret, D. Jacobi et al. // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – P. 358-362.
69. Ghaye, B. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi – detector row spiral CT allow analysis? / B. Ghaye, D. Szapiro, I. Mastora et al. // *Radiology*. – 2001. – Vol. 219. – P. 629-636.

70. Go, A. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A. Go, D. Mozaffarian, V. Roger et al. // Circulation. – Vol. 127. – P. e6-e245.
71. Goldhaber, S. Z. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion / S. Z. Goldhaber, W. D. Haire, M. L. Feldstein et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 507-511.
72. Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem / S. Z. Goldhaber // Clinical Haematology. 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 235-242.
73. Grifoni, S. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction / S. Grifoni, I. Olivotto, P. Cecchini et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2817-2822.
74. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1301-1336.
75. Gussoni, G. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry / G. Gussoni, S. Frasson, M. La Regina et al. // Thromb Res. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 24-30.
76. Gutte, H. ANP, BNP and D-dimer predict right dysfunction in patients with acute pulmonary embolism / H. Gutte, J. Mortensen, C. V. Jensen et al. // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 466-472.
77. Heit, J. Trends in Incidences of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 35-year population-based study / J. Heit, T. Petterson, S. Farmer et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108. P. 430a.
78. Heit, J. A. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based

cohort study / J. A. Heit, B. D. Lahr, T. M. Petterson et al. // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 18. – P. 4992-4999.

79. Heit, J. A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence / J. A. Heit // Am. J. Hematol. – 2012. – Vol. 87, Suppl. 1. – P. S63-S67.

80. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the Community / J. A. Heit // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 370-372.

81. Heit, J. A. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / J. A. Heit, J. L. Hutchinson, A. K. Kakkar et al. // Thromb Haemost. – 2007. – Vol. 98, № 4. – 756-764.

82. Heit, J. A. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160, № 6. – P. 809-815.

83. Henzler, T. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction / T. Henzler, S. Roeger, M. Meyer et al. // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 919-926.

84. Hoeper, M. M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. M. Hoepe, E. Mayer, G. Simonneau, L. J. Rubin // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2011-2020.

85. Hull, R. D. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis / R. D. Hull, G. E. Raskob, J. Hirsh et al. // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315, № 18. – P. 1109-1114.

86. Hull, R. D. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan / R. D. Hull, J. Hirsh, C. J. Carter et al. // Ann. Intern. Med. – 1983. – Vol. 98, № 6. – P. 891-899.

87. Igneri, L. A. Systemic thrombolytic therapy for massive and submassive pulmonary embolism / L. A. Igneri, J. M. Hammer // J. Pharm. Pract. – 2018. [Epub ahead of print]
88. Janata, K. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with acute pulmonary embolism: cohort study / K. Janata, M. Holzer, A. N. Laggner, M. Mullner // Br. Med. J. – 2003. – Vol. 326. – P. 312-313.
89. Jardin, F. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonary / F. Jardin, O. Dubourg, J. P. Bourdarias // Chest. – 1997. – Vol. 111. – P. 209-217.
90. Jimenez, D. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy / D. Jimenez, R. D. Yusen, R. Otero et al. // Chest. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 24-30.
91. Jimenez, D. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism / D. Jimenez, D. Aujesky, L. Moores et al. // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, № 15. – P. 1383-1389.
92. Kahn, S. R. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study / S. R. Kahn, A. M. Hirsch, A. Akaberi et al. // Chest. – 2017. – Vol. 151, № 5. – P. 1058-1068.
93. Kanter, D. S. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors / D. S. Kanter, K. M. Mikkola, S. R. Patel et al. // Chest. – 1997. – Vol. 111, № 5. – P. 1241-1245.
94. Kasper, W. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism / W. Kasper, S. Konstantinides, A. Geibel et al. // Heart. – 1997. – Vol. 77. – P. 346-349.
95. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th American College of Chest Physicians evidence- based clinical practice guidelines // C. Kearon, A. J. Comerota, P. Prandoni et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141, № 2 Suppl. – P. e419S-e494S4.

96. Kearon, C. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon, E. A. Akl // Blood. – 2014. – Vol. 123, № 12. – P. 1794-1801.
97. Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism / C. Kearon // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 23 Suppl. 1. – P. I22-I30.
98. Kearon, C. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon, J. S. Ginsberg, J. Hirsh // Ann. Intern. Med. –1998. –Vol. 129, № 12. – P. 1044-1049.
99. Kearon, C. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: ACCP evidence based clinical practice guidelines / C. Kearon, S. R. Kahn, G. Agnelli et al. // Chest. – 2008. Vol. 133. – P. 454S-545S.
100. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon, E. A. Akl, J. Ornelas et al. // Chest. – 2016. – Vol. 149, № 2. – P. 315-352.
101. Kim H. Group 4 pulmonary hypertension: chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment / H. Kim // Cardiol. Clin. – 2016. –Vol. 34, № 3. P. 435-441.
102. Klevanets, J. Systemic thrombolytic therapy and catheter-directed fragmentation with local thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism / J. Klevanets, V. Starodubtsev, O. Voroshilina et al. // Ann. Vasc. Surg. – 2017. – Vol. 45. – P. 98-105.
103. Kline, J. A. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial / J. A. Kline, K. E. Nordenholz, D. M. Courtney et al. // J. Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 12, № 4. – P. 459-468.
104. Klok, F. A. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and

meta-analysis / F. A. Klok, I. C. Mos, M. V. Huisman // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178, № 4. – P. 425-430.

105. Klok, F. A. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism / F. A. Klok, K. W. van Kralingen, A. P. van Dijk et al. // Chest. – 2010. – Vol. 138, № 6. – P. 1432-1440.

106. Kolkailah, A. A. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-directed thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism / A. A. Kolkailah, S. Hirji, G. Piazza et al. // J. Card. Surg. – 2018. – Vol. 33, № 5. P. 252-259.

107. Konstantinides, S. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, G. Heusel et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 15. – P. 1143-1150.

108. Konstantinides, S. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, W. Kasper et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 19. – P. 1946-1951.

109. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al. // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 43. – P. 3033-3080.

110. Kostrubiec, M. Biomarker – based risk assessment model in acute pulmonary embolism / M. Kostrubiec, P. Pruszezyk, A. Bochowicz et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2166-2172.

111. Koziatek, C. A. Automated pulmonary embolism risk classification and guideline adherence for computed tomography pulmonary angiography ordering / C. A. Koziatek, E. Simon, L. I. Horwitz et al. // Acad. Emerg. Med. – 2018. – Vol. 25, № 9. – P. 1053-1061.

112. Kreit J. W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism / J. W. Kreit // Chest. – 2004. – Vol. 125, № 4. – P. 1539-1545.

113. Kucher, N. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing / N. Kucher, S. Windecker, Y. Banz et al. // Radiology. – 2005. – Vol. 236. – P. 852-858.
114. Kucher, N. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism / N. Kucher, S. Z. Goldhaber // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 18. – P. 2191-2194.
115. Kucher, N. Management of massive pulmonary embolism / N. Kucher, S. Z. Goldhaber // Circulation. – 2005. – Vol. 112. P. e28-e32.
116. Kucher, N. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher / N. Kucher, E. Rossi, M. De Rosa, S. Z. Goldhaber // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1777-1778.
117. Kuo, W. T. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques / W. T. Kuo, M. K. Gould, J. D. Louie et al. // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1431-1440.
118. Kyrle, P. A. Risk assessment for recurrent venous thrombosis / P. A. Kyrle, F. R. Rosendaal, S. Eichinger // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9757. – P. 2032-2039.
119. Lankeit, M. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism / M. Lankeit, T. Kempf, C. Dellas et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177, № 9. – P. 1018-1025.
120. Lankeit, M. 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 / M. Lankeit, D. Jimenez, M. Kostrubiec et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 24. – P. 2716-2724.

121. Lankhaar, J. W. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension / J. W. Lankhaar, N. Westerhof, T. J. Faes et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. Vol. 291. № 4. P. H1731-H1737.
122. Le Gal, G. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score / G. Le Gal, M. Righini, P. M. Roy et al. // Ann. Intern. Med. – 2006. Vol. 144. № 3. – P. 165-171.
123. Leacche, M. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach / M. Leacche, D. Unic, S. Z. Goldhaber et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. Vol. 129. № 5. – P. 1018-1023.
124. Lee, J. S. Deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism: prevalence, clinical significance and outcome // J. S. Lee, T. Moon, T. H. Kim et al. // Vasc. Specialist. Int. – 2016. Vol. 32. № 4. – P. 166-174
125. Levine, M. N. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism / M. N. Levine, S. Z. Goldhaber, J. M. Gore et al. // Chest. – 1995. – Vol. 108, № 4. Suppl. – P. 291S-301S.
126. Lewczuk, J. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism / J. Lewczuk, P. Piszko, J. Jacek et al. // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 818-823.
127. Lobo, J. L. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism. findings from the RIETE registry / J. L. Lobo, V. Zorrilla, F. Aizpuru et al. // Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. 1817-1822.
128. Loyalka, P. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-based therapies for acute pulmonary embolism: a contemporary systematic review / P. Loyalka, M. Z. Ansari, F. H. Cheema et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2018. – Vol. 156, № 6. – P. 2155-2167.

129. Lucassen, W. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis / W. Lucassen, G. J. Geersing, P. M. Erkens et al. // Ann. Intern. Med. – 2011. Vol. 155, № 7. P. 448-460.
130. Lucassen, W. A. Concerns in using multi-detector computed tomography for diagnosing pulmonary embolism in daily practice. A cross-sectional analysis using expert opinion as reference standard / W. A. Lucassen, L. F. Been, H. R. Büller et al. // J. Thrombosis Research. – 2013. – Vol. 131, № 2. – P. 145-149.
131. Lumsden, A. B. Interventional therapy for pulmonary embolism / A. B. Lumsden, E. Suarez // Methodist Debakey Cardiovascular J. – 2016. – Vol. 12, № 4. P. 219-224.
132. Marcus, J. T. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling // J. T. Marcus, C. T. Gan, J. J. Zwanenburg et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 7. – P. 750-757.
133. Marshall, P. S. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism / P. S. Marshall, K. S. Matthews, M. D. Siegel // J. Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 275-294.
134. Martin, C. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: a review / C. Martin, K. Sobolewski, P. Bridgeman, D. Boutsikaris // P. T. 2016. – Vol. 41, № 12. – P. 770-775.
135. Mauritz, G. J. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction / G. J. Mauritz, J. T. Marcus, N. Westerhof et al. // Heart. – 2011. – Vol. 97, № 6. – P. 473-478.
136. McConnell, M. V. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism / M. V. McConnell, S. D. Solomon, M. E. Ryan et al. // Am. J. Cardiol. – 1996 – Vol. 78, № 4. – P. 469-473.

137. McIntyre, K. M. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease / K. M. McIntyre, A. A. Sasahara // Am. J. Cardiol. – 1971. – Vol. 28, № 3. – P. 288-294.
138. Mehta, N. J. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism / N. J. Mehta, K. Jani, L. A. Khan // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145, № 5. – P. 821-825.
139. Meneveau N. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism / N. Meneveau, M. F. Seronde, M. C. Blonde et al. // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 1043-1050.
140. Meyer, G. Pulmonary embolectomy: a 20 – year experience at one center. / G. Meyer, D. Tamisier, H. Sors // Ann. Thorac. Surg. – 1991. Vol. 51. – P. 232-236.
141. Meyer, G. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism / G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1402-1411.
142. Mikkola, K. M. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis / K. M. Mikkola, S. R. Patel, J. A. Parker et al. // Am. Heart J. – 1997. Vol. 134, № 1. – P. 69-72.
143. Miller, G. A. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism / G. A. Miller, G. C. Sutton, I. H. Kerr et al. // Br. Med. J. – 1971. – Vol. 2. – P. 681-684.
144. Miller, G. The diagnosis and management of massive pulmonary embolism / G. Miller // Brit. J. Surg. – 1972. – Vol. 59, № 10. – P. 837-839.
145. Miniati, M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism / M. Miniati, R. Prediletto, B. Formichi, C. Marini, G. Di Ricco, L. Tonelli, G. Allescia, M. Pistolesi // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159, № 3. – P. 864-871.
146. Miniati, M. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients / M. Miniati, S. Monti, L. Pratali et al. // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 110. – P. 528-535.

147. Morillo, R. Prognostic scores for acute pulmonary embolism / R. Morillo, L. Moores, D. Jiménez // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2017. – Vol. 43, № 5. P. 486-492.
148. Morpurgo, M. Death in pulmonary embolism / M. Morpurgo, M. Marzagallii // *Pulmonary embolism* / M. Morpurgo, ed. – New York: Marcel Dekker, 1994. – P. 107-114.
149. Moser, K. M. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis / K. M. Moser, P. E. Fedullo, J. K. Littejohn, R. Crawford // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271. – P. 223-225.
150. Mukhtar, O. Predictors of hospital stay in normotensive acute pulmonary embolism: a retrospective pilot study / O. Mukhtar, O. Alhafidh, M. Khalid et al. // *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 95-100.
151. Mullin, C.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / C. J. Mullin, J. R. Klinger // *Heart Fail Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 339-351.
152. Murin, S. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism / S. Murin, P. S. Romano, R. H. White // *J. Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88. – P. 407-414.
153. Nazir, U. Role of thrombolytics in the management of sub-massive pulmonary embolism / U. Nazir, P. A. Berger, L. R. Pitts et al. // *OA Critical Care*. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 4.
154. Nordstrom M. Autopsy – verified venous thromboembolism within a defined urban population – the city Malmo, Sweden / M. Nordstrom, B. Lindblad // *AMPIS*. – 1998. – Vol. 106. – P. 378-384.
155. Noschang, J. Pulmonary thromboembolism: new diagnostic imaging techniques / J. Noschang, M. D. Guimaraes, D. F. D. Teixeira // *Radiol. Bras.* – 2018. – Vol. 51, № 3. P. 178-186.
156. Patel S. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi – detector row CT / S. Patel, E. A. Kazerooni, P. N. Cascade // *Radiology*. – 2003. – Vol. 227. – P. 455-460.

157. Pengo, V. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism / V. Pengo, W. A. Lensing, M. H. Prins et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2257-2264.
158. Perrier, A. Acute pulmonary embolism: diagnosis / A. Perrier, H. Bounameaux // Pulmonary Circulation / A. J. Peacock, L. Rubin, eds. – London: Arnold, 2004. – P. 414-428.
159. Perrier, A. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism / A. Perrier, H. Bounameaux // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128, № 3. – P. 243–245.
160. Plasencia-Martínez, J. M. Prognostic value of computed tomography pulmonary angiography indices in patients with cancer-related pulmonary embolism: Data from a multicenter cohort study / J. M. Plasencia-Martínez, A. Carmona-Bayonas, D. Calvo-Temprano et al. // Eur. J. Radiol. – 2017. – Vol. 87. – P. 66-75.
161. Pollack, C. V. 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 RealWorld Registry) / C. V. Pollack, D. Schreiber, S. Z. Goldhaber et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 700-706.
162. Pollak, J. S. Catheter-based therapies for pulmonary emboli / J. S. Pollak // Clin. Chest Med. 2018. – Vol. 39, № 3. P. 651-658.
163. Pomp, E. R. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study / E. R. Pomp, A. M. Lenselink, F. R. Rosendaal, C. J. Doggen // J. Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 632-637.
164. Rali, P.M. Submassive pulmonary embolism / P. M. Rali, G. J. Criner // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 198, № 5. – P. 588-598.
165. Ribeiro, A. Pulmonary embolism: one – year follow up with echocardiography Doppler and five – year survival analysis / A. Ribeiro, P. Lindmarker, A. Juhlin-Dannfelt, L. Jorfeldt // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1325-1330.

166. Righini, M. Diagnosis of acute pulmonary embolism / M. Righini, H. Robert-Ebadi // Hamostaseologie. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 11-21.
167. Righini, M. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism / M. Righini, P. M. Roy, G. Meyer et al. // J. Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 9, № 10. – P. 2115-2117.
168. Rodger, M. A. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy / M. A. Rodger, S. R. Kahn, P. S. Wells, et al. // CMA J. – 2008. – Vol. 179, № 5. – P. 417-426.
169. Rodger, M. Diagnosis of pulmonary embolism / M. Rodger, P.S Wells // Tromb. Res. – 2001. – Vol. 103, № 2. – P. 225-238.
170. Rogers, M. A. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism / M. A. Rogers, D. A. Levine, N. Blumberg et al. // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 17. – P. 2092-2099.
171. Roy, P. M. Systematic review and meta – analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism / P. M. Roy, I. Colombet, P. Durieux et al. // Br. Med. J. – 2005. – Vol. 331. – P. 259.
172. Sadiq, I. Risk factors for major bleeding in the SEATTLE II trial / I. Sadiq, S. Z. Goldhaber, P. Y. Liu, G. Piazza // Vasc. Med. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 44-50.
173. Sam, A. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with hemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review / A. Sam, D. Sanchez, V. Gomez et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 12. – P. 1569-1577.
174. Schulman, S. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. Schulman, R. J. Beyth, C. Kearon, M. N. Levine // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 257-298.

175. Sergysels, R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism / R. Sergysels // Pulmonary embolism / M. Morpurgo, ed. New-York: Marcel Dekker, 1994. – P. 89–96.
176. Sharifi, M. Safe-dose thrombolysis plus rivaroxaban for moderate and severe pulmonary embolism: drip, drug, and discharge / M. Sharifi, C. Bay, F. Schwartz, L. Skrocki // Clin. Cardiol. – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 78-82.
177. Sherk, W. M. Role of clinical decision tools in the diagnosis of pulmonary embolism / W. M. Sherk, J. Stojanovska // SAJR Am. J. Roentgenol. – 2017. – Vol. 208, № 3. – P. W60-W70.
178. Smulders, Y. M. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction / Y. M. Smulders // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 48, № 1. – P. 23-33.
179. Stein, P. D. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism / P. D. Stein, S. Z. Golhaber, J. W. Henry, A. C. Miller // Chest. – 1996. – Vol. 109. – P. 78-81.
180. Stein, P. D. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism / P. D. Stein, C. Athanasoulis, A. Alavi et al. // Circulation. – 1992. – Vol. 85, № 2. – P. 462-468.
181. Stein, P. D. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998 / P. D. Stein, F. Kayali, R. E. Olson // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 1197-1199.
182. Stein, P. D. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism / P. D. Stein, S. E. Fowler, L. R. Goodman et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 22. – P. 2317-2327.
183. Stein, P. D. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy / P. D. Stein, J. W. Henry // Chest. – 1995. – Vol. 108, № 4. – P. 978-981.

184. Stein, P. D. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused / P. D. Stein, F. Matta // Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125, № 5. – P. 465-470.
185. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 10. – P. 1037-1052.
186. Ten Wolde M. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism / M. Ten Wolde, M. Sohne, E. Quak et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164, № 15. – P. 1685-1689.
187. Torbicki, A. / A. Torbicki et al. // Eur. Heart J. – 2014. –
188. Torbicki, A. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry / A. Torbicki, N. Galie, A. Covezzoli et al. // J. A. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 2245-2251.
189. Tromeur, C. Therapeutic management of acute pulmonary embolism / C. Tromeur, L. M. Van Der Pol, F. Couturaud et al. // Expert Rev. Respir. Med. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 641-648.
190. Vanni, S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach / S. Vanni, P. Nazerian, G. Pepe et al. // J. Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 9, № 10. – P. 1916-1923.
191. Vecchio, S. Percutaneous angiojet rheolytic thrombectomy for major acute pulmonary embolism / E. Varani, T. Chechi, M. Balducelli et al. // Diagnostic & Interventional Radiology. – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 37-46.
192. Voelkel, N. F. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung and Blood Institute working group on cellular molecular mechanisms of right heart failure / N. F. Voelkel, A. Quaife, L. A. Leinwand et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1883-1891.
193. Wan, S. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials / S. Wan,

- D. J. Quinlan, G. Agnelli, J. W. Eikelboom // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 6. – P. 744-749.
194. Wang, T. F. Managing thrombosis in cancer patients / T. F. Wang, A. Li, D. Garcia // Res. Pract. Thromb. Haemost. – 2018. – Vol. 2, № 3. – P. 429-438.
195. Weitz, J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism / J. Weitz, M. Chamberlain, D. Bowie et al. // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, № 12. – P. 997-1005.
196. Wells, P. S. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism / P. S. Wells, J. S. Ginsberg, D. R. Anderson et al. // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, № 12. – P. 997-1005.
197. Wells, P. S. Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer / P. S. Wells, D. R. Anderson, M. Rodger et al. // J. Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 83, № 3. – P. 416-420.
198. Wiedemann, H. P. Acute right heart failure / H. P. Wiedemann, R. A. Matthay // Crit. Care Clin. – 1995. – Vol. 1. – P. 631-661.
199. Wolf, F. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years / F. Wolf, R. E. Schernthaner, A. Dirisamer et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 563–568.
200. Zarghouni, M. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism / M. Zarghouni, H. W. Charles, T. S. Maldonado, A. R. Deipolyi // Cardiovasc. Diagn. Ther. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 651-661.
201. Zuin, M. Catheter-directed therapy as a first-line treatment strategy in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: Yes or no? / M. Zuin, W. T. Kuo, G. Rigatelli et al. // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 225. – P. 14-15.