

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования "Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы"

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

ФАРЗАЛИЕВА НАИДА АДИЛЕВНА

Тромбоз легочной артерии промежуточно-высокого риска: клинικο-
демографическая, ангиографическая характеристика, детерминанты неблагоприятного
исхода. Эффекты тромболитической терапии

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Кобалава Жанна Давидовна

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Патофизиологические механизмы развития гемодинамических нарушений при ТЭЛА	13
1.2 Демографические характеристики	14
1.3. Факторы риска.....	14
1.4. Клинические характеристики	15
1.5 Диагностика ТЭЛА	16
1.5.1. Лабораторная диагностика.....	16
1.5.2. Методы визуализации.....	18
1.6 Стратификация риска	26
1.7 Особенности пациентов промежуточно-высокого риска.	30
1.8 Лечение пациентов промежуточно-высокого риска	33
1.8.1 Роль системного тромболизиса.....	33
1.8.2 Катетерные методы лечения	37
1.8.3 Кава-фильтр	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Общая характеристика исследования	40
2.2 Методы исследования	41
2.3 Оценка геморрагического риска.....	44
2.4 Рандомизация и медикаментозная терапия.....	45
2.8 Статистический анализ результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Распространенность клинических симптомов и клинико-демографические ассоциации у пациентов с ТЭЛА	48
3.2 Оценка связи параметров КТ-ангиопульмонографии с клиническими, эхокардиографическими показателями и биомаркерами у пациентов промежуточно-высокого риска.....	58
3.3. Влияние параметров КТ-ангиопульмонографии на прогноз у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска	66
3.4 Эхокардиографические и ангиографические эффекты ТЛТ в сравнении с контрольной группой	68

3.4.1 Характеристика пациентов группы ТЛТ и контрольной группы.....	68
3.4.2 Динамика параметров КТ-АПГ и Эхо-КГ на фоне ТЛТ	70
3.5 Прогностическое значение ТЛТ	73
3.5.1 Оценка прогноза пациентов с ТЛТ в течение 180-дневного периода наблюдения в сравнении с контрольной группой	73
3.5.2 Определение предикторов неблагоприятного исхода	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	83
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) представляет собой значимую клинико-эпидемиологическую проблему с ежегодной заболеваемостью, колеблющейся от 75 до 269 случаев на 100 000 населения, при этом средний уровень смертности составляет 6,5 случая на 100 000 человек [27, 30]. Основной причиной летального исхода при ТЭЛА является острая недостаточность правого желудочка, вызванная сочетанием механической обструкции и сужения лёгочных сосудов [119]. Клинические проявления ТЭЛА варьируют от бессимптомного течения при случайно выявленной дистальной эмболии до шокового состояния при массивной эмболии. [119].

Особую группу составляют пациенты с промежуточно-высоким риском ранней смерти, у которых, несмотря на лабораторные и инструментальные признаки правожелудочковой недостаточности (такие как перегрузка по эхокардиографии (Эхо-КГ) или компьютерной томографической ангиографии легких (КТ-АПГ), повышение уровня тропонина или N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)), гемодинамика остаётся стабильной. По современным клиническим рекомендациям таким пациентам необходимо тщательное наблюдение, а реперфузионная терапия рассматривается лишь при ухудшении гемодинамики [38, 119]. 30-дневная смертность в данной группе варьирует от 2,8% до 20,9%, а клиническое ухудшение наблюдается у 2,1–18% [35, 99, 158] пациентов, что подчеркивает необходимость поиска более агрессивных методов разрешения тромба, в том числе проведение системной тромболитической терапии (ТЛТ). Несмотря на многочисленные исследования [9, 10, 32, 71], роль ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов остаётся спорной, а данные в большинстве случаев свидетельствуют против рутинного применения реперфузии в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

В этой связи актуальным является выделение подгруппы пациентов с повышенным риском клинического ухудшения, для которых фибринолитическая терапия могла бы оказаться наиболее эффективной без увеличения частоты значимых кровотечений.

КТ-АПГ является основным методом диагностики ТЭЛА, оценка параметров первичной КТ как потенциальных предикторов неблагоприятного исхода приобретает особую значимость. Несмотря на рост количества исследований в данном направлении, прогностическая ценность показателей КТ остаётся неоднозначной. Параметры, полученные при рутинной КТ-АПГ, такие как отношение диаметров правого желудочка к левому желудочку (ПЖ/ЛЖ) [33, 98], индекс обструкции [153, 196, 199, 220] и оценка

диаметра ствола лёгочной артерии (ЛА) противоречивы и показывают прогностическую значимость не во всех исследованиях [16, 24, 50, 74, 153]. Кроме того, недостаточно изучено насколько результаты КТ-АПГ коррелируют с клиническими и эхокардиографическими параметрами.

Наконец, прогностическая ценность динамики параметров КТ-АПГ при повторной визуализации на фоне антитромботической терапии остаётся недостаточно изученной, что подчёркивает необходимость дополнительных исследований для оптимизации оценки эффективности лечения и прогнозирования неблагоприятного исхода [48, 111].

Степень разработанности проблемы.

В изучение эффективности и безопасности тромболиза у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска внесли особый вклад работы таких авторов, как Meyer G, Konstantinides SV, Becattini C, Kline JA, Fasullo S, Zimmermann L, Mansouri P, Surgit O, а также Черепанова Н. А. и соавт. [10, 32, 71, 114, 117, 146, 155, 211, 236]. Крупнейшим на сегодняшний день проспективным рандомизированным исследованием тромболиза у пациентов с ТЭЛА является PEITHO, в котором приняли участие 1005 пациентов, эти пациенты также прошли длительное последующее наблюдение в рамках отдельного исследования (медиана наблюдения — 37,8 месяца) [118, 155]. Следует отметить, что исследование проводилось до внедрения клинического индекса тяжести ТЭЛА (PESI), что могло повлиять на интерпретацию полученных данных. Существующие данные носят противоречивый характер, а число работ, непосредственно изучающих пациентов промежуточно-высокого риска ранней смерти, остаётся небольшим [211, 236], что подчёркивает необходимость дальнейших исследований.

Точное выявление пациентов с ТЭЛА, имеющих повышенный риск клинического ухудшения, является ключевым для определения показаний к реперфузионной терапии. При этом исследования, направленные на поиск инструментов для прогнозирования клинического течения у данной группы, ограничены и дают противоречивые данные. Особый интерес представляет оценка параметров КТ-ангиопульмографии как потенциальных предикторов неблагоприятного исхода. Несмотря на ряд работ зарубежных авторов и отечественных исследователей [4, 33, 99, 153, 196, 199, 220, 16, 24, 50, 74], полученные результаты остаются неоднозначными, особенно в части прогностической значимости повторной визуализации КТ-АПГ на фоне терапии [48, 111].

Цель исследования

У пациентов, госпитализированных с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти изучить клинико-демографическую, ангиографическую характеристику, определить детерминанты неблагоприятного прогноза, оценить эффекты тромболитической терапии.

Задачи исследования

У пациентов, госпитализированных с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти:

1. Изучить клинико-демографическую характеристику пациентов промежуточно-высокого риска в сравнении с другими группами риска.
2. Изучить связь клинических, эхокардиографических параметров, биомаркеров (N-концевой мозгового натрийуретический пропептид, тропонин I) с параметрами КТ-ангиопульмонографии (индексом обструкции лёгочной артерии, наличием седловидного тромба, размерами правых отделов и диаметром ствола легочной артерии)
3. Изучить связь индекса обструкции лёгочной артерии, наличия седловидного тромба, размеров правых отделов и диаметра ствола легочной артерии по данным КТ-ангиопульмонографии с прогнозом.
4. Изучить гемодинамические, эхокардиографические и ангиографические эффекты тромболитической терапии в сравнении с контрольной группой.
5. Оценить прогноз пациентов с тромболитической терапией в течение 180-дневного периода наблюдения в сравнении с контрольной группой. Определить предикторы неблагоприятного прогноза.

Научная новизна

Впервые проведен многоаспектный сравнительный анализ пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска и других групп риска. Отмечено, что по ряду клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациенты промежуточно-высокого риска демонстрировали сходство с пациентами высокого риска

Впервые у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска проведена комплексная оценка корреляции между клиническими, эхокардиографическими показателями,

результатами лабораторных исследований с данными КТ-ангиопульмонографии. Продemonстрировано, что дисфункция ПЖ (ПЖ/ЛЖ) была связана с параметрами гемодинамики (систолическим артериальным давлением (САД), признаками перегрузки по данным Эхо-КГ (D-образной формой ЛЖ, повышенным давлением в правом предсердии (ПП)) и увеличением диаметра ствола легочной артерии (ЛА) при КТ-АПГ, при этом диаметр ствола ЛА ассоциировался с электрокардиографическими (ЭКГ) признаками перегрузки (инверсия зубца Т в отведениях V1–V4) и повышением частоты дыхательных движений (ЧДД), а модифицированный индекс Миллера демонстрировал слабую корреляцию с отношением TAPSE/СДЛА.

Впервые у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска проведено исследование связи параметров КТ-АПГ (индекса обструкции лёгочной артерии, наличия седловидного тромба, размеров правых отделов и ствола ЛА) с клиническими исходами и выживаемостью. Отмечено, что ни один из параметров не был ассоциирован с неблагоприятным исходом.

Впервые в российской популяции пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска оценено влияние ТЛТ на параметры Эхо-КГ (систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА), систолическая экскурсия трикуспидального кольца (TAPSE), TAPSE/СДЛА, размер ПЖ) и КТ-АПГ (индекс обструкции Qanadli и модифицированный индекс Миллера, диаметр ствола ЛА, наличие седловидного тромба, отношение ПЖ/ЛЖ), а также дельта описанных параметров, что дало возможность описать характерные изменения функции правых отделов сердца и степени реканализации лёгочных артерий на фоне лечения. Продemonстрировано выраженное снижение обструкции лёгочных артерий, уменьшение частоты дисфункции ПЖ и наличия седловидного тромба, а также увеличение TAPSE и более значимое снижение СДЛА по сравнению с антикоагулянтной терапией.

Впервые среди пациентов промежуточно-высокого риска проведена комплексная оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии, что позволило выработать рекомендации по оптимизации лечебной тактики. Продemonстрировано снижение 90-дневной смертности и уменьшение риска наступления комбинированной конечной точки на фоне ТЛТ по сравнению с контрольной группой без реперфузионной терапии, при этом не было отмечено увеличение частоты крупных кровотечений, геморрагических или негеморрагических инсультов.

Впервые в российской популяции среди пациентов промежуточно-высокого риска проведена оценка факторов риска неблагоприятного исхода. Определены независимые предикторы неблагоприятного исхода (непроведение тромболитической терапии, TAPSE <16 мм и уровень гемоглобина менее 137 г/л) в 180-дневный период наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость

Комплексный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей продемонстрировал, что пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска представляют клинически более тяжёлую популяцию по сравнению с пациентами промежуточно-низкого и низкого риска. Эти данные позволяют врачам применять индивидуализированный подход к лечению, уделяя особое внимание пациентам промежуточно-высокого риска среди гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

Выявлена связь между различными показателями КТ-ангиопульмонографии (индексы обструкции ЛА, наличие седловидного тромба, диаметр ствола ЛА, соотношение ПЖ/ЛЖ), клиническими параметрами, показателями перегрузки правых отделов сердца, полученных при Эхо-КГ и ЭКГ. Однако описанные параметры КТ-АПГ не проявили себя в качестве предикторов неблагоприятного прогноза пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого.

Полученные результаты подтверждают целесообразность проведения ТЛТ у отобранных пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска с низким риском кровотечений, что подтверждается влиянием ТЛТ на снижение эмболической нагрузки, уменьшением степени правожелудочковой недостаточности по данным КТ-АПГ и Эхо-КГ, а также улучшением прогноза.

Выявленные в ходе 180-дневного наблюдения независимые предикторы неблагоприятного исхода (уровень гемоглобина менее 137 г/л, непроведение ТЛТ и показатель TAPSE менее 16 мм) позволяют своевременно стратифицировать пациентов промежуточно-высокого риска, выделять наиболее уязвимые группы и обеспечивать персонализированный подход к их лечению.

Методология исследования

Методология исследования базировалась на комплексном подходе, включающем анализ отечественных и зарубежных научных трудов, призванных обеспечить теоретическую и методологическую основу работы. В ходе подготовки были изучены публикации, посвящённые диагностике, клиническому течению, ведению пациентов и прогнозированию неблагоприятных исходов при ТЭЛА, что позволило определить степень разработанности и актуальности темы, сформулировать цель и задачи исследования и выстроить план всех этапов работы.

Объектом исследования стали пациенты с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти (по критериям Европейского общества кардиологов (ESC)). Для их всестороннего обследования применялись современные клинические, физические, лабораторные и инструментальные методы диагностики, включая КТ-АПГ и трансторакальную Эхо-КГ. В качестве биомаркеров кардиального поражения оценивали уровни NT-proBNP и тропонина Т.

Математическую обработку данных осуществляли с помощью программы StatTech v. 4.8.0 и 4.8.3. (ООО «Статтех», Россия), которая включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022)

Диссертационное исследование имело проспективный дизайн и включало описание клинико-демографического профиля российских пациентов с ТЭЛА, с акцентом на пациентов промежуточно-высокого риска, оценку значимости параметров КТ-АПГ при первичном обследовании и в динамике, а также анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии в группе промежуточно-высокого риска. Принципы доказательной медицины служили руководящими при разработке дизайна исследования и выборе методического инструментария.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении стратификации по риску ранней смерти у госпитализированных пациентов с ТЭЛА выявлено, что 65,5% (n=230) пациентов относились к промежуточно-высокому риску. У этой группы активные онкологические заболевания встречались реже, чем в других группах ($p = 0,021$). Клинико-лабораторные и инструментальные показатели данной группы приближались к характеристикам пациентов высокого риска.

2. Смертность была наибольшей в группе высокого риска, в группах промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска она оказалась сопоставимой. При этом развитие гемодинамической нестабильности чаще регистрировалось у пациентов промежуточно-высокого риска – 11,3% против 4,5% у пациентов промежуточно-низкого риска. Частота кровотечений статистически не различалась между группами.

3. У пациентов промежуточно-высокого риска между индексом обструкции Qanadli и модифицированным индексом Миллера выявлена умеренно выраженная прямая корреляция. Индекс Миллера слабо коррелировал с параметрами перегрузки ПЖ

(отношением TAPSE/СДЛА). Слабая прямая связь также обнаружена между диаметром ствола ЛА и частотой дыхательных движений.

4. Параметры КТ-ангиопульмонографии (отношение размеров ПЖ/ЛЖ, индекс обструкции, наличие седловидного тромба и диаметр ствола ЛА) не продемонстрировали достоверной связи с прогнозом у пациентов промежуточно-высокого риска.

5. На фоне проведения ТЛТ наблюдалось значимое увеличение TAPSE и снижение уровня СДЛА, достоверно уменьшились суммарные баллы при оценке модифицированного индекса Миллера и индекса Qanadli, снизилась частота дисфункции ПЖ и частота выявления седловидного тромба по сравнению с группой без ТЛТ.

6. Проведение ТЛТ у пациентов промежуточно-высокого риска ассоциировалось со снижением 90-дневной смертности и уменьшением риска достижения комбинированной конечной точки в сравнении с контрольной группой без реперфузионной терапии. Зафиксировано по одному эпизоду значимого кровотечения в каждой группе. Зарегистрировано 5 ишемических инсультов: 1 (1,7 %) в группе ТЛТ и 4 (6,7 %) без ТЛТ, различия не достигли статистической значимости. Незначительные кровотечения отмечались у 7 (11,7 %) пациентов с ТЛТ и у 1 (1,7 %) пациента из группы консервативной терапии.

7. Были выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска: непроведение тромболитической терапии, TAPSE <16 мм и уровень гемоглобина <137 г/л, которые увеличивали риск наступления комбинированной конечной точки в 5,4, 10,5 и 16,1 раза соответственно.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу кардиологического, терапевтического и реанимационных отделений Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. – Кардиология и области исследования согласно пунктам паспорта специальности

13, 14, а именно п. 13 - Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, п. 14 - Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела системный обзор литературы, определила актуальность темы, сформулировала цель и задачи диссертационного исследования, разработала его дизайн, определила методологические подходы, выполнила анализ, систематизацию и интерпретацию результатов, сформулировала основные положения диссертационного исследования, научные выводы и практические рекомендации. Автор лично участвовала в диагностике и лечении всех пациентов, самостоятельно интерпретировала данные КТ-АПГ, создала и вела базу данных, обработала первичные медицинские документы, выполнила статистический анализ и подготовила результаты к публикации.

Степень достоверности и апробация результатов

В ходе выполнения данной работы обследовано более 350 пациентов, применен комплекс современных высокоинформативных методов диагностики ТЭЛА, выбранных в соответствии с поставленными целями и задачами. Для анализа полученных данных применялись адекватные, общепринятые методы и критерии статистической обработки. Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации.

Апробация состоялась 26 июня 2024 на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». По заключению комиссии все материалы работы признаны достоверными и полученными автором лично; текст диссертации полностью разработан и написан автором, который принимал непосредственное участие в каждом этапе исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 8 работ, из них в журналах ВАК/РУДН/МБЦ – 4.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, главы с изложением результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 118 страницах. Список использованной литературы включает 235 источников. В работе имеется 34 таблицы и 20 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патофизиологические механизмы развития гемодинамических нарушений при ТЭЛА

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) представляет собой окклюзию лёгочной артерии (ЛА) или её ветвей, чаще всего вызванную тромбом, мигрировавшим из венозной системы через правый желудочек (ПЖ). Тромбы могут возникнуть в любой части венозной системы, однако большинство тромбов образуются в нижних конечностях [193, 165]. Реже причиной становятся нетромботические агенты, такие как клетки (адипоциты, амниотические или опухолевые), бактерии, грибки, паразиты или газ [100].

Тромбообразование обусловлено триадой Вирхова: замедлением кровотока, повышенной свёртываемостью и повреждением эндотелия сосудов [3, 27]. Важную роль также играют воспалительные процессы, внешнее давление на вены, генетическая и приобретённая гиперкоагуляция, наличие внутривенных катетеров и травмы [54].

Попадая в лёгочные артерии, тромб вызывает механическую обструкцию, сопровождающуюся регионарной вазоконстрикцией из-за неврологического рефлекса и высвобождения вазоактивных веществ (тромбоксан- A_2 , простагландины, аденозин, серотонин), что увеличивает лёгочное сосудистое сопротивление [72, 143]. Это приводит к повышению локального давления и перераспределению кровотока, создавая участки с низким (избыточная перфузия) и высоким (избыточная вентиляция) соотношением вентиляции и перфузии. В тяжёлых случаях при превышении порога открытия внутрিলёгочных шунтов неоксигенированная кровь поступает в малый круг кровообращения, усиливая гипоксию [72].

Гемодинамический ответ на ТЭЛА зависит от размеров эмбола, состояния сердечно-лёгочной системы и нейрогуморальных факторов [80, 81]. Острая ТЭЛА приводит к прогрессирующему увеличению лёгочного сосудистого сопротивления, что повышает нагрузку на ПЖ, вызывая его расширение и смещение межжелудочковой перегородки влево (МЖП) [147]. Это снижает преднагрузку ЛЖ и сердечный выброс, что, в свою очередь, ведёт к падению артериального давления и обструктивному шоку. Недостаточность ПЖ провоцирует субэндокардиальную гипоперфузию, повреждение кардиомиоцитов и дальнейшее снижение сократительной функции, формируя порочный круг правожелудочковой недостаточности, циркуляторного коллапса и смерти [80, 81].

1.2 Демографические характеристики

В западных странах ежегодная заболеваемость ТЭЛА составляет 75–269 случаев на 100 000 человек, а среди людей старше 70 лет – 2–7 случаев на 1000 [21]. Несмотря на значительный рост госпитализаций [173], общая смертность снижается [20]: в Европейском регионе смертность стандартизированная по возрасту снизилась с 12,8 до 6,5 смертей на 100 000 населения и стабилизировалась после 2015–2017 годов [30, 31]. По данным США, с 2006 года смертность среди людей молодого и среднего возраста возросла, тогда как у пациентов старше 65 лет несколько снизилась. Медианный возраст смерти снизился с 73 до 68 лет (2000–2018гг.) [31]. Такое расхождение между ростом числа госпитализаций и снижением смертности может быть связано с совершенствованием методов лечения и диагностики ТЭЛА [94], а также улучшением технологий компьютерной томографии, которое привело к увеличению выявления сегментарных и субсегментарных ТЭЛА (дистальная локализация эмболов имеет обратную связь с уровнем смертности) [94, 219].

Исследования в Канаде, США, Европе и Центральной Азии показывают более высокую смертность среди женщин в возрасте 15–55 лет, что связывают с дополнительными факторами – беременностью, использованием комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапией [30].

1.3. Факторы риска

Существует множество факторов риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), при этом их прогностическая значимость существенно различается. Крупные обсервационные исследования позволяют классифицировать их на слабые (отношение шансов <2), умеренные (2–9) и сильные (отношение шансов >9) [119, 174]. При этом важно учитывать как индивидуальное воздействие каждого фактора, так и их совокупный эффект, поскольку ВТЭ возникает в результате взаимодействия постоянных факторов, связанных с особенностями пациента, и временных, обусловленных острыми преходящими состояниями.

К сильным факторам риска относятся переломы нижних конечностей, травмы спинного мозга, госпитализация при сердечной недостаточности или аритмиях, эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, инфаркт миокарда в течение последних 3 месяцев и ранее перенесенные ВТЭ [119, 174]. Например, риск развития ТЭЛА особенно высок в первые две недели после травмы спинного мозга, тогда как летальные случаи встречаются редко спустя более 3 месяцев [82, 83, 222]. Большинство хирургических

вмешательств (особенно операции длительностью более 45 минут под наркозом, такие как эндопротезирование или операции на брюшной полости и тазу при онкологических заболеваниях) также значительно повышают риск ВТЭ [174].

Умеренные факторы риска включают артроскопические операции, аутоиммунные заболевания, переливание крови, наличие венозных катетеров, химиотерапию, застойную сердечную или дыхательную недостаточность, гормональную терапию, экстракорпоральное оплодотворение, приём оральных контрацептивов, послеродовой период, инфекции (особенно пневмония, инфекции мочевыводящих путей, ВИЧ), воспалительные заболевания кишечника, рак (особенно при наличии метастазов), инсульт, тромбофлебит и тромбофилию [119, 174].

Слабые факторы риска – это длительная иммобилизация (более 3 дней), сахарный диабет, артериальная гипертензия, продолжительное сидячее положение (авиаперелёты, длительные поездки), пожилой возраст, лапароскопические операции, ожирение, беременность и варикозное расширение вен [119, 174].

Наследственная тромбофилия, связанная с генетическими мутациями (фактор V Лейдена, резистентность к активированному протеину С, мутация G20210A, дефицит белка S и антитромбина) [14, 69], а также приобретенная тромбофилия иммунного генеза, вызванная антителами к фосфолипидам (антифосфолипидный синдром, при котором риск тромбозов у носителей волчаночного антикоагулянта составляет 6–8%) [39], повышают риск острой ТЭЛА, особенно у молодых [168], однако редко вызывают рецидив [51].

К дополнительным факторам риска относятся ожирение, способствующее коагуляции за счёт действия адипоцитокинов (лептина и адипонектина) [55, 184, 198], а также беременность, при которой частота ВТЭ составляет 1,2 случая на 1000 родов [11, 92]. Другие факторы включают инфаркт миокарда (ИМ), застойную сердечную и дыхательную недостаточность, неврологические заболевания с парезом конечностей, катетеризацию центральных вен или наличие трансвенозного кардиостимулятора, длительную иммобилизацию, а также менее значимые факторы: пожилой возраст, курение, варикозное расширение вен, сахарный диабет (СД) и артериальную гипертензию [90, 149].

1.4. Клинические характеристики

Клиническая картина ТЭЛА характеризуется широким спектром проявлений – от бессимптомного течения до внезапной смерти, что зависит от степени обструкции лёгочной сосудистой сети и сердечно-сосудистого резерва пациента. Так, периферические

небольшие эмболы могут случайно обнаруживаться у пациентов без явных симптомов, тогда как массивная обструкция зачастую приводит к гипотензии, кардиогенному (обструктивному) шоку или остановке сердца [79, 105, 119, 122].

Наиболее часто регистрируемыми симптомами ТЭЛА являются:

- Одышка – наблюдается в 30–88% случаев [161, 166, 177]; она сопровождается ортопноэ, тахипноэ (более 20 вдохов в минуту) и снижением насыщения артериальной крови кислородом.

- Плевритическая боль в груди – выявляется у 39–70% пациентов [161, 189, 208].

- Обморок – частота варьируется от 4 до 39% в зависимости от популяции, обморок может быть сигналом развития острой правожелудочковой недостаточности с нарушением наполнения левого желудочка и церебральной гипоперфузии [123, 135, 161, 188, 189].

- Кровохарканье (2,0–11,8%) [97, 123], кашель (9-23%) [123, 177] и впервые выявленная аритмия (частота фибрилляции предсердий до 24%) [126].

Кроме того, пациенты могут жаловаться на сердцебиение, головокружение и боли в конечностях. Симптоматика ТЭЛА развивается в результате дисфункции правого желудочка, нарастающей острой сердечной недостаточности, а также осложнений, таких как инфаркт лёгкого, инфарктная пневмония и плеврит, последние характеризуются болями в груди, кровохарканьем или их сочетанием [64]. При физикальном обследовании у пациентов с ТЭЛА могут быть выявлены следующие признаки:

- Тахипноэ, тахикардия и снижение сатурации.

- Периферические отеки (при наличии тромбоза глубоких вен (ТГВ)).

- Болезненность при пальпации грудной клетки и спины (при инфаркте лёгкого).

- Признаки значительной правожелудочковой недостаточности: набухание яремных вен, подъем ПЖ, усиление второго тона сердца, шум трикуспидальной регургитации.

Следует подчеркнуть, что многие клинические проявления ТЭЛА неспецифичны, и их отсутствие не исключает наличие эмболии [119, 191].

1.5 Диагностика ТЭЛА

1.5.1. Лабораторная диагностика

1.5.1.1 D-димер

D-димер является биомаркером образования и деградации фибрина. Коагуляционный гемостаз приводит к образованию тромбина, который превращает фибриноген в фибрин, а фибринолиз – к образованию D-димера [226]. В физиологических условиях 2–3% фибриногена превращается в фибрин, что объясняет наличие небольших количеств D-

димера у здоровых людей; его уровень зависит от степени образования стабилизированного фибрина, активности фибринолиза и клиренса продуктов [52].

D-димер обладает высокой чувствительностью (96,4%), и отрицательный результат (с порогом <500 нг/мл) практически исключает ТЭЛА (отрицательная прогностическая ценность составляет 99,6%) [61, 137, 227]. Однако низкая специфичность (30–40%) приводит к многочисленным ложноположительным результатам, так как уровень D-димера повышается с возрастом, во время беременности, у курильщиков и при различных патологических состояниях (тромбозы, инфекции, новообразования, травмы, хирургия, заболевания печени и почек, ДВС-синдром, острые коронарные синдромы, инсульты, субарахноидальное кровоизлияние, акушерские осложнения, аутоиммунные нарушения) [52, 226].

Для увеличения прогностической ценности D-димера были предложены стратегии с отрезными значениями, скорректированными по клинической вероятности и возрасту [192]. Например, алгоритм YEARS, включающий признаки тромбоза глубоких вен, кровохарканье и определение ТЭЛА как наиболее вероятного диагноза, позволяет исключить ТЭЛА при уровне D-димера <1000 нг/мл у пациентов без этих критериев и <500 нг/мл при их наличии [93]. Аналогично, алгоритм PEGeD, основанный на модифицированной шкале Wells (низкая вероятность: 0,0–4,0 балла; умеренная: 4,5–6,0; высокая: $\geq 6,5$), исключает ТЭЛА при уровне D-димера <1000 нг/мл при низкой и <500 нг/мл при умеренной вероятности, что снизило применение КТ-АПГ на 17,6% с минимальной частотой ложноотрицательных результатов [106]. Стратегия возрастной корректировки (порог = $\text{возраст} \times 10$ для пациентов старше 50 лет) повышает специфичность по сравнению с фиксированным порогом 500 нг/мл, расширяя группу пациентов, у которых ТЭЛА можно исключить [190].

1.5.1.2 Маркеры дисфункции правого желудочка

При ТЭЛА наблюдается резкое увеличение постнагрузки ПЖ, что ведёт к его перегрузке давлением, нарушению коронарного кровотока и тяжелой гипоксемии. Эти патологические процессы способствуют высвобождению сердечного тропонина из миокарда – белкового комплекса, играющего ключевую роль в регуляции сокращения сердечной мышцы. Любые состояния, приводящие к повреждению миокарда и нарушению сократимости миоцитов, сопровождаются повышением уровня тропонина Т в сыворотке крови [156], [96].

Дилатация и растяжение правого желудочка способствуют также синтезу и секреции proBNP кардиомиоцитами [96]. ProBNP расщепляется на биологически активный мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-концевую часть (NT-proBNP), концентрация которой в плазме в 5–10 раз выше, чем у BNP, что делает её более удобной для измерения [87].

Таким образом, повышение сывороточных биомаркеров повреждения миокарда (тропонин I или T) и растяжения миокарда (NT-proBNP или proBNP) свидетельствует о нарушении адаптивных механизмов правого желудочка и указывает на повышенный риск гемодинамической нестабильности.

У пациентов с острой ТЭЛА может повышаться уровень других биомаркеров – белка, связывающего жирные кислоты сердца, копептина, фибриногена, сывороточного креатинина, ишемически модифицированного альбумина, фактора свертывания VIII, микроРНК; однако их роль в диагностике и прогнозе ТЭЛА остаётся неясной из-за отсутствия достаточного количества рандомизированных контрольных исследований [91, 121, 49, 59, 77].

1.5.2. Методы визуализации

1.5.2.1 Компьютерная томографическая ангиография легких

КТ-АПГ является методом выбора для диагностики острой тромбоэмболии легочной артерии благодаря высокому разрешению изображений, а также высокой чувствительности (94%) и специфичности (98%) [175]. Этот метод позволяет выявлять структурные аномалии легочных артерий, эмболы, их локализацию и степень обструкции, инфаркт легочной ткани, а также оценивать перегрузку правых отделов сердца.

Локализация тромбов

Патогномоничным признаком острой ТЭЛА является дефект наполнения легочной артерии после введения контраста. Эмбол может полностью или частично закупоривать сосуд. При частичной окклюзии эмбол может располагаться центрально, при этом окружённый контрастом, выглядит как центральный дефект наполнения, либо эксцентрично с формированием острых углов со стенкой сосуда [190].

В зависимости от расположения эмболов в легочном артериальном русле (анатомического уровня поражения) локализацию можно условно разделить на центральную, долевою и периферическую. Центральная ТЭЛА диагностируется, когда тромбы визуализируются в стволе легочной артерии и/или в правой или левой главных легочных артериях. Периферическая ТЭЛА диагностируется, когда тромбы видны

исключительно в сегментарных или субсегментарных легочных артериях. При локализации тромбозов в главной легочной артерии на уровне бифуркации с дальнейшим распространением в обе легочные артерии формируется характерный подтип, называемый «седловидной эмболией» [150, 151] (Рисунок 1).

В ряде исследований центральная локализация тромбов (включая наличие седловидного тромба) не являлась независимым предиктором смертности у пациентов с гемодинамически стабильной ТЭЛА [23, 24, 25].

Эмболическая нагрузка

Степень эмболической нагрузки может быть оценена с использованием четырёх различных систем, предложенных Miller [157], Walsh [221], Qanadli [186], а также Mastora [150]. Оценки, разработанные Miller и Walsh в 1970-х годах, представляют собой ангиографические индексы, разработанные для сравнения скорости разрешения ТЭЛА при применении гепарина или фибринолитиков, они не учитывали остаточную перфузию, не дифференцируя полную и частичную обструкцию. В дальнейшем Bankier и соавт. адаптировали индекс Миллера и шкалу Уолша к спиральной КТ-ангиопульмонографии, что позволило проводить количественную оценку степени легочной обструкции [28]. Поздние системы Qanadli и Mastora ориентированы на количественную оценку тяжести острой эмболии с использованием КТ-ангиопульмонографии. Несмотря на методологические различия, все эти системы показали высокую степень корреляции друг с другом в различных исследованиях [28, 186, 199].

Наиболее часто используемый в последние годы индекс Qanadli оценивает каждое лёгкое как имеющее 10 сегментарных артерий (Рисунок 1). Эмбол в сегментарной артерии получает 1 балл, а в проксимальных отделах – балл, равный числу дистальных сегментарных артерий. Степень обструкции учитывается с весовым коэффициентом: 0 – отсутствие тромба, 1 – частичная окклюзия, 2 – полная. Субсегментарный эмбол трактуется как частично закупоренная сегментарная артерия (1 балл). Индекс Qanadli варьируется от 1 до 40, а процент сосудистой обструкции рассчитывается как балл пациента, деленный на 40 и умноженный на 100.

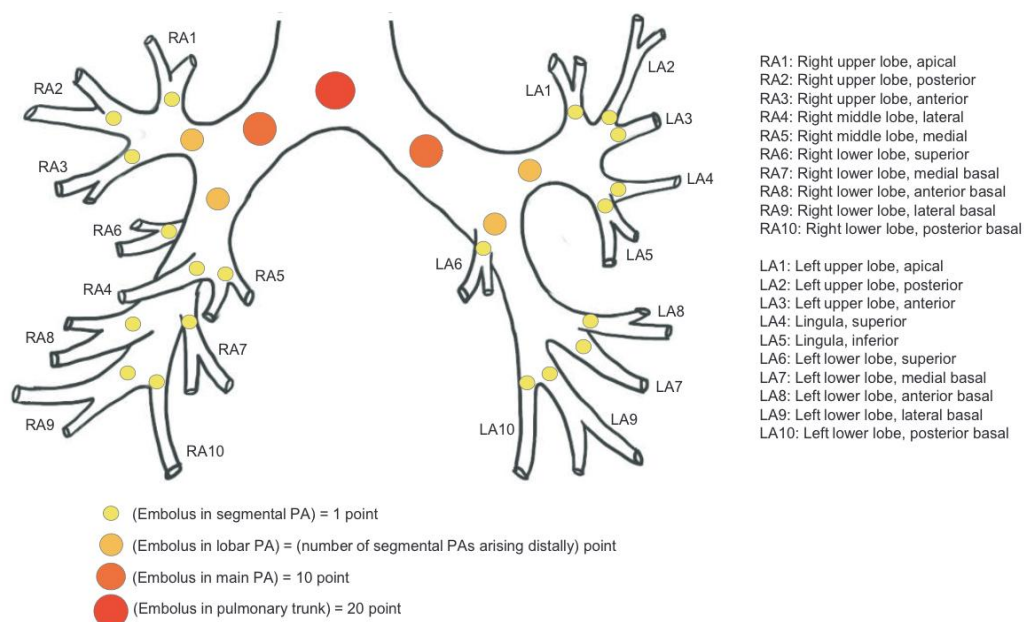


Рисунок 1 – Схема системы оценки индекса Qanadli при ТЭЛА

Модифицированный индекс Миллера, изначально разработанный Miller и соавт. для оценки тромботической нагрузки при ангиографии и адаптированный для КТ-АПГ Bankier и соавт. оценивает каждую сегментарную артерию (9 справа, 7 слева) с тромбозом в 1 балл, а поражения на проксимальном уровне – по числу дистальных сегментарных ветвей. Значения индекса варьируются от 0 (отсутствие тромбоза) до 16 (полный тромбоз всех сегментарных артерий или седловидная эмболия) [28].

Дисфункция правого желудочка

На КТ-АПГ дисфункция ПЖ выявляется по ряду морфометрических показателей, таких как уплощение или смещение МЖП в сторону ЛЖ, увеличение диаметра ПЖ и повышение отношения ПЖ/ЛЖ, рефлюкс контрастного вещества в нижнюю полую вену (НПВ) и дилатация легочного ствола [40, 103] (Рисунок 2).

Контрастный рефлюкс в нижнюю полую вену является индикатором дисфункции правых отделов сердца [201, 232]. Groves и соавт. показали, что внутривенный рефлюкс может свидетельствовать о трикуспидальной регургитации, предложив 6-балльную шкалу оценки (от отсутствия рефлюкса – 0 баллов, до рефлюкса с затемнением дистальных печеночных вен – 6 баллов) [85], которую Aviram и соавт. упростили до трехбалльной (1 – отсутствие, 2 – умеренный, 3 – выраженный рефлюкс) [23]. В нескольких исследованиях степень рефлюкса существенно различалась между группами со стабильной и нестабильной гемодинамикой, являлась предиктором летального исхода и ассоциировалась с дисфункцией ПЖ и более высокими показателями по шкале PESI [22, 25, 167, 201, 203].

Диаметр ствола ЛА, измеряемый по КТ-АПГ, коррелирует с тяжестью ТЭЛА, признаками дисфункции ПЖ [50, 169] и неблагоприятным исходом [25, 142], хотя связь с летальностью остаётся неоднозначной [16, 75, 199]. В литературе верхняя граница нормы главной ЛА варьирует: Truong и соавт. предложили пороги 28,9 мм для мужчин и 26,9 мм для женщин [213], Mahammedi и соавт. – 29,5 мм [145], а Kuriyama и соавт. – 30,0 мм (28,6 мм + 2 SD) [128]. У пациентов с ТЭЛА медиана диаметра ЛА, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, составила 29,9 мм с широким интерквартильным размахом (IQR 21,8–32,4 мм) [142].

Инфаркт лёгкого

ТЭЛА может сопровождаться инфарктом лёгкого, который выявляется при обнаружении клиновидного субплеврального уплотнения (горб Хэмптона на рентгене), матового стекла с или без периферической консолидации (признак «обратного ореола») и внутренних сетчатых или пузырчатых образований. Со временем инфаркт уменьшается в объёме, приобретая узловатую форму («признак плавления») с возможным остаточным фиброзным рубцом. Чаще всего инфаркт развивается при поражении периферических (сегментарных и субсегментарных) артерий [4, 7], хотя некоторые исследования указывают на преимущественное вовлечение центральных артерий [43, 89, 104]. При этом инфаркт лёгкого не является прогностическим индикатором рецидива или смертности при ТЭЛА; напротив, в отдельных исследованиях у пациентов с инфарктом наблюдалась ниже смертность и менее тяжёлое течение заболевания [43, 76, 138, 140].

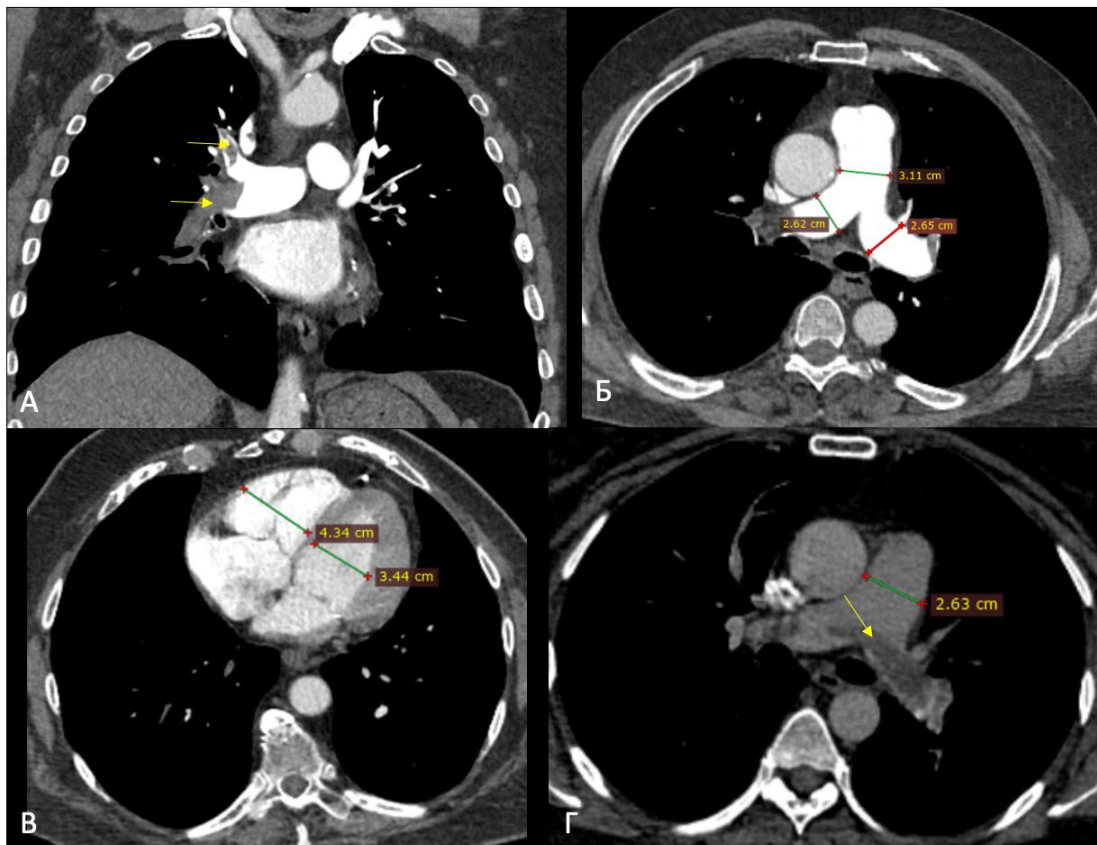


Рисунок 2 – КТ-АПГ, MPR-реконструкция во фронтальной (рис. А) и аксиальной (рис. Б, В, Г) плоскостях

Тромбы легочных артерий правой верхней и нижней долей (рис. А, стрелка). Расширение ствола ЛА, правой и левой главных легочных артерий (рис. Б). Соотношение ПЖ/ЛЖ > 1 (рис. В). Седловидный тромб в бифуркации ствола ЛА с переходом на ее главные ветви (рис. Г, стрелка).

Примечания: ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ЛА – легочная артерия.

1.5.2.2 Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) используется в качестве первичного метода диагностики у гемодинамически нестабильных пациентов с высокой вероятностью ТЭЛА для оценки перегрузки ПЖ, тогда как у стабильных пациентов её диагностическая ценность ограничена, и она применяется преимущественно для оценки прогноза [44, 119], [108].

Эхо-КГ позволяет оценить дилатацию ПЖ (базальный диаметр >41 мм или средний >35 мм в апикальной 4-камерной проекции) и его систолическую функцию с помощью параметров, таких как TAPSE (измеряется расстоянием систолической экскурсии трикуспидального кольца в продольном направлении из апикальной четырёхкамерной позиции в М-режиме), фракционное изменение площади ПЖ (FAC – измеряется разницей

площади ПЖ во время диастолы и систолы, деленной на площадь ПЖ во время диастолы, после чего ее можно преобразовать в процентное соотношение), продольная деформация свободной стенки правого желудочка (оценивается путем спекл-трекинга и усредняется по трем сегментам свободной стенки ПЖ в апикальной 4-камерной проекции с фокусировкой на ПЖ), индекс производительности миокарда (Tei -индекс – сумма времени изоволюметрического сокращения и расслабления, разделённая на время выброса) и боковая систолическая скорость (S' - определяется с помощью импульсной тканевой доплерографии и состоит из самой высокой систолической скорости экскурсии ПЖ) [132]. TAPSE коррелирует с глобальной функцией ПЖ, а его значения $<1,5$ – $1,6$ см в ряде исследований ассоциированы с повышенной краткосрочной летальностью [141, 172, 182, 224]. Деформация свободной стенки и индекс Tei также были независимыми предикторами смертности при ТЭЛА [13, 53].

Повышенное давление в ПЖ приводит к уплощению МЖП, придавая левому желудочку D-образную форму, а при значительной легочной гипертензии МЖП парадоксально смещается в диастолу в сторону ЛЖ [1].

Интеграл скорости кровотока (VTI) в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ) обычно используется для оценки ударного объёма и сердечного выброса, хотя ретроспективное исследование Yuriditsky и соавт. показало, что $VTI \leq 15$ см существенно повышает риск госпитальной смертности, остановки сердца, шока или необходимости реперфузии (ОШ 6 и 23 соответственно), в то время как TAPSE $<1,7$ см и $S' < 10$ см/сек не были связаны с этими исходами. При этом 85% пациентов с низким VTI имели дисфункцию ПЖ: низкий VTI встречался у 58% пациентов с ТЭЛА промежуточного и высокого риска против 5,8% при низком риске [234].

СДЛА рассчитывается как сумма градиента давления на трикуспидальном клапане (на основе максимальной скорости регургитации) и среднего давления в правом предсердии (определяемого по диаметру и коллабированию НПВ) [6].

Функцию правого желудочка и его постнагрузку можно оценить с помощью соотношений TAPSE/СДЛА и СДЛА/ударного объёма левого желудочка (УО ЛЖ). При снижении TAPSE или увеличении СДЛА соотношение TAPSE/СДЛА уменьшается, и его значение ниже 0,4 (по данным Guazzi и соавт., порог 0,36 является сильным предиктором смертности, превосходящим отдельные показатели TAPSE и СДЛА) связывается с повышенным риском гемодинамического ухудшения и смертности при острой ТЭЛА [86, 144]. Нормальное значение TAPSE/СДЛА составляет 0,8–1,8, но при хронической легочной гипертензии оно ниже, так как ПЖ успевает адаптироваться к постепенному росту давления [144].

Соотношение СДЛА/УО ЛЖ, разработанное Kamran и соавт., отражает эластичность легочной артерии и постнагрузку ПЖ. При значениях $\geq 1,0$ мм рт.ст./мл риск госпитальной смертности, остановки сердца и необходимости реперфузии существенно возрастает, причем это соотношение предсказывает исходы лучше, чем VTI ВТЛЖ и VTI ВТПЖ [101].

Тромбоз правых отделов сердца (ТПО), выявленной при Эхо-КГ, среди пациентов с ТЭЛА встречается примерно в 4% всех случаев, возможно выше у пациентов с массивной ТЭЛА [119]. По локализации различают тромбоз в правом предсердии (ПП), ПЖ, пролабирующие тромбы ЛА или проксимальной части НПВ [109]. Особое значение имеет выявление тромбов с признаками флотации, что ассоциировано с высокой смертностью (4–18%), при этом летальность без терапии достигает 100%, а при тромболизисе – лишь 11,3% [19] [194].

Наиболее специфичным признаком острой ТЭЛА является нарушение систолической функции ПЖ, выражающееся в снижении сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с гиперкинезом или нормокинезом его верхушки (симптом МакКоннелла). В то время как в первоначальном исследовании сообщалось о высокой специфичности в 94%, позже было отмечено, что он не является специфическим маркером для диагностики ТЭЛА. Его чувствительность колеблется от 70% до 77%, а положительная прогностическая ценность от 57% до 71% [151, 215]. Гипокинез или акинез свободной стенки ПЖ, обусловленный инфарктом миокарда ПЖ может симулировать симптом МакКоннелла, что приводит к постановке ложного диагноза ТЭЛА. В этих случаях требуются дополнительные эхокардиографические параметры оценки перегрузки ПЖ давлением.

Также одним из специфических, но обладающих низкой чувствительностью признаков ТЭЛА, является симптом “60/60”, когда определяется уменьшение времени ускорения кровотока в устье легочной артерии < 60 мс при перепаде давления (градиента) на трехстворчатом клапане при его недостаточности ≤ 60 мм рт.ст. Когда знак 60/60 был объединен с симптомом Макконнелла, эти 2 признака имели чувствительность 36% и специфичность 94% при диагностике острой ТЭЛА [130].

Вышеперечисленные симптомы (симптом МакКоннелла и ТПО) присутствуют лишь у 12–20% пациентов с ТЭЛА. Таким образом, в сочетании с другими аномальными параметрами функции ПЖ может указывать на острую ТЭЛА при отсутствии других состояний [8]. Впрочем, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут обнаруживаться и при отсутствии острой ТЭЛА, но в случае сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний [129].

1.5.2.3 Электрокардиография

Резкая окклюзия легочной артерии может вызвать изменения, характерные для перегрузки ПЖ: смещение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, аномалии реполяризации, признаки повреждения миокарда, проводимости и ритма [60, 185]. Такие изменения могут возникать и при ишемии правого желудочка вследствие гипоксии, гипотензии или тахикардии.

Инверсия зубца Т в грудных отведениях является наиболее частым прогностическим маркером дисфункции ПЖ. Исследование Punukollu и соавторов показало, что инверсия зубца Т в отведениях V1–V3 имеет высокую чувствительность и точность для выявления дисфункции ПЖ у пациентов с ТЭЛА [183]. Исследования Weekes и Vanni и соавт. также выделяют инверсию зубца Т, БПНПГ и паттерн SIQIII-TIII как независимые предикторы дисфункции ПЖ, причем их сочетание может увеличивать риск неблагоприятного исхода (отношение риска до 8,47) [216, 225].

По результатам отечественного исследования SIQIII и неполная БПНПГ более чем вдвое увеличивали риск смерти (относительный риск (ОР) 2,26 и 2,84 соответственно), р-pulmonale и отрицательный зубец Т в III отведении в 1,8 раза повышали риск гипотензии, а инверсия Т в III отведении почти вдвое (RR 1,98) увеличивала риск развития шока [5]. Отклонение ЭОС вправо, подъём сегмента ST в aVR, инверсия зубца Т в III/V1–V3, неполная БПНПГ, р-pulmonale и глубокий зубец S в V5–V6 надёжно указывали на дисфункцию правого желудочка и лёгочную гипертензию.

Распространённость отклонений по ЭКГ при ТЭЛА существенно варьирует. В метаанализе 39 исследований наиболее часто выявлялись синусовая тахикардия (38%), инверсия зубца Т в отведениях V1–4 (38%) и элевация сегмента ST в aVR (36%) [185]. Другие исследования сообщают о частоте полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) от 4,8% до 32% [225, 204], инверсии зубца Т в грудных отведениях – от 14% до 59% [56, 120, 133, 209, 215] и паттерна SI-QIII-TIII у 8,5–26% пациентов [185, 225, 88].

Некоторые ЭКГ-паттерны ассоциируются с клиническим ухудшением. Суправентрикулярная тахикардия, элевация или депрессия сегмента ST, SI-QIII-TIII, инверсия зубца Т и БПНПГ связаны с ухудшением состояния [185, 204, 225]. Элевация сегмента ST в aVR характерна для тяжелых форм ТЭЛА, сопровождающихся гипотензией или необходимостью тромболизиса [95, 125, 178].

1.5.2.4 Ультразвуковая доплерография

Поскольку в большинстве случаев источником тромбов при ТЭЛА являются глубокие вены нижних конечностей, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов нижних конечностей является распространенным методом диагностики пациентов с ТЭЛА. УЗДГ выявляет тромбоз глубоких вен у 40–50% пациентов с ТЭЛА, при этом обнаружение проксимального ТГВ в сочетании с подозрением на ТЭЛА достаточно для начала антикоагулянтной терапии без дополнительного обследования. При использовании УЗДГ вен нижних конечностей для диагностики ТЭЛА чувствительность метода составляет 39 % (95 % ДИ 32–46 %), а специфичность достигает 99 % (95 % ДИ 97–100 %). [60]. Исследования показали, что оценка по шкале Wells в сочетании с УЗИ легких и вен повышает чувствительность и специфичность оценки вероятности ТЭЛА на 12% и 22% соответственно [164].

1.6 Стратификация риска

Обязательным является распределение пациентов по группам риска в зависимости от тяжести ТЭЛА и риска ранней смерти, которое начинается с момента предположения диагноза. На ранних этапах принципиально важно выявить пациентов высокого риска, так как ТЭЛА высокого риска является состоянием, непосредственно угрожающим жизни пациента, в связи с чем требует экстренной диагностики (при подозрении) и незамедлительной выработки терапевтической стратегии (при подтверждении ТЭЛА или ее высокой вероятности [119]. Главным критерием для определения пациентов высокого риска является гемодинамическая нестабильность. Гемодинамическая нестабильность определяется как:

- остановка кровообращения, обструктивный шок (систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ≥90 мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови в сочетании с гипоперфузией органов и тканей);
- или
- персистирующая гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение систолического АД ≥40 мм рт.ст., длительностью >15 мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис) [119].

В случае с гемодинамически стабильными пациентами следующим шагом является определение риска по шкалам PESI [20] или sPESI [98] для выделения групп низкого и

промежуточно-низкого риска, которые, возможно, не нуждаются в дальнейшем обследовании и могут быть вскоре выписаны домой для амбулаторного лечения. Параметры, входящие в шкалу PESI представлены в Таблице 3.

В настоящее время продолжается поиск новых предикторов неблагоприятного прогноза и разработка шкал риска. В исследовании, проведенном на базе российского регистра пациентов с ТЭЛА, SIRENA, были выявлены 5 независимых предикторов ранней летальности. На основании этих предикторов была создана шкала SIRENA для определения госпитальной летальности, приведенная в Таблице 1. При значениях шкалы SIRENA 0, 1, 2 и 3 и более баллов госпитальная летальность составила 3,1%, 7,0%, 16,7% и 40,0%, соответственно. Летальность при значениях <2 баллов (низкий риск) составила 5,0%, а при значении ≥ 2 баллов (высокий риск) – 24,3% (ОР 4,87; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,97–7,98; $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность в отношении госпитальной летальности для шкалы SIRENA составили 62,7% и 78,5% соответственно [30].

Таблица 1 – Шкала SIRENA

Факторы	Баллы
Фракция выброса левого желудочка $<40\%$	1
Иммобилизация в предыдущие 12 мес.	1
Клиренс креатинина <50 мл/мин	1
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	1
Цианоз при поступлении	1

В исследовании, основанном на данных Аргентинского регистра пациентов с ТЭЛА, CONAREC XX был предложен новый подход к стратификации риска пациентов – шкала PESI-Echo [41]. Он основан на добавлении к шкале PESI эхокардиографических параметров (TAPSE и СДЛА). Баллы считаются по формуле $\text{PESI} + \text{СДЛА (мм)} - \text{TAPSE (мм рт.ст.)} = \text{PESI-Echo}$. Было выявлено, что сочетание клинических и эхокардиографических параметров дает лучший прогноз ранней летальности, шкала PESI-Echo показала чувствительность 82% и специфичность 69%. Более 128 баллов по шкале PESI-Echo стало оптимальной точкой отсечения для прогнозирования госпитальной смертности: чувствительность 82% (95% ДИ: 67–90%), специфичность 69% (95% ДИ: 64–74%).

У гемодинамически стабильных пациентов целесообразно использовать различные комбинации клинических, лабораторных и инструментальных признаков для оценки риска ранней летальности, так как оценки отдельных параметров может быть недостаточно для определения тяжести состояния. Ввиду этого были предложены специальные

прогностические шкалы, позволяющие количественно оценивать риск ранней смерти, связанной с ТЭЛА, основываясь на комбинации нескольких типов диагностических данных. Из них шкалы BOVA и FAST (H-FABP, Syncore, Tachycardia) были валидированы в когортных исследованиях[99, 134]. Суммарная характеристика шкал, описанных выше представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Интегральная характеристика шкал оценки риска у пациентов с ТЭЛА

	PESI	SIRENA	BOVA	FAST
Параметры (баллы)	Возраст (лет)	Цианоз при поступлении (1)	Повышение сердечного тропонина (2)	H-FABP $\geq$ 6 нг/мл или повышение сердечного тропонина (1,5)
	Мужской пол (10)	Иммобилизация в предыдущие 12 мес (1)	ЭхоКГ и/или КТ-АПГ признаки дисфункция ПЖ (2)	Обморок (1,5)
	Рак (30)	Клиренс креатинина <50 мл/мин (1)		
	ХСН (10)	Фракция выброса ЛЖ $<40\%$ (1)	САД 90–100 мм рт.ст. (2)	
	Хроническое заболевание легких (10)	Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА (1)		
	ЧСС ≥ 110 уд. /мин (20)		ЧСС ≥ 110 (1)	ЧСС ≥ 110 (2)
	ЧДД >30 в мин (20)			
	САД <100 мм рт.ст. (20)			
	Температура $<36^{\circ}\text{C}$ (20)			
	Нарушение сознания (60)			
	SpO ₂ $<90\%$ (20)			
Классы риска				
Очень низкий риск	≤ 65 баллов			
Низкий риск	66–85 баллов	<2 баллов	0–2 балла	<3 баллов
Промежуточно-низкий риск	86–105 баллов		3–4 балла	

Промежуточно-высокий риск	106–125 баллов		>4 баллов	≥3 балла
Высокий риск	>125 баллов	≥2 балла		

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – насыщение крови кислородом, PESI – индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография, Эхо-КГ – эхокардиография.

Классификация, предложенная ESC, включает в себя определения класса по шкале PESI или ее упрощенной версии, в ней также учитываются признаки гемодинамической нестабильности (шок и гипотония), инструментальные признаки дисфункции правого желудочка, а также лабораторные маркеры повреждения миокарда (Таблица 3) [119]. Данная классификация тяжести ТЭЛА и риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти представлена в последних клинических рекомендациях и повсеместно используется в клинической практике.

Таблица 3 – Классификация ESC по группам риска ранней смерти [119]

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

За последние несколько лет также было опубликовано много новых оценок, включая Pulmonary Embolism Mortality Score [212], SHIELD [73], PE-SCORE [223] и оценку CAPE [207]. Эти оценки объединяют существующие переменные с дополнительными факторами риска, такими как сывороточный лактат, pH, диастолическое артериальное давление, центральная эмболия и креатинин. Однако новые оценки требуют дальнейшей проверки в проспективных исследованиях.

Летальность в группе пациентов высоко риска достигает 23,3% [42, 170], при этом многие пациенты умирают до поступления в стационар, что требует незамедлительной диагностики и быстрого начала терапии у данной группы пациентов.

У отдельных пациентов с ТЭЛА из группы низкого риска амбулаторное лечение может быть безопасно и эффективно использовано вместо стационарного лечения [21]. 344

пациента с ТЭЛА низкого риска (класс PESI I–II) были случайным образом распределены на амбулаторное и стационарное лечение. 90-дневная летальность была выше у амбулаторных пациентов по сравнению с госпитализированными (0,6% в обеих группах), рецидив ТЭЛА был зарегистрирован у 0,6% амбулаторных пациентов по сравнению с 0% у стационарных пациентов. К 90 дню только у 1,8% амбулаторных пациентов, но ни у одного стационарного пациента, развилось сильное кровотечение.

Группа промежуточного риска представляет собой очень гетерогенный класс, в котором показатели ранней смертности варьируют от 2 до 15%. В рамках этой группы ESC выделяет подгруппу пациентов с промежуточно-высоким риском – к ним относятся пациенты, у которых одновременно выявляются как минимум один повышенный сердечный биомаркер и визуализируемые признаки перегрузки ПЖ. Несмотря на сохраняемую стабильность гемодинамики на фоне стандартной антикоагулянтной терапии, у части пациентов из этой подгруппы наблюдается склонность к клиническому ухудшению. Это может привести к необходимости экстренного тромболиза, хирургической или чрескожной эмболизации, что требует высокой степени настороженности и постоянного динамического наблюдения [66]. Невозможность заранее с высокой точностью предсказать ухудшение состояния делает выбор лечебной стратегии особенно сложным и клинически значимым. Несмотря на высокую клиническую важность этой подгруппы, в литературе сохраняется дефицит крупных проспективных исследований, посвящённых оптимальной тактике ведения именно пациентов промежуточно-высокого риска, выявлению критериев для выбора более агрессивного вмешательства с целью улучшения исходов, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов и необходимости принятия быстрых клинических решений.

1.7 Особенности пациентов промежуточно-высокого риска.

Согласно классификации ESC пациенты с нормотензивной ТЭЛА с признаками дисфункции ПЖ и повышенными сердечными биомаркерами относятся к промежуточно-высокому риску [119].

Отсутствие гемодинамической нестабильности на момент оценки риска не исключает прогрессирования дисфункции правого желудочка и, следовательно, повышения риска ранней летальности, связанной с ТЭЛА [36, 158]. По этой причине важно проводить полную оценку инструментальных и лабораторных данных, позволяющую выявить пациентов, в отношении которых требуется дополнительная настороженность и продленный

мониторинг гемодинамики, определить возможную необходимость реперфузионной терапии и осуществить выбор антикоагулянтной терапии [119].

Общепринятого определения клинического ухудшения у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска до сих пор не существует. Хотя клиническое ухудшение обычно подразумевает артериальную гипотензию, кардиогенный шок, остановку сердца или дыхательную недостаточность, таким явным проявлениям могут предшествовать другие клинические признаки, такие как азотемия и повышение уровня лактата в сыворотке. На данный момент отсутствуют клинические, лабораторные или инструментальные критерии, которые надежно предсказывали бы декомпенсацию кровообращения или необходимость проведения реперфузионной терапии.

Современные алгоритмы стратификации риска, основанные на оценке перегрузки правых отделов, сердечных биомаркеров и шкалы PESI или его упрощенной версия (sPESI), не могут точно и проспективно идентифицировать подгруппу пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска, у которых будет наблюдаться клиническая декомпенсация в течение первых 48–72 часов от появления симптомов [29, 158]. Во время инфузии тромболитиков более тщательный клинический мониторинг, включая последовательную оценку частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхания и насыщения кислородом, часто рекомендуется в качестве стратегии оценки успешной клинической реперфузии.

Альтернативный подход включает повторную клиническую оценку с использованием таких инструментов, как национальная шкала раннего предупреждения (NEWS) [139], которая включает только элементы, изменяющиеся во времени, и потенциально может быть более точным, учитывая возможность быстрого изменения клинического статуса при ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Проходящее в настоящее время клиническое рандомизированное контролируемое исследование HI-REITHO [116], использует шкалу NEWS для раннего выявления декомпенсации гемодинамики у пациентов промежуточно-высокого риска.

Одной из предложенных стратегий выявления пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска с более высоким риском декомпенсации может включать серийный мониторинг лактата и/или тропонина [181, 235]. Предыдущие исследования показали значительную связь между уровнем лактата и краткосрочной смертностью при ТЭЛА, независимо от уровня артериального давления, а также наличия перегрузки или повышенного уровня тропонина [62, 217]. Кроме того, уже известно, что концентрация сердечного тропонина выше порогового значения связана с повышенным риском 30-

дневной смертности, особенно высока прогностическая ценность измерений тропонина в сочетании с оценкой функции ПЖ [37].

Недавно исследователи попытались выявить потенциальные предикторы раннего клинического ухудшения для дальнейшей стратификации риска у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Mirambeaux и соавт. наблюдали, что нормализация систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, тропонина I, мозгового натрийуретического пептида (BNP) и эхокардиографии через 48 часов после острого события выявила группу пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска с очень низким риском клинического ухудшения [158]. Weekes и соавт. идентифицировали оптимальные пороговые значения для различных эхокардиографических и лабораторных параметров, включая базальную ширину ПЖ, соотношение ПЖ/ЛЖ, TAPSE, скорость систолической экскурсии и BNP, что позволило предсказать возникновение клинического ухудшения у пациентов промежуточно-высокого риска [224]. Zuin и соавт. отметили, что среднее артериальное давление $\leq 81,5$ мм рт.ст. при поступлении было независимым предиктором клинического ухудшения в течение 48 часов с момента поступления [237].

В целом, эти предварительные результаты, по-видимому, позволяют предположить, что, возможно, синтез клинических и инструментальных инструментов может быть полезен для раннего прогнозирования клинического ухудшения у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска [116].

Изменения других параметров функции ПЖ, включая оценку разобщения правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС), могут иметь прогностическое значение, также требующее дальнейших исследований [86, 144].

В ряде работ было показано, что параметры, полученные при проведении КТ-АПГ могут служить предикторами ранней смерти у пациентов с ТЭЛА. Соотношение диаметров правого и левого желудочков (ПЖ/ЛЖ) может служить индикатором тяжести ТЭЛА и предсказывать высокий риск краткосрочной летальности [33]. В то же время данные об индексах тромботической нагрузки и размерах легочного ствола остаются противоречивыми: хотя некоторые исследования демонстрируют их значимость [142, 196, 199], многие работы не выявили связи с прогнозом пациентов [12, 154, 220]. Увеличение диаметра ствола ЛА является еще одним параметром, который может служить индикатором повышенного легочного давления и увеличение более 30 мм указывает на давление в ЛА более 20 мм рт. Ст. [199].

Также важным аспектом является изучение параметров КТ-АПГ при повторной визуализации на фоне проводимого лечения. Однако в литературе недостаточно исследований, позволяющих сделать выводы о необходимости выполнения КТ-АПГ в

динамике для оценки эффективности терапии и прогнозирования неблагоприятных исходов.

1.8 Лечение пациентов промежуточно-высокого риска

Подход к лечению острой ТЭЛА у пациентов промежуточно-высокого риска основывается на немедленном начале антикоагулянтной терапии для предотвращения прогрессирования тромбоэмболии и рецидивов. Антикоагулянтную терапию (с использованием внутривенного нефракционированного гепарина (НФГ), подкожного низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукса) начинают сразу после клинического подозрения на ТЭЛА, даже до подтверждения визуальными методами, поскольку раннее начало лечения снижает смертность [205].

У пациентов с дестабилизацией гемодинамики или высоким риском дестабилизации и возможной необходимостью использования реперфузионной терапии предпочтение отдают НФГ благодаря его короткому периоду полураспада, возможностям быстрой корректировки дозы и обратимости протаминсульфатом. В остальных случаях оптимальным выбором являются НМГ или фондапаринукс, характеризующиеся меньшим риском кровотечения и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [119].

Гипоксемию, при сатурации ниже 90%, корректируют с помощью неинвазивных методов оксигенации (высокопоточная и низкопоточная назальная оксигенация, НИВЛ), избегая негативного влияния инвазивной вентиляции, которая может снизить венозный возврат и сердечный выброс [84, 119].

Ускоренный лизис эмбола, снижение легочного давления и улучшение гемодинамики достигаются посредством реперфузионной терапии, которая включает системный тромболизис (с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, стрептокиназы или урокиназы), чрескожную катетер-направленную терапию или хирургическую эмболэктомию.

1.8.1 Роль системного тромболизиса

ТЛТ способствует реканализации сосудов, нормализации гемодинамики и снижению дилатации ПЖ, что подтверждается эхокардиографическими данными [119, 136, 231]. Механизм её действия заключается в активации плазминогена, превращающемся в плазмин, который разрушает фибриновые связи тромба. Наибольшая эффективность наблюдается в первые 48 часов, хотя лечение может быть полезно и при симптомах до 14

дней. К препаратам этой группы относятся стрептокиназа, урокиназа и рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (t-PA) [119]. Противопоказания к ТЛТ делятся на абсолютные (политравма, черепно-мозговая травма и оперативное вмешательство за последние 3 недели, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев, геморрагический инсульт, активное кровотечение, геморрагический диатез, новообразование центральной нервной системы) и относительные (транзиторная ишемическая атака за последние 6 месяцев, прием антикоагулянтов, беременность, рефрактерная гипертензия, тяжелая патология печени, инфекционный эндокардит, активная пептическая язва, места пункции не поддающиеся компрессии, травматичная реанимация) [214].

Проведение системного тромболизиса имеет значимое клиническое преимущественно при ТЭЛА высокого риска. Так, в метаанализе Marti и соавт. (15 исследований, 2057 пациентов) тромболизис снижал раннюю смертность (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,36–0,96; $P = 0,03$), но без учета ТЭЛА высокого риска эффект терял значимость (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,35–1,17) [148]. В исследовании Keller и соавт. (885 806 пациентов) системный тромболизис увеличивал смертность (44,7% против 15,4%; $P < 0,001$), но у гемодинамически нестабильных пациентов снижал ее (28,6% против 49,9%; отношение шансов (ОШ- 0,42; 95% ДИ 0,37–0,48; $P < 0,001$) [107].

У пациентов с ТЭЛА промежуточного риска – гетерогенной группы, включающей как пациентов с промежуточно-высоким, так и промежуточно-низким риском – данные исследований неоднозначны. В исследовании TOPCOAT с участием 83 пациентов, рандомизированных к лечению низкомолекулярным гепарином с теноктеплазой или плацебо через 90 дней у группы теноктеплазы отмечались улучшения функции правого желудочка (по Эхо-КГ), снижение одышки, повышение качества жизни и увеличение пройденного расстояния, однако влияние на смертность и риск кровотечений не подтвердилось из-за низкой мощности исследования [114]. В исследовании ТЛТ у пациентов с субмассивной ТЭЛА, проведенном Konstantinides и соавт., частота госпитальной смерти или эскалации лечения была значительно выше в группе НФГ плюс плацебо, чем в группе НФГ плюс альтеплаза (24,6% против 11,0% пациентов, $p=0,006$). Вероятность 30-дневной выживаемости была выше в группе НФГ плюс альтеплаза ($p=0,005$) [117]. Дополнительные исследования также демонстрируют преимущества тромболизиса. Работа Fasullo и соавт. выявила, что за 6 месяцев наблюдения смертность была выше в группе, получавшей только гепарин (6 против 0; $p = 0,027$), а комбинированная частота неблагоприятных событий (смерть, рецидив ТЭЛА, перегрузка правого желудочка, крупные кровотечения, тромбоэмболические события) значительно возрастала при

монотерапии гепарином (16 против 2; $p = 0,005$). При этом ТЛТ обеспечивала раннее и стойкое улучшение функции правого желудочка до 180 дней [71]. В исследовании Becattini ТЛТ снизила показатели перегрузки правого желудочка через 24 часа по сравнению с гепарином, при этом смертность и частота геморрагических осложнений между группами не различались [32].

Потенциальные преимущества реперфузионной терапии часто нивелируются высокой частотой геморрагических осложнений. Так, в метаанализе Chatterjee и соавт. частота крупных кровотечений составила 9,24%. Ввиду этого риска была предложена стратегия «половинной дозы», направленная на снижение нагрузки на правые отделы сердца при одновременном уменьшении риска кровотечений [45]. Исследование MORETТ подтвердило эффективность и безопасность этого подхода при ТЭЛА промежуточного риска: частота легочной гипертензии через 28 месяцев составила 57% в контрольной группе и 16% в группе t-РА без увеличения риска кровотечений [202]. Другое исследование с участием 76 пациентов также показало, что низкодозовый тромболизис в сочетании с НМГ снижает смертность и гемодинамические нарушения в течение 30 дней без повышения риска кровотечений у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска [233]. Kiser и соавт. проанализировали 3768 пациентов с острой ТЭЛА (699 получали половинную дозу, 3069 – полную). В группе половинной дозы реже требовались вазопрессоры (23,3% против 39,4%; $p < 0,01$) и искусственная вентиляция легких (14,3% против 28,5%; $p < 0,01$), но чаще возникала необходимость в повторном тромболизисе (25,9% против 7,3%; $p < 0,01$) и катетерном лечении (14,2% против 3,8%; $p < 0,01$). Госпитальная летальность и риск кровотечений между группами не различались [112]. Ретроспективное исследование Surgit и соавт. с 83 пациентами с ТЭЛА промежуточно-высокого риска показало, что при применении низких доз t-РА (50 мг) с медленной инфузией частота гемодинамической декомпенсации была ниже (0% против 11,9%; $p = 0,029$), а легочная гипертензия реже встречалась в группе ТЛТ (0% против 19%; $p = 0,003$) [211].

Часть вышеописанных исследований была включена в два крупных метаанализа. Так, в метаанализе 16 рандомизированных контролируемых исследований, проведенном Chatterjee и соавт. и включавшем 2115 пациентов (из которых восемь исследований фокусировались на ТЭЛА промежуточного риска), было показано, что системный тромболизис снижает смертность от всех причин (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9). В подгруппе пациентов с ТЭЛА промежуточного риска эффект также сохранялся (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,25–0,92; 1,39% против 2,92%), однако снижение смертности сопровождалось увеличением риска серьезных кровотечений (ОШ 2,73; 95% ДИ 1,91–3,91; 9,24% против 3,42%), включая значительное увеличение частоты внутричерепного кровоизлияния (ОШ

4,6; 95% ДИ 1,8–12,0), а у пациентов старше 65 лет риск был особенно высоким (ОШ 3,1; 95% ДИ 2,1–5,6) [45].

В то же время, метаанализ Nakamura и соавт., проведённый в том же году и включавший шесть рандомизированных клинических исследований, сравнивал тромболизис с гепарином у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска. В этом анализе не было выявлено значимых различий в смертности от всех причин (ОР 0,72; 95% ДИ 0,39–1,31; 2,3% против 3,7%) или в частоте крупных кровотечений (ОР 2,07; 95% ДИ 0,58–7,35; 6,6% против 1,9%) [163].

Разногласия между метаанализами могут быть обусловлены различиями во включённых первичных исследованиях. Так, восемь дополнительных рандомизированных клинических исследований, не учтённых в обзоре Nakamura и соавт., включая исследования MORETT и ULTIMA [124, 202], были включены в анализ Chatterjee и соавт., что повлияло на их выводы. В частности, исследование MORETT отличалось тем, что охватывало пациентов с «умеренной» ТЭЛА, определяемой по степени ангиографического поражения лёгочных артерий, а не по показателям перегрузки правых отделов или уровню сердечных биомаркеров, и оценивало летальные исходы лишь спустя 28 месяцев наблюдения. Аналогичным образом, исследование ULTIMA выделяется тем, что фокусировалось на катетер-направленном тромболизисе, а не на системной фибринолитической терапии.

В метаанализе, выполненном Черепановой и соавт., было показано, что выполнение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой недостоверно снижает смертность и/или частоту рецидивов ТЭЛА, но статистически значимо увеличивает частоту развития кровотечений. Авторы отмечают, что «эти данные были получены на исследованиях, включавших небольшое количество пациентов, и авторам требовалось прибегать к созданию комбинированных конечных точек, чтобы оценить пользу/риск вмешательств в обеих группах» [10].

Ниже представлены более поздние исследования тромболизиса, проведённые у пациентов с промежуточно-высоким риском ТЭЛА.

В исследовании Zimmermann и соавт. среди 137 пациентов с промежуточно-высоким риском 35 (25,5%) получили системный тромболизис. По результатам анализа у этой группы не наблюдалось случаев гемодинамической декомпенсации (в сравнении с 31% в группе, получавшей только антикоагулянты; $p = 0,004$), а годовая выживаемость составила 100% против 83,2% ($p = 0,036$). При этом частота тяжёлых и умеренных кровотечений не различалась статистически между группами [236].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Mansouri и соавт. (2024) с 60 пациентами с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ни тромболизис, ни антикоагулянтная

терапия не оказались превосходящими друг друга по снижению неблагоприятных исходов, таких как увеличение размеров правого желудочка, изменение СДЛА, TAPSE или развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Существенные улучшения отмечались в каждой группе, а 6-месячное наблюдение не выявило различий по заболеваемости хронической тромбоэмболической легочной гипертензии или функциональному классу пациентов [146].

В 2021 году второе обновление руководства CHEST и отчёт экспертной группы предложили у пациентов с ТЭЛА рассматривать ухудшение состояния, не приводящие к гипотонии, в качестве дополнительного показания к тромболитической терапии наряду с гемодинамической декомпенсацией. К таким ухудшениям относятся прогрессирующая тахикардия, снижение систолического артериального давления (<90 мм рт. Ст.), ухудшение газообмена, повышение давления в яремных венах, наличие признаков шока, ухудшение функции правого желудочка по данным Эхо-КГ и рост уровня сердечных биомаркеров [210].

Применение системного тромболизиса у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска представляет собой сложную клиническую дилемму, требующую тщательного соотношения пользы и риска. На данный момент отсутствуют убедительные доказательства в пользу его повсеместного использования у гемодинамически стабильных пациентов, что подчёркивают современные рекомендации. Необходимы дальнейшие исследования для идентификации подгрупп пациентов с повышенным риском клинического ухудшения, у которых реперфузионная терапия окажется более эффективной и безопасной.

1.8.2 Катетерные методы лечения

Альтернативной стратегией системной ТЛТ является катетер-направленное лечение, которое, по-видимому, снижает риск кровотечения по сравнению с внутривенным тромболизисом в полной дозе. Катетер-направленная терапия острой ТЭЛА включает в себя различные малоинвазивные эндоваскулярные процедуры: от введения тромболитика в низкой дозе непосредственно в тромб легочной артерии до аспирационной тромбэктомии, которая полностью устраняет необходимость в фибринолизе.

Действующие рекомендации ESC ограничивают использование катетерных методов лечения только у пациентов с промежуточно-высокого риском, у которых наблюдаются гемодинамические и/или респираторные нарушения, несмотря на антикоагулянтную терапию (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Данная рекомендация основана на ограниченном количестве данных рандомизированных исследований,

демонстрирующих чистую клиническую пользу и определяющих клинические характеристики пациентов, которым могут помочь стратегии реперфузии [119].

Катетер-направленная терапия может выполняться как механическое удаление тромба, так и в сочетании с локальным тромболизом. Основные подходы к катетерной реперфузии [218]:

- Механическая эмболэктомия:

- Реолитическая (с использованием гидродинамических катетеров, например, AngioJet®), при которой тромб удаляют за счёт инъекции струи физиологического раствора из дистального порта под высоким давлением, создавая отрицательное давление для эвакуации сгустка [28, 29].

- Аспирационная (с использованием катетеров большого диаметра) позволяют удалить эмболический материал вручную или с помощью специализированных систем, что снижает риск дистальной эмболизации.

- Фрагментационная (вращение катетеров типа «пигтейл» или баллонная ангиопластика), при которых боковые отверстия катетера полностью погружаются в тромб, способствуют его раздроблению и увеличивают контакт тромболитика с фибрином.

- Катетер-направленный тромболизис (локальный) — прямое введение фибринолитического агента в зону окклюзии.

- Комбинированные фармакомеханические подходы — объединяют механическую эмболэктомию и локальный тромболизис.

Эффективность катетерного тромболизиса может быть усилена за счёт энергии ультразвуковых волн: низкоэнергетические ультразвуковые волны дробят фибриновые нити, что расширяет поверхность тромба и открывает больше мест для связывания активатора плазминогена, ускоряя распад сгустка.

Реолитическая тромбэктомия эффективна, но редко используется из-за риска внезапного высвобождения аденозина, приводящего к гемодинамической декомпенсации (гипотония, брадикардия) [127]. Аспирационная эмболэктомия направлена на полное удаление эмболического материала и предотвращение дистальной эмболизации. Фрагментационные методы применяются преимущественно в комбинации с другими методами катетерной терапии, поскольку самостоятельное использование связано с высоким риском проксимальной и дистальной эмболизации.

1.8.3 Кава-фильтр

Венозные фильтры могут быть использованы при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии и при рецидивах ТЭЛА несмотря на адекватную профилактику антикоагулянтами. Рутинное применение венозных фильтров в общей популяции пациентов с ТЭЛА не рекомендуется [119]. По результатам двух рандомизированных исследований, сравнивающих антикоагулянтную терапию с установкой кава-фильтра и без установки, было выявлено, что постоянный кава-фильтр был ассоциирован со значительным снижением риска рецидива ТЭЛА и значительным увеличением риска ТГВ без значимой разницы в показателях смертности [179]. Аналогичные результаты показал и мета-анализ, включивший 11 исследований, в котором 2055 пациентов с установленным кава-фильтром сравнивались с 2149 пациентами контрольной группы. Установка кава-фильтра была связана со снижением частоты ТЭЛА на 50% и риска развития ТГВ на 70%. Ни смертность от всех причин, ни смертность, связанная с ТЭЛА, не различались между пациентами двух групп [171].

Осложнения, связанные с постоянными фильтрами НПВ, распространены, хотя они редко бывают летальными. По данным систематического обзора литературы в 19% случаев происходила пенетрация фильтра в сосудистую стенку, из них в 19% было выявлено поражение соседних органов. И, хотя летальные осложнения были редкими, 5% пациентов понадобились оперативные вмешательства, такие как хирургическое удаление фильтра, эндоваскулярное стентирование, эмболизация, эндоваскулярное исправление установленного фильтра и нефростомия [70]. Ранние осложнения, включая тромбоз места расположения фильтра, случаются у 10% пациентов. Отсроченные осложнения возникают чаще и включают в себя рецидив ТГВ примерно у 20% и посттромботический синдром примерно у 40% пациентов. Оклюзия НПО регистрируется примерно у 22% пациентов через 5 лет и у 33% через 9 лет, вне зависимости от применения и продолжительности антикоагулянтной терапии [2].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Было выполнено одноцентровое исследование на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева РУДН в период с 2021 г. по 2024 г.

В исследование были включены только пациенты с верифицированным диагнозом ТЭЛА по результатам КТ-АПГ или АПГ. Стратификация риска пациентов проводилась согласно действующим рекомендациям ESC, включало оценку гемодинамики, определение класса по шкале PESI или ее упрощенной версии, оценку признаков дисфункции ПЖ при Эхо-КГ или КТ-АПГ, а также оценку лабораторных маркеров повреждения миокарда [119].

Исследование состояло из трёх частей:

1. Проспективное исследование: анализ различий между группой пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти и пациентами других групп.
2. Проспективное исследование: анализ данных КТ-АПГ пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти.
3. Проспективное рандомизированное интервенционное исследование: оценка эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти.

В первую часть исследования был включен 351 пациент. Сбора данных по исходам у пациентов осуществлялся при помощи телефонного контакта или на основании данных истории болезни. Были оценены следующие исходы: дестабилизация гемодинамики (в период госпитализации), смерть от всех причин в 30-дневный и 180-дневный период, рецидив ТЭЛА, а также кровотечения по критериям BARC типы 3 и 5.

Во вторую часть исследования было включено 196 пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти, у которых данные КТ-АПГ были пригодны для анализа. Исходы оценивали аналогично первой части исследования.

Третья часть исследования была проспективным интервенционным рандомизированным исследованием оценки эффективности и безопасности полнодозовой ТЛТ у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Схема третьей части исследования представлена на Рисунке 3.

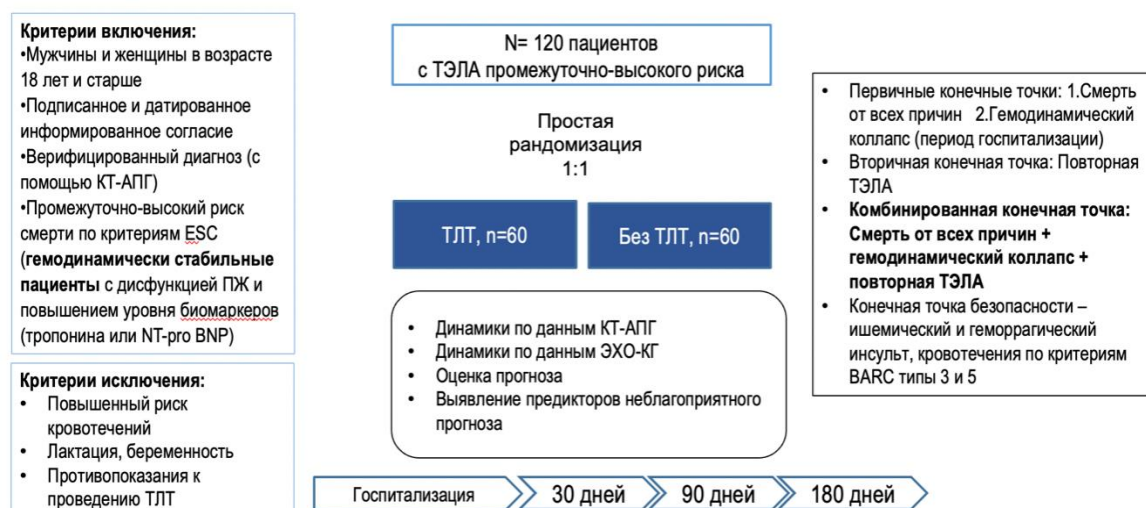


Рисунок 3 – Схема наблюдения пациентов третьей части исследования

Оценка влияния ТЛТ на параметры дисфункции ПЖ, оцененные при Эхо-КГ проводилась у всех 120 пациентов, включенных в третью часть исследования. Влияние ТЛТ на изменение параметров дисфункции ПЖ, оцененных при КТ-АПГ, оценивалось у 78 пациентов со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м² на момент включения в исследование, которые дали согласие на выполнение повторной КТ-АПГ (учитывая инвазивность методики и риска возникновения нежелательных явлений).

2.2 Методы исследования

У всех пациентов производился сбор анамнеза, физическое обследование, оценка клинической картины, показателей гемодинамики, стратификация риска для оценки прогноза по классификации PESI, выполнялось ЭКГ, КТ-АПГ, Эхо-КГ, УЗДГ вен нижних конечностей и системы нижней полой вены, забор венозной крови для определения общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, исследование кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови.

Лабораторные анализы

Всем пациентам выполняли общий анализ крови (с обязательным подсчетом тромбоцитов), биохимический анализ крови, анализ уровня тропонина I, коагулограмма (международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген) с измерением уровня D-димера, а также анализ КЩС с определением уровня венозного лактата. Уровень NT-proBNP был оценен у 44 пациентов. Уровень тропонина и NT-proBNP считался повышенным при результате более 0,4 нг/мл и 600 пг/мл [119], соответственно.

Электрокардиограмма

ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях на аппарате ATES MEDICA Device Easy ECG. Оценивались такие ЭКГ параметры как ритм, наличие признака SIQIII, инверсия зубца Т в отведениях III, V1-V4, депрессия сегмента ST в отведениях V4-V6, подъём сегмента ST в отведениях III, AVR, V1, БПНПГ, патологический зубец Q в отведении V1.

Трансторакальная эхокардиография

Всем пациентам была выполнена Эхо-КГ в течение 6 часов после клинического подозрения на ТЭЛА с использованием портативного многофункционального ультразвукового аппарата Philips CX50. Анализировались такие параметры, как дилатация ПЖ, определяемая при размере ПЖ более 3,0 см, измеренная на уровне среднего отдела правого желудочка из апикальной четырехкамерной позиции; снижение TAPSE <16 мм; снижение сократимости свободной стенки ПЖ в сравнении с верхушкой (симптом Макконела); снижение коллабирования при дыхании (<50%) и увеличения размера НПВ (>2,1 см); наличие тромба в правых камерах сердца; снижение пиковой скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (<9,5 см/сек); наличие D-образной формы ЛЖ. Перегрузка ПЖ по Эхо-КГ определялась при наличии одного из перечисленных признаков [119]. СДЛА рассчитывали путем прибавления среднего давления в ПП к максимальному градиенту давления на трикуспидальном клапане. Среднее давление в правом предсердии оценивали по диаметру НПВ и ее спаде при дыхании. Среднее давление ПП считалось равным 5 мм рт.ст. при достаточном коллабировании и нормальном диаметре НПВ; 8 мм рт.ст. – при нормальном диаметре НПВ и коллабировании <50%, либо при расширении НПВ >2,1 см и коллабировании более 50%; 15 мм рт.ст. – при расширенной НПВ и спаде менее 50%.

Компьютерно-томографическая ангиопульмонография

Протокол визуализации

КТ-АПГ проводилась с использованием 64-срезового компьютерного томографа Aquilion TSX-101A («Toshiba Medical Systems», Япония) по стандартному протоколу. Внутривенное введение составляло от 50 до 100 мл контрастного вещества со скоростью 4–5 мл/с, после чего следовало промывание физиологическим раствором объёмом 10–20 мл с той же скоростью, что и инъекция контрастного вещества, для достижения контрастного усиления и уменьшения артефакта в виде полос от верхней полой вены. Сканирование выполнялось в каудокраниальном направлении в положении пациента лежа на спине и с задержкой дыхания. Ток и напряжение на рентгеновской трубке находились в диапазоне от 10 до 500 мА и от 80 до 135 кВ соответственно. Толщина среза составляла 0,1–0,5 мм, а время вращения – 0,32 с.

Оценивались отношение размеров ПЖ/ЛЖ в аксиальной плоскости, диаметр ЛА, степень легочной обструкции, а также наличие седловидного тромба в бифуркации ствола ЛА. Степень обструкции ЛА оценивали по балльной системе Qanadli и с использованием модифицированного индекса Миллера. Пороговый уровень индекса Qanadli и индекса Миллера для оценки неблагоприятного прогноза выбран на основании литературных данных [229, 65] все оцениваемые параметры представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Исследуемые показатели КТ-АПГ и их характеристика

Показатели КТ-АПГ	Значение
Соотношение ПЖ/ЛЖ	Показатель >1 расценивается как дисфункция ПЖ (определяется в аксиальной плоскости) [18, 119, 154].
Локализация эмболов	Центральная (седловидный тромб или тромб хотя бы в одной основной легочной артерии), долевая или дистальная (сегментарные или субсегментарные артерии).
Модифицированный индекс Миллера	Оценка артериальной обструкции (объективная оценка), максимально 16 баллов, пороговое значение для определения краткосрочного прогноза – 12 баллов [229].
Индекс обструкции Qanadli	Максимальное значение 100 %. Пороговое значение для худшего краткосрочного прогноза – 18 баллов или 40 % [65].
Диаметр легочного ствола ЛА	Расширение ≥ 30 мм – предиктор неблагоприятного прогноза [50, 128, 169, 24].

Примечания: КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЛА – легочная артерия.

Отношение размеров ПЖ/ЛЖ

Диаметры правого и левого желудочков измерялись на поперечных срезах, на котором виден трехстворчатый и митральный клапан соответственно путём измерения малых осей в самом широком месте камеры. Максимальные размеры ПЖ и ЛЖ можно было обнаружить на разных уровнях осевого сканирования. Затем определяли соотношение ПЖ/ЛЖ [17, 47].

Индекс обструкции

Степень обструкции легочной артерии оценивали с использованием индекса обструкции по балльной системе Qanadli и модифицированного индекса Миллера.

Для определения КТ-индекса обструкции по Qanadli артериальное дерево каждого лёгкого рассматривалось как имеющее 10 сегментарных артерий (три к верхним долям, по две к средней доле и язычку и пять к нижним долям) [186]. Наличие эмбола в сегментарной

артерии оценивалось в 1 балл, а эмболы на наиболее проксимальном артериальном уровне оценивались в величину, равную числу сегментарных артерий, отходящих дистально. При наличии проксимального или долевого тромба сегментарные и субсегментарные артерии не интерпретировались. Чтобы предоставить дополнительную информацию об остаточной перфузии дистальнее эмбола, каждому значению был присвоен весовой коэффициент в зависимости от степени сосудистой обструкции. Этот коэффициент был равен нулю, когда тромб не наблюдалось; 1, когда наблюдался частично окклюзионный тромб; или 2, с полной окклюзией. Таким образом, максимальный индекс обструкции КТ составил 40 на одного пациента. Изолированную субсегментарную эмболию рассматривали как частично окклюзированную сегментарную артерию и ей присваивали значение 1.

Для расчета модифицированного индекса Миллера каждая сегментарная ЛА (девять справа, семь слева), которая полностью или частично закупорена тромбом, оценивалась в 1 балл. Любые проксимальные пораженные сосуды оценивают количество сегментарных ветвей дистальнее этого сосуда, тем самым давая от 0 (отсутствие тромба) до 16 (тромб во всех сегментарных артериях или седловидная эмболия) баллов.

Диаметр ствола ЛА

Поперечный диаметр ствола лёгочной артерии измерялся на уровне лёгочного ствола непосредственно перед его разветвлением на левую и правую легочные артерии.

Седловидный тромб в ЛА

Седловидный тромб в ЛА определялся при локализации тромбоэмбола в главной легочной артерии на уровне бифуркации, распространяющегося в левую и правую лёгочную артерии [68, 162].

2.3 Оценка геморрагического риска

Всем пациентам производилась оценка риска кровотечения по шкалам VTE-BLEED [115] и HAS-BLED [176].

VTE-BLEED – это шкала клинического риска, которая была разработана на основе апостериорного анализа пациентов, включенных в два рандомизированных контролируемых исследования, RE-COVER и RE-COVER II, для выявления повышенного риска кровотечения у пациентов с ВТЭ. Она включает шесть переменных: активный рак (2 балла), мужчины с неконтролируемой гипертензией (1 балл), анемия (1,5 балла), кровотечение в анамнезе (1,5 балла), возраст ≥ 60 лет (1,5 балла) и нарушение функции почек (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) (1,5 балла). При сумме баллов ≥ 2 риск кровотечения оценивался как высокий

HAS-BLED – шкала риска кровотечения изначально разработанная для оценки геморрагического риска у пациентов с фибрилляцией предсердий. Включает оценку следующих показателей: артериальная гипертензия (АД >160 мм рт.ст.) – 1 балл, нарушение функции почек (креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) – 1 балл, нарушение функции печени (повышение аланинаминотрансферазы / аспартатаминотрансферазы / щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы) – 1 балл, инсульт в анамнезе – 1 балл, кровотечения (со снижением уровня гемоглобина >2 г/л) – 1 балл, неустойчивое МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) – 1 балл, пожилой возраст (>65 лет) – 1 балл, лекарственные препараты (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты) – 1 балл, алкоголь (>8 стаканов в неделю) – 1 балл. Значение ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения.

2.4 Рандомизация и медикаментозная терапия

В третьей части исследования пациенты были рандомизированы методом конвертов в соотношении 1:1 для получения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (альтеплазы) или плацебо.

Все пациенты при поступлении получали НФГ. Его вводили в дозе 80 ЕД/кг в виде болюса, но не более 5000 ЕД с последующей внутривенной инфузией 18 ЕД/кг/час с дальнейшей коррекцией дозы для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза выше контрольного значения.

В качестве тромболитического препарата применялась альтеплаза. Суммарная доза, составляющая 100 мг, была введена в течение 2 часов (10 мг в/в струйно в течение 1–2 мин; 90 мг в/в через инфузомат в течение 2 часов). Для лиц с массой тела менее 65 кг суммарная доза не превышала 1,5 мг/кг.

В первой части исследования среди 351 пациента 176 (50,3%) был проведён тромболизис, в то время как 174 (49,7 %) пациента получили только антикоагулянтную терапию (тактика лечения определялась лечащим врачом согласно действующим клиническим рекомендациям и соответственно риску ранней смерти). Во время госпитализации у 78,6% пациентов осуществлялась непрерывная внутривенная инфузия гепарина натрия, при этом среднее время инфузии составило $68,1 \pm 30,0$ часов. В качестве первоначальной антикоагулянтной терапии или при необходимости замены гепарина (например, при гепарин-индуцированной тромбоцитопении) 28,6% пациентов получили эноксапарин, 3,4% – фондапаринукс, а 4,3% – фраксипарин подкожно. После выписки из

стационара 65,6 % пациентов продолжили приём ривароксабана, 24,0 % – апиксабана, 6,4 % – дабигатрана, а 4,0 % – подкожных антикоагулянтов.

2.8 Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 и 4.8.3. (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался U-критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Распространенность клинических симптомов и клинико-демографические ассоциации у пациентов с ТЭЛА

На первом этапе нашего исследования были проанализированы данные историй болезни 351 пациента, госпитализированных в отделение реанимации для кардиологических пациентов. Из них большинство (65,5%, n=230) относилось к группе промежуточно-высокого риска, 18,8% (n=66) – к промежуточно-низкому риску, 10,3% – к высокому риску (n=36) и 5,4% – к низкому риску (n=19).

При сравнении групп риска, не было выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу (Рисунок 4, Таблица 5). Факторы риска в группах были сопоставимы, за исключением анамнеза онкологических заболеваний, который встречался значительно чаще у пациентов с низким риском (p=0,021). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями во всех группах были гипертоническая болезнь и ожирение (Таблица 5).

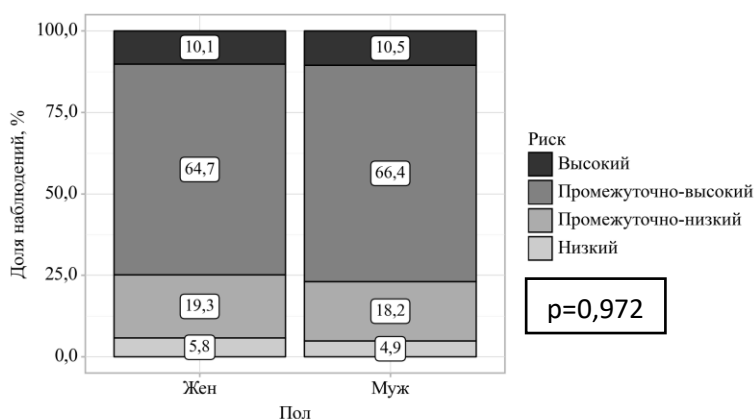


Рисунок 4 – Анализ групп риска ранней смерти (ESC) в зависимости от пола

Таблица 5 – Анализ групп риска ранней смерти (ESC) в зависимости от факторов риска и возраста

Факторы риска	Высокий n=36	Промежуточно-высокий N=230	Промежуточно-низкий N=66	Низкий N=19	P
Возраст, М ±SD	64,4 ±16,3	65,9±14,3	65,7±14,4	57,1±16,3	0,087
Гипертоническая болезнь, п/кол-во наблюдений (%)	23/36 (63,9)	173/229 (75,5)	51/66 (77,3)	12/19 (63,2)	0,293
Ожирение, п/кол-во наблюдений (%)	12/27 (44,4)	105/187 (56,1)	24/51 (47,1)	6/14 (42,9)	0,419
ХСН, п/кол-во наблюдений (%)	14/36 (40,0)	77/230 (33,8)	26/66 (39,4)	4/19 (21,1)	0,437

Анамнез ИБС, п/кол-во наблюдений (%)	9/36 (25,0)	54/230 (23,5)	16/66 (24,2)	3/19 (15,8)	0,875
Сахарный диабет, п/кол-во наблюдений (%)	2/34 (6,1)	44/230 (19,1)	14/66 (21,2)	4/19 (21,1)	0,276
Анамнез ТГВ, п/кол-во наблюдений (%)	4/36 (11,4)	33/228 (14,5)	17/65 (26,2)	2/19 (10,5)	0,102
Иммобилизация в течение последних 12 месяцев, п/кол-во наблюдений (%)	7/36 (19,4)	25/228 (11,0)	13/66 (19,7)	2/19 (10,5)	0,203
Хирургическое вмешательство в последние 4 месяца, п/кол-во наблюдений (%)	5/36 (13,9)	13/230 (5,7)	8/66 (12,1)	0/19 (0,0)	0,077
Онкологическое заболевание, п/кол-во наблюдений (%)	8/36 (22,2)	20/220 (8,7)	9/67 (13,6)	5/19 (26,3)	0,021
Инфаркт миокарда в анамнезе, п/кол-во наблюдений (%)	4/35 (11,4)	29/230 (12,6)	9/66 (13,6)	1/19 (5,3)	0,795
Хронические заболевания легких, п/кол-во наблюдений (%)	3/35 (8,8)	30/230 (13,0)	8/66 (12,1)	1/19 (5,3)	0,711
Курение, п/кол-во наблюдений (%)	4/35 (11,4)	24/230 (10,4)	8/66 (12,1)	1/19 (5,3)	0,858
Анамнез ХБП, п/кол-во наблюдений (%)	2/36 (5,6)	15/229 (6,6)	6/66 (9,1)	0/19 (0,0)	0,556
Анамнез легочной эмболии, п/кол-во наблюдений (%)	1/36 (2,9)	10/230 (4,4)	7/66 (10,6)	0/19 (0,0)	0,135
Любые переломы в течение года, п/кол-во наблюдений (%)	0/36 (0,0)	16/230 (7,0)	6/66 (9,1)	2/19 (10,5)	0,311

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ХБП – хроническая болезнь почек.

Пациенты, отнесённые к группе высокого риска ранней смерти, по сравнению с другими группами, имели значительно более низкие значения систолического артериального давления (САД) ($p < 0,001$), среднего артериального давления (СрАД) ($p < 0,001$) и сатурации кислорода в крови (SpO_2) ($p = 0,002$), а также значительно более высокие показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,001$), частоты дыхательных движений (ЧДД) ($p = 0,003$) и баллов по клинической шкале PESI ($p < 0,001$) (Рисунки 5, 6, Таблица 6).

Группа промежуточно-высокого риска демонстрировала существенно более низкие значения SpO_2 ($p < 0,048$) и более высокую ЧСС ($p < 0,010$) по сравнению с группой низкого

риска. Кроме того, ЧДД у пациентов данной группы была значимо выше, чем в группах промежуточно-низкого ($p=0,003$) и низкого ($p=0,002$) рисков (Рисунки 5, 6).

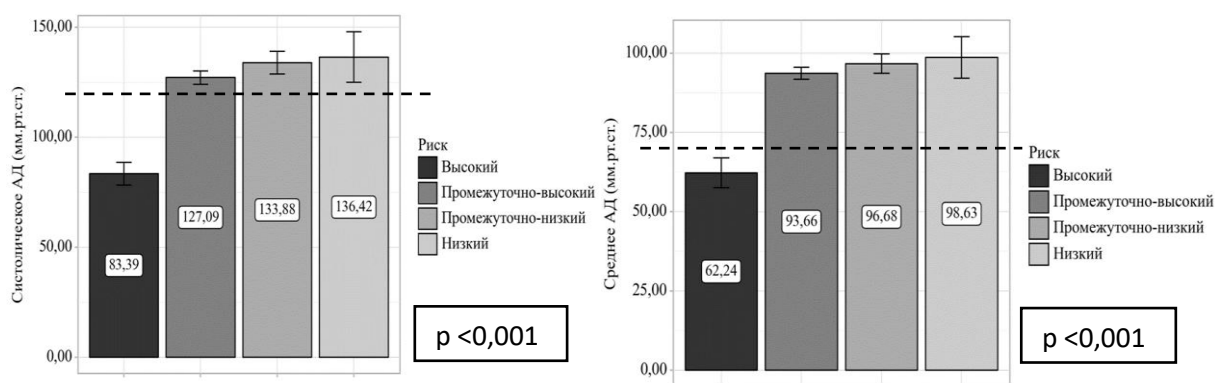


Рисунок 5 – Распределение САД, среднего АД среди пациентов в зависимости от групп риска ранней смерти (ESC)

Примечание: Пунктирной линией обозначена нижняя граница нормы указанных параметров.

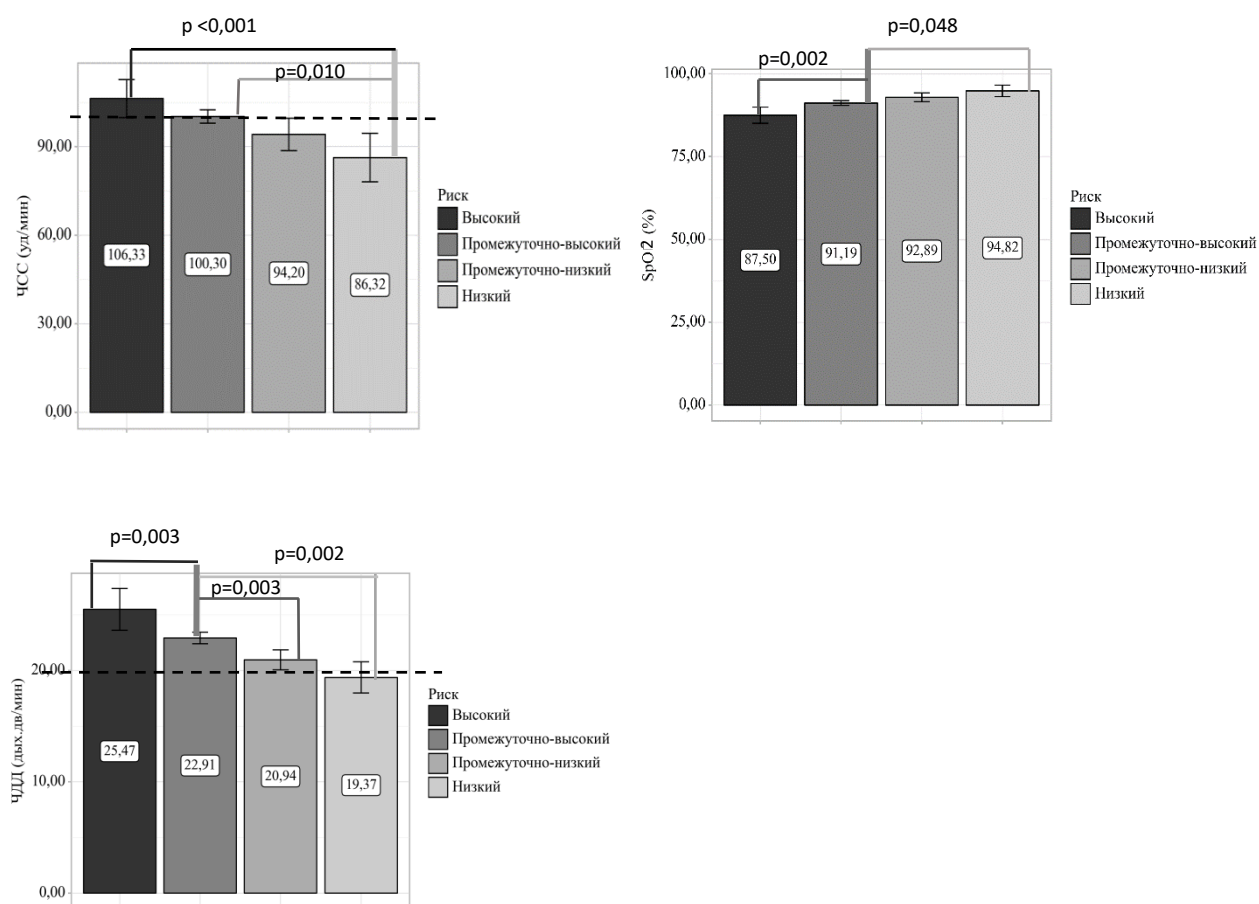


Рисунок 6 – Распределение ЧСС, SpO₂, ЧДД среди пациентов в зависимости от групп риска ранней смерти (ESC)

Примечание: Пунктирной линией обозначена нижняя граница нормы указанных параметров.

При оценке жалоб доминирующими симптомами оказались одышка и общая слабость, наблюдавшиеся у более чем половины пациентов. Одышка фиксировалась у 90% пациентов групп высокого, промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска. Диффузный цианоз встречался значительно чаще у пациентов высокого риска ($p < 0,001$), а синкопе – у пациентов группы промежуточно-высокого риска ($p < 0,045$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Анализ групп риска ранней смерти (ESC) в зависимости от жалоб и данных объективного осмотра

Показатель	Высокий n=36	Промежуточно- высокий N=230	Промежуточно- низкий N=66	Низкий N=19	P
Одышка, п/кол-во наблюдений (%)	34/36 (94,4)	212/229 (92,6)	60/64 (93,8)	15/19 (78,9)	0,167
Слабость, п/кол-во наблюдений (%)	27/35 (77,1)	145/229 (63,3)	36/64 (56,2)	12/19 (63,2)	0,235
Отек н/к, п/кол-во наблюдений (%)	15/26 (41,7)	113/229 (49,3)	31/66 (47,0)	11/19 (57,9)	0,689
Акроцианоз, п/кол-во наблюдений (%)	15/26 (41,7)	59/230 (25,7)	12/66 (18,2)	4/19 (21,1)	0,072
Боль в груди, п/кол-во наблюдений (%)	5/33 (15,2)	53/229 (23,1)	17/65 (26,2)	8/19 (42,1)	0,165
Синкопе, п/кол-во наблюдений (%)	6/35 (17,1)	48/230 (20,9)	7/66 (10,6)	0/19 (0,0)	0,045
Диффузный цианоз, п/кол-во наблюдений (%)	7/36 (19,4)	7/227 (3,1)	2/66 (3,0)	0/19 (0,0)	<0,001
Кровохарканье, п/кол-во наблюдений (%)	0/33 (0,0)	2/228 (0,9)	2/65 (3,1)	1/19 (5,3)	0,246
PESI, баллы, M $\pm$ SD	148,6$\pm$39,3	98,7$\pm$26,3	91,8$\pm$31,8	75,0$\pm$33,7	<0,001
VTE-BLEED, баллы, M $\pm$ SD	2,9 $\pm$ 1,8	2,4 $\pm$ 1,7	2,7 $\pm$ 1,5	2,2 $\pm$ 1,7	0,322

Примечания: ЧДД – частота дыхательных движений, PESI – индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, VTE-BLEED – Venous ThromboEmbolism and Bleeding (шкала риска кровотечения)

У пациентов группы высокого риска наблюдались более низкие показатели СКФ ($p=0,002$) относительно группы низкого риска, а также более низкий уровень гемоглобина

относительно промежуточно-низкого риска ($p=0,026$) (Таблица 7, Рисунки 7, 8). Пациенты с промежуточно-высоким риском, по сравнению с промежуточно-низким характеризовались более высокими значениями тропонина I ($p < 0,001$) (Рисунок 8). Группы значимо не различались по уровню D-димера, венозного лактата и уровню NT-proBNP (был оценен не у всех пациентов в группах высокого и промежуточного риска), данные представлены в Таблице 7, Рисунке 7.

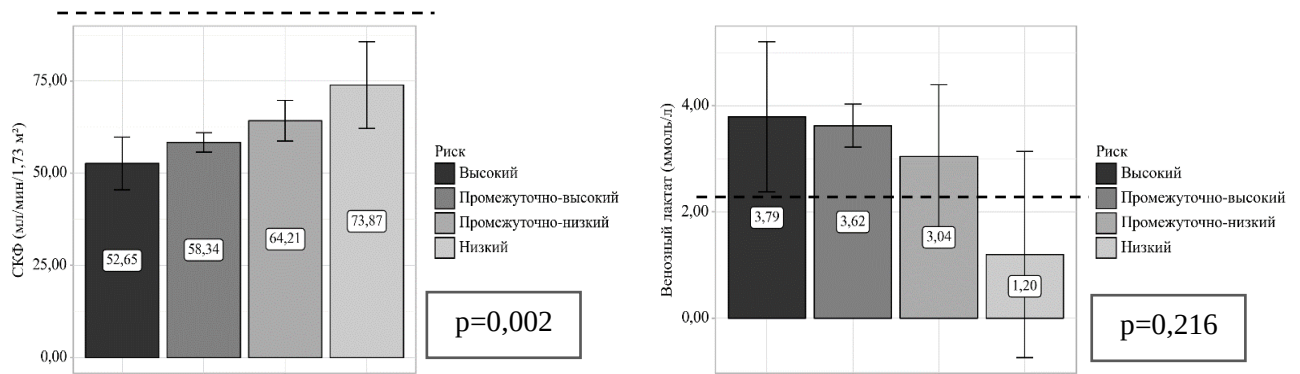


Рисунок 7 – Распределение уровня СКФ и венозного лактата среди пациентов в зависимости от групп риска ранней смерти (ESC)

Примечание: Пунктирной линией обозначена граница нормы указанных параметров

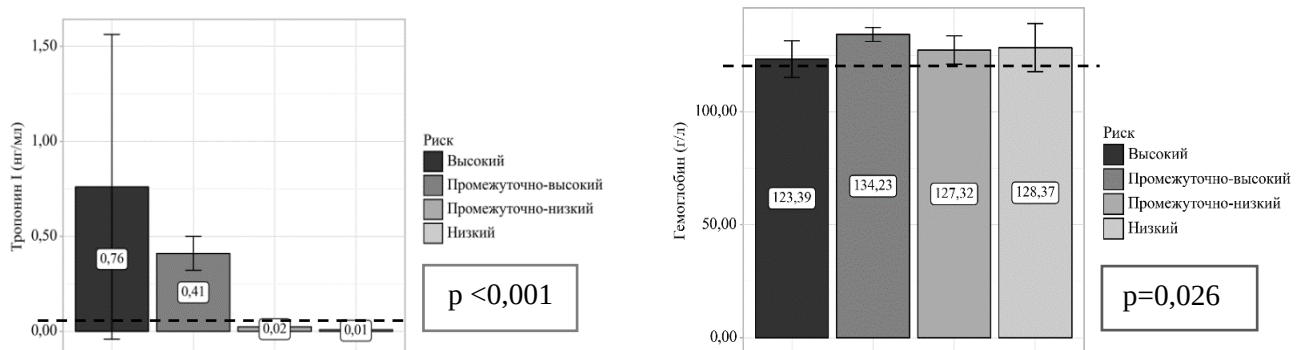


Рисунок 8 – Распределение уровня тропонина I и гемоглобина среди пациентов с ТЭЛА в зависимости от групп риска ранней смерти (ESC)

Примечание: Пунктирной линией обозначена граница нормы указанных параметров

Более чем у половины пациентов регистрировался хотя бы один признак перегрузки ПЖ по данным ЭКГ. Наиболее часто регистрируемыми отклонениями были инверсия зубца Т в отведениях V1-V4 и признак SIQTIII. БПНПГ значимо чаще встречалась среди пациентов с высоким, по сравнению с промежуточно-низким риском ($p=0,025$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение данных лабораторных исследований и электрокардиографии в зависимости от группы риска ранней смерти (ESC)

Показатель	Высокий n=36	Промежуточно- высокий N=230	Промежуточно- низкий N=66	Низкий N=19	P
D-димер, нг/мл, M $\pm$ SD	3468,0 $\pm$ 3714,1	5215,5 $\pm$ 8064,9	6872,2 $\pm$ 13544,8	3086,5 $\pm$ 1714,3	0,296
NT-proBNP, пг/мл, M $\pm$ SD	2114,0 $\pm$ 3376,7	3615,9 $\pm$ 6141,5	1537,9 $\pm$ 2612,01	-	0,416
Креатинин, мкмоль/л, M $\pm$ SD	124,0 $\pm$53,4	109,5 $\pm$36,7	98,9 $\pm$30,5	88,2 $\pm$18,4	0,004
ЭКГ при поступлении					
Фибрилляция предсе рдий, п/кол-во наблюдений (%)	7/34 (20,6)	24/216 (11,1)	8/54 (14,8)	0/18 (0,0)	0,148
БПНПГ, п/кол-во наблюдений (%)	10/34 (29,4)	44/213 (20,7)	3/49 (6,1)	3/16 (18,8)	0,025
Инверсия Т в V1- V4, п/кол-во наблюдений (%)	11/33 (32,4)	87/214 (40,7)	19/49 (38,8)	3/16 (18,8)	0,308
SIQIII, п/кол-во наблюдений (%)	13/36 (39,4)	71/211 (33,6)	14/49 (28,6)	2/16 (12,5)	0,250

Примечания: NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид, БПНПГ – Блокада правой ножки пучка Гиса

Учитывая, что стратификация риска по критериям ESC подразумевает оценку дисфункции ПЖ по данным Эхо-КГ или КТ-АПГ, у пациентов низкого риска не встречалось признаков дисфункции. У пациентов промежуточно-высокого риска, как и пациентов высокого риска более чем в 90% случаев выявлялись признаки дисфункции ПЖ по данным Эхо-КГ (Рисунок 9, Таблица 8). Значимые различия между группами промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска были получены при оценке следующих эхокардиографических признаков: наличие увеличения ПЖ более 3,0 см, расширение и отсутствие коллабирования НПВ, наличие D-образного ЛЖ и гипокинеза свободной стенки ПЖ (Таблица 8). При этом между группами промежуточно-высокого и высокого риска не было выявлено значимых различий ни по одному из параметров перегрузки ПЖ. Группа низкого риска отличалась большей фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, меньшим поперечным размером ПЖ и более низкими значениями СДЛА (Рисунок 9).

Таблица 8 – Данные эхокардиографии в зависимости от группы риска ранней смерти (ESC)

Показатель	Высокий n=36	Промежуточн о-высокий	Промежуточ но-низкий	Низкий N=19	P
------------	-----------------	--------------------------	-------------------------	----------------	---

		N=230	N=66		
Дисфункция ПЖ по Эхо-КГ, п/кол-во наблюдений (%)	33/36 (91,7)	221/230 (96,1)	49/66 (74,2)	0/19 (0,0)	<0,001
НПВ расширена и не коллабирует, п/кол-во наблюдений (%)	8/19 (42,1)	75/170 (44,1)	6/37 (16,2)	0/14 (0,0)	<0,001
Увеличение ПЖ более 3 см, п/кол-во наблюдений (%)	27/33 (84,4)	170/197 (86,3)	44/63 (69,8)	0/19 (0,0)	<0,001
TAPSE <16 мм, п/кол-во наблюдений (%)	11/22 (50,0)	62/146 (42,5)	8/32 (25,0)	0/4 (0,0)	0,073
D-образный ЛЖ, п/кол-во наблюдений (%)	23/36 (63,9)	127/229 (55,5)	20/66 (30,3)	0/19 (0,0)	<0,001
Гипокинез свободной стенки ПЖ, п/кол-во наблюдений (%)	8/35 (22,9)	64/230 (27,8)	8/66 (12,1)	0/19 (0,0)	0,004
TAPSE/СДЛА <0,4, п/кол-во наблюдений (%)	20/22 (90,9)	114/146 (78,1)	22/31 (71,0)	0/4 (0,0)	<0,001

Примечания: ПЖ – правый желудочек, Эхо-КГ – эхокардиография, НПВ – нижняя полая вена, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

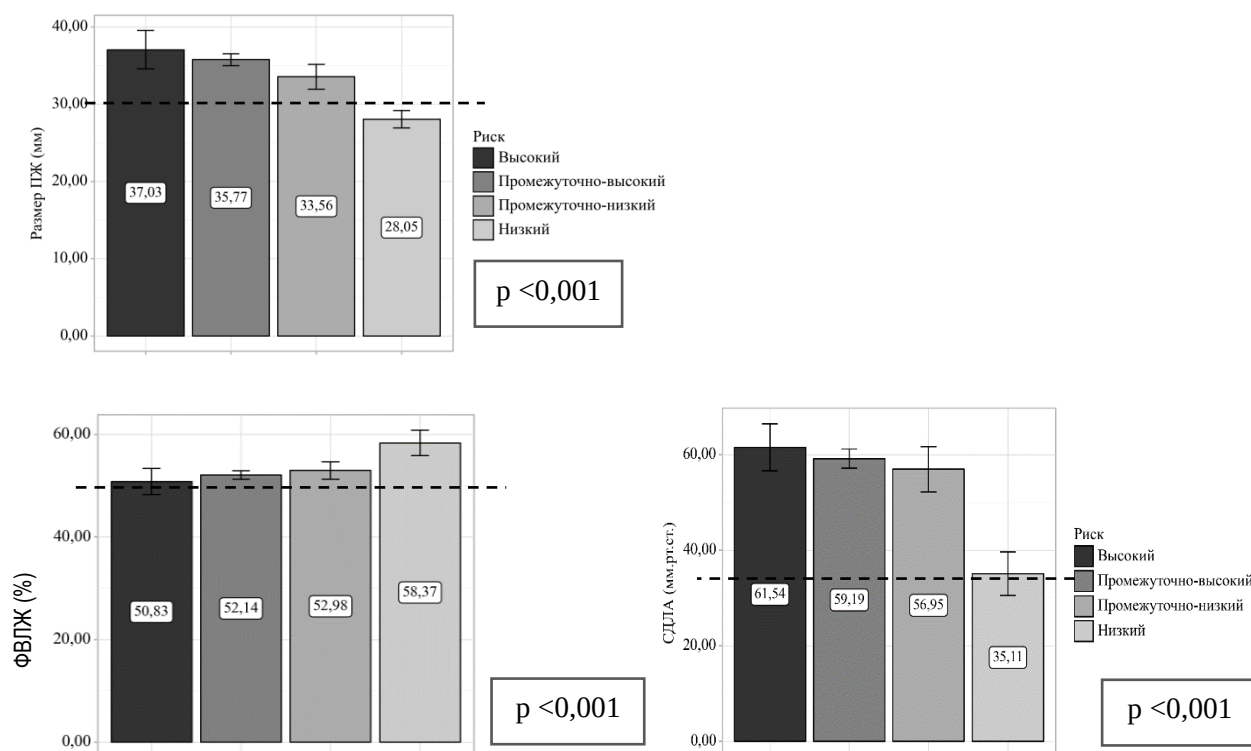


Рисунок 9 – Распределение размера ПЖ, ФВЛЖ и СДЛА среди пациентов с ТЭЛА в зависимости от групп риска ранней смерти (ESC)

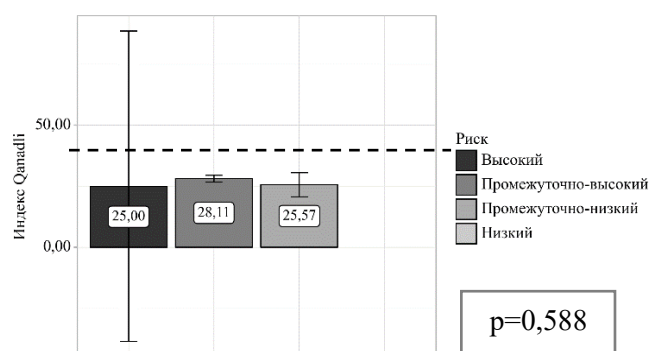
Примечание: Пунктирной линией обозначена граница нормы указанных параметров

У пациентов высокого и промежуточно-высокого риска одинаково часто (73% пациентов) встречалась перегрузка ПЖ по данным КТ-АПГ. В этих группах также наблюдались больший диаметр легочного ствола и более высокие баллы при оценке модифицированного индекса Миллера по сравнению с пациентами с низким и промежуточно-низким риском, значимых различий между группами при оценке индекса Qanadli получено не было, при этом у пациентов промежуточно-высокого риска значимо чаще встречалось наличие тромба-наездника по сравнению с другими группами (Таблица 9, Рисунок 10).

Таблица 9 – Анализ групп риска ранней смерти (ESC) в зависимости от данных КТ-АПГ

Показатель	Высокий n=36	Промежуточно- высокий N=230	Промежуточно- о-низкий N=66	Низкий N=19	P
ПЖ/ЛЖ>1, п/кол-во наблюдений (%)	19/26 (73,1)	158/216 (73,1)	24/56 (42,9)	0/17 (0,0)	<0,001
Тромб-наездник, п/кол-во наблюдений (%)	0/36 (0,0)	30/230 (13,0)	4/66 (6,1)	0/19 (0,0)	0,020
Лёгочный ствол >30 мм, п/кол-во наблюдений (%)	12/23 (52,2)	124/197 (62,9)	26/52 (50,0)	2/15 (13,3)	0,001
Инфарктная пневмония, п/кол-во наблюдений (%)	8/31 (25,8)	47/221 (21,3)	10/61 (16,4)	4/18 (22,2)	0,744

Примечания: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек.



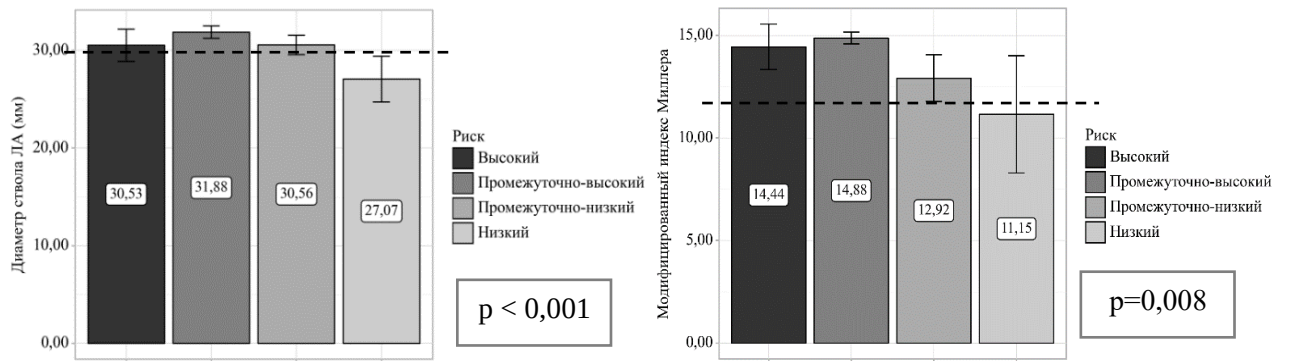


Рисунок 10 – Распределение индекса Qanadli, модифицированного индекса Миллера, диаметра легочной артерии пациентов с ТЭЛА в зависимости от группы риска ранней смерти (ESC)

Примечание: Пунктирной линией обозначена граница нормы указанных параметров

Среди 351 пациента не у всех удалось собрать полные анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные, а также отследить события в течение 6 месяцев после выписки. В течение 30-дневного периода наблюдения зарегистрировано всего 35 случаев смерти от всех причин ($n = 286$), за 6 месяцев 55 из 273 пациентов умерли. При этом самая высокая частота летальных исходов наблюдалась среди пациентов группы высокого риска (39,1%).

Группы существенно различались по показателям внутрибольничной летальности, а также летальности за 30-, и 180-дневный периоды наблюдения (летальность была значительно выше среди пациентов высокого риска (Рисунок 11)). Кроме того, различия наблюдались по частоте развития дестабилизации гемодинамики и острого почечного повреждения. Дестабилизация гемодинамики наблюдалась значительно чаще у пациентов группы промежуточно-высокого риска, в то время как острое повреждение почек (ОПП) чаще регистрировалось у пациентов высокого риска (Таблица 10). Значимых различий по частоте рецидива ТЭЛА получено не было, однако в группе низкого риска не было зарегистрировано ни одного случая рецидива.

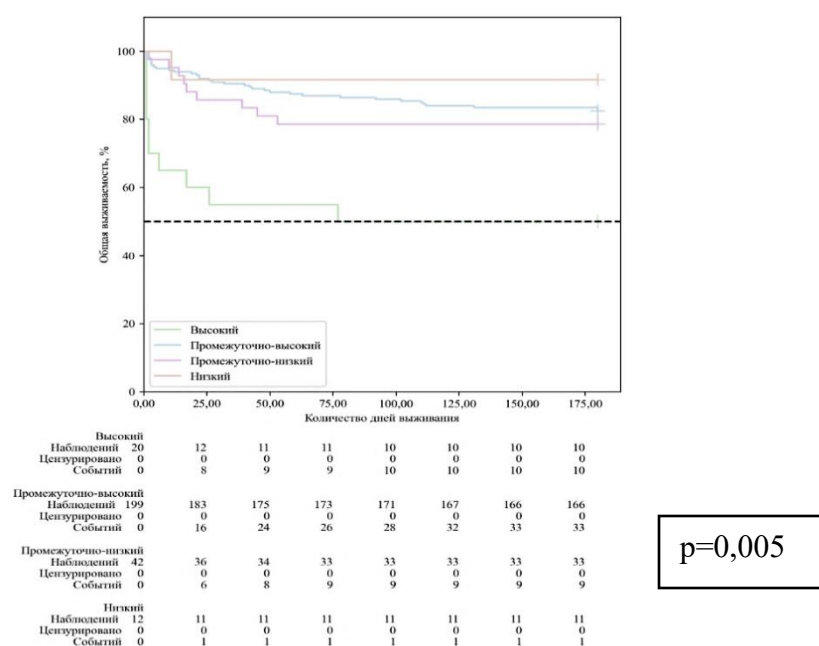


Рисунок 11 – Кривые общей выживаемости в зависимости от категории риска (180 дней)

В группе промежуточно-высокого риска наблюдалась более высокая частота клинически значимых и незначимых кровотечений (при этом незначимые в основном представляли собой подкожные гематомы), однако существенных различий не выявлено. В группах высокого и промежуточно-высокого риска было зарегистрировано по 1 случаю геморрагического инсульта за весь период наблюдения (180 дней). Полученные данные приведены в Таблице 10.

Таблица 10 – Исходы пациентов в зависимости от риска ранней смерти (ESC)

Параметр	Высокий n=36	Промежуточно- высокий N=230	Промежуточно- низкий N=66	Низкий N=19	P
Дестабилизация гемодинамики, n/кол-во наблюдений (%)	-	26/230 (11,3)	3/66 (4,5)	0/19 (0,0)	<0,001
30-дневная летальность, n/кол-во наблюдений (%)	9/23 (39,1)	18/201 (9,0)	6/48 (12,5)	1/13 (7,7)	<0,001
180-дневная летальность, n/кол-во наблюдений (%)	10/20 (50,0)	33/199 (16,6)	9/42 (21,4)	1/12 (8,3)	0,005
Рецидив ТЭЛА, n (%)	1/13 (7,7)	9/125 (7,2)	3/42 (7,1)	0/12 (0)	0,809
ОПП, n/кол-во наблюдений (%)	4/36 (11,1)	6/230 (2,6)	1/66 (1,5)	1/19 (5,3)	0,028
Инсульт геморрагический, n/кол-во наблюдений (%)	1/36 (2,8)	1/230 (0,4)	0/66 (0,0)	0/19 (0,0)	0,329
Кровотечение BARC 3 и 5 тип, n/кол-во наблюдений (%)	1/36 (2,8)	9/230 (3,9)	0/66 (0,0)	0/19 (0,0)	0,477
Кровотечение BARC 1 и 2 тип, n/кол-во наблюдений (%)	2/36 (5,5)	12/230 (5,2)	0/66 (0,0)	0/19 (0,0)	0,330

Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОПП – острое повреждение почек, BARC – Bleeding Academic Research Consortium

Частота неблагоприятных исходов в группах промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска оказалась сопоставимой (Таблица 10). Чтобы исключить влияние сопутствующей патологии, у пациентов обеих групп был рассчитан индекс коморбидности Чарльсон, однако значимых различий не выявлено (Рисунок 12).

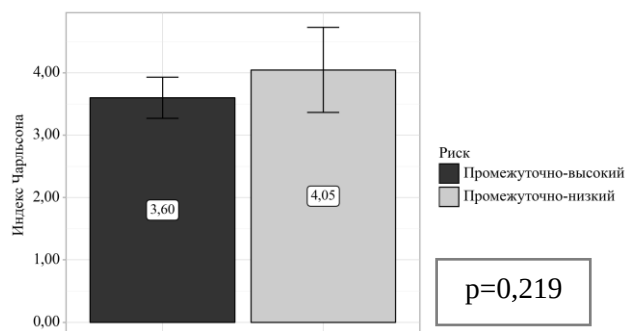


Рисунок 12 – Зависимость индекса Чарльсон от риска ранней смерти

3.2 Оценка связи параметров КТ-ангиопульмонографии с клиническими, эхокардиографическими показателями и биомаркерами у пациентов промежуточно-высокого риска

Во вторую часть исследования были включены 196 из 230 пациентов промежуточно-высокого риска, дынные КТ-АПГ которых были пригодны для анализа.

Средний возраст пациентов составил $64,97 \pm 14,25$ лет (диапазон: 23–100 лет), при этом женщины составляли 55,1% (n=108). Наиболее частыми клиническими проявлениями были одышка (91,8%), общая слабость (63,1%) и отёк нижних конечностей (52,3%). Артериальная гипертензия выявлена у 76,9% пациентов, ожирение – у 56,0%, хроническая сердечная недостаточность – у 34,0%. Средняя длительность госпитализации составила 9 дней (от 1 до 31 дня). Данные анамнеза, осмотра и симптомы представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Клинические и анамнестические характеристики пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска, вошедших во вторую часть исследования

Показатель	N=196
Данные анамнеза, n (%)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	150 (76,5)
Ожирение, n (%)	93 (47,4)

ХСН, n (%)	66 (33,7)
Анамнез ИБС, n (%)	42 (21,4)
Сахарный диабет, n (%)	40 (20,4)
Анамнез ТГВ, n (%)	31 (15,8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	25 (12,7)
Хронические заболевания легких, n (%)	25 (12,8)
Курение, n (%)	21 (10,7)
Иммобилизация в течение последних 12 месяцев, n (%)	21 (10,7)
Онкологическое заболевание, n (%)	14 (7,1)
Любые переломы в течение года, n (%)	14 (7,1)
Анамнез ХБП, n (%)	12 (6,1)
Хирургическое вмешательство в последние 4 месяца, n (%)	10 (5,1)
Анамнез легочной эмболии, n (%)	9 (4,6)
Симптомы, n (%)	
Одышка, n (%)	178 (90,8)
Слабость, n (%)	123 (62,8)
Отек н/к, n (%)	102 (52,0)
Акроцианоз, n (%)	51 (26,0)
Обморок, n (%)	43 (21,9)
Данные осмотра и УЗДГ вен	
ЧДД, дв/мин, М ±SD	22,9 ±3,8
PESI, баллы, М ±SD	99,5 ±25,8
САД (мм рт.ст.), М ±SD	126,2 ±23,6
Среднее АД (мм рт.ст.), М ±SD	93,1 ±15,3
ЧСС (уд/мин), М ±SD	101,7 ±17,6
SpO2 (%), М ±SD	91,2 ±5,7
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	157 ±80,1

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧДД– частота дыхательных движений, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, САД – систолическое артериальное давление, SpO2 – насыщение крови кислородом.

По данным КТ-АПГ:

- у 73,0% (n= 143) была выявлена дисфункция ПЖ (соотношение ПЖ/ЛЖ более 1);
- у 15,3% (n=30) пациентов был выявлен седловидный тромб ЛА;
- у 88,3% (n=173) модифицированный индекс Миллера превысил 12 баллов;
- у 95,3% (n=82) индекс обструкции Qanadli превысил 18 баллов (был рассчитан только у 86 пациентов в связи со сложностью оценки);
- у 59,2% (n=116) было выявлено расширение легочного ствола более 30 мм.

Нами были проанализированы ассоциации перечисленных параметров КТ-АПГ с наиболее важными (отражающими тяжесть заболевания или степень дисфункции ПЖ) клиническими, эхокардиографическими и лабораторными параметрами.

У пациентов с перегрузкой ПЖ отмечалось более низкое САД, было выше давление в ПП по данным Эхо-КГ, чаще выявлялся D-образный ЛЖ и чаще отмечалось расширение легочного ствола при КТ-АПГ. Уровень тропонина был выше у пациентов с дисфункцией ПЖ, однако различия не достигли значимости. Других значимых ассоциаций выявлено не было (Таблицы 12, 13).

Таблица 12 – Связь между дисфункцией ПЖ, седловидным тромбом и показателями гемодинамики, данными ЭКГ и лабораторных исследований

Параметры	Дисфункция ПЖ			Седловидный тромб ЛА		
	Отсутствие (n=53)	Наличие (n=143)	P	Отсутствие (n=166)	Наличие (n=30)	P
САД, мм рт.ст., М ±SD	132,0 ±23,3	124,1 ±23,4	0,037	127,2 ±24,1	120,9 ±20,0	0,184
СрАД, мм рт.ст., М ±SD	96,4 ±14,1	91,9 ±15,6	0,065	93,3 ±15,4	92,2 ±15,2	0,719
ЧСС, уд/мин, М ±SD	101,5 ±16,1	101,7 ±18,2	0,936	102,2 ±18,0	99,1 ±15,4	0,385
ЧДД, дв/мин, М ±SD	23,23 ±3,8	22,75 ±3,8	0,441	22,9 ±3,9	22,9 ±3,3	0,936
SpO2, %, М ±SD	91,04 ±5,9	91,2 ±5,4	0,862	91,04 ±5,7	91,8 ±5,1	0,512
ЭКГ при поступлении						
БПНПГ, n (%)	8 (15,9)	32 (22,4)	0,319	24 (14,5)	10 (33,3)	0,078
Инверсия Т в V1-V4, n (%)	20 (39,6)	58 (41,3)	0,834	64 (38,6)	10 (33,3)	0,476
SIQIII, n (%)	16 (30,1)	49 (34,3)	0,556	53 (31,9)	7 (23,3)	0,386
Лабораторные данные						
Тропонин I, нг/мл, М ±SD	0,3 ±0,4	0,5 ±0,7	0,060	0,4 ±0,6	0,4 ±0,7	0,837
NT-proBNP, пг/мл, М ±SD	5857,1 ±8587,0	1820,8 ±2602,0	0,053	3232,1 ±5636,5	1557,3 ±1395,5	0,481

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, СрАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений,

SpO₂ – насыщение крови кислородом, ПБПНПГ – Блокада правой ножки пучка Гиса, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 13 – Связь между дисфункцией ПЖ, седловидным тромбом и параметрами Эхо-КГ и другими показателями КТ-АПГ

Параметры	Дисфункция ПЖ			Седловидный тромб ЛА		
Эхо-КГ	Отсутствие (n=53)	Наличие (n=143)	P	Отсутствие (n=166)	Наличие (n=30)	P
Дисфункция ПЖ (по Эхо-КГ), n (%)	53 (100,0)	135 (94,4)	0,111	159 (95,8)	29 (96,7)	1,000
D-образный ЛЖ, n (%)	22 (41,5)	89 (62,2)	0,008	95 (57,2)	16 (53,3)	0,666
Гипокинез свободной стенки ПЖ, n (%)	12 (22,6)	44 (30,8)	0,263	47 (28,3)	9 (30,0)	0,465
Размер ПЖ, мм, M ±SD	34,8 ±5,1	36,4 ±5,7	0,106	35,8 ±5,6	36,8 ±6,0	0,999
Тромб в полости ПП/ПЖ, n (%)	1 (1,9)	6 (4,2)	0,677	6 (3,6)	1 (3,3)	1,000
Давление в ПП, мм рт.ст., M ±SD	9,2 ±5,6	11,2 ±5,1	0,026	10,5 ±5,3	11,2 ±5,4	0,522
СДЛА, мм рт.ст., M ±SD	57,6 ±16,3	59,6 ±14,8	0,423	58,5 ±15,2	61,7 ±15,3	0,290
TAPSE, мм, M ±SD	17,7 ±4,5	16,9 ±4,5	0,403	17,3 ±4,5	16,5 ±4,7	0,420
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст., M ±SD	0,3 ±0,1	0,3 ±0,1	0,439	0,3 ±0,1	0,3 ±0,1	0,195
КТ-АПГ						
Лёгочный ствол, мм, M ±SD	30,7 ±3,0	32,5 ±4,7	0,017	31,9 ±4,3	32,8 ±4,4	0,315
Индекс Миллера, баллы, M ±SD	14,5 ±2,4	15,0 ±1,9	0,149	14,7 ±2,1	15,9 ±0,8	< 0,001
Индекс Qanadli, баллы, M ±SD	28,0 ±9,1	28,6 ±6,9	0,774	28,1 ±7,7	29,4 ±7,1	0,514

Примечания: ПЖ – правый желудочек, Эхо-КГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК.

У пациентов с индексом Миллера более 12 баллов отношение TAPSE/СДЛА (Эхо-КГ) было ниже, индекс обструкции Qanadli при КТ-АПГ выше, а также был выше уровень тропонина, однако, различия не достигли статистической значимости. Других значимых

ассоциаций между индексами обструкции и данными исследований у пациентов с превышением этих показателей выявлено не было (Таблицы 14, 15).

Таблица 14 – Связь между индексами Миллера, Qanadli и показателями гемодинамики, данными ЭКГ и лабораторных исследований

Параметры	Модифицированный индекс Миллера		P	Индекс Qanadli		P
	Менее 12 (n=23)	Более 12 (n=173)		Менее 18 (n=4)	Более 18 (n=82)	
САД, мм рт.ст., М ±SD	131,9 ±20,7	125,4 ±23,9	0,217	131,9 ± 20,7	125,4 ± 23,9	0,217
СрАД, мм рт.ст., М ±SD	98,3 ±14,2	92,4 ±15,4	0,082	97,3 ± 14,1	90,8 ± 17,1	0,460
ЧСС, уд/мин, М ±SD	104,7 ±19,2	101,3 ±17,4	0,383	97,8 ± 13,2	103,2 ± 17,7	0,546
ЧДД, дв/мин, М ±SD	23,7 ±5,0	22,8 ±3,6	0,377	22,3 ± 2,6	23,7 ± 3,5	0,429
SpO2, %, М ±SD	89,5 ±7,4	91,4 ±5,3	0,128	90,8 ±6,4	90,7 ±5,8	0,995
ЭКГ при поступлении						
БПНПГ, n (%)	4 (17,4)	34 (19,7)	1,000	1 (25,0)	20 (24,4)	1,000
Инверсия Т в V1-V4, n (%)	6 (26,1)	72 (41,6)	0,247	1 (25,0)	35 (43,0)	0,634
SIQIII, n (%)	6 (26,1)	54 (31,2)	0,806	1 (25,0)	33 (40,2)	1,000
Лабораторные данные						
Тропонин I, нг/мл, М ±SD	0,2 ±0,3	0,4 ±0,6	0,062	0,6 ±0,5	0,5 ±0,7	0,615
NT-proBNP, пг/мл, М ±SD	18375,5 ±9368,5	1791,6 ±2378,6	0,241	-	2606,3 ±2965,8	-

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, СрАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO2 – насыщение крови кислородом, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 15 – Связь между индексами Миллера, Qanadli и параметрами Эхо-КГ и другими показателями КТ-АПГ

Параметры	Модифицированный индекс Миллера		P	Индекс Qanadli		P
	Менее 12 (n=23)	Более 12,5 (n=173)		Менее 18 (n=4)	Более 18 (n=82)	
Эхо-КГ						
Дисфункция ПЖ (по ЭХО-КГ), n (%)	22 (95,7)	166 (96,0)	1,000	4 (100,0%)	79 (96,3%)	1,000
D-образный ЛЖ, n (%)	13 (59,1)	98 (56,6)	1,000	2 (50,0)	51 (62,2)	0,636
Гипокинез свободной стенки ПЖ, n (%)	9 (39,1)	47 (27,2)	0,231	2 (50,0%)	23 (28,0%)	0,576

Размер ПЖ, мм, М ±SD	36,2 ±6,8	38,5 ±5,3	0,796	33,0 ±6,6	36,9 ±5,4	-
Тромб в полости ПП/ПЖ, п (%)	1 (4,3)	6 (3,5)	0,589	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1,000
Давление в ПП, мм рт.ст., М ±SD	12,3 ±4,6	10,5 ±5,4	0,184	8,5 ±4,9	10,6 ±5,4	0,455
СДЛА, мм рт.ст., М ±SD	65,6 ±14,9	58,1 ±15,1	0,027	58,0 ±11,7	59,4 ±15,0	0,855
TAPSE, мм, М ±SD	16,3 ±4,9	17,3 ±4,4	0,395	19,0 ±5,0	17,0 ±4,2	0,421
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст., М ±SD	0,33 ±0,09	0,25 ±0,14	0,029	0,4 ±0,0	0,3 ±0,1	0,601
КТ-АПГ						
Лёгочный ствол, мм, М ±SD	32,8 ±6,4	31,9 ±4,0	0,897	32,0 ±2,7	32,2 ±4,4	0,925
Индекс Миллера, баллы, М ±SD	-	-	-	12,5 ±3,1	15,4 ±1,1	0,156
Индекс Qanadli, баллы, М ±SD	15,3 ±5,0	28,9 ±7,2	0,002	-	-	-

Примечания: ПЖ – правый желудочек, Эхо-КТ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК.

Диаметр ствола лёгочной артерии был больше у пациентов с наличием инверсии зубца Т в отведениях V1-V4 на ЭКГ, а также в группах с более высокой ЧДД (Таблицы 16, 17).

Таблица 16 – Связь между диаметром ствола ЛА и показателями гемодинамики, данными ЭКГ и лабораторных исследований

	Диаметр ствола ЛА		
Параметры	Менее 30 мм (n=80)	Более 30 мм (n=116)	P
САД, мм рт.ст. М ±SD	126,5 ±24,3	126,0 ±23,1	0,887
СрАД, мм рт.ст., М ±SD	93,6 ±15,2	92,8 ±15,4	0,711
ЧСС, уд/мин, М ±SD	102,0 ±18,2	101,5 ±17,3	0,853
ЧДД, дв/мин, М ±SD	22,2 ±3,9	23,4 ±3,7	0,032
SpO2, %, М ±SD	91,4 ±5,5	91,0 ±5,6	0,660
ЭКГ при поступлении			
БПНПГ, п (%)	25 (31,3)	40 (34,5)	0,665
Инверсия Т в V1-V4, п (%)	24 (30,0)	55 (47,4)	0,017
SIQIIITIII, п (%)	25 (31,25)	40 (34,5)	0,665
Лабораторные данные			
Тропонин I, нг/мл, М ±SD	0,4 ±0,5	0,4 ±0,7	0,284
NT-proBNP, пг/мл, М ±SD	1494,3 ±2081,0	3709,4 ±6130,2	0,259

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, СрАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – насыщение крови кислородом, ПБПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 17 – Связь между диаметром ствола ЛА и параметрами Эхо-КГ и другими показателями КТ-АПГ

Параметры	Диаметр лёгочного ствола		
Эхо-КГ	Менее 30 мм (n=80)	Более 30 мм (n=116)	P
Дисфункция ПЖ (по Эхо-КГ), n (%)	77 (96,3)	111 (95,7)	1,000
D-образный ЛЖ, n (%)	41 (51,3)	70 (60,3)	0,242
Гипокинез свободной стенки ПЖ, n (%)	20 (25,0)	36 (31,0)	0,358
Размер ПЖ, мм, M $\pm$ SD	35,6 $\pm$ 5,4	36,2 $\pm$ 5,8	0,523
Тромб в полости ПП/ПЖ, n (%)	3 (3,8)	4 (3,4)	1,000
Давление в ПП, мм рт.ст., M $\pm$ SD	11,0 $\pm$ 5,4	10,4 $\pm$ 5,3	0,478
СДЛА, мм рт.ст., M $\pm$ SD	58,7 $\pm$ 15,3	59,3 $\pm$ 15,2	0,793
TAPSE, мм, M $\pm$ SD	17,2 $\pm$ 4,7	17,0 $\pm$ 4,4	0,828
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст., M $\pm$ SD	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,901
КТ-АПГ			
Индекс Миллера, баллы, M $\pm$ SD	14,9 $\pm$ 1,8	14,83 $\pm$ 2,2	0,711
Индекс Qanadli, баллы, M $\pm$ SD	28,3 $\pm$ 8,2	28,5 $\pm$ 7,3	0,917

Примечания: ПЖ – правый желудочек, Эхо-КГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК.

При анализе корреляционной связи между индексами Qanadli и Миллера была выявлена прямая связь умеренной силы (Рисунок 13). Также установлена слабая прямая корреляция между индексом Миллера и отношением TAPSE/СДЛА. Слабая положительная связь обнаружена между диаметром лёгочного ствола и ЧДД. Других значимых корреляций не выявлено (Таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционные связи между показателями КТ-АПГ и показателями гемодинамики, данными ЭКГ, Эхо-КГ и лабораторных исследований

	Индекс Миллера (баллы), n=196	Индекс обструкции Qanadli (баллы), n=86	Лёгочный ствол (мм), n=196
САД, мм рт.ст.	R=-0,098; p=0,171	R=-0,135; p=0,216	R=0,043; p=0,568
ЧСС, уд/мин	R= -0,055; p=0,445	R=0,075; p=0,493	R=-0,019; p=0,803
ЧДД, дв/мин	R=-0,104; p=0,146	R=0,057; p=0,602	R= 0,191; p=0,010
SpO2, %	R=0,097; p=0,183	R=-0,091; p=0,404	R=-0,102; p=0,176
Тропонин I, нг/мл	R=0,112; p=0,131	R=-0,039; p=0,726	R=-0,017; p=0,821
Давление в ПП, мм рт.ст.	R=-0,122; p=0,116	R=0,077; p=0,493	R=0,016; p=0,839
TAPSE, мм	R=0,068; p=0,441	R=-0,207; p=0,107	R= -0,040; p=0,664
СДЛА, мм рт.ст.	R=-0,120; p=0,093	R= -0,017; p= 0,874	R= 0,073; p=0,326
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	R=0,177; p=0,044	R=-0,104; p=0,420	R=-0,052; p=0,569

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO2 – насыщение крови кислородом, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, R – коэффициент корреляции.

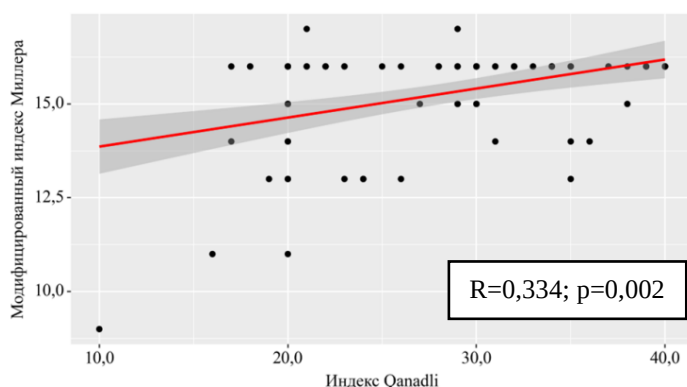


Рисунок 13 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость модифицированного индекса Миллера от индекса Qanadli

3.3. Влияние параметров КТ-ангиопульмонографии на прогноз у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска

Мы проанализировали влияние ангиографических параметров (наличие дисфункции ПЖ, седловидного тромба, расширение легочного ствола, а также увеличение индексов Миллера и Qanadli) на прогноз пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Оценивалась исходы (смерть от всех причин) через 30 и 180 дней, а также дестабилизация гемодинамики в период госпитализации и рецидив ТЭЛА в течение 180-дневного периода наблюдения. Из 196 пациентов с промежуточно-высоким риском исходы удалось установить у 149 пациентов, данные представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Частота наблюдения неблагоприятных исходов

Показатель	n=149	95% ДИ
Дестабилизация гемодинамики, n (%)	15 (10,1)	5,7 – 16,1
30-дневная летальность, n (%)	13 (8,7)	4,7 – 14,5
90-дневная летальность, n (%)	18 (12,1)	7,3 – 18,4
180-дневная летальность, n (%)	25 (16,8)	11,2 – 23,8
Рецидив ТЭЛА, n (%)	11 (7,4)	2,7 – 15,2

Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ДИ – доверительный интервал.

При анализе влияния дисфункции ПЖ, индексов обструкции легочной артерии, наличия седловидного тромба, размера ЛА по данным КТ-АПГ только диаметр ствола ЛА (Рисунок 14) был ассоциирован с повышением 30-дневной летальности, других значимых связей выявлено не было (Таблица 20).

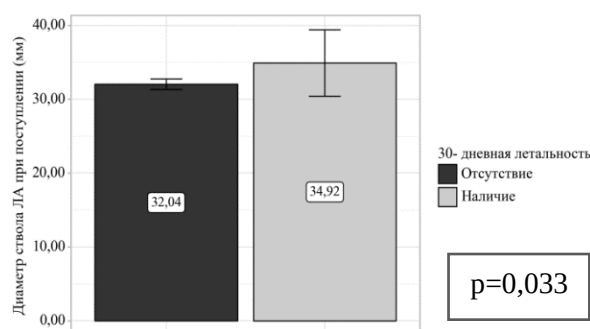


Рисунок 14 – Анализ диаметра ствола ЛА в зависимости от исходов (30-дневная летальность)

Таблица 20 – Влияние дисфункции ПЖ, индексов обструкции легочной артерии, наличие седловидного тромба, размера ЛА по данным КТ-АПГ на прогноз пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска

Показатель	30-дневная летальность			180-дневная летальность		
	Умершие n=13	Выжившие n=136	p	Умершие n=25	Выжившие n=124	p
ПЖ/ЛЖ более 1, n (%)	9 (69,2)	102 (75,0)	0,740	20 (80,0)	91 (73,4)	0,618
Седловидный тромб ЛА, n (%)	0 (0,0)	30 (25,4)	0,197	4 (21,1)	26 (24,3)	1,000
Диаметр ствола ЛА, мм, M ± SD	34,9 ± 7,1	32,0 ± 4,1	0,033	33,1 ± 5,7	32,1 ± 4,2	0,341
Индекс Миллера более 12 баллов, n (%)	9 (69,2)	127 (93,4)	0,069	21 (84,0)	115 (92,7)	0,234
Индекс Qanadli более 18 баллов, n/кол-во наблюдений (%)	3/3 (100,0)	78/83 (94,0)	1,000	5/5 (100,0)	76/81 (93,8)	1,000

Примечания: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЛА – легочная артерия.

Однако при дальнейшем расчете порогового значения диаметра ЛА с помощью ROC-анализа статистической значимости получено не было (AUC = 0,654; 95% ДИ: 0,479–0,829, p = 0,077) (Рисунок 15).

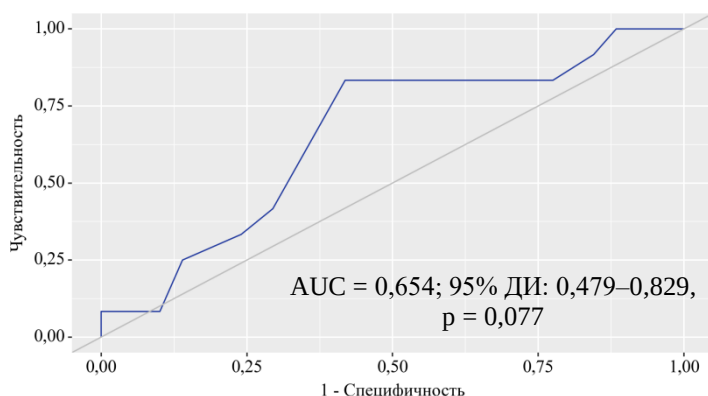


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность диаметра ствола ЛА при прогнозировании 30-дневной

3.4 Эхокардиографические и ангиографические эффекты ТЛТ в сравнении с контрольной группой у пациентов промежуточно-высокого риска.

3.4.1 Характеристика пациентов группы ТЛТ и контрольной группы

Третья часть исследования была посвящена оценке эффективности и безопасности ТЛТ, а также влиянию данного метода лечения на параметры Эхо-КГ и КТ-АПГ в сравнении с контрольной группой (без ТЛТ).

Всего в исследование было включено 120 пациентов, которые методом простой рандомизации были распределены на две равные группы по 60 человек, средний возраст участников в группе ТЛТ составил 63,9 года, в контрольной – 67,3 года; доля мужчин – 49,2 % (n=29) и 36,7 % (n=22) соответственно. Группа контроля и группа ТЛТ оказались сопоставимыми по частоте регистрации симптомов, показателям гемодинамики, данным анамнеза (за исключением ожирения, которое чаще встречалось в группе контроля), а также по параметрам ЭКГ, Эхо-КГ и КТ-АПГ (Таблицы 21–23).

Таблица 21 – Характеристика групп в зависимости от проведения ТЛТ (анамнез)

Показатель	ТЛТ (n=60)	без ТЛТ(n=60)	P
Курение, n (%)	8 (13,3)	4 (6,7)	0,362
Анамнез ТЭЛА, n (%)	4 (7,1)	2 (3,3)	0,427
Анамнез ТГВ, n (%)	9 (16,1)	11 (18,3)	0,747
ХСН, n (%)	11 (18,6)	19 (32,8)	0,080
Анамнез ИБС, n (%)	10 (16,7)	15 (25,0)	0,261
Сахарный диабет, n (%)	9 (15,0)	16 (26,7)	0,116

Имобилизация в течение последних 12 месяцев, п (%)	4 (6,8)	10 (16,9)	0,153
Хирургическое вмешательство в последние 4 месяца, п (%)	2 (3,4)	3 (5,0)	1,000
Онкологическое заболевание, п (%)	5 (8,5)	4 (6,7)	0,743
Инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)	3 (5,0)	8 (13,3)	0,204
Хронические заболевания легких, п (%)	10 (16,7)	9 (15,0)	1,000
Анамнез ХБП, п (%)	1 (1,7)	4 (6,8)	0,207
Ожирение, п (%)	26 (46,4)	33 (66,0)	0,043
Любые переломы в течение года, п (%)	4 (6,8)	5 (8,3)	1,000

Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 22 – Характеристика групп в зависимости от проведения ТЛТ (гемодинамика, симптомы)

Показатель	ТЛТ (n=60)	без ТЛТ(n=60)	P
Возраст, годы, М ±SD	63,90 ±13,7	67,32 ±11,9	0,147
САД, мм рт.ст., Ме [IQR]	114,5 [107,8; 138,5]	122,00 [110,0; 141,0]	0,119
ЧСС, уд/мин, М ±SD	102,0 ±18,1	97,73 ±17,3	0,195
ЧДД > 30 дв/мин, п (%)	7,0 (11,7)	2,0 (3,3)	0,163
SpO ₂ , %, Ме [IQR]	94,0 [90; 96]	92,0 [88; 95]	0,072
Акроцианоз, п (%)	16,0 (26,7)	15 (25,0)	0,835
Одышка, п (%)	50,0 (83,3)	49,0 (81,7)	0,756
Слабость, п (%)	42,0 (70,0)	36,0 (60,0)	0,251
Головокружение, п (%)	13,0 (22,0)	10,0 (16,7)	0,458
Боль в груди, п (%)	10,0 (16,7)	16,0 (26,7)	0,184
Кровохарканье, п (%)	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	1,000
Сердцебиение, п (%)	12,0 (20,0)	6,0 (10,0)	0,200
Синкопе, п (%)	15,0 (25,0)	8,0 (13,3)	0,104
Боль в ноге, п (%)	16,0 (27,1)	13,0 (21,7)	0,489
PESI, баллы, Ме [IQR]	103,0 [85,8; 117,3]	94,5 [85,5; 109,0]	0,250

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – насыщение крови кислородом, PESI – индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

Таблица 23 - Характеристика групп в зависимости от проведения ТЛТ (инструментальные исследования)

Показатель	ТЛТ (n=60)	без ТЛТ(n=60)	P
Инверсия Т в V1-V4, n (%)	28,0 (47,5)	18,0 (31,0)	0,069
БПНПГ, n (%)	14,0 (23,7)	15,0 (25,9)	0,789
Эхо-КГ при поступлении			
Дисфункция ПЖ (Эхо-КГ), n (%)	60,0 (100,0)	58,0 (96,7)	0,496
ПЖ более 3,0 см, n (%)	36,0 (85,7)	43,0 (86,0)	1,000
НПВ расширена и не коллабирует, n (%)	29,0 (53,7)	26,0 (48,1)	0,564
D-образный ЛЖ, n (%)	21,0 (35,0)	31,0 (51,7)	0,065
Гипокинез свободной стенки ЛЖ, n (%)	15,0 (25,0)	16,0 (26,7)	0,835
Тромб в полостях сердца, n (%)	2,0 (3,3)	2,0 (3,3)	1,000
TAPSE <16 мм, n (%)	18,0 (42,9)	18,0 (41,9)	0,926
TAPS/СДЛА <0,4, n (%)	32,0 (76,2)	35,0 (81,4)	0,604
КТ-АПГ при поступлении			
Дисфункция ПЖ, n (%)	43,0 (72,9)	37,0 (66,1)	0,428
Лёгочный ствол >30 мм, n (%)	44,0 (77,2)	35,0 (62,5)	0,089
Тромб ствола ЛА, n (%)	21,0 (35,6)	24,0 (40,7)	0,570
Тромб-наездник, n (%)	16,0 (33,3)	11,0 (22,4)	0,232

Примечания: БПНПГ – Блокада правой ножки пучка Гиса, Эхо-КГ – эхокардиография, ПЖ – правый желудочек, НПВ – тромбоз глубоких вен, ЛЖ – левый желудочек, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛА – легочная артерия.

3.4.2 Динамика параметров КТ-АПГ и Эхо-КГ на фоне терапии

Трансторакальная Эхо-КГ в динамике была выполнена у всех 120 пациентов. Проанализированы следующие параметры в группах с ТЛТ и без: размер ПЖ, СДЛА, TAPSE и отношение TAPSE/СДЛА.

В обеих группах значимых изменений размера ПЖ не зафиксировано. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня СДЛА и повышение отношения TAPSE/СДЛА в обеих группах терапии, тогда как значимое увеличение значения TAPSE отмечалось только в группе ТЛТ (Таблица 24).

Таблица 24 – Анализ динамики показателей Эхо-КГ в зависимости от проведения ТЛТ (часть 1)

Показатель	Размер ПЖ, мм, М ±SD)		Р
	Поступление	Динамика	
ТЛТ (n=60)	33,0 ±3,7	30,8 ±5,1	0,195
Без ТЛТ (n=60)	37,0 ±7,1	37,5 ±14,9	0,979
р	0,312	0,327	
	СДЛА, мм рт.ст., М ±SD		Р
	Поступление	Динамика	
ТЛТ (n=60)	59,4 ±13,9	35,6 ±13,8	<0,001
Без ТЛТ (n=60)	58,4 ±16,4	43,5 ±15,4	<0,001
р	0,787	0,033	
	TAPSE, мм, М ±SD		
	Поступление	Динамика	
ТЛТ (n=60)	16,6 ±4,8	19,7 ±4,1	<0,001
Без ТЛТ (n=60)	17,6 ±3,1	18,7 ±2,5	0,147
р	0,489	0,389	
	TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст., М ±SD		
	Поступление	Динамика	
ТЛТ (n=60)	0,3 ±0,1	0,7 ±0,3	<0,001
Без ТЛТ (n=60)	0,3 ±0,1	0,5 ±0,2	0,003
р	0,871	0,096	

Примечания: ПЖ – правый желудочек, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТЛТ – тромболитическая терапия.

У пациентов из группы ТЛТ отмечалось значимое снижение СДЛА более чем на 20 мм рт.ст, в то время как в группе контроля дельта СДЛА составила 15 мм рт.ст. (p=0,027), различий между группами в изменениях значений TAPSE и TAPS/СДЛА не было получено (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ динамики показателей Эхо-КГ в зависимости от проведения ТЛТ (часть 2)

Показатель	ТЛТ (n=60)	без ТЛТ(n=60)	Р
delta TAPSE, мм, М ±SD	-2,79 ±3,33	-1,14 ±2,77	0,112
delta СДЛА, мм рт.ст, М ±SD	23,93 ±16,39	14,86 ±13,39	0,027
delta TAPS/СДЛА, мм/мм рт.ст., М ±SD	-0,33 ±0,25	-0,20 ±0,20	0,075

Примечания: ПЖ – правый желудочек, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТЛТ – тромболитическая терапия.

У 79 из 120 пациентов была выполнена КТ-АПГ в динамике через 24–72 часа, 56 пациентов из группы ТЛТ и 23 пациента из контрольной группы. При повторной КТ-АПГ частота дисфункции ПЖ значительно снизилась в группе ТЛТ: с 69,6% до 44,6% ($p < 0,001$), в то время как в группе консервативной терапии снижение частоты дисфункции с 69,6% до 56,5% оказалось статистически незначимым ($p = 0,180$). Аналогично, частота седловидного тромбоза в группе ТЛТ существенно уменьшилась с 25% до 5,4% ($p < 0,001$), тогда как в группе консервативной терапии она снизилась с 26,1% до 21,7% без статистической значимости ($p = 0,317$).

В группе ТЛТ выявлено статистически значимое снижение модифицированного индекса Миллера и Qanadli, тогда как уменьшение диаметра легочного ствола отмечено только в группе без ТЛТ (Таблица 26).

Таблица 26 – Динамика параметров КТ-АПГ в зависимости от наличия ТЛТ (часть 1)

Показатель	ТЛТ (n=56)		p	Без ТЛТ (n=23)		p
	Поступлен ие	Динамик а		Поступлен ие	Динамик а	
Диаметр ствола ЛА, мм, M $\pm$ SD	32,1 $\pm$ 4,0	31,4 $\pm$ 2,5	0,217	31,8 $\pm$ 2,4	30,4 $\pm$ 3,1	0,017
Индекс Qanadli, баллы, M $\pm$ SD	31,6 $\pm$ 6,1	22,5 $\pm$ 6,9	<0,001	21,5 $\pm$ 4,8	19,7 $\pm$ 2,5	0,055
Модифицированны й индекс Миллера, баллы, M $\pm$ SD	15,6 $\pm$ 0,9	12,9 $\pm$ 3,5	<0,001	14,8 $\pm$ 1,7	14,0 $\pm$ 2,6	0,098

Примечания: ТЛТ – тромболитическая терапия, ЛА – легочная артерия.

Дополнительно в группе ТЛТ отмечено достоверное снижение значений дельта индексов Миллера и Qanadli при сравнении показателей при поступлении и в динамике. Данные представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Динамика параметров КТ-АПГ в зависимости от наличия ТЛТ (часть 2)

Показатель	ТЛТ (n=56)	без ТЛТ (n=23)	P
delta индекса Qanadli, баллы, M $\pm$ SD	8,9 $\pm$ 6,4	0,7 $\pm$ 1,3	<0,001
delta модифицированного индекса Миллера, баллы, M $\pm$ SD	2,9 $\pm$ 3,4	0,2 $\pm$ 1,0	<0,001
delta диаметра ствола ЛА, мм, M $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 3,3	1,8 $\pm$ 1,9	0,409

Примечания: ЛА – легочная артерия, ТЛТ – тромболитическая терапия.

3.5 Прогностическое значение ТЛТ

3.5.1 Оценка прогноза пациентов с ТЛТ в течение 180-дневного периода наблюдения в сравнении с контрольной группой

Данные по исходам были доступны для всех пациентов в течение 180-дневного наблюдения. В общей группе (n =120) дестабилизация гемодинамики в первые 72 часа отмечалась у 8 пациентов, в течение 30 дней с момента постановки диагноза ТЭЛА скончались 10 пациентов, через 90 дней – 14, а через 180 дней – 20 пациентов. Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 28.

Комбинированная конечная точка (КТ), включающая смертность в течение всего периода наблюдения, дестабилизацию гемодинамики и рецидив ТЭЛА, была достигнута у 25 пациентов. При сравнении групп с ТЛТ и без ТЛТ выявлены достоверные различия в достижении комбинированной КТ и 90-дневной летальности.

Таблица 28 – Неблагоприятные исходы в зависимости от проведения ТЛТ

Параметр	ТЛТ (n=60)	Без ТЛТ (n=60)	P
Дестабилизация гемодинамики, n (%)	3 (5,0)	5 (8,3)	0,717
30-дневная летальность, n (%)	3 (5,0)	7 (11,7)	0,322
90-дневная летальность, n (%)	3 (5,0)	11 (18,3)	0,043
180-дневная летальность, n (%)	6 (10,0)	14 (23,3)	0,050
Рецидив ТЭЛА, n (%)	2 (3,3)	4 (6,6)	0,684
Комбинированная КТ, n (%)	7 (11,7)	18 (30,0)	0,013

Примечания: ТЛТ – тромболитическая терапия, КТ – конечная точка.

Тромболизис был ассоциирован со снижением 90-дневной летальности (ОШ=0,234; 95% ДИ: 0,062–0,889) и снижением риска достижения комбинированной конечной точки (ОШ = 0,308; 95% ДИ: 0,118–0,807), различия шансов были статистически значимыми (рисунки 16–17).

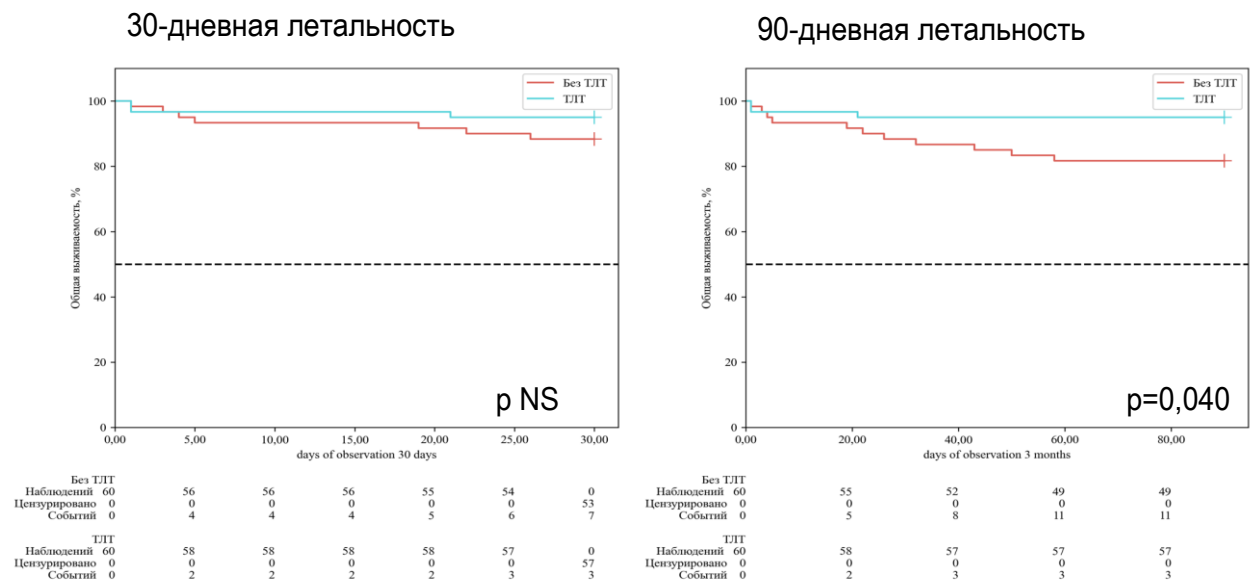


Рисунок 16 – Кривые общей выживаемости в зависимости от проведения ТЛТ (30-дневная и 90-дневная летальность)

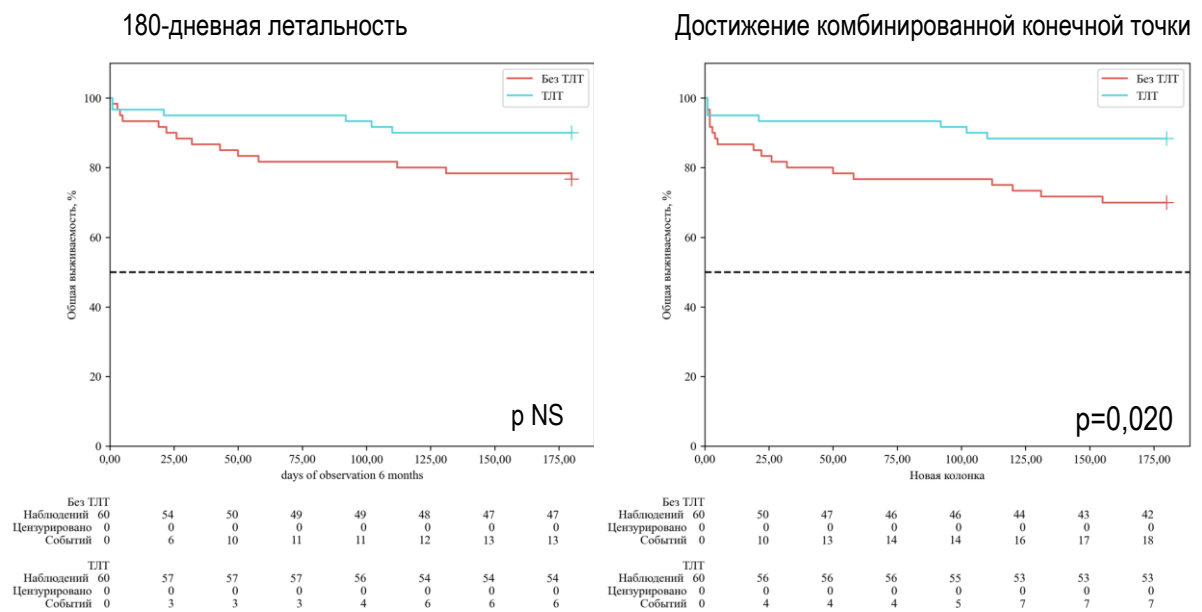


Рисунок 17 – Кривые общей выживаемости в зависимости от проведения ТЛТ (180-дневная и достижение комбинированной конечной точки)

Всего было зарегистрировано 2 эпизода значимого кровотечения (BARC 3 и 5 тип), по 1 в каждой группе (по 1,7% в каждой группе, различия были статистически незначимы). Не было зарегистрировано ни одного случая геморрагического инсульта, тогда как ишемический инсульт был зарегистрирован у 1 (1,7%) пациента в группе ТЛТ и у 4 (6,7%) – в группе без ТЛТ (ОШ = 0,237; 95% ДИ 0,026–2,188; $p = 0,364$), различия не достигли статистической значимости. Всего зарегистрировано 8 случаев малых кровотечений (типы

BARC 1 и 2): у 7 (11,7%) пациентов в группе ТЛТ и у 1 (1,7%) пациента в группе без ТЛТ (ОШ=0,133; 95% ДИ: 0,016–1,116, $p=0,061$).

Среди пациентов группы без ТЛТ, у которых после рандомизации наступила декомпенсация гемодинамики, было зарегистрировано 2 случая необходимости проведения ТЛТ. В группе пациентов, исходно рандомизированных для проведения ТЛТ случаев повторной ТЛТ не было. Частота использования другой интенсивной терапии указана в Таблице 29.

Таблица 29 – Потребность применения интенсивной терапии

Показатель	ТЛТ (n=60)	Без ТЛТ (n=60)	P
ТЛТ для лечения дестабилизации гемодинамики, n (%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	<0,001
ИВЛ, n (%)	4 (6,7%)	2 (3,3%)	0,679
Использование норадреналина, n (%)	7 (11,7%)	3 (5,0%)	0,323
Тромбэктомия, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Примечания: ТЛТ – тромболитическая терапия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

3.5.2 Определение предикторов неблагоприятного исхода

Пациенты, достигшие комбинированной конечной точки, не отличались по возрасту, полу, гемодинамическим параметрам и показателям КТ-АПГ. Однако, у них достоверно чаще регистрировались СД и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе, уровень гемоглобина был существенно ниже, а уровень С-реактивного белка (СРБ) – выше. Кроме того, при Эхо-КГ отмечались более низкие значения TAPSE и отношения TAPSE/СДЛА, а событие наступало значительно чаще в группе без ТЛТ, чем в группе с ТЛТ (Таблицы 30, 31).

Таблица 30 – Возраст, данные анамнеза и физического осмотра, лабораторных исследований в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатели	Комбинированная КТ		p
	Без событий (n=95)	Событие (n=25)	
Возраст, лет, Me [IQR]	67,00 [56,50; 75,00]	73,00 [64,00; 75,00]	0,099
Иммобилизация в течение последних 12 месяцев, n (%)	9 (9,6%)	5 (20,8%)	0,128

Активный рак, n (%)	5 (5,3%)	4 (16,0%)	0,091
Анамнез ХСН, n (%)	20 (21,7%)	10 (40,0%)	0,064
Анамнез ИБС, n (%)	14 (14,7%)	11 (44,0%)	0,001
Анамнез СД, n (%)	15 (15,8%)	10 (40,0%)	0,008
Данные физического осмотра			
САД, мм.рт.ст., Me [IQR]	117 [108; 140,5]	120 [101; 134]	0,344
СрАД, мм.рт.ст., M $\pm$ SD	92,23 $\pm$ 16,25	90,03 $\pm$ 13,79	0,535
ЧСС, уд/мин, M $\pm$ SD	100,13 $\pm$ 16,73	98,76 $\pm$ 21,60	0,734
ЧДД, дв/мин, Me [IQR]	24 [22; 26]	22 [20; 26]	0,433
SpO ₂ , %, Me [IQR]	92 [88; 95]	94 [90; 96]	0,164
PESI-score, баллы, Me [IQR]	96 [83,5; 114,5]	103 [90; 134]	0,106
Лабораторные данные			
Гемоглобин, г/л, M $\pm$ SD	138,07 $\pm$20,70	126,60 $\pm$23,65	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M $\pm$ SD	59,99 $\pm$ 19,79	53,61 $\pm$ 20,73	0,158
СРБ, мг/л, Me [IQR]	30,56 [15,21; 57,43]	44,63 [30,96; 84,69]	0,047
NT-proBNP, пг/л, Me [IQR]	921 [514,75; 1349,5]	4513,5 [858,75; 7287,75]	0,161

Примечания: КТ – конечная точка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление, СрАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – насыщение крови кислородом, PESI – индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, СКФ – Скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид N-концевого натрийуретического пропептида.

Таблица 31 – Данные ЭКГ, Эхо-КТ, КТ-АПГ в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатели	Комбинированная КТ		p
	Без событий (n=95)	Событие (n=25)	
ЭКГ			
SIQIII, n (%)	32 (34,4%)	5 (20,8%)	0,202

Инверсия Т в V1-V4, п (%)	37 (39,8%)	9 (37,5%)	0,838
БПНПГ, п (%)	21 (22,6%)	8 (33,3%)	0,277
Эхо-КГ			
ФВ ЛЖ, %, Ме [IQR]	54,0 [50,0; 55,0]	55,0 [45,0; 57,0]	0,964
Размер ПЖ, мм, Ме [IQR]	35,0 [32,0; 41,0]	35,0 [33,0; 38,75]	0,676
СДЛА, мм рт.ст., М ±SD	59,66 ±14,78	59,32 ±16,91	0,920
TAPSE, мм, Ме [IQR]	18,0 [14,0; 20,0]	15,0 [13,0; 15,0]	0,005
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст., Ме [IQR]	0,31 [0,23; 0,38]	0,23 [0,20; 0,27]	0,032
КТ-АПГ			
Размер ЛА, мм, Ме [IQR]	32,0 [30,0; 34,0]	32,0 [30,25; 33,0]	0,858
Модифицированный индекс Миллера, баллы, Ме [IQR]	16,0 [14,0; 16,0]	16,0 [15,0; 16,0]	0,461
Индекс Qanadli (баллы), Ме [IQR]	29,0 [21,0; 34,0]	30,0 [22,25; 33,0]	0,948
Проведение ТЛТ, п (%)	53 (55,8%)	7 (28,0%)	<0,001

Примечания: КТ – конечная точка, ПБПНПГ – Блокада правой ножки пучка Гиса, Эхо-КГ – эхокардиография, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛА – легочная артерия, ТЛТ – тромболитическая терапия.

Для определения пороговых значений для наступления комбинированной конечной точки нами был проведен ROC-анализ для количественных величин (возраст, уровень гемоглобина, СРБ, значений TAPSE/СДЛА и TAPSE) (Таблица 32).

Таблица 32 – Пороговые значения количественных переменных

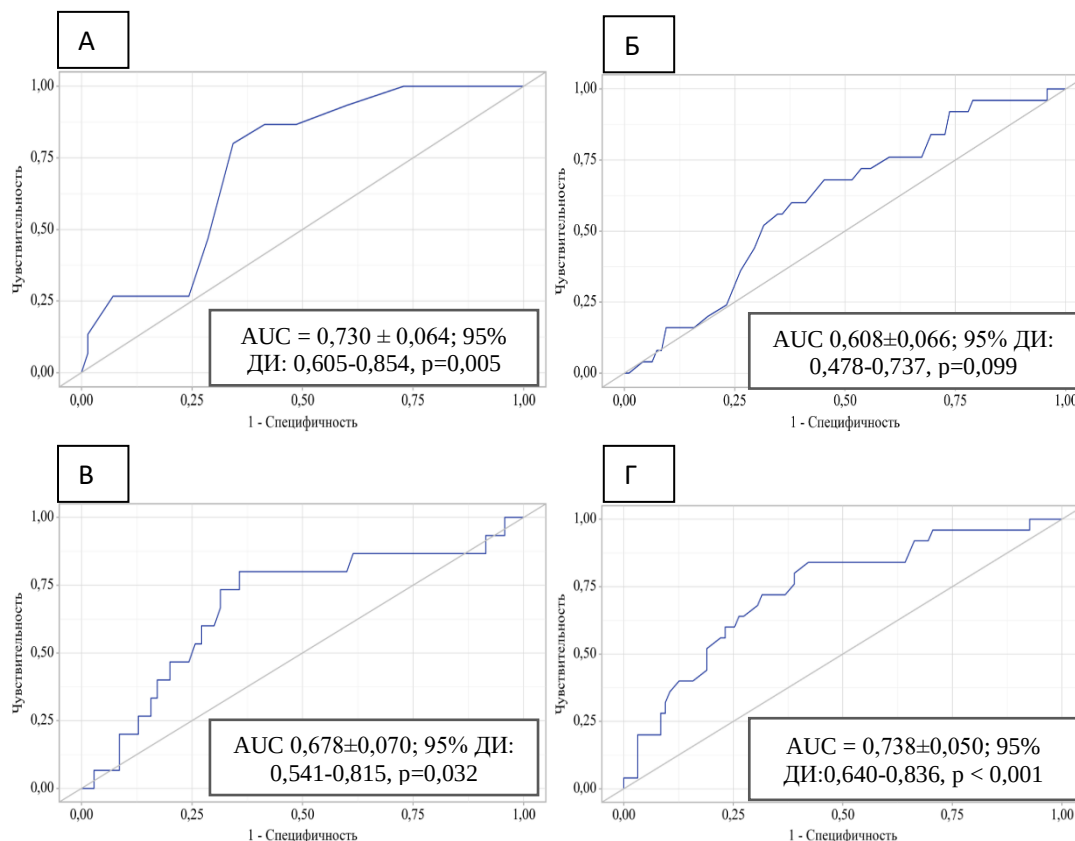
Значение	TAPSE/ СДЛА	TAPSE	Гемоглоб ин	СРБ	Возраст
Порог	0,276	16,00	137,00	27,70	68
Чувствительность (Se), %	80,0	80,0	84,0	83,3	68,0
Специфичность (Sp), %	64,3	65,7	57,9	47,1	54,7
PPV	33,3	33,3	34,4	29,5	28,3
NPV	92,3	93,9	93,2	88,0	86,7

Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	0,678 (0,541–0,815)	0,730 (0,605–0,854)	0,738 (0,640–0,836)	0,649 (0,507–0,791)	0,608 (0,478–0,737)
p	0,032	0,005	<0,001	0,047	0,099

Примечания: СРБ – С-реактивный белок, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, Se – Чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная прогностическая ценность, NPV – отрицательная прогностическая ценность, ДИ – доверительный интервал.

В связи низкой специфичностью (менее 50%) в дальнейший регрессионный анализ показатель СРБ включен не был.

При оценке зависимости вероятности комбинированной конечной точки от полученных параметров с помощью ROC-анализа были получены следующие кривые (Рисунок 18).



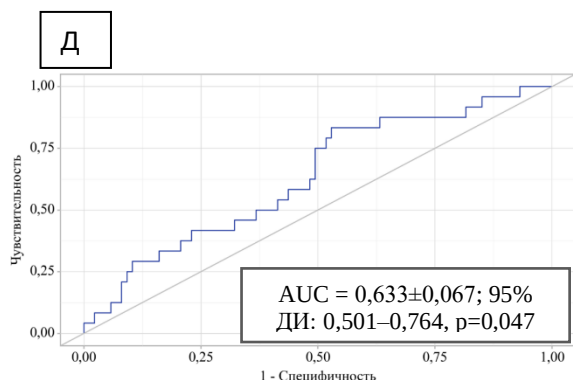


Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности комбинированной конечной точки от TAPSE (А), возраста (Б), TAPSE/СДЛА (В), гемоглобина (Г), СРБ (Д)

Примечания: TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального коапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СРБ – С-реактивный белок.

Для определения предикторов достижения комбинированной конечной точки был проведен однофакторный регрессионный анализ с расчетом риска неблагоприятного исхода.

Согласно полученным данным, наличие у пациентов возраста ≥ 68 лет, значения TAPSE/СДЛА $<0,276$ при Эхо-КГ, гемоглобина <137 г/л, наличие ИБС или СД в анамнезе существенно повышает вероятность наступления неблагоприятного исхода, в то время как проведение ТЛТ и значение TAPSE ≥ 16 мм при Эхо-КГ ассоциировалось с благоприятным прогнозом (Таблица 33).

Таблица 33 – Предикторы достижения комбинированной конечной точки в течение 6 месяцев (однофакторный регрессионный анализ)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 68 лет	2,68 (1,06–6,81)	0,038
TAPSE ≥ 16 мм	0,13 (0,03–0,51)	0,003
TAPSE/СДЛА $<0,276$	6,77 (1,75–26,23)	0,006
Гемоглобин <137 г/л	7,22 (2,30–22,67)	0,001
Проведение ТЛТ	0,31 (0,12–0,81)	0,017
Анамнез ИБС	4,55 (1,72–12,03)	0,002
Анамнез СД	3,56 (1,35–9,39)	0,011

Примечания: TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, Гемоглобин – гемоглобин, ТЛТ – тромболитическая терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет.

При выполнении многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза: непроведение ТЛТ увеличивала риск наступления комбинированной конечной точки в 5,4 раза, наличие TAPSE <16 – в 10,5 раза, значение гемоглобина <137 г/л ассоциировалось с увеличением риска наступления комбинированной конечной точки в 16,1 раз (Таблица 34, Рисунок 19).

Таблица 34 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью наступления комбинированной КТ (многофакторный регрессионный анализ)

Предикторы	Нескорректированное значение		Скорректированное значение	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Непроведение ТЛТ	5,03; 1,30 – 19,41	0,019	5,38; 1,13 – 25,74	0,035
TAPSE <16 мм	7,67; 1,97 – 29,82	0,003	10,47; 2,26 – 48,42	0,003
Гемоглобин <137 г/л	15,70; 1,96 – 125,96	0,010	16,11; 1,80 – 143,88	0,013

Примечания: ТЛТ – тромболитическая терапия, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, ОШ – отношение шансов.

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности наступления комбинированной КТ в зависимости от проведения ТЛТ, значения TAPSE и уровня гемоглобина. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -6,043 + 1,683X_{\text{Непроведение ТЛТ}} + 2,348X_{\text{TAPSE <16}} + 2,779X_{\text{Гемоглобин <137}}$$

где P – оценка вероятности наступления комбинированной конечной точки, z – значение логистической функции, $X_{\text{Непроведение ТЛТ}}$ – проведение ТЛТ (0 – ТЛТ, 1 – без ТЛТ), $X_{\text{TAPSE <16}}$ – TAPSE <16 (0 – TAPSE ≥16, 1 – TAPSE <16), $X_{\text{Гемоглобин <137}}$ – значение гемоглобина <137 (0 – ≥137, 1 – <137).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p < 0,001). Псевдо-R² Найджелкерка составил 47,7%.

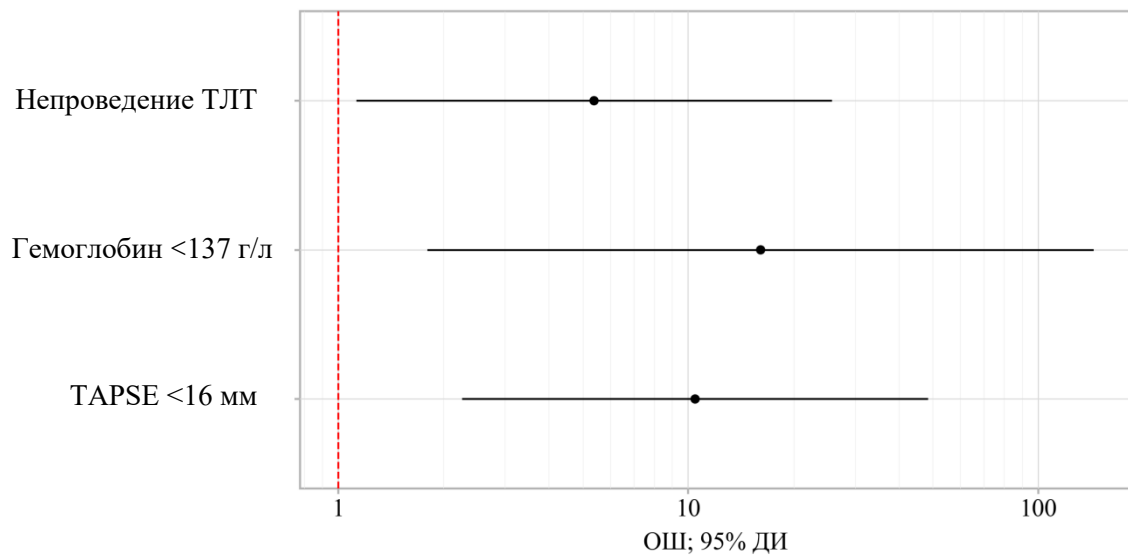


Рисунок 19 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов комбинированной конечной точки

При оценке зависимости вероятности наступления конечной точки от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 20).

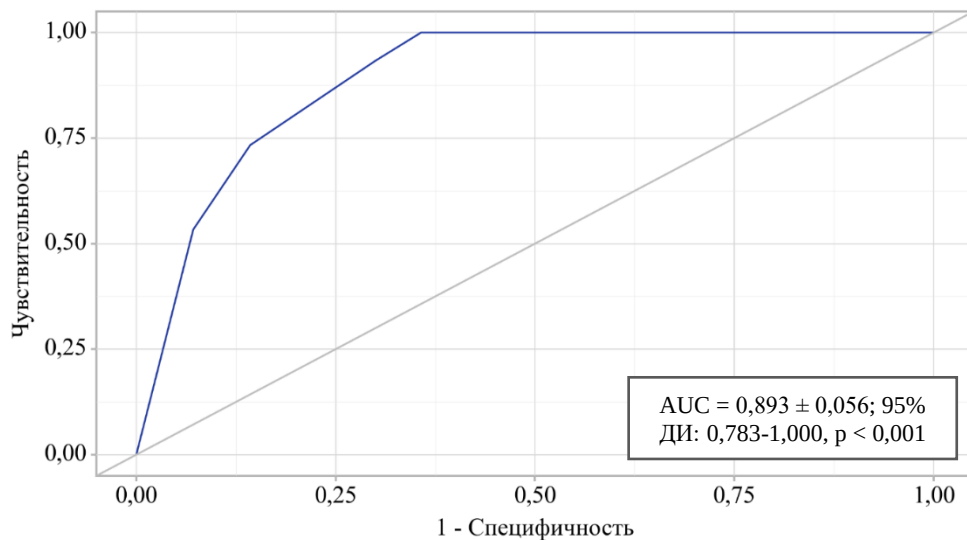


Рисунок 20 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности Комбинированной КТ от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,893 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,783–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,118. Событие прогнозировалось при значении логистической функции P выше

данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 64,3%, соответственно.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По литературным данным, частота нормотензивной ТЭЛА с одновременным повышением сердечных биомаркеров и признаками перегрузки правого желудочка (что соответствует промежуточно-высокому риску по классификации ESC) варьирует от 7,5% до 30% [24, 34, 158, 228], в то время как наибольшая доля среди всех пациентов с ТЭЛА приходится на группу промежуточно-низкого риска (54,1–58,7%) [24, 158], пациенты низкого риска встречаются в 14,9–32,9% [24, 158] случаев, а высокого риска – в 3,9–4,5% [24, 158]. Согласно данным Becattini и соавт., 30-дневная смертность составляет 22% у пациентов высокого риска (95% ДИ 14,0–29,8), 7,7% – у пациентов промежуточно-высокого риска (95% ДИ 4,5–10,9), 6,0% – у группы промежуточно-низкого риска (95% ДИ 3,4–8,6) и 0,5% – у пациентов низкого риска (95% ДИ 0–1,0) [35]. Пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска значительно старше и чаще имеют сопутствующие заболевания (иммобилизация, высокий sPESI), а также клинические признаки более тяжелого течения заболевания (тахикардия, гипоксемия, гипотония) по сравнению с пациентами низкого и промежуточно-низкого рисков [158]. При этом прогноз в группах промежуточно-высокого и промежуточно-низкого рисков остаётся спорным: в одном исследовании доля осложнений в группе промежуточно-высокого риска была выше, чем в группе промежуточно-низкого (17,5% против 10%) [99], тогда как другое исследование подобных различий не выявило [34].

В нашем исследовании группа пациентов промежуточно-высокого риска составила подавляющее большинство пациентов с ТЭЛА – 65,5% ($n = 230$), это может быть обусловлено тем, что мы включали только госпитализированных пациентов. Несмотря на сохранённую гемодинамическую стабильность, у пациентов промежуточно-высокого сохраняется угроза внезапного клинического ухудшения и необходимости экстренного тромболизиса или эмболэктомии, что обуславливает потребность в непрерывном динамическом мониторинге и готовности к реперфузионной терапии. В нашем исследовании клиническое ухудшение развилось у 11,3% пациентов данной группы, тогда как в литературе этот показатель колеблется от 2,1% до 18% [20, 155, 197]. 30-дневная летальность достигла 9,1% по сравнению с 2,8% – 20,9% в исследованиях Meyer, Mirambeaux и Gok и соавторов [78, 155, 158].

В представленном исследовании частота летальных исходов оказалась сопоставимой в группах пациентов с ТЭЛА промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска. Вероятной причиной может быть присутствие в группе промежуточно-низкого риска доли пациентов с транзиторной правожелудочковой дисфункцией или субклиническим повреждением миокарда, не зафиксированными при первичной оценке

инструментальными методами исследования или биомаркерами. Так, у 85,7 % пациентов в группе промежуточно-низкого риска отсутствовало повышение тропонина и не наблюдалось достоверной связи уровня тропонина с гемодинамической дестабилизацией или смертельным исходом. Данный факт может указывать на необходимость использования дополнительных методов ранней диагностики правожелудочковой дисфункции. Несмотря на сопоставимые средние значения индекса коморбидности в обеих группах, среди пациентов с неблагоприятным исходом в группе промежуточно-низкого риска достоверно чаще встречались онкологические заболевания, длительная иммобилизация и переломы нижних конечностей. Возможно, традиционные шкалы без учёта коморбидных состояний способны несколько занижать оценку риска. Кроме того, у части пациентов промежуточно-низкого риска необходимость эскалации терапии могла оставаться незамеченной: отсутствие динамической оценки признаков перегрузки правого желудочка и недостаточный мониторинг снижали возможность своевременного начала тромболитической терапии. Полученные результаты подчёркивают важность развития более «гибких» прогностических моделей, включающих количественные маркёры дисфункции ПЖ и тяжёлых коморбидных состояний, а также необходимости регулярного повторного лабораторно-инструментального скрининга пациентов промежуточно-низкого риска в процессе госпитализации.

На настоящий момент КТ-АПГ является наиболее доступным, информативным и малоинвазивным методом диагностики ТЭЛА, при этом помимо прямой визуализации тромба, она позволяет выявить другие причины боли в груди и одышки, такие как травмы опорно-двигательного аппарата, аномалии перикарда, пневмонию или плевральный выпот [160]. Кроме того, было установлено, что включение КТ-АПГ является экономически эффективным решением при обследовании пациентов с ТЭЛА в сочетании с клиническими критериями [187].

При КТ-АПГ можно оценить такие параметры тяжести ТЭЛА как расширение и деформацию правых отделов сердца, размеры легочных артерий и тромботическую нагрузку. К признаку перегрузки правых отделов сердца относят увеличение соотношения размеров ПЖ/ЛЖ, прогностическая значимость этого параметра была подтверждена в проспективном многоцентровом когортном исследовании, включавшем 457 пациентов. Увеличение ПЖ (определяемое как отношение $\text{ПЖ/ЛЖ} \geq 0,9$ в аксиальной плоскости) было независимым предиктором неблагоприятного исхода в период госпитализации у пациентов с ТЭЛА в общей группе (HR 3,5; 95% ДИ: 1,6 – 7,7) и у гемодинамически стабильных пациентов (HR 3,8; 95% ДИ: 1,3 – 10,9) [33]. Однако дискуссия вокруг отрезных значений для данного параметра продолжается. Крупный метаанализ 49 исследований с включением

13162 пациентов с ТЭЛА подтвердил, что по данным КТ-АПГ увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ (в аксиальной плоскости) было связано с повышением риска смертности от всех причин в 2,5 раза и с пятикратным повышением риска смерти по причине ТЭЛА [15]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 года по диагностике и лечению ТЭЛА, было сделано предположение, что соотношение ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ (вместо 0,9) по данным КТ-АПГ, вероятно, с большей точностью определяет плохой прогноз пациентов [119]. Следует учитывать, что у пациентов с тяжелой ТЭЛА и ранее расширенным ЛЖ это соотношение может быть ложноотрицательным, а у пациентов с субсегментарной ТЭЛА и ранее расширенным ПЖ по любой другой причине – ложноположительным [24, 196]. В крупном проспективном исследовании PROTECT дисфункция ПЖ (определяемая как отношение ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$), оцененная у 848 гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, не оказывала влияния на прогноз (смерть, связанная с ТЭЛА, или гемодинамический коллапс в течение 30 дней после диагностики ТЭЛА) [99]. В другом исследовании с участием 173 пациентов многофакторный анализ показал, что увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ также не было ассоциировано с увеличением частоты летальных исходов в течение 30 дней [103]. Авторы данного исследования отмечают, что, поскольку желудочки имеют сложную трехмерную форму, трехмерная оценка объема ПЖ и ЛЖ может быть более полезной в качестве суррогатного маркера дисфункции ПЖ у пациентов с острой ТЭЛА. Ими было продемонстрировано, что трехмерное отношение объемов ПЖ/ЛЖ $>1,2$ является прогностическим фактором 30-дневного исхода [103]. При этом авторы подчеркивают, что в настоящее время рутинное проведение КТ грудной клетки с контролем ЭКГ для диагностики ТЭЛА не рекомендуется из-за дополнительной лучевой нагрузки [103].

Среди пациентов промежуточно-высокого риска в нашем исследовании соотношение ПЖ/ЛЖ более 1 (оцененное в аксиальной плоскости) было выявлено у 73,0% пациентов и не влияло на летальность и развитие дестабилизации гемодинамики.

В ряде исследований центральная локализация тромбов (включая наличие седловидного тромба) не являлась независимым предиктором смертности у пациентов с гемодинамически стабильной ТЭЛА [15, 180, 200]. В противоположность этому, в метаанализе, изучающем краткосрочную (30-дневную или трехмесячную) прогностическую ценность по локализации эмболии, классифицированной как центральная (по крайней мере, долевые ветви) или дистальная (сегментарные и субсегментарные ветви), три исследования с участием 1309 пациентов продемонстрировали, что локализация эмболов в центральных ветвях ЛА была связана с двукратным увеличением риска 30-дневной смертности [220]. В нашем исследовании седловидный тромб встречался у 15,3%

пациентов промежуточно-высокого риска и его наличие не было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

Увеличение диаметра ствола ЛА является еще одним параметром, который может служить индикатором повышенного легочного давления и увеличение более 30 мм указывает на давление в ЛА более 20 мм рт. ст. [50]. В исследованиях Ayöz, Collomb, Zantonelli и соавторов была выявлена связь диаметра ствола ЛА с госпитальной летальностью у пациентов с ТЭЛА [16, 24, 50]. В других исследованиях диаметр ствола ЛА и соотношение диаметров ЛА и аорты не были связаны с повышением риска смерти или тяжестью ТЭЛА [16, 74, 153]. В представленных нами данных расширение легочного ствола было выявлено у 59,2% пациентов при поступлении и не было ассоциировано с развитием неблагоприятного исхода.

Степень обструкции тромбом легочного артериального дерева можно оценить с помощью различных индексов. Первыми ангиографическими показателями, адаптированными к спиральной КТ, были показатели Уолша и Миллера, которые коррелировали с дисфункцией ПЖ и клиническим ухудшением пациентов с ТЭЛА [28, 230]. Впоследствии Qanadli и Mastora предложили два различных индекса, специально разработанных для КТ-АПГ, для количественной оценки тяжести острой ТЭЛА [150, 186]. В настоящее время индекс Qanadli широко используется для оценки тяжести острой ТЭЛА при КТ-АПГ, однако прогностическая роль эмболической нагрузки как маркера краткосрочного клинического исхода является предметом дискуссий. В метаанализе, посвященном изучению краткосрочного прогностического значения индекса обструкции Qanadli (16 исследований, 3884 пациента) не было выявлено связи между ним и 30-дневной или трехмесячной смертностью [220], что было подтверждено и в других исследованиях [196]. С другой стороны, в исследованиях van der Meer, Wu и Sen и соавторов индекс обструкции Qanadli имел прогностическое значение для клинического исхода у пациентов с ТЭЛА [153, 199, 230].

В проведенном нами анализе у большинства пациентов индекс Qanadli превысил пороговое значение 18 баллов, а модифицированный индекс Миллера пороговое значение 12 баллов (95,3 % и 88,3 % соответственно), и они не были определены как предикторы неблагоприятного прогноза.

Проведение КТ-АПГ в динамике не является рутинной клинической практикой в связи с дополнительной лучевой нагрузкой, риском развития КИН и возможностью развития других нежелательных явлений. Во многих клинических исследованиях эффективности ТЛТ, катетерных методов лечения и сравнения различных подходов в терапии ТЭЛА динамика КТ-АПГ является неотъемлемым компонентом исследования, в

том числе и для выявления ее рецидива [26, 67, 117]. Нами было сделано предположение, что у пациентов, госпитализированных с острой ТЭЛА более высокое прогностическое значение будет иметь сохранение дисфункции ПЖ, степень эмболической нагрузки или центральное расположение тромбов на фоне терапии, однако проведенный анализ не подтвердил ни одной из этих ассоциаций.

В нашем исследовании не было выявлено случаев КИН. Частота острого почечного повреждения после введения контрастного вещества, согласно данным исследований, варьирует от 4,8% до 9,9% [46, 58, 152]. Ранее считалось, что пациенты с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² подвержены высокому риску развития КИН [206], современные данные уточняют этот порог, указывая, что фактором риска КИН является СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² перед внутривенным введением контраста [110, 159]. Исследование Elias и соавторов, охватившее 4565 пациентов с подозрением на ТЭЛА, подтвердило, что введение контраста не связано с повышением риска развития острого почечного повреждения [63].

Помимо поиска предикторов неблагоприятного исхода у пациентов промежуточного риска продолжается обсуждение проведения реперфузионной терапии у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА. Крупнейшее рандомизированное исследование REITHO [155] (n = 1005) показало, что теноктеплаза снижает вероятность смерти или гемодинамического коллапса в первые 7 дней (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,20–0,90; p = 0,02), однако при трехлетнем наблюдении различия в общей смертности и развитии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не подтвердились. В исследовании TOPCOAT [114] (n = 83) комбинированная терапия улучшила функцию ПЖ, снизила одышку и повысила качество жизни, но не продемонстрировала влияния на выживаемость или риск кровотечений из-за небольшой выборки. В работе Konstantinides и соавт. [117] пациенты, получавшие НФГ в сочетании с альтеплазой, реже нуждались в эскалации терапии и имели более высокую 30-дневную выживаемость (p = 0,005) по сравнению с группой НФГ + плацебо, хотя сам показатель смертности не отличался (3,4% против 2,2%; p = 0,71). Fasullo и соавт. [71] зафиксировали рост комбинированных неблагоприятных исходов при монотерапии гепарином (16 против 2; p = 0,005) и более высокую смертность (6 против 0; p = 0,027).

Однако число исследований среди пациентов промежуточно-высокого риска крайне ограничено, единичные исследования сообщают об отсутствии декомпенсации и 100% годичной выживаемости после ТЛТ (против 83,2% в группе антикоагулянтов; p = 0,036), без роста тяжёлых кровотечений, а использование сниженных доз тканевого активатора плазминогена уменьшало частоту декомпенсации (0% против 11,9%; p = 0,029) и развитие легочной гипертензии (0% против 19%; p = 0,003) [211, 236].

В нашем исследовании тромболизис ассоциировался со снижением 90-дневной летальности (ОШ 0,234; 95 % ДИ 0,062–0,889) и риска развития комбинированной конечной точки (ОШ 0,308; 95 % ДИ 0,118–0,807), снижая риск ее наступления в 5,4 раза; повторная ТЛТ потребовалась лишь в группе без первоначальной терапии тромболитиками.

Fasullo и соавт. [71] продемонстрировали раннее и длительное (до 180 дней) улучшение функции правого желудочка после ТЛТ, а в работе Becattini и соавт. [32] уже через 24 часа отмечалось снижение признаков перегрузки ПЖ по сравнению с гепарином. В исследовании MORETT [202] применение половинной дозы альтеплазы приводило к достоверному снижению систолического давления в лёгочной артерии. В рамках исследования TOPCOAT [114] терапия теноктеплазой также сопровождалась улучшением функции ПЖ. Напротив, в другом анализе не было выявлено значимых изменений размеров ПЖ, СДЛА или TAPSE [146]; длительное наблюдение участников PEITHO [118] (медиана 37,8 мес.) также не показало эффектов ТЛТ на эхокардиографические показатели.

В представленном нами исследовании значимое повышение TAPSE отмечалось лишь в группе ТЛТ, в то время как снижение СДЛА и рост отношения TAPSE/СДЛА имели место в обеих группах, хотя разница значений (Δ) СДЛА при поступлении и в динамике была достоверно выше в группе ТЛТ. Значимых изменений размера ПЖ не фиксировалось ни в группе ТЛТ, ни при терапии антикоагулянтами.

ТЛТ положительно сказывалась на динамике КТ-ангиопульмонографических параметров: в группе ТЛТ было достоверно снижено суммарное число баллов по модифицированному индексу Миллера и индексу Qanadli, а также уменьшилась частота дисфункции правого желудочка и выявления седловидного тромба. При этом величина дельты обструктивных индексов оказалась значительно большей у пациентов, получавших ТЛТ. Отметим, что сокращение диаметра легочного ствола наблюдалось лишь в группе без проведения ТЛТ.

В исследовании FORPE после тромболизиса с использованием неиммуногенной стафилокиназы или альтеплазы у пациентов с ТЭЛА высокого риска было выявлено значительное уменьшение эмболических масс при анализе индекса Qanadli через 24 часа после введения препарата [111]. Исследование Choi и соавторов показало, что частота разрешения тромбов составила 24 % в течение 1 недели, при этом эмболия более крупных ЛА (лобарная или эмболия более крупных ЛА или центральный тромбоз) была единственным независимым предиктором остаточных легочных эмболов в многофакторном анализе. А наличие остаточных эмболов не было связано с повышенным риском неблагоприятного исхода или рецидивом ТЭЛА [48].

Хотя преимущества тромболитической терапии могут нивелироваться риском геморрагических осложнений, данные по частоте осложнений противоречивы. Так, в исследованиях Meyer [155], Kline [114] и метаанализе Chatterjee [45] и соавторов ТЛТ сопровождалось ростом серьёзных кровотечений, тогда как Konstantinides и соавт.[117] (256 пациентов <80 лет) не выявили различий в развитии кровотечения и не зарегистрировали фатальных или внутричерепных кровоизлияний при сочетании гепарина с альтеплазой [254]. Fasullo и соавт.[71] отмечали больше случаев незначительных кровотечений в группе ТЛТ без увеличения числа тяжёлых, а в работах Becattini [32] (58 пациентов) и Zimmermann [236] (137 пациентов; 35 получали ТЛТ) и соавторов статистически значимых различий в тяжёлых и умеренных геморрагических осложнениях не обнаружили [191, 266]. Ретроспективный анализ Zengin и соавт. (148 пациентов ≥ 80 лет) подтвердил возрастание незначительных, но не массивных кровотечений после ТЛТ.

В нашем исследовании крупные кровотечения (BARC 3–5) имели место по одному случаю в каждой группе (1,7%), не зарегистрировано ни одного геморрагического инсульта, а частота негеморрагических инсультов составила 1,7% в группе ТЛТ против 6,7% в группе контроля (ОШ = 0,237; 95% ДИ 0,026–2,188; $p = 0,364$). Лёгкие кровотечения (BARC 1–2) чаще встречались после ТЛТ (11,7% против 1,7%; ОШ = 0,133; 95% ДИ 0,016–1,116; $p = 0,061$).

При анализе факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом у пациентов промежуточно-высокого риска, были выявлены анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели, достоверно связанные с ухудшением прогноза. Все предполагаемые факторы риска были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель. Установлено, что независимыми предикторами неблагоприятного клинического исхода в данной модели выступают: возраст ≥ 68 лет, показатель TAPSE/СДЛА $< 0,276$ и TAPSE < 16 мм по данным Эхо-КТ, уровень гемоглобина < 137 г/л, наличие ишемической болезни сердца или сахарного диабета в анамнезе. В то же время выполнение тромболитической терапии ассоциировалось с благоприятным прогнозом.

По данным различных исследований параметр TAPSE продемонстрировал диагностическую и прогностическую ценность: порог в 2,0 см показал чувствительность 72% и специфичность 66% (AUC 0,73) при выявлении ТЭЛА в когорте из 150 пациентов [55]; значение 15,2 мм отличало пациентов с клинически значимой ТЭЛА от пациентов без неё ($p < 0,0001$) с чувствительностью 53,3% и специфичностью 100% [131]; TAPSE ≤ 15 мм ассоциирован с повышенным риском 30-дневной смертности, тогда как > 20 мм указывает на низкий риск [182]. Отклонения TAPSE предсказывают увеличение смертности и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии [144].

Возможным патофизиологическим механизмом снижения уровня гемоглобина при ТЭЛА может служить гемолиз эритроцитов, обусловленный постоянной трикуспидальной регургитацией, приводящий к высвобождению свободного гема в низких концентрациях. Это, в свою очередь, может способствовать развитию вазоспазма и воспалительных изменений в легких и сосудистой системе, усугубляя течение ТЭЛА. Однако подтверждающие данные в научной литературе на данный момент ограничены [113, 195].

При проведении многофакторного анализа статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода оказались: непроведение тромболитической терапии, TAPSE <16 мм и уровень гемоглобина <137 г/л, которые увеличивали риск наступления комбинированной конечной точки в 5,4, 10,5 и 16,1 раза соответственно.

Построенная логистическая модель продемонстрировала высокую диагностическую точность: площадь под кривой составила $0,893 \pm 0,056$ (95% доверительный интервал: 0,783–1,000). Чувствительность модели достигла 100,0%, специфичность – 64,3%. Модель показала статистическую значимость ($p < 0,001$).

Выбор группы пациентов промежуточно-высокого риска был обусловлен диагностическими трудностями, характерными именно для этой категории, а также её численным преобладанием. Разработанная модель способствует своевременной и точной стратификации риска в данной группе, что позволяет реализовать персонализированный подход к ведению пациентов.

ВЫВОДЫ

1. При проведении стратификации по риску ранней смерти у госпитализированных пациентов с ТЭЛА выявлено, что 65,5% (n=230) пациентов относились к промежуточно-высокому риску. У этих пациентов реже, чем во всех остальных группах (высокого, низкого и промежуточно-низкого риска), встречались активные онкологические заболевания. Пациенты промежуточно-высокого риска не отличались от пациентов высокого риска по признакам дисфункции правого желудочка, выявленным при КТ-АПГ, Эхо-КГ, ЭКГ, а также по частоте сердечных сокращений, уровню венозного лактата и тропонина.

2. Между группами промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска не было получено значимых различий в отношении 30-дневной и 180-дневной летальности, при этом частота дестабилизации гемодинамики была значимо выше в группе промежуточно-высокого риска и составила 11,3% и 4,5% соответственно. Кровотечения BARC 3 и 5 типа и BARC 1 и 2 типа регистрировались соответственно у 3,9% и 5,2% пациентов промежуточно-высокого риска, тогда как в группе промежуточно-низкого риска не отмечались (0,0%), однако различия между группами промежуточно-высокого и промежуточно-низкого не достигли статистической значимости.

3. У пациентов промежуточно-высокого риска дисфункция ПЖ при КТ-АПГ, выявленная при поступлении, значимо коррелировала с уровнем САД, наличием D-образного ЛЖ, повышенным давлением в правом предсердии и увеличенным диаметром ствола ЛА. Диаметр ствола ЛА коррелировал с инверсией Т в отведениях V1-V4 при ЭКГ и повышением ЧДД. Индексы Qanadli и Миллера были умеренно связаны между собой, индекс Миллера слабо коррелировал с TAPSE/СДЛА. Диаметр ствола ЛА слабо коррелировал с уровнем ЧДД.

4. Индексы обструкции, расположение эмболов, размеры ПЖ по данным КТ-ангиопульмонографии значимо не были связаны с прогнозом у пациентов промежуточно-высокого (30-дневная, 90-дневная и 180-дневная летальность).

5. Тромболитическая терапия в сочетании с антикоагулянтной терапией в группе пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска сопровождалась более выраженным снижением обструкции легочных артерий, уменьшением частоты встречаемости дисфункции ПЖ и седловидного тромба, а также ростом значения TAPSE и более значимым снижением СДЛА по сравнению с применением только антикоагулянтной терапии.

6. Проведение ТЛТ у пациентов промежуточно-высокого риска было ассоциировано со снижением 90-дневной (ОШ = 0,234; 95% ДИ: 0,062–0,889), 180-дневной (ОШ = 0,365; 95% ДИ: 0,130–1,027) летальности и снижением частоты достижения комбинированной конечной точки (ОШ = 0,308; 95% ДИ: 0,118–0,807). Проведение ТЛТ не было

ассоциировано с увеличением частоты крупных кровотечений, геморрагического и не геморрагического инсультов.

7. При проведении многофакторного анализа статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода были: непроведение тромболитической терапии, TAPSE <16 мм и уровень гемоглобина <137 г/л, которые увеличивали риск наступления комбинированной конечной точки в 5,4, 10,5 и 16,1 раза соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам промежуточно-высокого риска с целью своевременного выявления дестабилизации гемодинамики целесообразно организовать усиленный мониторинг гемодинамических и клинических параметров.

2. У пациентов промежуточно-высокого риска при отсутствии противопоказаний и при низком риске геморрагических осложнений (оцениваемом с использованием шкал VTE-BLEED и HAS-BLED) можно рассмотреть возможность проведения системного тромболизиса, так как он достоверно улучшает прогноз, а также уменьшает степень правожелудочковой недостаточности.

3. При выборе тактики лечения и оценке прогноза у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти рекомендуется учитывать такие прогностические маркёры, как значение TAPSE <16 мм и уровень гемоглобина <137 г/л, которые могут указывать на повышенный риск дестабилизации гемодинамики или ранней смерти и необходимость более пристального наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

ДИ – доверительный интервал

Me – медиана

М – среднее арифметическое значение

МЖП – межжелудочковая перегородка

МНО – международное нормализованное отношение

ВПЖ – выносящий тракт правого желудочка

ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КЩС – кислотно-щелочное состояние

КТ – конечная точка

КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография

ЛА – лёгочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НПВ – нижняя полая вена

НФГ – нефракционированный гепарин

ОПП – острое повреждение почек

ОШ – отношение шансов

ОР – относительный риск

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

САД – систолическое артериальное давление

СрАД – среднее артериальное давление

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УО ЛЖ – ударный объём левого желудочка

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭОС – смещение электрической оси сердца

Эхо-КГ – эхокардиография

BARC – Bleeding Academic Research Consortium

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

FAC – фракционное изменение площади правого желудочка (Fractional Area Change)

IQR – интерквартильный размах (Interquartile Range) (Q1 – Q3)

MAP – среднее артериальное давление (Mean Arterial Pressure)

NPV – отрицательная прогностическая ценность (Negative Predictive Value)

NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (N-terminal pro-BNP)

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index (индекс тяжести тромбоэмболии лёгочной артерии)

PPV – положительная прогностическая ценность (Positive Predictive Value)

RUDN – Российский университет дружбы народов

S' – боковая систолическая скорость трикуспидального кольца

SD – стандартное отклонение

Se – чувствительность (Sensitivity)

SIRENA – RusSIan REgistry of pulmoNArY embolism

Sp – специфичность (Specificity)

SpO₂ – насыщение крови кислородом

sPESI – упрощённый индекс тяжести лёгочной эмболии (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)

TAPSE – систолическая экскурсия трикуспидального кольца (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)

Tei-индекс – индекс производительности миокарда (Myocardial Performance Index)

t-PA – тканевой активатор плазминогена (Tissue Plasminogen Activator)

VTE-BLEED – шкала риска кровотечения (Venous ThromboEmbolism and Bleeding)

VTI – интеграл скорости кровотока (Velocity Time Integral)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барышникова И. Ю. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография / И. Ю. Барышникова, А. А. Шмальц // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 66. – № 6. – С. 23-32.
2. Бокерия Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л. А. Бокерия, И. И. Затевахин, А. И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 9. – № 4-2. – С. 1-52.
3. Власов Т. Д. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? / Т. Д. Власов, С. М. Яшин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 78-86.
4. Мазур Е. С. Клинико-ангиопульмографические соотношения при тромбоэмболии легочной артерии / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Р. М. Рабинович, М. А. // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 4. – С. 363-368
5. Муллова И. С. Прогностическое значение ЭКГ у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / И. С. Муллова, Т. В. Павлова (Лунина), С. М. Хохлунов, Д. В. Дупляков // Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 63-68.
6. Неклюдова, Г. В. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии / Г. В. Неклюдова, Н. Ж. Константиновна // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 48-56.
7. Немирова С.В. Частота формирования легочно-плевральных осложнений острой тромбоэмболии легочных артерий по данным компьютерной томографии / Немирова Светлана Владимировна, К. Л. Борисовна, К. И. Владимировна [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 3 (38). – С. 68-72.
8. Панченко Е. П. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021) / Панченко Е. П, Балахонова Т. В, Данилов Н. М [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 44-77.
9. Терещенко С.Н. Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2 / Терещенко С.Н., Яровая Е.Б., Леонтьев С.Г., Явелов И.С. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 86–94.

10. Черепанова Н. А. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ / Н. А. Черепанова, А. А. Подлипаева, Е. С. Андреева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 3S. – С. 5120.
11. Aaro, L. A. Thrombophlebitis associated with pregnancy / L. A. Aaro, J. L. Juergens // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1971. – Т. 109. – № 8. – С. 1128-1133.
12. Akhoundi N. Does Adding the Pulmonary Infarction and Right Ventricle to Left Ventricle Diameter Ratio to the Qanadli Index (A Combined Qanadli Index) More Accurately, Predict Short-Term Mortality in Patients with Pulmonary Embolism? / N. Akhoundi, S. Sedghian, A. Siami [et al.] // The Indian Journal of Radiology & Imaging. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 478-483.
13. Alerhand S. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? / S. Alerhand, T. Sundaram, M. Gottlieb // Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. – 2021. – Т. 40. – № 2. – С. 100852.
14. Ali, N. High prevalence of protein C, protein S, antithrombin deficiency, and Factor V Leiden mutation as a cause of hereditary thrombophilia in patients of venous thromboembolism and cerebrovascular accident / N. Ali, M. Ayyub, S. A. Khan // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2014. – Т. 30. – № 6. – С. 1323-1326.
15. Alkinj B. Saddle vs Nonsaddle Pulmonary Embolism: Clinical Presentation, Hemodynamics, Management, and Outcomes / B. Alkinj, B. S. Pannu, D. R. Apala [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2017. – Т. 92. – Saddle vs Nonsaddle Pulmonary Embolism. – № 10. – С. 1511-1518.
16. Araoz P. A. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism / P. A. Araoz, M. B. Gotway, R. L. Trowbridge [et al.] // Journal of Thoracic Imaging. – 2003. – Т. 18. – № 4. – С. 207-216.
17. Araoz P. A. Pulmonary embolism: prognostic CT findings / P. A. Araoz, M. B. Gotway, J. R. Harrington [et al.] // Radiology. – 2007. – Т. 242. – Pulmonary embolism. – № 3. – С. 889-897.
18. Aribas A. The use of axial diameters and CT obstruction scores for determining echocardiographic right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism / A. Aribas, S. Keskin, H. Akilli [et al.] // Japanese Journal of Radiology. – 2014. – Т. 32. – № 8. – С. 451-460.
19. Athappan G. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis / G. Athappan, P. Sengodan, P. Chacko, S. Gandhi // Vascular

Medicine (London, England). – 2015. – T. 20. – Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit. – № 2. – C. 131-138.

20. Aujesky D. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism / D. Aujesky, D. S. Obrosky, R. A. Stone [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – T. 172. – № 8. – C. 1041-1046.

21. Aujesky D. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial / D. Aujesky, P.-M. Roy, F. Verschuren [et al.] // Lancet (London, England). – 2011. – T. 378. – № 9785. – C. 41-48.

22. Aviram G. Real-time risk stratification of patients with acute pulmonary embolism by grading the reflux of contrast into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiography / G. Aviram, O. Rogowski, Y. Gotler [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – T. 6. – № 9. – C. 1488-1493.

23. Aviram G. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram / G. Aviram, D. Cohen, A. Steinvil [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2012. – T. 109. – № 3. – C. 432-437.

24. Ayöz S. Using RV/LV ratio and cardiac biomarkers to define the risk of mortality from pulmonary embolism / S. Ayöz, S. Erol, M. Kul [et al.] // Tuberkuloz Ve Toraks. – 2021. – T. 69. – № 3. – C. 297-306.

25. Bach A. G. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism / A. G. Bach, B. Nansalmaa, J. Kranz [et al.] // European Journal of Radiology. – 2015. – T. 84. – № 2. – C. 332-337.

26. Bagla S. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism / S. Bagla, J. B. Smirniotopoulos, A. van Breda [et al.] // Journal of vascular and interventional radiology: JVIR. – 2015. – T. 26. – № 7. – C. 1001-1006.

27. Bagot, C. N. Virchow and his triad: a question of attribution / C. N. Bagot, R. Arya // British Journal of Haematology. – 2008. – T. 143. – Virchow and his triad. – № 2. – C. 180-190.

28. Bankier A. A. Severity assessment of acute pulmonary embolism with spiral CT: evaluation of two modified angiographic scores and comparison with clinical data / A. A. Bankier, K. Janata, D. Fleischmann [et al.] // Journal of Thoracic Imaging. – 1997. – T. 12. – Severity assessment of acute pulmonary embolism with spiral CT. – № 2. – C. 150-158.

29. Barco S. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials / S. Barco, E. Vicaut, F. A. Klok [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2018. – T. 51. – Improved identification of

thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients. – № 1. – C. 1701775.

30. Barco S. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database / S. Barco, S. H. Mahmoudpour, L. Valerio [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – T. 8. – Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15. – № 3. – C. 277–287.

31. Barco S. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000–18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database / S. Barco, L. Valerio, W. Ageno [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000–18. – № 1. – P. 33–42.

32. Becattini C. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism / C. Becattini, G. Agnelli, A. Salvi [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2010. – Vol. 125. – № 3. – P. e82–86.

33. 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.] // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. – № 13. – P. 1657–1663.

34. Becattini C. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model / C. Becattini, F. Casazza, C. Forgiione [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – Acute pulmonary embolism. – № 5. – P. 1539–1545.

35. Becattini C. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model / C. Becattini, G. Agnelli, M. Lankeit [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 48. – Acute pulmonary embolism. – № 3. – P. 780–786.

36. Becattini C. Contemporary Management and Clinical Course of Acute Pulmonary Embolism: The COPE Study / C. Becattini, G. Agnelli, A. P. Maggioni [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol. 123. – Contemporary Management and Clinical Course of Acute Pulmonary Embolism. – № 6. – P. 613–626.

37. Becattini, C. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism / C. Becattini, M. C. Vedovati, G. Agnelli // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – № 4. – P. 427–433.

38. Becattini C. Pulmonary embolism – An EFIM guideline critical appraisal and adaptation for practicing clinicians / C. Becattini, V. A. Kokorin, W. Lesniak [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. — 2022. — Vol. 96. — P. 5–12.

39. Bick, R. L. Hypercoagulability and thrombosis / R. L. Bick // Medical Clinics of North America. – 1994. – Vol. 78. – № 3. – P. 635-665.
40. Bryce Y. C. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist / Y. C. Bryce, R. Perez-Johnston, E. B. Bryce [et al.] // Insights into Imaging. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 18.
41. Burgos L. M. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score / L. M. Burgos, C. E. Scatularo, I. M. Cigalini [et al.] // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Vol. 10. – № 3. – P. 250-257.
42. Casazza F. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER) / F. Casazza, C. Becattini, A. Bongarzoni [et al.] // Thrombosis Research. – 2012. – Vol. 130. – № 6. – P. 847-852.
43. Cha S.-I. Clinical relevance of pulmonary infarction in patients with pulmonary embolism / S.-I. Cha, K.-M. Shin, J. Lee [et al.] // Thrombosis Research. – 2012. – Vol. 130. – № 3. – P. e1-e5.
44. Chaosuwannakit N. Importance of computed tomography pulmonary angiography for predict 30-day mortality in acute pulmonary embolism patients / N. Chaosuwannakit, W. Soontrapa, P. Makarawate, K. Sawanyawisuth // European Journal of Radiology Open. – 2021. – Vol. 8. – P. 100340.
45. Chatterjee S. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis / S. Chatterjee, A. Chakraborty, I. Weinberg [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – № 23. – P. 2414-2421.
46. Cho A. Postcontrast Acute Kidney Injury After Computed Tomography Pulmonary Angiography for Acute Pulmonary Embolism / A. Cho, M. J. Kim, J. S. You [et al.] // The Journal of Emergency Medicine. – 2019. – Vol. 57. – № 6. – P. 798-804.
47. Choi K.-J. Prognostic implications of computed tomographic right ventricular dilation in patients with acute pulmonary embolism / K.-J. Choi, S.-I. Cha, K.-M. Shin [et al.] // Thrombosis Research. – 2014. – Vol. 133. – № 2. – P. 182-186.
48. Choi K.-J. Factors determining clot resolution in patients with acute pulmonary embolism / K.-J. Choi, S.-I. Cha, K.-M. Shin [и др.] // Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis. – 2016. – Т. 27. – № 3. – С. 294-300.
49. Chopard R. Renal dysfunction improves risk stratification and may call for a change in the management of intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: results from a

multicenter cohort study with external validation / R. Chopard, D. Jimenez, G. Serzian [et al.] // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25. – P. 57.

50. Collomb D. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT / D. Collomb, P. J. Paramelle, O. Calaque [et al.] // *European Radiology*. – 2003. – Vol. 13. – Severity assessment of acute pulmonary embolism. – № 7. – P. 1508-1514.

51. Coppens M. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis / M. Coppens, J. H. Reijnders, S. Middeldorp [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. – № 9. – P. 1474-1477.

52. Cosmi B. D-Dimers in diagnosis and prevention of venous thrombosis: recent advances and their practical implications / B. Cosmi, C. Legnani, A. Libra, G. Palareti // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 133. – D-Dimers in diagnosis and prevention of venous thrombosis. – № 11. – P. 16604.

53. Dahhan T. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism / T. Dahhan, I. Siddiqui, V. F. Tapson [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 44.

54. Dalen J. E. Pulmonary Embolism: What have We Learned Since Virchow?: Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis / J. E. Dalen // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – Pulmonary Embolism. – № 4. – P. 1440-1456.

55. Daley J. Emergency physician performed tricuspid annular plane systolic excursion in the evaluation of suspected pulmonary embolism / J. Daley, J. Grotberg, J. Pare [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2017. – Vol. 35. – № 1. – P. 106-111.

56. Daniel K. R. Assessment of Cardiac Stress From Massive Pulmonary Embolism With 12-Lead ECG / K. R. Daniel, D. M. Courtney, J. A. Kline // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – № 2. – P. 474-481.

55. Darvall K. A. L. Obesity and Thrombosis / K. A. L. Darvall, R. C. Sam, S. H. Silverman [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 33. – № 2. – P. 223-233.

58. Davenport M. S. Contrast Material–induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material / M. S. Davenport, S. Khalatbari, J. R. Dillman [et al.] // *Radiology*. – 2013. – Vol. 267. – № 1. – P. 94-105.

59. Dellas C. Elevated Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Levels on Admission Predict an Adverse Outcome in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism / C. Dellas, M. Puls, M. Lankeit [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – № 19. – P. 2150-2157.

60. Digby G. C. The Value of Electrocardiographic Abnormalities in the Prognosis of Pulmonary Embolism: A Consensus Paper / G. C. Digby, P. Kukla, Z. Zhan [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology : The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* – 2015. – Vol. 20. – № 3. – P. 207-223.

61. Dunn Kl. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism / Dunn Kl, W. Jp, D. Dm [et al.]. – Text : electronic // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2002. – Vol. 40. – № 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12392839/> (date accessed: 01.03.2025).

62. Ebner M. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism / M. Ebner, C. F. Pagel, C. Sentler [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2021. – Vol. 86. – P. 25-31.

63. Elias A. Risk of Acute Kidney Injury after Intravenous Contrast Media Administration in Patients with Suspected Pulmonary Embolism: A Propensity-Matched Study / A. Elias, D. Aronson // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2021. – Vol. 121. – Risk of Acute Kidney Injury after Intravenous Contrast Media Administration in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. – № 6. – P. 800-807.

64. Elliott C. G. Pulmonary Physiology during Pulmonary Embolism / C. G. Elliott // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – № 4, Supplement. – P. 163S-171S.

65. El-Menyar A. Diagnostic implications of computed tomography pulmonary angiography in patients with pulmonary embolism / A. El-Menyar, S. Nabir, N. Ahmed [и др.] // *Annals of Thoracic Medicine.* – 2016. – T. 11. – № 4. – C. 269-276.

66. El-Morshedy R. M. Prognostic value of echocardiographic indices in risk stratification of intermediate-risk pulmonary embolism / R. M. El-Morshedy, M. M. El-kholy, D. A. Hamad [et al.] // *The Egyptian Journal of Bronchology.* – 2023. – Vol. 17. – № 1. – P. 6.

67. Engelhardt T. C. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism / T. C. Engelhardt, A. J. Taylor, L. A. Simprini, N. Kucher // *Thrombosis Research.* – 2011. – Vol. 128. – № 2. – P. 149-154.

68. Enzweiler C. N. H. Electron beam tomography of interpulmonary saddle embolism: extent and vascular distribution / C. N. H. Enzweiler, T. H. Wiese, A. E. Lembcke [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography.* – 2002. – Vol. 26. – Electron beam tomography of interpulmonary saddle embolism. – № 1. – P. 26-32.

69. Essien E.-O. Pulmonary Embolism : Pulmonary Disease / E.-O. Essien, P. Rali, S. C. Mathai // *Medical Clinics of North America.* – 2019. – Vol. 103. – № 3. – P. 549-564.

70. Everhart D. Retrospective analysis of outcomes following inferior vena cava (IVC) filter placement in a managed care population / D. Everhart, J. Vaccaro, K. Worley [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 44. – № 2. – P. 179-189.

71. Fasullo S. Six-Month Echocardiographic Study in Patients With Submassive Pulmonary Embolism and Right Ventricle Dysfunction: Comparison of Thrombolysis With Heparin / S. Fasullo, S. Scalzo, G. Maringhini [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2011. – Vol. 341. – № 1. – P. 33-39.

72. Fernandes C. J. Pulmonary Embolism and Gas Exchange / C. J. Fernandes, A. P. Luppino Assad, J. L. Alves-Jr [et al.] // *Respiration*. – 2019. – Vol. 98. – № 3. – P. 253-262.

73. Freitas P. Derivation and external validation of the SHIELD score for predicting outcome in normotensive pulmonary embolism / P. Freitas, A. R. Santos, A. M. Ferreira [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 281. – P. 119-124.

74. Ghaye B. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know / B. Ghaye, A. Ghuysen, P.-J. Bruyere [et al.] // *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2006. – Vol. 26. – № 1. – P. 23-39; discussion 39-40.

75. Ghaye B. Severe Pulmonary Embolism: Pulmonary Artery Clot Load Scores and Cardiovascular Parameters as Predictors of Mortality / B. Ghaye, A. Ghuysen, V. Willems [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – Severe Pulmonary Embolism. – № 3. – P. 884-891.

76. Ghuysen A. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism / A. Ghuysen, B. Ghaye, V. Willems [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – № 11. – P. 956-961.

77. Gkana A. Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers / A. Gkana, A. Papadopoulou, M. Mermiri [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis. – № 10. – P. 1604.

78. Gök G. In-hospital and short-term predictors of mortality in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism / G. Gök, M. Karadağ, T. Çinar [et al.] // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. – 2020. – Vol. 12. – № 4. – P. 321-327.

79. Goldhaber S. Z. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion : Originally published as Volume 1, Issue 8844 / S. Z. Goldhaber, P. C. Come, R. T. Lee [et al.] // *The Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism. – № 8844. – P. 507-511.

80. Goldhaber S. Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism / S. Z. Goldhaber // *Annals of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 136. – № 9. – P. 691-700.

81. Goldhaber S. Z. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis / S. Z. Goldhaber, C. G. Elliott // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – Acute pulmonary embolism. – № 22. – P. 2726-2729.
82. Green D. Fixed- vs Adjusted-Dose Heparin in the Prophylaxis of Thromboembolism in Spinal Cord Injury / D. Green, M. Y. Lee, V. Y. Ito [et al.] // *JAMA*. – 1988. – Vol. 260. – № 9. – P. 1255-1258.
83. Green D. Prevention of Thromboembolism after Spinal Cord Injury Using Low-Molecular-Weight Heparin / D. Green, M. Y. Lee, A. C. Lim [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1990. – Vol. 113. – № 8. – P. 571-574.
84. Green E. M. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit / E. M. Green, M. M. Givertz // *Current Heart Failure Reports*. – 2012. – Vol. 9. – № 3. – P. 228-235.
85. Groves A. M. Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT / A. M. Groves, T. Win, S. C. Charman [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2004. – Vol. 59. – № 8. – P. 715-719.
86. Guazzi M. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis / M. Guazzi, F. Bandera, G. Pelissero [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Vol. 305. – № 9. – P. H1373-H1381.
87. Hall C. NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker : The Role of NT-ProBNP for the Prognosis, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Diseases / C. Hall // *Journal of Cardiac Failure*. – 2005. – Vol. 11. – NT-ProBNP. – № 5, Supplement. – P. S81-S83.
88. Hassine M. The impact of right bundle branch block and SIQIII-type patterns in determining risk levels in acute pulmonary embolism / M. Hassine, M. Y. Kallala, A. Jamel [et al.] // *F1000Research*. – 2023. – Vol. 12. – P. 545.
89. He H. Pulmonary infarction: spectrum of findings on multidetector helical CT / H. He, M. W. Stein, B. Zalta, L. B. Haramati // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2006. – Vol. 21. – Pulmonary infarction. – № 1. – P. 1-7.
90. Heit J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management / J. A. Heit // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2006. – Vol. 21. – The epidemiology of venous thromboembolism in the community. – № 1. – P. 23-29.
91. Hellenkamp K. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin / K. Hellenkamp, J. Schwung, H. Rossmann [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 46. – № 6. – P. 1701-1710.

92. Högberg U. Maternal Deaths in Sweden, 1971–1980 / U. Högberg // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 1986. – Vol. 65. – № 2. – P. 161-167.
93. Hulle T. van der. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study / T. van der Hulle, W. Y. Cheung, S. Kooij [и др.] // *Lancet* (London, England). – 2017. – Т. 390. – Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study). – № 10091. – С. 289-297.
94. Ikesaka R. Clinical significance and management of subsegmental pulmonary embolism / R. Ikesaka, M. Carrier // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2015. – Vol. 39. – № 3. – P. 311-314.
95. Janata K. The role of ST-segment elevation in lead aVR in the risk assessment of patients with acute pulmonary embolism / K. Janata, T. Höcht, C. Wenzel [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2012. – Vol. 101. – № 5. – P. 329-337.
96. Janisset L. Cardiac Biomarkers in Patients with Acute Pulmonary Embolism / L. Janisset, M. Castan, G. Poenou [et al.] // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58. – № 4. – P. 541.
97. Ji Q. Clinical symptoms and related risk factors in pulmonary embolism patients and cluster analysis based on these symptoms / Q. Ji, M. Wang, C. Su [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 14887.
98. Jiménez D. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism / D. Jiménez, D. Aujesky, L. Moores [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 170. – № 15. – P. 1383-1389.
99. Jiménez D. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study / D. Jiménez, J. L. Lobo, M. Monreal [и др.] // *Thorax*. – 2014. – Т. 69. – Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism. – № 2. – С. 109-115.
99. Jimenez D. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score / D. Jimenez, J. L. Lobo, C. Fernandez-Golfín [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 115. – № 4. – P. 827-834.
100. Jorens P. G. Nonthrombotic pulmonary embolism / P. G. Jorens, E. V. Marck, A. Snoeckx, P. M. Parizel // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34. – № 2. – P. 452-474.
101. Kamran H. Simultaneous Pulmonary Artery Pressure and Left Ventricle Stroke Volume Assessment Predicts Adverse Events in Patients With Pulmonary Embolism / H. Kamran, E. H. Hariri, J. Iskandar [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. – № 18. – P. e019849.

103. Kang D. K. CT Signs of Right Ventricular Dysfunction: Prognostic Role in Acute Pulmonary Embolism / D. K. Kang, C. Thilo, U. J. Schoepf [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2011. – Vol. 4. – CT Signs of Right Ventricular Dysfunction. – № 8. – P. 841-849.
104. Kaptein F. H. J. Impact of pulmonary infarction in pulmonary embolism on presentation and outcomes / F. H. J. Kaptein, L. J. M. Kroft, L. F. van Dam [et al.] // Thrombosis Research. – 2023. – Vol. 226. – P. 51-55.
105. 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. – № 4. – P. 346-349.
106. Kearon C. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability / C. Kearon, K. de Wit, S. Parpia [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381. – № 22. – P. 2125-2134.
107. Keller K. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany / K. Keller, L. Hobohm, M. Ebner [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 522-529.
108. Khandait H. Acute pulmonary embolism: Diagnosis and management / H. Khandait, P. Harkut, V. Khandait, V. Bang // Indian Heart Journal. – 2023. – T. 75. – Acute pulmonary embolism. – № 5. – C. 335-342.
109. Khosla A. [и др.]. Right heart thrombi (RHT) and clot in transit with concomitant PE management: Approach and considerations / A. Khosla, H. Mojibian, R. Assi [et al.] // Pulmonary Circulation. – 2022. – Vol. 12. – Right heart thrombi (RHT) and clot in transit with concomitant PE management. – № 2. – P. e12080.
110. Kim S. M. Incidence and Outcomes of Contrast-Induced Nephropathy After Computed Tomography in Patients With CKD: A Quality Improvement Report / S. M. Kim, R. Cha, J. P. Lee [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2010. – Vol. 55. – № 6. – P. 1018-1025.
111. Kirienko A. I. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomized open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial, FORPE / A. I. Kirienko, S. G. Leontyev, S. N. Tereschenko [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2025. – Vol. 23. – № 2. – P. 657-667.
112. Kiser T. H. Half-Dose versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism / T. H. Kiser, E. L. Burnham, B. Clark [et al.] // Critical care medicine. – 2018. – Vol. 46. – № 10. – P. 1617-1625.
113. Kline J. A. Prospective Evaluation of Right Ventricular Function and Functional Status 6 Months After Acute Submassive Pulmonary Embolism: Frequency of Persistent or Subsequent

Elevation in Estimated Pulmonary Artery Pressure / J. A. Kline, M. T. Steuerwald, M. R. Marchick [et al.] // CHEST. – 2009. – Vol. 136. – № 5. – P. 1202-1210.

114. Kline J. A. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial / J. A. Kline, K. E. Nordenholz, D. M. Courtney [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2014. – Vol. 12. – Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo. – № 4. – P. 459-468.

115. Klok F. A. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment / F. A. Klok, V. Hösel, A. Clemens [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48. – № 5. – P. 1369-1376.

116. Klok F. A. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study / F. A. Klok, G. Piazza, A. S. P. Sharp [et al.] // American Heart Journal. – 2022. – Vol. 251. – P. 43-53.

117. Konstantinides S. Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, G. Heusel [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347. – № 15. – P. 1143-1150.

118. Konstantinides S. V. Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism / S. Konstantinides, A. Geibel, G. Heusel [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347. – № 15. – P. 1143-1150.

119. Konstantinides S. V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 543-603.

120. Kostrubiec M. Is it possible to use standard electrocardiography for risk assessment of patients with pulmonary embolism? / M. Kostrubiec, A. Hryniewicz, J. Pedowska-Włoszek [et al.] // Kardiologia Polska. – 2009. – Vol. 67. – № 7. – P. 744-750.

121. Kostrubiec M. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism- A Multi-Centre Cohort Study / M. Kostrubiec, M. Pływaczewska, D. Jiménez [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 119. – № 1. – P. 140-148.

122. 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.

123. Kucher N. Massive pulmonary embolism / N. Kucher, E. Rossi, M. De Rosa, S. Z. Goldhaber // *Circulation*. – 2006. – T. 113. – № 4. – C. 577-582.
124. Kucher N. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism / N. Kucher, P. Boekstegers, O. J. Müller [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 4. – P. 479-486.
125. Kukla P. The prognostic value of ST-segment elevation in the lead aVR in patients with acute pulmonary embolism / P. Kukla, R. Długopolski, E. Krupa [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2011. – Vol. 69. – № 7. – P. 649-654.
126. Kukla P. Relation of Atrial Fibrillation and Right-Sided Cardiac Thrombus to Outcomes in Patients With Acute Pulmonary Embolism / P. Kukla, W. F. McIntyre, G. Koracevic [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115. – № 6. – P. 825-830.
127. 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.] // *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. – 2009. – Vol. 20. – Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism. – № 11. – P. 1431-1440.
128. Kuriyama K. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension / K. Kuriyama, G. Gamsu, R. G. Stern [et al.] // *Investigative Radiology*. – 1984. – Vol. 19. – № 1. – P. 16-22.
129. Kurnicka K. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients / K. Kurnicka, B. Lichodziejewska, S. Goliszek [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29. – Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism. – № 9. – P. 907-913.
130. Kurzyna M. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism / M. Kurzyna, A. Torbicki, P. Pruszczyk [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90. – № 5. – P. 507-511.
131. Lahham S. Tricuspid Annular Plane of Systolic Excursion to Prognosticate Acute Pulmonary Symptomatic Embolism (TAPSEPAPSE Study) / S. Lahham, J. C. Fox, M. Thompson [et al.] // *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 695-702.
132. Lang R. M. Tricuspid Annular Plane of Systolic Excursion to Prognosticate Acute Pulmonary Symptomatic Embolism (TAPSEPAPSE Study) / S. Lahham, J. C. Fox, M. Thompson [et al.] // *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 695-702.
133. Lang R. M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the

European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28. – Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults. – № 1. – P. 1-39.e14.

134. Lankeit M. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism / M. Lankeit, D. Friesen, K. Schäfer [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2013. – Vol. 102. – № 1. – P. 73-80.

135. Lee Y.-H. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism / M. Lankeit, D. Friesen, K. Schäfer [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2013. – Vol. 102. – № 1. – P. 73-80.

136. Leidi A. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives / A. Leidi, S. Bex, M. Righini [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. – № 9. – P. 2533.

137. Linkins L. A. Use of different d-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability / L. A. Linkins, S. M. Bates, J. S. Ginsberg, C. Kearon // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2004. – Vol. 2. – № 8. – P. 1256-1260.

138. Lio K. U. [и др.]. Clinical outcomes and factors associated with pulmonary infarction following acute pulmonary embolism: a retrospective observational study at a US academic centre // BMJ Open. 2022. № 12 (12). C. e067579.

139. Liu V. X. Comparison of Early Warning Scoring Systems for Hospitalized Patients With and Without Infection at Risk for In-Hospital Mortality and Transfer to the Intensive Care Unit / V. X. Liu, Y. Lu, K. A. Carey [et al.] // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3. – № 5. – P. e205191.

140. 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. – Clinical Syndromes and Clinical Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. – № 6. – P. 1817-1822.

141. Lobo J. L. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism / J. L. Lobo, A. Holley, V. Tapson [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol. 12. – № 7. – P. 1020-1027.

142. Lyhne M. D. Septal bowing and pulmonary artery diameter on computed tomography pulmonary angiography are associated with short-term outcomes in patients with acute pulmonary embolism // Emergency Radiology. 2019. № 6 (26). C. 623–630.

143. Lyhne M. D. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism – a systematic review / M. D. Lyhne, J. A. Kline, J. E. Nielsen-Kudsk, A. Andersen // *Pulmonary Circulation*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 2045894019899775.
144. Lyhne M. D. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism / M. D. Lyhne, C. Kabrhel, N. Giordano [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 22. – № 3. – P. 285-294.
145. Mahammedi A. Pulmonary Artery Measurements in Pulmonary Hypertension: The Role of Computed Tomography / A. Mahammedi, A. Oshmyansky, P. M. Hassoun [et al.] // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2013. – Vol. 28. – Pulmonary Artery Measurements in Pulmonary Hypertension. – № 2. – P. 96.
146. Mansouri P. Assessment of lytic therapy effect in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism for prevention of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomized, double-blind trial / P. Mansouri, A. M. Rashidi, M. H. Mansouri [et al.] // *Health Science Reports*. – 2024. – Vol. 7. – № 6. – P. e2093.
147. 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.-J. Gan, J. J. M. Zwanenburg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. – № 7. – P. 750-757.
148. Marti C. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / C. Marti, G. John, S. Konstantinides [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. – № 10. – P. 605-614.
149. Martinez Licha C. R. Current Management of Acute Pulmonary Embolism / C. R. Martinez Licha, C. M. McCurdy, S. M. Maldonado, L. S. Lee // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 26. – № 2. – P. 65-71.
150. Mastora I. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data / I. Mastora, M. Remy-Jardin, P. Masson [et al.] // *European Radiology*. – 2003. – Vol. 13. – Severity of acute pulmonary embolism. – № 1. – P. 29-35.
151. McConnell M. V. Regional Right Ventricular Dysfunction Detected by Echocardiography in Acute Pulmonary Embolism / M. V. McConnell, S. D. Solomon, M. E. Rayan [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1996. – Vol. 78. – № 4. – P. 469-473.

152. McDonald R. J. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality / R. J. McDonald, J. S. McDonald, R. E. Carter [et al.] // Radiology. – 2014. – Vol. 273. – № 3. – P. 714-725.
153. Meer R. W. van der. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism / R. W. van der Meer, P. M. T. Pattynama, M. J. L. van Strijen [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 235. – № 3. – P. 798-803.
154. Meinel F. G. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis / F. G. Meinel, J. W. Nance, U. J. Schoepf [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 128. – Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism. – № 7. – P. 747-759.e2.
155. Meyer G. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism / G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – № 15. – P. 1402-1411.
156. Meyer T. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction / T. Meyer, L. Binder, N. Hruska [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – № 5. – P. 1632-1636.
157. Miller G. A. H. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction / T. Meyer, L. Binder, N. Hruska [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – № 5. – P. 1632-1636.
158. Mirambeaux R. Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism / R. Mirambeaux, F. León, B. Bikdeli [et al.] // TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis. – 2019. – Vol. 3. – № 4. – P. e356-e363.
159. Molen A. J. van der. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients / A. J. van der Molen, P. Reimer, I. A. Dekkers [et al.] // European Radiology. – 2018. – Vol. 28. – Post-contrast acute kidney injury. Part 2. – № 7. – P. 2856-2869.
160. Moore A. J. E. Imaging of acute pulmonary embolism: an update / A. J. E. Moore, J. Wachsmann, M. R. Chamrath [et al.] // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2018. – Vol. 8. – Imaging of acute pulmonary embolism. – № 3. – P. 225-243.
161. Morrone D. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture / D. Morrone, V. Morrone // Korean Circulation Journal. – 2018. – Vol. 48. – Acute Pulmonary Embolism. – № 5. – P. 365-381.

162. Muscogiuri E. Multimodality imaging of acute and chronic pulmonary thromboembolic disease / E. Muscogiuri, W. De Wever, D. Gopalan // *Breathe*. – 2024. – Vol. 20. – № 1. – P. 230130.
163. Nakamura S. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis / S. Nakamura, H. Takano, Y. Kubota [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12. – Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism. – № 7. – P. 1086-1095.
164. Nazerian P. Diagnostic Performance of Wells Score Combined With Point-of-care Lung and Venous Ultrasound in Suspected Pulmonary Embolism / P. Nazerian, G. Volpicelli, C. Gigli [и др.] // *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 270-280.
165. Nicolaides A. N. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study / A. N. Nicolaides, V. V. Kakkar, E. S. Field, J. T. G. Renney // *British Journal of Radiology*. – 1971. – Vol. 44. – The origin of deep vein thrombosis. – № 525. – P. 653-663.
166. Nilsson L. T. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study / L. T. Nilsson, T. Andersson, F. Larsen [et al.] // *Pulmonary Circulation*. – 2021. – Vol. 11. – Dyspnea after pulmonary embolism. – № 4. – P. 20458940211046831.
167. Nural M. S. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction / M. S. Nural, M. Elmali, S. Findik [et al.] // *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*. – 2009. – Vol. 50. – № 6. – P. 629-637.
168. Obaid M. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism / M. Obaid, A. El-Menyar, M. Asim, H. Al-Thani // *Vascular Health and Risk Management*. – 2020. – Vol. 16. – P. 75-85.
169. O'Corragain O. Pulmonary artery diameter correlates with echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism / O. O'Corragain, R. Alashram, G. Millio [et al.] // *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society*. – 2023. – Vol. 40. – № 4. – P. 306-311.
170. O'Malley T. J. [и др.]. Outcomes of extracorporeal life support for the treatment of acute massive pulmonary embolism: A systematic review // *Resuscitation*. 2020. (146). С. 132–137.
171. Ortel T. L. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / T. L. Ortel, I. Neumann, W. Ageno [et al.] // *Blood Advances*. – 2020. – Vol. 4. – American Society of

Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism. – № 19. – P. 4693-4738.

172. Paczyńska M. Tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) has superior predictive value compared to right ventricular to left ventricular ratio in normotensive patients with acute pulmonary embolism / M. Paczyńska, P. Sobieraj, Ł. Burzyński [et al.] // Archives of Medical Science : AMS. – 2016. – Vol. 12. – № 5. – P. 1008-1014.

173. Park B. Recent Trends in Clinical Outcomes and Resource Utilization for Pulmonary Embolism in the United States: Findings From the Nationwide Inpatient Sample / B. Park, L. Messina, P. Dargon [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136. – № 4. – P. 983-990.

174. Pastori D. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology / D. Pastori, V. M. Cormaci, S. Marucci [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism. – № 4. – P. 3169.

175. Patel P. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism / P. Patel, P. Patel, M. Bhatt [et al.] // Blood Advances. – 2020. – Vol. 4. – № 18. – P. 4296-4311.

176. Pisters R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey/ Pisters R. [et al.] // Chest. 2010. № 5 (138). C. 1093–1100.

177. 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 Real World Registry) / C. V. Pollack, D. Schreiber, S. Z. Goldhaber [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57. – № 6. – P. 700-706.

178. Pourafkari L. Clinical Significance of ST Elevation in Lead aVR in Acute Pulmonary Embolism / L. Pourafkari, S. Ghaffari, A. Tajlil [et al.] // Annals of Noninvasive Electrocardiology : The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc. – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. e12368.

179. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study / PREPIC Study Group // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – № 3. – P. 416-422.

180. Pruszczyk P. Short term clinical outcome of acute saddle pulmonary embolism / P. Pruszczyk, R. Pachó, M. Ciurzynski [et al.] // Heart. – 2003. – Vol. 89. – № 3. – P. 335-336.

181. Pruszczyk P. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism / P. Pruszczyk, A. Bochowicz, A. Torbicki [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – № 6. – P. 1947-1952.
182. Pruszczyk P. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism / P. Pruszczyk, S. Goliszek, B. Lichodziejewska [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7. – № 6. – P. 553-560.
183. Punukollu G. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism / G. Punukollu, R. M. Gowda, B. C. Vasavada, I. A. Khan // *The American Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 96. – № 3. – P. 450-452.
184. Puurunen M. K. Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Framingham Heart Study / M. K. Puurunen, P. Gona, M. G. Larson [et al.] // *Thrombosis research*. – 2016. – Vol. 145. – P. 27-33.
185. Qaddoura A. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis / A. Qaddoura, G. C. Digby, C. Kabali [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2017. – Vol. 40. – The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism. – № 10. – P. 814-824.
186. Qanadli S. D. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography / S. D. Qanadli, M. El Hajjam, A. Vieillard-Baron [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2001. – Vol. 176. – New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism. – № 6. – P. 1415-1420.
187. Raymakers A. J. N. Diagnostic Strategies Incorporating Computed Tomography Angiography for Pulmonary Embolism: A Systematic Review of Cost-effectiveness Analyses / A. J. N. Raymakers, J. Mayo, C. A. Marra, M. FitzGerald // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2014. – Vol. 29. – № 4. – P. 209.
188. Richmond C. Richmond, C. Syncope in pulmonary embolism: a retrospective cohort study / C. Richmond, H. Jolly, C. Isles // *Postgraduate Medical Journal*. – 2021. – Vol. 97. – Syncope in pulmonary embolism. – № 1154. – P. 789-791.
189. Righini M. Righini, M. Diagnosis of acute pulmonary embolism / M. Righini, H. Robert-Ebadi, G. Le Gal // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol. 15. – № 7. – P. 1251-1261.
190. Righini M. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study / M. Righini, J. Van Es, P. L. Den Exter // *Journal of Vascular Surgery*. – 2014. – Vol. 59. – Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. – № 5. – P. 1469.

191. Rivera-Lebron B. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium / B. Rivera-Lebron, M. McDaniel, K. Ahrar [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2019. – Vol. 25. – Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism. – P. 1076029619853037.
192. Rodríguez C. Adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism in patients hospitalized for COPD exacerbation: results from the SLICE trial / C. Rodríguez, L. Jara-Palomares, E. Tabernero [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2022. – Vol. 20. – P. 10.
193. Rollins D. L. Origin of deep vein thrombi in an ambulatory population / D. L. Rollins, C. M. Semrow, M. L. Friedell [et al.] // *The American Journal of Surgery*. – 1988. – Vol. 156. – № 2. – P. 122-125.
194. Rose P. S. Treatment of Right Heart Thromboemboli / P. S. Rose, N. M. Punjabi, D. B. Pearse // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – № 3. – P. 806-814.
195. Rother R. P. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease / R. P. Rother, L. Bell, P. Hillmen, M. T. Gladwin // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – № 13. – P. 1653-1662.
196. Rotzinger D. C. CT Pulmonary Angiography for Risk Stratification of Patients with Nonmassive Acute Pulmonary Embolism / D. C. Rotzinger, J.-F. Knebel, A.-M. Jouannic [et al.] // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. – 2020. – Vol. 2. – № 4. – P. e190188.
197. Sadeghipour P. Catheter-Directed Thrombolysis vs Anticoagulation in Patients With Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism / P. Sadeghipour, Y. Jenab, J. Moosavi [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2022. – Vol. 7. – № 12. – P. 1189-1197.
198. Schäfer K. Adipokines and thrombosis / K. Schäfer, S. Konstantinides // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. – 2011. – Vol. 38. – № 12. – P. 864-871.
199. Selimoglu Sen H. A Single Imaging Modality in the Diagnosis, Severity, and Prognosis of Pulmonary Embolism / H. Selimoglu Sen, Ö. Abakay, M. G. Cetincakmak [et al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 470295.
200. Senturk A. Prognostic importance of central thrombus in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism / A. Senturk, S. Ozsu, S. Duru [et al.] // *Cardiology Journal*. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. 508-514.
201. Seon H. J. Usefulness of computed tomographic pulmonary angiography in the risk stratification of acute pulmonary thromboembolism. Comparison with cardiac biomarkers / H. J. Seon, K. H. Kim, W. S. Lee [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2011. – Vol. 75. – № 2. – P. 428-436.

202. Sharifi M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial) / M. Sharifi, C. Bay, L. Skrocki [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 111. – № 2. – P. 273-277.
203. Shayganfar A. The assessment of acute pulmonary embolism severity using CT angiography features / A. Shayganfar, S. Hajiahmadi, M. Astaraki, S. Ebrahimian // International Journal of Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 13. – P. 15.
204. Shopp J. D. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis / J. D. Shopp, L. K. Stewart, T. W. Emmett, J. A. Kline // Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 22. – № 10. – P. 1127-1137.
205. Smith S. B. Early Anticoagulation Is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism / S. B. Smith, J. B. Geske, J. M. Maguire [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137. – № 6. – P. 1382-1390.
206. Soffer S. Deep learning for pulmonary embolism detection on computed tomography pulmonary angiogram: a systematic review and meta-analysis / S. Soffer, E. Klang, O. Shimon [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 15814.
207. Solverson K. Rapid prediction of adverse outcomes for acute normotensive pulmonary embolism: derivation of the Calgary Acute Pulmonary Embolism score / K. Solverson, C. Humphreys, Z. Liang [et al.] // ERJ Open Research. – 2021. – Vol. 7. – № 2. – P. 00879-02020.
208. Stein P. D. Venous Thromboembolism According to Age: The Impact of an Aging Population / P. D. Stein, R. D. Hull, F. Kayali [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 164. – Venous Thromboembolism According to Age. – № 20. – P. 2260-2265.
209. Relation of Electrocardiographic Changes in Pulmonary Embolism to Right Ventricular Enlargement / P. D. Stein, F. Matta, M. J. Sabra [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 112. – № 12. – P. 1958-1961.
210. Stevens S. M. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report / S. M. Stevens, S. C. Woller, L. B. Kreuziger [et al.] // Chest. – 2021. – Vol. 160. – Antithrombotic Therapy for VTE Disease. – № 6. – P. e545-e608.
211. Surgit O. Low-dose thrombolytic therapy versus unfractionated heparin in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism / O. Surgit, A. Güner, İ. Türkmen [et al.] // Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery. – 2023. – Vol. 29. – № 6. – P. 677-684.
212. Surov A. A New Index for the Prediction of 30-Day Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: The Pulmonary Embolism Mortality Score (PEMS) / A. Surov, M. Akritidou, A. G. Bach [и др.] // Angiology. – 2021. – T. 72. – A New Index for the Prediction of 30-Day Mortality in Patients With Pulmonary Embolism. – № 8. – C. 787-793.

213. Truong Q. A. Reference Values for Normal Pulmonary Artery Dimensions by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: The Framingham Heart Study / Q. A. Truong, J. M. Massaro, I. S. Rogers [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 147-154.
214. Ucar E. Y. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism / E. Y. Ucar // *The Eurasian Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 51. – № 2. – P. 186.
215. Vaid U. Poor Positive Predictive Value of McConnell's Sign on Transthoracic Echocardiography for the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism / U. Vaid, E. Singer, G. D. Marhefka [et al.] // *Hospital Practice*. – 2013. – Vol. 41. – № 3. – P. 23-27.
216. Vanni S. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure / S. Vanni, G. Polidori, R. Vergara [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 122. – № 3. – P. 257-264.
217. Vanni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study / S. Vanni, G. Viviani, M. Baioni [et al.] // *Annals of Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 61. – Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism. – № 3. – P. 330-338.
218. Vatutin N. T. THE ROLE OF INTERVENTIONAL METHODS IN TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM / N. T. Vatutin, G. G. Taradin, I. V. Kanisheva [et al.] // *The Russian Archives of Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 8. – № 5. – P. 346-360.
219. Vedovati M. C. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome / M. C. Vedovati, C. Becattini, G. Agnelli [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 142. – Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism. – № 6. – P. 1417-1424.
220. Vedovati M. C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis / M. C. Vedovati, F. Germini, G. Agnelli, C. Becattini // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – Vol. 11. – № 12. – P. 2092-2102.
221. Walsh P. N. An Angiographic Severity Index for Pulmonary Embolism / P. N. WALSH, R. H. GREENSPAN, M. SIMON [et al.]. – Text : electronic // *Circulation*. – 1973. – Vol. 47. – № 4s2. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.47.4S2.II-101> (date accessed: 14.05.2025).
222. Waring W. P. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease / W. P. Waring, R. S. Karunas // *Paraplegia*. – 1991. – Vol. 29. – № 1. – P. 8-16.

223. Weekes A. J. Development and validation of a prognostic tool: Pulmonary embolism short-term clinical outcomes risk estimation (PE-SCORE) / A. J. Weekes, J. D. Raper, K. Lupez [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – № 11. – P. e0260036.
224. Weekes A. J. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration / A. J. Weekes, D. N. Fraga, V. Belyshev [et al.] // Critical Care. – 2022. – Vol. 26. – Intermediate-risk pulmonary embolism. – P. 160.
225. Weekes A. J. Electrocardiographic findings associated with early clinical deterioration in acute pulmonary embolism / A. J. Weekes, J. D. Raper, A. M. Thomas [et al.] // Academic Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 29. – № 10. – P. 1185-1196.
226. Weitz J. I. est in Context: D-Dimer / J. I. Weitz, J. C. Fredenburgh, J. W. Eikelboom // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70. – A Test in Context. – № 19. – P. 2411-2420.
227. Wells P. S. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and d-dimer / P. S. Wells, D. R. Anderson, M. Rodger [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2001. – Vol. 135. – № 2. – P. 98-107.
228. Weng C. Low-dose urokinase thrombolytic therapy for patients with acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: A retrospective cohort study / C. Weng, X. Wang, L. Huang [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. e0248603.
229. Wong L. F. Thrombus load and acute right ventricular failure in pulmonary embolism: correlation and demonstration of a “tipping point” on CT pulmonary angiography / L. F. Wong, A. R. Akram, S. McGurk [et al.] // The British Journal of Radiology. – 2012. – Vol. 85. – Thrombus load and acute right ventricular failure in pulmonary embolism. – № 1019. – P. 1471-1476.
230. Wu A. S. CT Pulmonary Angiography: Quantification of Pulmonary Embolus as a Predictor of Patient Outcome—Initial Experience / A. S. Wu, J. A. Pezzullo, J. J. Cronan [et al.] // Radiology. – 2004. – Vol. 230. – CT Pulmonary Angiography. – № 3. – P. 831-835.
231. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review / T. Yamamoto // Journal of Intensive Care. – 2018. – Vol. 6. – Management of patients with high-risk pulmonary embolism. – P. 16.
232. Yeh B. M. Clinical Relevance of Retrograde Inferior Vena Cava or Hepatic Vein Opacification During Contrast-Enhanced CT / B. M. Yeh, P. Kurzman, E. Foster [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2004. – Vol. 183. – № 5. – P. 1227-1232.
233. Yilmaz E. S. Low-dose thrombolysis for submassive pulmonary embolism / E. S. Yilmaz, O. Uzun // Journal of Investigative Medicine. – 2021. – Vol. 69. – № 8. – P. 1439-1446.

234. Yuriditsky E. Low left ventricular outflow tract velocity time integral is associated with poor outcomes in acute pulmonary embolism / E. Yuriditsky, O. J. Mitchell, R. A. Sibley [и др.] // Vascular Medicine (London, England). – 2020. – T. 25. – № 2. – С. 133-140.

235. Ząbczyk M. Elevated Lactate Levels in Acute Pulmonary Embolism Are Associated with Prothrombotic Fibrin Clot Properties: Contribution of NETs Formation / M. Ząbczyk, J. Natowska, A. Janion-Sadowska [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 953.

236. Zimmermann L. Outcome After Thrombolysis in Patients With Intermediate High-Risk Pulmonary Embolism: A Propensity Score Analysis / L. Zimmermann, U. Laufs, S. Petros, K. Lenk // The Journal of Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 62. – Outcome After Thrombolysis in Patients With Intermediate High-Risk Pulmonary Embolism. – № 3. – P. 378-389.

237. Zuin M. Mean arterial pressure predicts 48 h clinical deterioration in intermediate-high risk patients with acute pulmonary embolism / M. Zuin, G. Rigatelli, A. Bongarzone [et al.] // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 80-86.